

Прогностическая роль гуморальных маркеров у больных с дисфункцией левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов

Гракова Е.В.¹, Копьева К.В.¹, Шилов С.Н.², Бобылева Е.Т.², Березикова Е.Н.², Калюжин В.В.³, Тепляков А.Т.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

² Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)
Россия, 630091, Новосибирск, Красный пр., 52

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. В ходе 12-месячного исследования изучить прогностическую роль гуморальных маркеров, ответственных за основные механизмы иницирования кардиотоксического повреждения миокарда (эндотелин-1, растворимый Fas-L, NT-proBNP, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 β , матриксные металлопротеиназы-2 (ММП-2) и -9 (ММП-9), растворимая форма белка ST2 (sST2), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 и тетранектин), в оценке риска прогрессирования дисфункции левого желудочка (ЛЖ), индуцированной приемом антрациклинов.

Материалы и методы. Обследованы 114 женщин в возрасте 48,0 (46,0; 52,0) лет без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, получавших в анамнезе химиотерапевтическое лечение антрациклинами. Уровни биомаркеров в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Трансторакальная эхокардиография была выполнена исходно и через 12 мес наблюдения.

Результаты. Через 12 мес все пациентки были ретроспективно разделены на две группы: 1-ю группу ($n = 54$) составили больные с неблагоприятным течением дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов, 2-ю группу ($n = 60$) – с благоприятным. По данным ROC-анализа, концентрации ММП-2 $\geq 338,8$ пг/мл (чувствительность 57%, специфичность 78%; AUC = 0,629; $p = 0,025$), ММП-9 $\geq 22,18$ пг/мл (чувствительность 89%, специфичность 87%; AUC = 0,886; $p < 0,001$), растворимой формы белка ST2 $\geq 32,4$ нг/мл (чувствительность 64%, специфичность 70,5%; AUC = 0,691; $p = 0,002$) и тетранектина $\leq 15,4$ пг/мл (чувствительность 69%, специфичность 72%; AUC = 0,764; $p < 0,001$) были идентифицированы как предикторы неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ. При сравнении ROC-кривых установлено, что концентрация ММП-9 ($p = 0,002$) была наиболее значимым предиктором.

Заключение. Матриксные ММП-2 и -9, растворимый ST2 и тетранектин могут быть рассмотрены как неинвазивные маркеры для оценки риска прогрессирования дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов. При этом повышенный уровень матриксной ММП-9 является наиболее значимым предиктором прогрессирования дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов.

Ключевые слова: дисфункция левого желудочка, антрациклины, гуморальные маркеры, прогноз

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Фундаментальное научное исследование «Изучение механизмов структурного и функционального ремоделирования миокарда при разных фенотипах хронической сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии» (№ 122020300045-5).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., Бобылева Е.Т., Березикова Е.Н., Калюжин В.В., Тепляков А.Т. Прогностическая роль гуморальных маркеров у больных с дисфункций левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):25–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-25-35>.

Prognostic value of humoral markers in patients with anthracycline-related cardiac dysfunction

Grakova E.V.¹, Kopeva K.V.¹, Shilov S.N.², Berezikova E.N.², Bobyleva E.T.², Kalyuzhin V.V.³, Teplyakov A.T.¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences (RAS)
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

³ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To carry out a 12-month study on the prognostic role of humoral markers responsible for the main mechanisms of initiation of cardiotoxic myocardial damage (endothelin-1, soluble Fas-L, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1 β , matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9, soluble form of the ST2 protein (sST2), a tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and tetranectin) in assessing the risk of progression of anthracycline-related left ventricular dysfunction.

Materials and methods. The study included a total of 114 women aged 48.0 (46.0; 52.0) years without concomitant cardiovascular diseases and risk factors who received chemotherapy with anthracyclines in the past. The levels of serum biomarkers were determined using the enzyme immunoassay. Transthoracic echocardiography was performed at baseline and at 12 months of follow-up.

Results. After 12 months of follow-up, all patients were retrospectively divided into 2 groups: group 1 ($n = 54$) included patients with an unfavorable course of anthracycline-related cardiac dysfunction (ARCD), group 2 ($n = 60$) encompassed patients with a favorable course of the disease. According to the ROC analysis, MMP-2 ≥ 338.8 pg / ml (sensitivity 57%, specificity 78%; AUC = 0.629; $p = 0.025$), MMP-9 ≥ 22.18 pg / ml (sensitivity 89%, specificity 87%; AUC = 0.886; $p < 0.001$), sST2 ≥ 32.4 ng / ml (sensitivity 64%, specificity 70.5%; AUC = 0.691; $p = 0.002$), and tetranectin ≤ 15.4 pg / ml (sensitivity 69%, specificity 72%; AUC = 0.764; $p < 0.001$) were identified as predictors of an adverse course of ARCD. When comparing ROC curves, it was found that the concentration of MMP-9 ($p = 0.002$) was the most significant predictor of the progression of ARCD.

Conclusion. MMP-2 and -9, soluble ST2, and tetranectin can be considered as non-invasive markers for assessing the risk of ARCD progression. At the same time, an increased level of MMP-9 is the most significant predictor of ARCD progression.

Keywords: left ventricular dysfunction, anthracyclines, humoral markers, prognosis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the basic research “Study of the mechanisms of structural and functional myocardial remodeling in different phenotypes in heart failure of ischemic and non-ischemic etiology” No.122020300045-5.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local ethics Committee at the Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (Protocol No. 177 of 30.10.2018).

For citation: Grakova E.V., Kopeva K.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Bobyleva E.T., Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T. Prognostic value of humoral markers in patients with anthracycline-related cardiac dysfunction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):25–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-25-35>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для лечения новообразований наиболее часто используются несколько противораковых препаратов, которые обладают высокой эффективностью, но при этом и потенциально высоким риском развития кардиотоксичности: циклофосфамид, доксорубин, трастузумаб, фторурацил, цисплатин, препараты, ингибирующие иммунную систему (блокирующие цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4, белок запрограммированной клеточной гибели-1 и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели) [1]. При этом антрациклины являются одним из основных компонентов схем для лечения пациенток с раком молочной железы (РМЖ), лейкемией, лимфомой и саркомой, однако сердечная дисфункция, индуцированная приемом данной группы препаратов, остается распространенной клинической проблемой, ставя под угрозу эффективность противораковой терапии [2].

Субклиническое повреждение клеток миокарда антрациклинами может проявляться как бессимптомной левожелудочковой дисфункцией, так и симптоматической сердечной недостаточностью [2]. Установлено, что риск развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ) возрастает с увеличением введенной кумулятивной дозы антрациклинов, возраста пациентов, предшествующей или сопутствующей лучевой терапии, наличием сердечно-сосудистой патологии или факторов риска [3, 4]. Кардиомиоциты считаются основной клеточной мишенью токсического действия антрациклинов на сердце за счет воздействия доксорубина на митохондриальный окислительно-восстановительный цикл, что приводит к их гибели и прогрессирующему развитию сердечной дисфункции [5].

Совсем недавно другие типы клеток, такие как кардиоваскулярные клетки-предшественники, миокардиальные фибробласты и эндотелиальные клетки, были идентифицированы как потенциальные мишени, создавая более сложный и интригующий

сценарий в патогенезе антрациклин-опосредованного миокардиального повреждения [6]. Обсуждается, что механизмы данной патологии реализуются через дисфункцию митохондрий (митохондриальной НАДН-дегидрогеназы), изменение гомеостаза железа, генерацию окислительного стресса с помощью NRF2 и активных форм кислорода оксидом азота, опосредованную ферментами нейрональной NO-синтазы, развитие эндотелиальной дисфункции, стимуляцию апоптоза (индукция белка p53), пироптоза (активация провоспалительных молекул) и различных каспаз, а также через индукцию сигнального пути интерстициального и периваскулярного фиброза с участием матриксных металлопротеиназ и трансформирующего фактора роста- β [1, 6–10]. Однако роль данных факторов в дальнейшем прогрессировании дисфункции ЛЖ пока так и не определена.

Целью исследования являлось комплексное изучение прогностической роли гуморальных маркеров, отражающих основные механизмы инициирования кардиотоксического повреждения миокарда (эндотелин-1, растворимый Fas-L, NT-proBNP, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 β , матриксные металлопротеиназы-2 (ММП-2) и -9 (ММП-9), растворимая форма белка ST2 (sST2), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 и тетранектин), в оценке риска прогрессирования дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов, в течение 12 мес наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Данное исследование являлось проспективным наблюдательным одноцентровым. С декабря 2020 г. по сентябрь 2021 г. последовательно были включены 114 женщин в возрасте 48,0 (46,0; 52,0) лет, соответствующих критериям включения/исключения.

Критерии включения: 1) женщины с РМЖ без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе; 2) полихимиотерапия для лечения рака молочной железы в анамнезе: комбинация доксорубицина и циклофосфида (схема АС) либо комбинация доксорубицина, циклофосфида и доцетаксела (схема ТАС); 3) ремиссия рака; 4) впервые диагностированная дисфункция ЛЖ (симптоматическая или бессимптомная); 5) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: 1) сахарный диабет 1-го и 2-го типа; 2) ишемическая болезнь сердца; 3) артериальная гипертензия; 4) пороки клапанов и кардиомиопатии любой этиологии; 5) сердечная недостаточность с альтернативной причиной проявления; 6) скорость клубочковой фильтрации (СКД–ЕРІ) <50 мл/мин/м²; 7) печеночная недостаточность класса С по Чайлд – Пью; 8) уровень гемоглобина менее 100 г/л; 9) хронический алкоголизм или психические расстройства; 10) перенесенная ранее тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт. ст.); 11) тяжелая форма бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких; 12) патология щитовидной железы; 13) патология репродуктивной системы.

Кумулятивная доза доксорубицина составила 300–360 мг/м², также все пациенты перенесли лучевую терапию. Всем больным проводился тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) для оценки функционального класса (ФК) сердечной недостаточности. Дисфункция ЛЖ была диагностирована в соответствии с Европейскими рекомендациями по кардионкологии (2022 г.) [11]. Согласно критериям, у 36 пациенток была выявлена симптоматическая дисфункция ЛЖ или сердечная недостаточность I–III ФК, а у 78 больных – бессимптомное развитие дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов.

Эхокардиография (Эхо-КГ). Для выполнения двумерной (2D, B-realtime) трансторакальной эхокардиографии использовали ультразвуковой сканер с улучшенной визуализацией PhilipsAffiniti 70. Все исследования выполнены одним высококвалифицированным специалистом исходно и через 12 мес наблюдения. При анализе ЭхоКГ-показателей оценивали линейные размеры сердца (измерения на базальном, среднем и верхушечном уровнях): толщину межжелудочковой перегородки (МЖП); толщину задней стенки (ТЗС), ЛЖ; конечный систолический (КСР) и диастолический размеры (КДР) ЛЖ, рассчитывали по формуле Симпсона фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ).

Биохимический анализ. Забор крови осуществлялся путем венопункции, а образцы сыворотки, полученные после центрифугирования, хранились при температуре –24 °С с одним циклом замораживания-оттаивания. Уровни биомаркеров в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа – NT-proBNP (Biomedica Immunoassays, Австрия), ММП-2 и ММП-9 (eBioscience, США), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (Biomedica Immunoassays, Австрия), sST2 (Presage® ST2 assay, Critical Diagnostics, США), тетранектин (eBioscience, США), эндотелин-1 (BG Medicine, Waltham, США), растворимый Fas-L (Human ELISA Kit, США), интерлейкин-1β (Boster Biological Technology, США) и фактор некроза опухоли альфа (TNFSF1A Immunoassay, Minneapolis, США).

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события и динамическое наблюдение. Неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями являлись госпитализации по поводу прогрессирования симптомов сердечной недостаточности, снижение ФК на 1 и более (по NYHA), бессимптомное снижение фракции выброса на 10 и более абсолютных единиц (%), появление симптомов/признаков сердечной недостаточности. Всем больным после выявления дисфункции ЛЖ и включения в исследование назначалась оптимальная медикаментозная терапия. После проведенной коррекции лечения начинался период наблюдения. Через 12 мес посредством визита в клинику собирались и анализировались данные о наличии неблагоприятных событий и времени их наступления, изменениях медикаментозной терапии за этот срок, клиническом статусе больных, проводилась эхокардиография для оценки бессимптомного снижения ФВ ЛЖ.

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Statistica 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Данные представляли в виде медианы интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали *U*-критерий Манна – Уитни, при сравнении двух зависимых переменных – *W*-критерий Вилкоксона. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для выявления предикторов неблагоприятного течения использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Однофакторный регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95%-й ДИ) использовали для оценки влияния уровней биомаркеров на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно были обследованы 114 женщин в возрасте 48,0 (46,0; 52,0) лет без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, получавших в анамнезе химиотерапевтическое лечение антрациклинами. Через 12 мес наблюдения все пациентки были ретроспективно разделены на две

группы: 1-ю группу ($n = 54$) составили больные с неблагоприятным течением дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинами, 2-ю группу ($n = 51$) – с благоприятным. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов не различались между группами за исключением уровней ММП-2 и ММП-9, sST2 и тетранектина (табл. 1). У больных в группе 1 концентрации ММП-2 были выше на 8% ($p = 0,017$), ММП-9 на 15,7% ($p < 0,001$), sST2 на 26,9% ($p < 0,001$) и тетранектин был ниже на 24,5% ($p < 0,001$).

Таблица 1

Исходная клинико-демографическая характеристика, Me (Q_{25} ; Q_{75})			
Параметр	Группа 1, $n = 54$	Группа 2, $n = 60$	p
Возраст, лет	48 (46; 50)	50 (48; 52)	0,918
КД доксирубина, мг/м ²	360 (300; 360)	360 (300; 360)	0,817
Индекс массы тела, кг/м ²	24,7 (21,8; 25,8)	23,0 (21,1; 25,6)	0,781
Схема полихимиотерапии, n (%):			
– АС;	29 (53,7)	36 (60,0)	0,747
– ТАС	25 (46,3)	24 (40,0)	0,516
Стадия рака молочной железы, n (%):			
– 2А–2В;	34 (62,9)	39 (65,0)	0,712
– 3А–3В	20 (37,1)	21 (35,0)	0,716
Частота сердечных сокращений, уд/мин	75 (68; 83)	72 (69; 81)	0,615
Систолическое АД, мм рт. ст.	115 (112; 124)	115 (110; 120)	0,981
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70 (68; 79)	72 (69; 80)	0,761
Курение, n (%)	7 (12,9)	9 (15,0)	0,153
ХОБЛ, n (%)	4 (7,4)	5 (8,3)	0,614
Менопауза, n (%)	40 (74,1)	43 (71,1)	0,515
СКФ, мл/мин/м ²	89 (78; 96)	88 (76; 98)	0,192
Дистанция ТШХ, м	554 (451; 574)	558 (461; 598)	0,291
Общий холестерол, ммоль/л	5,2 (4,85; 5,7)	5,25 (4,8; 5,7)	0,616
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9; 4,7)	4,3 (3,96; 4,56)	0,761
Гемоглобин, г/л	109,5 (100; 117)	108,5 (101; 117,5)	0,173
NT-proBNP, пг/мл	324,7 (263,05; 378,2)	316,6 (260,1; 377,7)	0,832
ММП-2, нг/мл	376,8 (329,5; 426,7)	348,1 (295,3; 381,7)	0,017
ММП-9, нг/мл	23,6 (21,4; 24,6)	19,9 (19,4; 20,7)	<0,001
ТИМП-1, нг/мл	1191 (998,3; 1651,1)	1087 (912; 1429,1)	0,412
Растворимый ST2, нг/мл	41,2 (32,1; 47,6)	30,1 (27,3; 34,9)	<0,001
Тетранектин, нг/мл	13,9 (12,7; 16,8)	18,4 (16,9; 20,7)	<0,001
Эндотелин-1, нг/мл	6,96 (5,34; 7,61)	6,32 (4,79; 7,03)	0,756
Растворимый Fas-L, нг/мл	117,9 (103; 137,5)	109,1 (99,7; 128,3)	0,376
Интерлейкин-1 β , нг/мл	5,4 (4,7; 6,3)	5,9 (4,9; 6,1)	0,541
Фактор некроза опухоли α , нг/мл	5,3 (4,9; 6,2)	5,6 (4,8; 6,7)	0,172

Примечание. АС-схема – комбинация доксорубина и циклофосфида; ТАС-схема – комбинация доксорубина, циклофосфида и доцетаксела; КД – кумулятивная доза; ММП – матриксная металлопротеиназа; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД–ЕРІ); ТИМП-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

На момент включения в исследование эхокардиографические параметры также были сопоставимы в обеих группах. Однако через 12 мес наблюдения в 1-й группе ФВ ЛЖ статистически значимо ($p < 0,001$) снизилась на 8% с 50 (48; 51) до 46 (39; 49,5)%; КСР увеличился на 3,0% ($p = 0,037$) и КДР

на 4,0% ($p = 0,001$); размер левого предсердия (ЛП) возрос на 3,1% (0,049); дистанция ТШХ уменьшилась ($p = 0,045$) на 5,1%. В группе 2 ФВ ЛЖ увеличилась ($p = 0,005$) на 7,4% с 50 (47; 53) до 54 (51; 55)%; дистанция ТШХ возросла ($p = 0,011$) на 10% (табл. 2).

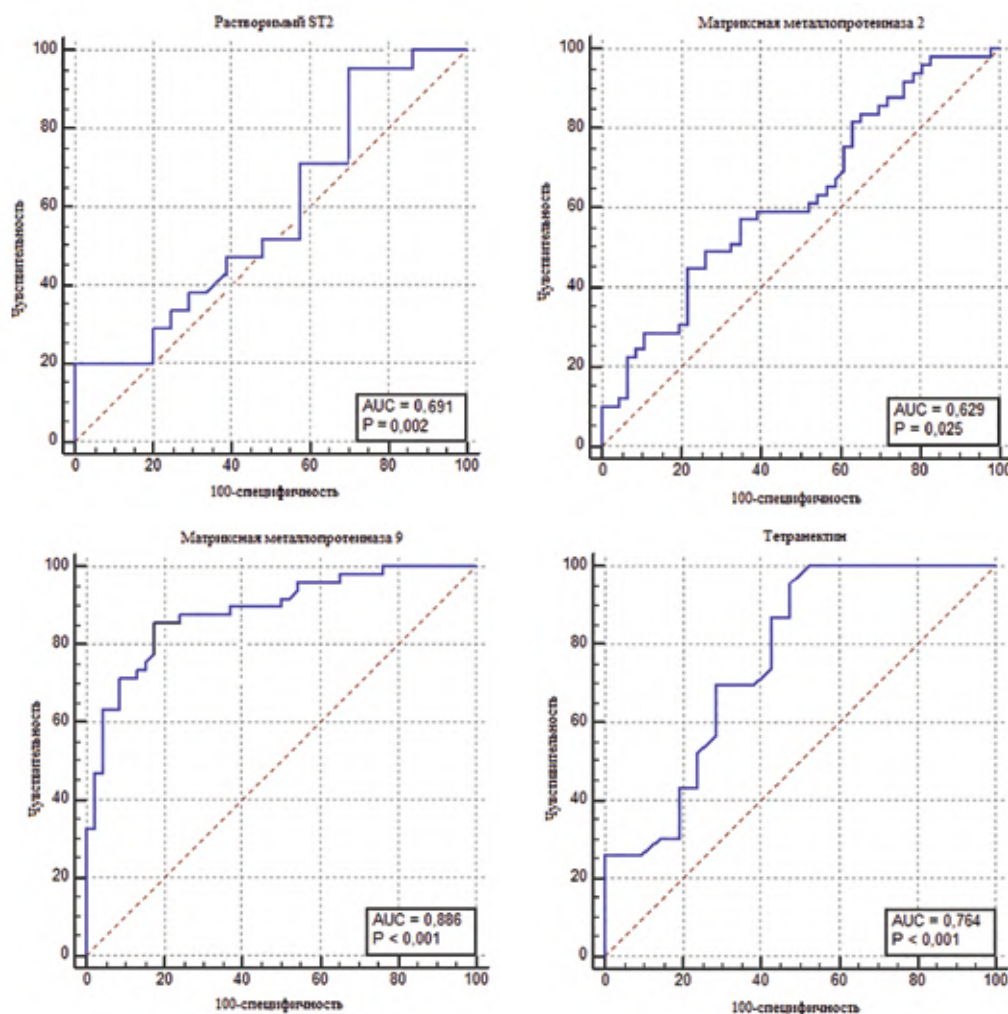
Таблица 2

Параметр	Исходно		<i>p</i>	Через 12 мес		<i>p</i>
	Группа 1, <i>n</i> = 54	Группа 2, <i>n</i> = 60		Через 12 мес		
				Группа 1, <i>n</i> = 54	Группа 2, <i>n</i> = 60	
ФВЛЖ, %	50 (48; 51)	50 (47; 53)	0,699	46 (39; 49,5)	54 (51; 55)	<0,001
ЛП, мм	31 (30; 35)	30 (29; 33,3)	<0,001	32 (31; 37)	31 (29,5; 34)	<0,001
КДР, мм	50 (48; 51,0)	48 (45; 50,5)	0,079	52 (48; 54)	48 (45; 49)	<0,001
КСР, мм	36 (34; 38)	36 (33; 38,5)	0,889	37 (36; 39)	34 (32; 36)	<0,001
МЖП, мм	10,5 (10; 11)	10,5 (10; 11)	0,783	11 (10; 11)	10,5 (10; 11)	0,041
ТЗС, мм	11 (10; 12)	11 (10; 12)	0,076	11 (10; 12)	11 (10; 12)	0,008
ГПД, %	-6,1 (-14,8; -18,3)	-15,9 (-13,6; -17,8)	0,162	-14,5 (-13,1; -17,2)	-15,1 (-13,3; -17,9)	<0,001
ТШХ, м	412 (364; 466)	429 (356; 470)	0,617	391 (332; 412)	476 (400; 517)	<0,001

Примечание. ГПД – глобальная продольная деформация левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка; ТШХ – дистанция теста 6-минутной ходьбы; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

По данным ROC-анализа, концентрации ММП-2 $\geq 338,8$ пг/мл (чувствительность 57%, специфичность 78%; AUC = 0,629; $p = 0,025$), ММП-9 $\geq 22,18$ пг/мл (чувствительность 89%, специфичность 87%; AUC = 0,886; $p < 0,001$), sST2 $\geq 32,4$ нг/мл (чувствительность 64%, специфичность 70,5%; AUC = 0,691; $p = 0,002$) и тетрапектин $\leq 15,4$ нг/мл (чувстви-

тельность 69%, специфичность 72%; AUC = 0,764; $p < 0,001$) были идентифицированы как предикторы неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ в течение 12 мес наблюдения (рис. 1). При сравнении ROC-кривых установлено, что концентрации ММП-9 ($p = 0,002$) были более значимыми предикторами (рис. 2).



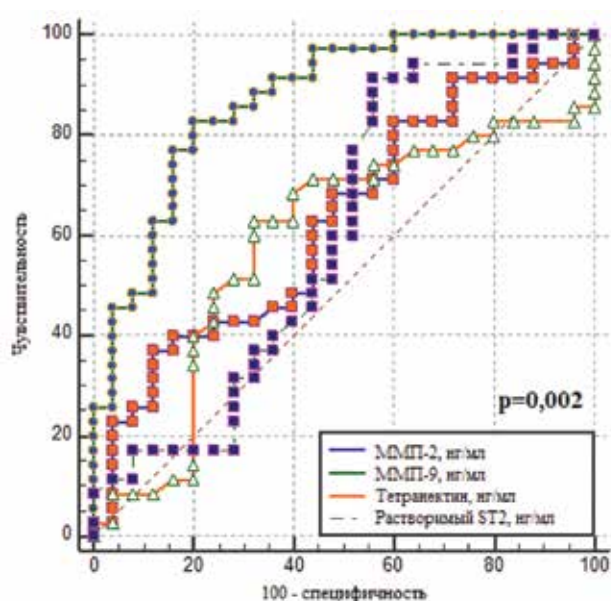


Рис. 2. Сравнение ROC-кривых концентраций гуморальных маркеров в оценке риска прогрессирования дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов

По данным однофакторного регрессионного анализа установлено, что гиперэкспрессия ММП-2 $\geq 38,8$ нг/мл (ОШ 1,92; 95%-й ДИ 1,09–3,93; $p = 0,003$), ММП-9 $\geq 22,18$ нг/мл (ОШ 4,76; 95%-й ДИ 2,98–14,54; $p < 0,0001$), растворимого ST2 $\geq 32,4$ нг/мл (ОШ 2,01; 95%-й ДИ 1,54–4,18; $p = 0,012$), а также снижение экспрессии тетранектина $\leq 15,4$ нг/мл (ОШ 2,98; 95%-й ДИ 1,23–4,97; $p = 0,001$) были связаны с прогрессированием дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов, в течение 12 мес наблюдения (табл. 3).

Таблица 3

Результаты однофакторного регрессионного анализа			
Фактор	ОШ	95%-й ДИ	p
ММП-2 ($<38,8 / \geq 38,8$ нг/мл)	1,92	1,09–3,93	0,003
ММП-9 ($<22,18 / \geq 22,18$ нг/мл)	4,76	2,98–14,54	$<0,0001$
sST2 ($<32,4 / \geq 32,4$ нг/мл)	2,01	1,54–4,18	0,012
Тетранектин ($>15,4 / \leq 15,4$ нг/мл)	2,98	1,23–4,97	0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

Доксорубин, впервые выделенный в начале 1960-х гг., остается одним из наиболее эффективных антрациклиновых антибиотиков с противоопухолевой активностью в отношении РМЖ [2]. Однако его использование имеет дозозависимые сердечно-сосудистые токсические эффекты, которые приводят к изменениям в кардиомиоцитах, сосудах и эндотелии, что потенциально может привести к развитию тяжелой и необратимой дисфункции ЛЖ [2–4, 11].

Одними из пусковых механизмов формирования антрациклинового повреждения миокарда являются образование активных форм кислорода (АФК), развитие эндотелиальной дисфункции и блокирование топоизомеразы 2 β в кардиомиоцитах. Ингибирование топоизомеразы 2 β доксирубицином в кардиомиоцитах приводит к повреждению митохондрий, активации внутреннего p53-опосредованного и внешнего Fas-L путей апоптоза [12].

В отличие от инициации дисфункции ЛЖ, установлено, что пусковыми механизмами для его дальнейшего прогрессирования являются процессы фиброобразования миокарда и тканевой гипоксии, что, скорее всего, провоцируется нарушением функции эндотелия и развитием периваскулярного фиброза, а также запуском апоптоза кардиомиоцитов [13]. Доказано, что миоцитоллиз, очаговый некроз миокарда, очаговый фиброз миокарда и диффузный интерстициальный фиброз в значительной степени связаны с применением антрациклинов [14]. Теперь фиброз миокарда, ранее считавшийся неспецифическим признаком, является основным компонентом ремоделирования сердца, вызванного приемом антрациклинов, даже после применения низких кумулятивных доз [15]. В конечном итоге прямая гибель кардиомиоцитов и последующий фиброз способствуют нарушению сердечной функции и снижению клеточной реакции на гипоксию [16]. В нашем исследовании мы установили, что биомаркеры фиброза, такие как sST2, ММП-2, ММП-9 и тетранектина, были вовлечены в дальнейшее прогрессирование дисфункции ЛЖ.

Матриксные металлопротеиназы присутствуют в нормальном сердце в неактивной форме. Активация ММП у пациентов с сердечной недостаточностью, особенно желатиназ ММП-2 и ММП-9, связана с неблагоприятным ремоделированием и дилатацией ЛЖ [17]. ММП-2 и ММП-9 секретируются сердечными фибробластами, кардиомиоцитами, эндотелиальными и иммунными клетками [18], и их экспрессия может повышаться при окислительном стрессе, эндотелиальной дисфункции и воспалении [19–21]. Доксорубин вызывает значительное увеличение образования АФК и быстрое увеличение экспрессии и активации металлопротеиназ, что объясняет присутствие и активность ММП-2 и ММП-9 при антрациclin-индуцированном повреждении [20]. Матриксная металлопротеиназа-2 и, вероятно, также ММП-9 стимулируются окислительным стрессом как на транскрипционном, так и на посттрансляционном уровнях.

Во-первых, окислительный стресс усиливает транскрипцию ММП-2, включая экспрессию *de novo*

внутриклеточной ММП-2, укороченной с N-конца, посредством альтернативного промотора в первом интроне [22]. Во-вторых, внутриклеточная ММП-2 напрямую активируется пероксинитритом посредством S-глутатиолирования, открывая свой каталитический сайт [23]. ММП-2 наиболее известна не только тем, что протеолизует белки внеклеточного матрикса, но она также активна внутри кардиомиоцитов, где расщепляет саркомерные белки [23, 24].

Изменения экстрацеллюлярного матрикса и выраженная транскрипционная активация некоторых специфических ММП при антрациклин-индуцированном ремоделировании сердца были продемонстрированы на нескольких моделях животных [14, 25]. У крыс эффекты доксирубина были ассоциированы со стимуляцией активности ММП-2 и ММП-9 в плазме и экспрессии ММП-2 в тканях, что было связано со стимуляцией активации АКТ1киназы, ингибированием супероксиддисмутазы, повышением уровня супероксида, индукцией экспрессии iNOS и активацией каспазы-3 [25]. В ишемической модели, индуцированной приемом антрациклинов, хронической кардиомиопатии у кроликов иммуногистохимический анализ выявил повышенную экспрессию ММП-2 как в кардиомиоцитах, так и в фибробластах [14]. Повышение концентрации ММП-2, ММП-7 и ММП-9, а также уровней ТИМП-3 и ТИМП-4 было отмечено в группе детей, получавших высокие дозы антрациклина [26].

В нашем исследовании продемонстрировано, что пациентки с неблагоприятным течением дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов, имели более высокие значения ММП-2 и ММП-9, чем больные с благоприятными исходами. По данным ROC-анализа, концентрации ММП-2 $\geq 338,8$ пг/мл ($AUC = 0,629$; $p = 0,025$) и ММП-9 $\geq 22,18$ пг/мл ($AUC = 0,886$; $p < 0,001$) были идентифицированы как предикторы неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ. При этом установлено, что концентрации ММП-9 ($p = 0,002$) были более значимыми предикторами. Эти данные доказывают, что матриксные металлопротеиназы, несомненно, участвуют в патогенезе антрациклин-опосредованного повреждения миокарда.

Тетранектин – потенциально новый биомаркер сердечной недостаточности – экспрессируется в миокарде и ассоциируется с сердечным фиброзом. Предполагается, что тетранектин играет роль в ремоделировании тканей благодаря его способности стимулировать активацию плазминогена и его экспрессию в развивающихся тканях, таких как кости и мышцы [27]. Он также был обнаружен в эндотелиальных и эпителиальных тканях, особенно

в клетках с высокой запасующей функцией, таких как париетальные клетки и клетки абсорбирующего поверхностного эпителия тонкой кишки, протоков экзокринных желез и псевдомногослойного респираторного эпителия. Также мезенхимальные клетки вызывают положительную реакцию окрашивания на тетранектин, которая наиболее заметна в тучных клетках, но также присутствует в некоторых лимфоцитах, плазматических клетках, макрофагах, гранулоцитах, поперечнополосатых и гладкомышечных клетках и фибробластах [28, 29].

В течение многих лет этот биомаркер оценивали у онкологических больных, и было обнаружено, что он присутствует во внеклеточном матриксе некоторых карцином человека (опухоли молочной железы, толстой кишки и яичников); тогда как низкие уровни тетранектина в плазме были связаны с повышенным риском прогрессирования рака и смертности [30]. В случае рака яичников снижение уровня тетранектина в плазме было более сильным предиктором неблагоприятного прогноза, чем стадия рака [28]. Показано, что концентрации тетранектина в сыворотке крови снижаются не только при раке, но и при несердечных патологических состояниях (сепсис, воспалительные заболевания) [31]. Недавно было установлено, что тетранектин может быть потенциально новым диагностическим биомаркером сердечной недостаточности, который накапливается в миокарде и ассоциируется с сердечным фиброзом. Результаты исследования показали значительную экспрессию тетранектина в миокарде человека и корреляцию со степенью фиброза тканей, возможно, за счет его роли в ремоделировании внеклеточного матрикса [32].

К. McDonald и соавт. впервые выдвинули и доказали гипотезу о том, что снижение уровня циркулирующего тетранектина указывает на его аккумуляцию в миокарде для борьбы с интерстициальным фиброзом миокарда, поэтому, возможно, снижение циркулирующего тетранектина может предрасполагать к развитию сердечной недостаточности [32]. В другом исследовании более высокие уровни тетранектина в плазме были обратно связаны с риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [33]. Y. Chen и соавт. сообщили о более низких уровнях тетранектина в сыворотке у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению со здоровыми субъектами, и была выдвинута гипотеза о том, что повреждение эндотелия, связанное с атеросклерозом, может приводить к накоплению тетранектина в интиме в комплексах атеросклеротических бляшек с липопротеином (а) и (или) фибрином, таким образом, снижая его уровни в сыворотке [34]. Нами было продемонстрировано, что уровень циркулирующего

тетранектина был в большей степени снижен у пациентов с неблагоприятным течением дисфункции ЛЖ, чем у пациентов, имевших благоприятное течение ($p < 0,001$), а его снижение $\leq 15,4$ нг/мл ($AUC = 0,764$; $p < 0,001$) было идентифицировано как предиктор неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ в течение 12 мес наблюдения.

Одним из основных биомаркеров, сигнализирующим о наличии и тяжести неблагоприятного ремоделирования сердца и фиброзировании ткани, которые возникают при инфаркте миокарда, остром коронарном синдроме или прогрессировании хронической сердечной недостаточности, является sST2 [35]. У больных с дисфункцией ЛЖ уровень sST2, вероятнее всего, отражает периартериолярный фиброз, который может возникнуть как следствие эндотелиальной дисфункции. Образование АФК, апоптоз и нарушение функции эндотелия могут способствовать периартериолярному фиброзу и микрососудистому разрежению, приводя к гиперэкспрессии sST2 [36]. По данным ROC-анализа, концентрация sST2 $\geq 32,4$ нг/мл ($AUC = 0,691$; $p = 0,002$) также была идентифицирована как предиктор неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ в течение 12 мес наблюдения.

Наилучшим вариантом прогнозирования развития дисфункции ЛЖ с точки зрения кардиолога является разработка многофакторных панелей (так называемый мультибиомаркерный анализ), которые бы применялись в специально разработанных системных алгоритмах [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что гиперэкспрессия ММП-2 и ММП-9, растворимого ST2 и гипоекспрессия тетранектина могут быть рассмотрены как неинвазивные маркеры для оценки риска прогрессирования дисфункции левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов. При этом уровни ММП-9 являются наиболее значимыми предикторами ($p = 0,002$).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Adhikari A., Asdaq S.M.B., Al Hawaj M.A., Chakraborty M., Thapa G., Bhuyan N.R. et al. Anticancer drug-induced cardiotoxicity: insights and pharmacogenetics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(10):970. DOI: 10.3390/ph14100970.
- Saleh Y., Abdelkarim O., Herzallah K., Abela G.S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev*. 2021;26(5):1159–1173. DOI: 10.1007/s10741-020-09968-2.
- Curigliano G., Cardinale D., Dent S., Criscitiello C., Aseyev O., Lenihan D. et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309–325. DOI: 10.3322/caac.21341.
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail*. 2017;19(1):9–42. DOI: 10.1002/ejhf.654.
- Lakhani H.V., Pillai S.S., Zehra M., Dao B., Tirona M.T., Thompson E. et al. Detecting early onset of anthracyclines-induced cardiotoxicity using a novel panel of biomarkers in West-Virginian population with breast cancer. *Sci. Rep*. 2021;11(1):7954. DOI: 10.1038/s41598-021-87209-8.
- Mitry M.A., Edwards J.G. Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2016;10:17–24. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.11.004.
- Fabiani I., Aimo A., Grigoratos C., Castiglione V., Gentile F., Saccaro L.F. et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):881–890. DOI: 10.1007/s10741-020-10063-9.
- Bansal N., Adams M.J., Ganatra S., Colan S.D., Aggarwal S., Steiner R. et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology*. 2019;5:1–22. DOI: 10.1186/s40959-019-0054-5.
- Songbo M., Lang H., Xinyong C., Bin X., Ping Z., Liang S. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol. Lett*. 2019;307:41–48. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.02.013.
- Aminkeng F., Ross C.J., Rassekh S.R., Hwang S., Rieder M.J., Bhavsar A.P. et al. CPNDS Clinical Practice Recommendations Group. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2016;82(3):683–695. DOI: 10.1111/bcp.13008.
- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J. et al. ESC Scientific Document Group. 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: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Capranico G., Tinelli S., Austin C.A., Fisher M.L., Zunino F. Different patterns of gene expression of topoisomerase 2 isoforms in differentiated tissues during murine development. *Biochim. Biophys. Acta*. 1992;1132(1):43–48. DOI: 10.1016/0167-4781(92)90050-A.
- Grakova E.V., Shilov S.N., Kopeva K.V., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N. et al. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *Int. J. Cardiol*. 2022;350:55–61. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.01.013.
- Adamcová M., Potáčová A., Popelová O. et al. Cardiac remodeling and MMPs on the model of chronic daunorubicin-induced cardiomyopathy in rabbits. *Physiol. Res*. 2010;59(5):831–836. DOI: 10.33549/physiolres.931797.
- Saleh Y., Abdelkarim O., Herzallah K., Abela G.S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, inci-

- dence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1159–1173. DOI: 10.1007/s10741-020-09968-2.
16. Leerink J.M., van de Ruit M., Feijen E.A.M. et al. Extracellular matrix remodeling in animal models of anthracycline-induced cardiomyopathy: a meta-analysis. *J. Mol. Med. (Berlin)*. 2021;99(9):1195–1207. DOI: 10.1007/s00109-021-02098-8.
 17. Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L., Janssens S., Crijns H.J., Moens A.L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2012;52(6):1213–1225. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006.
 18. Vanhoutte D., Heymans S. TIMPs and cardiac remodeling: ‘embracing the MMP-independent-side of the family’. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2010;48(3):445–453. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.09.013.
 19. Schulz R. Intracellular targets of matrix metalloproteinase-2 in cardiac disease: rationale and therapeutic approaches. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007;47:211–242. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105230.
 20. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Cho W.J., Poirier M., Sergi C., Keschrumrus V. et al. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(1):188–200. DOI: 10.1093/cvr/cvaa017.
 21. Fanjul-Fernández M., Folgueras A.R., Cabrera S., López-Otín C. Matrix metalloproteinases: Evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research.* 2010;1803(1):3–19. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2009.07.004.
 22. Alfonso-Jaume M.A., Bergman M.R., Mahimkar R., Cheng S., Jin Z.Q., Karliner J.S. et al. Cardiac ischemia-reperfusion injury induces matrix metalloproteinase-2 expression through the AP-1 components FosB and JunB. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;291(4):H1838–H1846. DOI: 10.1152/ajpheart.00026.2006.
 23. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Moser N., Poirier M., Hughes B.G., Ilarraza R. et al. Doxorubicin induces de novo expression of N-terminal-truncated matrix metalloproteinase-2 in cardiac myocytes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2018;96(12):1238–1245. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0275.
 24. Spinale F.G., Janicki J.S., Zile M.R. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure. *Circ. Res.* 2013;112(1):195–208. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266882.
 25. Ivanová M., Dvořáková I., Okruhlicová L., Tribulová N., Simončíková P., Barteková M. et al. Chronic cardiotoxicity of doxorubicin involves activation of myocardial and circulating matrix metalloproteinases in rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2012;33(4):459–469. DOI: 10.1038/aps.2011.194.
 26. Toro-Salazar O.H., Lee J.H., Zellars K.N., Perreault P.E., Mason K.C., Wang Z. et al. Use of integrated imaging and serum biomarker profiles to identify subclinical dysfunction in pediatric cancer patients treated with anthracyclines. *Cardiooncology.* 2018;4:4. DOI: 10.1186/s40959-018-0030-5.
 27. Wewer U.M., Ibaraki K., Schjørring P., Durkin M.E., Young M.F., Albrechtsen R. A potential role for tetranectin in mineralization during osteogenesis. *J. Cell Biol.* 1994;127(6Pt1):1767–1775. DOI: 10.1083/jcb.127.6.1767.
 28. Nielsen H., Clemmensen I., Kharazmi A. Tetranectin: a novel secretory protein from human monocytes. *Scand. J. Immunol.* 1993;37(1):39–42. DOI: 10.1111/j.1365-3083.1993.tb01662.x.
 29. Christensen L., Clemmensen I. Tetranectin immunoreactivity in normal human tissues. An immunohistochemical study of exocrine epithelia and mesenchyme. *Histochemistry.* 1989;92(1):29–35. DOI: 10.1007/BF00495012.
 30. Ho J.E., Lyass A., Courchesne P., Chen G., Liu C., Yin X. et al. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;13;7(14):e008108. DOI: 10.1161/JAHA.117.008108.
 31. Mogues T., Etzerodt M., Hall C., Engelich G., Graversen J.H., Hartshorn K.L. Tetranectin binds to the kringle 1-4 form of angiostatin and modifies its functional activity. *J. Biomed. Biotechnol.* 2004;2004(2):73–78. DOI: 10.1155/S110724304307096.
 32. McDonald K., Glezeva N., Collier P. Tetranectin, a potential novel diagnostic biomarker of heart failure, is expressed within the myocardium and associates with cardiac fibrosis. *Sci. Rep.* 2020;10(1):7507. DOI: 10.1038/s41598-020-64558-4.
 33. Iba K., Hatakeyama N., Kojima T., Murata M., Matsumura T., Wewer U.M. et al. Impaired cutaneous wound healing in mice lacking tetranectin. *Wound Repair Regen.* 2009;17(1):108–112. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00447.x.
 34. Chen Y., Han H., Yan X., Ding F., Su X., Wang H. et al. Tetranectin as a potential biomarker for stable coronary artery disease. *Sci. Rep.* 2015;5:17632. DOI: 10.1038/srep17632.
 35. Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Ахмедов Ш.Д. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2018;58(10S):33–43. DOI: 10.18087/cardio.2498.
 36. Garbern J.C., Williams J., Kristl A.C., Malick A., Rachmin I., Gaeta B. et al. Dysregulation of IL-33/ST2 signaling and myocardial periarteriolar fibrosis. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019;128:179–186. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.018.
 37. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калужина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э. и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(4):264–280. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.

Вклад авторов

Гракова Е.В. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Копьева К.В. – статистическая обработка данных, про-

верка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Шилов С.Н. – составление базы данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Бобылева Е.Т. – анализ литературы, получение и интерпретация клинических данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Березикова Е.Н. – получение и интерпретация клинических данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Калюжин В.В. – анализ литературы, интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Тепляков А.Т. – координация выполнения исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Информация об авторах

Гракова Елена Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Копьева Кристина Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Шилов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ, г. Новосибирск, newsib54@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7777-6419>

Бобылева Елена Таировна – ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск, lalala777elena@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4223-3457>

Березикова Екатерина Николаевна – д-р мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск, berezikova@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9630-0213>

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, vgelen1970@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

(✉) **Копьева Кристина Васильевна**, Kristin-kop@inbox.ru

Поступила в редакцию 03.03.2023;
одобрена после рецензирования 16.03.2023;
принята к публикации 23.03.2022