

УДК 616-006.6-085.28.065:616.1-02]-055.2
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-44-53>

Фармакогенетика в лечении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у женщин без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

Гракова Е.В.¹, Копьева К.В.¹, Шилов С.Н.², Березикова Е.Н.², Попова А.А.²,
Неупокоева М.Н.², Ратушняк Е.Т.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, г. Томск, ул. Киевская, 111а

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить роль полиморфизмов генов β 1-адренорецептора (*ADRB1*) (Arg389Gly, rs1801253) и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (*I/D*, rs4343) в оценке эффективности терапии β -блокатором (карведилолом) и ингибитором АПФ (эналаприлом) у женщин с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью (АИК) и без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение 12-месячного периода наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены 82 женщины в возрасте 45,0 (42,0; 50,0) лет с АИК и без ССЗ в анамнезе. Эхокардиографию и определение уровня NT-proBNP в сыворотке крови выполняли исходно и через 12 мес после включения в исследование. Оценку полиморфизмов генов *ADRB1* и *ACE* проводили с помощью полимеразной цепной реакции исходно.

Результаты. У носителей генотипа G/G гена *ADRB1* и генотипа G/G гена *ACE* (*I/D*, rs4343) диагностировано значительное увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), уменьшение размеров ЛЖ и левого предсердия (ЛП), а также снижение уровней NT-proBNP. У носителей других генотипов наблюдалось дальнейшее прогрессирование АИК, что проявлялось снижением ФВ ЛЖ и увеличением размеров ЛЖ и ЛП.

Заключение. Оценка полиморфизмов генов *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) и *ACE* (*I/D*, rs4343) может быть рекомендована до начала лечения АИК у женщин без ССЗ в анамнезе, чтобы определить, какие больные будут иметь преимущества от терапии карведилолом и эналаприлом, а также выделить приоритетную группу больных для персонализированной интенсификации и оптимизации лечения с целью уменьшения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: антрациклин-индуцированная кардиотоксичность, сердечная недостаточность, полиморфизмы генов, β -адреноблокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

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.

Для цитирования: Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н., Ратушняк Е.Т., Калюжин В.В., Тепляков А.Т. Фармакогенетика в лечении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у женщин без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):44–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-44-53>.

Pharmacogenetics in treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity in women without prior cardiovascular diseases

Grakova E.V.¹, Kopeva K.V.¹, Shilov S.N.², Berezikova E.N.², Popova A.A.², Neupokoeva M.N.², Ratushnyak E.T.², Kalyuzhin V.V.³, Teplyakov A.T.¹

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

² Novosibirsk State Medical University (NSMU) 1, Pirogova Str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

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

ABSTRACT

Aim. To evaluate the role of polymorphisms in adrenoceptor beta 1 (*ADRB1*) (Arg389Gly, rs1801253) and angiotensin-converting enzyme (*ACE*) (I/D, rs4343) genes in assessing the effectiveness of β -blocker (carvedilol) and ACE inhibitor (enalapril) therapy in women with anthracycline-induced cardiotoxicity (AIC) without prior cardiovascular diseases (CVD) during 12-month follow-up.

Materials and methods. A total of 82 women (average age 45.0 (42.0; 50.0) years) with AIC and without prior CVD were included in the study. Echocardiography was performed and serum levels of NT-proBNP were determined at baseline and at 12 months after the enrollment. Gene polymorphisms in *ADRB1* and *ACE* genes were evaluated by polymerase chain reaction at baseline.

Results. Carriers of the G/G genotype in the *ADRB1* gene and G/G genotype in the *ACE* (I/D, rs4343) gene showed a significant increase in left ventricular ejection fraction (LVEF), a decrease in the size of the left ventricle (LV) and left atrium (LA), and a fall in the NT-proBNP level. Carriers of other genotypes had further progression of AIC which was manifested through a decrease in LVEF and an increase in the size of LV and LA.

Conclusion. Evaluation of gene polymorphisms in *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) and *ACE* (I/D, rs4343) genes may be recommended before treatment initiation for AIC in women without prior CVD to determine who will benefit from carvedilol and enalapril therapy, as well as to identify a priority group of patients for personalized intensification and optimization of treatment for decreasing development of adverse cardiovascular events.

Keywords: anthracycline-induced cardiotoxicity, heart failure, gene polymorphisms, β -blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitor

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

Source of financing. 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 Cardiology Research Institute of Tomsk NRMCC.

For citation: Grakova E.V., Kopeva K.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., Ratushnyak E.T., Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T. Pharmacogenetics in treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity in women without prior cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(4):44–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-44-53>.

ВВЕДЕНИЕ

Антрациклины являются важным компонентом многих схем химиотерапии, однако их применение связано с повышенным риском развития кардиотоксичности и сердечной недостаточности (СН) [1]. Вследствие роста числа выживших после онкопатологии пациентов, увеличивается и частота антрациклин-индуцированной кардиотоксичности (АИК). Однако для данной когорты пациентов не разработана оптимальная первичная профилактическая стратегия [2], а также не существует специфических методов лечения. Субклиническое повреждение клеток миокарда антрациклинами может проявляться как бессимптомной левожелудочковой дисфункцией, так и симптоматической СН, и оба данных состояния потенциально могут инициировать развитие необратимой кардиомиопатии. Однако если ранняя АИК, развившаяся в первые 12 мес, часто обратима, то поздняя включает в себя каскад повреждений, которые приводят к практически необратимым изменениям [3].

Лечение АИК в настоящее время включает стандартную терапию застойной СН с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -блокаторов и петлевых диуретиков [4]. Эналаприл и карведилол являются одними из основных препаратов для лечения АИК, которые эффективны в снижении частоты систолической дисфункции левого желудочка и предотвращении снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при АИК [2, 5, 6], при этом не все пациенты отвечают на терапию данными препаратами. Существуют респондеры, у которых наблюдается увеличение ФВ ЛЖ после начала терапии, и нереспондеры, у которых ФВ ЛЖ не только не увеличивается, а иногда даже снижается, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение [7]. Генетические факторы могут играть важную роль в ответе пациентов на проводимое лечение и потенциально могут помочь идентифицировать подгруппу пациентов с АИК для интенсификации и оптимизации лечения с целью уменьшения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8].

Таким образом, цель исследования – оценка роли полиморфизмов генов $\beta 1$ -адренорецептора (АР) (*ADRB1*) (Arg389Gly, rs1801253) и АПФ (I/D, rs4343) в оценке эффективности терапии β -блокатором (карведилолом) и ингибитором АПФ (эналаприлом) у женщин с АИК и без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение 12-месячного периода наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование являлось проспективным, обсервационным, одноцентровым. Всего с февраля 2019 г. по февраль 2020 г. в исследование включены 82 женщины с развившейся через 12 мес после химиотерапии АИК.

Критерии включения: 1) женщины с раком молочной железы без предшествующих ССЗ, у которых развилась АИК; 2) химиотерапевтическое лечение: комбинация доксорубина и циклофосфида (схема AC) либо комбинация доксорубина, циклофосфида и доцетаксела (схема TAC); 3) уровни NT-proBNP ≥ 125 пг/мл; 4) ремиссия рака молочной железы.

Критерии развития АИК: снижение ФВ ЛЖ ≥ 10 единиц от исходных значений или значения ФВ ЛЖ менее 55% с симптомами СН и уровнями NT-proBNP ≥ 125 пг/мл через 12 мес после завершения химиотерапии.

Критерии исключения: 1) сахарный диабет 1-го и 2-го типа; 2) ишемическая болезнь сердца; 3) гипертония; 4) пороки клапанов и предшествующие кардиомиопатии любой этиологии; 5) сердечная недостаточность с альтернативной причиной проявления (тяжелые заболевания легких, первичная легочная гипертензия в анамнезе, анемия, индекс массы тела > 50 кг/м²); 6) предшествующее лечение любыми сердечно-сосудистыми препаратами, включая ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы; 7) сопутствующая тяжелая почечная, печеночная или полиорганная недостаточность; 8) признаки лекарственной непереносимости; 9) хронический алкоголизм или психические расстройства; 10) патология яичников или гормональный дисбаланс.

Образцы крови получены путем венопункции, а адекватные образцы сыворотки после центрифугирования хранились при температуре -24 °C с одним циклом замораживания/оттаивания. Уровни NT-proBNP в сыворотке определяли с помощью иммуноферментного анализа (Biomedica иммуноанализы, Австрия).

Для определения полиморфизма генов забирался буккальный эпителий. ДНК выделяли из клеток буккального эпителия с помощью фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование гена *ADRB1* (полиморфизм Arg389Gly, rs1801253) и I/D гена *ACE* (I/D, rs4343) проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Для контроля результатов генотипирования использовали тест равновесия Харди – Вайнберга, который проводился с помощью онлайн-программы на сайте Института генетики человека (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Все пациенты получали терапию β -блокатором (карведилолом) и ингибитором АПФ (эналаприлом) для лечения АИК. Дозы препаратов титровали до максимально переносимых. Учитывая тот факт, что в исследование были включены женщины без ССЗ в анамнезе, то средняя доза карведилола составила 50 (25; 50) мг/сут, а эналаприла – 10 (10; 20) мг/сут.

Неблагоприятное течение АИК определяли как появление или ухудшение симптомов/признаков СН, снижение ФВ ЛЖ более чем на 5 единиц или увеличение функционального класса (по NYHA) на 1 единицу и более. Пациенты, которые не соответствовали данным критериям, имели благоприятное течение.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 пакета R версия 2. Данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали критерий Манна – Уитни при сравнении двух независимых групп. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2×2). Отношения шансов (ОШ) для полиморфизмов гена определялись с помощью логистической регрессии. Все значения p являлись двусторонними. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05. Расчетная мощность анализа (power calculation) составила 72,6%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно обследованы 303 женщины в возрасте 45,0 (42,0; 50,0) лет с раком молочной железы и без сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска (ФВЛЖ 67,0 (62; 70)%), получавших химиотерапевтическое лечение. Кумулятивная доза доксорубина составила 300–360 мг/м². Через 12 мес после окончания химиотерапии у 82 пациентов развились симптомы СН (I–III функциональный класс (ФК) по NYHA) и было диагностировано снижение ФВ ЛЖ на 25,2% с 65,5 (61; 70) до 49 (47; 52)%. Данные пациенты были включены в исследование, и для лечения АИК им назначены карведилол и эналаприл в максимально переносимых дозировках.

Все пациентки обследованы через 12 мес терапии и разделены на две группы: первую группу ($n = 31$) составили больные с неблагоприятным течением АИК, вторую ($n = 51$) – с благоприятным. Исходные клиничко-демографические характеристики не различались между группами (табл. 1). Эхокардиографические параметры также были одинаковыми в обеих группах. Однако через 12 мес после начала лечения в первой группе ФВ ЛЖ достоверно ($p < 0,001$) снизилась на 10,0% с 50 (47; 53) до 45 (44; 49)%; конечно-систолический размер (КСР) увеличился на 3,0% ($p = 0,037$) и конечно-диастолический размер (КДР) – на 4,0% ($p = 0,001$), размер левого предсердия (ЛП) возрос на 3,2% (0,001), дистанция теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) уменьшилась ($p = 0,046$) на 5,4%. Во второй группе ФВ ЛЖ достоверно ($p = 0,005$) увеличилась на 6% с 49 (46; 51) до 52 (47; 55)%; уровни NT-proBNP снизились на 22,5% ($p < 0,001$), дистанция ТШХ возросла ($p = 0,011$) на 11,6% (табл. 2).

Наличие генотипа C/G гена *ADRB1* rs1801253 (ОШ = 2,01; $p = 0,004$) и генотипа A/A гена *ACE* rs4343 (ОШ = 4,21; $p = 0,003$) ассоциировалось с дальнейшим снижением ФВ ЛЖ и прогрессированием симптомов СН несмотря на проводимую терапию. Генотип G/G гена *ADRB1* rs1801253 (ОШ = 0,55; $p < 0,001$) и генотип G/G гена *ACE* rs4343 (ОШ = 0,65; $p = 0,001$) были значимо связаны с улучшением симптомов СН и увеличением ФВ ЛЖ на 6%. Таким образом, пациенты с данными генотипами имели пользу от терапии β -блокатором (карведилолом) и ингибитором АПФ (эналаприлом) для лечения АИК (табл. 3).

Не было выявлено различий в эхокардиографических параметрах и уровнях NT-proBNP исходно и через 12 мес наблюдения в зависимости от функционального класса по NYHA. Проанализирована динамика эхокардиографических показателей, уровней NT-proBNP и дистанции ТШХ за период наблюдения в зависимости от полиморфизмов генов *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) и *ACE* (I/D, rs4343) (табл. 4). Женщины с генотипом G/G гена *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) имели абсолютную пользу от терапии карведилолом и эналаприлом. У данных больных ФВ ЛЖ достоверно ($p < 0,001$) увеличилась на 10,7% с 50 (48; 51) до 56 (53; 57)%, КСР снизился на 5,8% ($p < 0,001$) и КДР – на 6,0% ($p < 0,001$), размер ЛП уменьшился на 9,7% ($p < 0,001$), дистанция ТШХ возросла ($p = 0,008$) на 4,7%, а уровни NT-proBNP снизились на 34,8% ($p < 0,001$). У носителей генотипов C/C и C/G наблюдалось дальнейшее прогрессирование СН, что проявлялось снижением ФВ ЛЖ и увеличением размеров ЛЖ и ЛП.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование			
Показатель	Группа 1, n = 31	Группа 2, n = 51	p
Возраст, годы, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	50 (47; 52)	48 (45; 50)	0,066
Индекс массы тела, кг/м ² , $Me (Q_{25}; Q_{75})$	23,7 (21,3; 26,2)	24,3 (21; 26,3)	0,601
ЧСС, уд./мин, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	75 (68; 83)	75 (69; 81)	0,825
Систолическое АД, мм рт. ст., $Me (Q_{25}; Q_{75})$	115 (110; 120)	115 (110; 120)	0,744
Диастолическое АД, мм рт. ст., $Me (Q_{25}; Q_{75})$	70 (70; 80)	75 (70; 80)	0,012
ФК (по NYHA)			
ФК I, n (%)	16 (51,6)	26 (50,9)	0,987
ФК II, n (%)	13 (41,9)	20 (39,1)	0,675
ФК III, n (%)	2 (6,5)	5 (9,8)	0,423
Курение, n (%)	5 (16,1)	8 (15,7)	0,143
ХОБЛ, n (%)	4 (12,9)	7 (13,7)	0,981
Способность к деторождению, n (%)	10 (32,2)	18 (35,3)	0,877
Менопауза, n (%)	21 (67,8)	33 (64,7)	0,191
СКФ, мл/мин/м ² , $Me (Q_{25}; Q_{75})$	89 (78; 96)	88 (76; 98)	0,876
Тест 6-минутной ходьбы, м, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	426 (349; 482)	426 (359; 472)	0,601
Общий холестерин, мг/дл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	93,6 (83,7; 102,6)	94,5 (84,6; 102,6)	0,882
ЛПНП, мг/дл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	43,2 (39,6; 50,4)	43,2 (39,6; 50,5)	0,475
ЛПВП, мг/дл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	41,44 (36,0; 42,2)	39,6 (36,0; 43,2)	0,323
Глюкоза, ммоль/л, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	5,3 (4,2; 6,1)	5,4 (4,1; 6,0)	0,541
Гемоглобин, г/л, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	109,5 (100; 117)	109,5 (99; 117,5)	0,798
NT-proBNP, пмоль/мл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	353,9 (265,4; 412,5)	317 (253; 372,9)	0,163

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI); ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ФК – функциональный класс; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Динамика эхокардиографических параметров, уровня NT-proBNP и дистанции ТШХ в течение периода наблюдения, $Me (Q_{25}; Q_{75})$									
Показатель	До химиотерапии		p	Через 12 мес после химиотерапии (перед назначением терапии)		p	Через 12 мес терапии карведилолом и эналаприлом		p
	Группа 1, n = 31	Группа 2, n = 51		Группа 1, n = 31	Группа 2, n = 51		Группа 1, n = 31	Группа 2, n = 51	
ФВЛЖ, %	67 (63; 70)	65 (60; 69)	0,119	50 (47; 53)	49 (46; 51)	0,117	45 (44; 49) [#]	52 (47; 55) [#]	<0,001
ЛП, мм	28 (26; 31)	28 (25,5; 31)		31 (29; 33)	31 (28; 32)	0,064	32 (30; 34) [#]	29 (27; 30) [#]	<0,001
КДР, мм	41 (39; 44)	42 (40; 44)	0,396	48 (45; 51)	50 (46; 51)	0,252	50 (48; 52) [#]	48 (47; 50)	0,005
КСР, мм	30 (27; 32)	29 (27; 30)	0,336	37 (34; 39)	36 (32; 38)	0,191	38 (37; 39) [#]	35 (32; 37)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	52,7 (45,9; 60,8)	51,1 (45; 61,9)	0,775	353,9 (265,4; 412,5)	317 (253; 372,9)	0,163	314,5 (259,3; 357,8)	245,6 (211,9; 276,8) [#]	<0,001
ТШХ, м	576 (552; 592)	575 (560; 589)	0,924	426 (349; 482)	426 (359; 472)	0,149	403 (341; 436) [#]	482 (375; 476) [#]	0,008

Примечание. Здесь и в табл. 4: КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; [#] статистически значимые различия в сравнении с исходными значениями.

Таблица 3

Частота встречаемости генотипов, n, %, и отношение шансов							
Ген	Генотип	Группа 1, n = 31	Группа 2, n = 51	ОШ	95%-й доверительный интервал	χ^2	p
ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253)	C/C	10 (32,3)	11 (21,6)	0,98	0,87–1,12	1,16	0,282
	C/G	21 (67,7)	18 (35,3)	2,01	1,91–2,27	8,13	0,004
	G/G	0 (0,0)	22 (43,1)	0,55	0,18–1,11	18,27	<0,001
ACE (I/D, rs4343)	A/A	16 (51,5)	10 (19,6)	4,21	2,89–11,54	9,12	0,003
	A/G	14 (45,3)	24 (47,1)	0,98	0,9–1,13	0,04	0,867
	G/G	1 (3,2)	17 (33,3)	0,65	0,38–1,43	10,20	0,001

Таблица 4

Динамика эхокардиографических параметров, уровней NT-proBNP и дистанции ТШХ в течение периода наблюдения в зависимости от генотипов <i>ADRB1</i> (Arg389Gly, rs1801253) и <i>ACE</i> (I/D, rs4343), <i>Me</i> (<i>Q</i> ₂₅ ; <i>Q</i> ₇₅)								
Пока- затель	Через 12 мес после химиотерапии (перед назначением терапии)			<i>p</i>	Через 12 мес терапии карведилолом и эналаприлом			<i>p</i>
	<i>ADRB1</i> (Arg389Gly, rs1801253)				<i>ADRB1</i> (Arg389Gly, rs1801253)			
	C/C, <i>n</i> = 21	C/G, <i>n</i> = 39	G/G, <i>n</i> = 22		C/C, <i>n</i> = 21	C/G, <i>n</i> = 39	G/G, <i>n</i> = 22	
ФВЛЖ, %	49 (47; 51)	49 (46; 53)	50 (48; 51)	0,859	48 (45; 49) [#]	46 (44; 49) [#]	56 (53; 57) [#]	<0,001
ЛП, мм	30 (29; 33)	31 (28; 33)	31 (29; 32)	0,431	31 (30; 33) [#]	31 (29; 33)	28 (27; 30) [#]	<0,001
КДР, мм	49 (45; 50)	48 (46; 52)	50 (48; 51)	0,377	49 (48; 51) [#]	48 (46; 52) [#]	47 (46; 48) [#]	<0,001
КСР, мм	35 (33; 38)	37 (33; 39)	34 (32; 37)	0,335	37 (35; 38) [#]	37 (36; 39) [#]	32 (31; 34) [#]	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	324,8 (285,7; 394,7)	318,9 (259,7; 381,8)	327,5 (260,1; 387,5)	0,976	311,7 (248,9; 350,9)	276,8 (242,8; 337,8) [#]	213,55 (195,3; 256,7) [#]	<0,001
ТШХ, м	426 (359; 445)	433 (348; 488)	423 (364; 467)	0,667	403 (350; 418) [#]	430 (345; 476)	444 (402; 476) [#]	0,038
<i>ACE</i> (I/D, rs4343)				<i>p</i>	<i>ACE</i> (I/D, rs4343)			<i>p</i>
A/A, <i>n</i> = 26		A/G, <i>n</i> = 38	G/G, <i>n</i> = 18		A/A, <i>n</i> = 26	A/G, <i>n</i> = 38	G/G, <i>n</i> = 18	
ФВЛЖ, %	52 (47; 53)	48,5 (46; 51)	50,5 (47; 51)		0,052	48 (45; 50) [#]	47 (45; 51)	
ЛП, мм	29 (27; 32)	31 (29; 33)	30 (29; 32)	0,125	32 (29; 33) [#]	32 (29; 33)	29 (27; 30) [#]	0,031
КДР, мм	49,5 (45; 50)	48 (46; 50)	50 (49; 52)	0,192	50 (48; 52) [#]	48 (47; 50)	48,5 (47; 50) [#]	0,116
КСР, мм	35,5 (33; 37)	36 (33; 39)	38 (34; 40)	0,237	37 (35; 38) [#]	36 (33; 38)	36 (32; 37) [#]	0,341
NT-proBNP, пг/мл	359,5 (265,4; 421,5)	321,1 (259,7; 387,5)	314,1 (279,6; 372,9)	0,678	287,6 (245,6; 350,9)	258 (214,7; 314,5) [#]	249,9 (195,3; 267,8) [#]	0,035
ТШХ, м	397 (335; 450)	433,5 (358; 482)	426 (378; 473)	0,252	397 (335; 432)	413,5 (376; 474)	449 (421; 487)	0,015

Женщины с генотипом G/G гена *ACE* (I/D, rs4343) также имели пользу от терапии карведилолом и эналаприлом. У данных пациентов ФВ ЛЖ достоверно ($p = 0,002$) увеличилась на 7% с 50,5 (47; 51) до 54 (50; 57)%, КСР уменьшился на 5,3% ($p = 0,007$), КДР – на 3,0% ($p = 0,038$), размер ЛП – на 3,3% ($p = 0,012$), а концентрации NT-proBNP снизились на 20,4% ($p = 0,007$). У носителей генотипа A/A отмечалось дальнейшее прогрессирование сердечной недостаточности, что проявлялось снижением ФВ ЛЖ и увеличением размеров ЛЖ, но имелась тенденция к снижению уровня NT-proBNP на 20% ($p = 0,052$). Эхокардиографические показатели у носителей A/G генотипа АПФ (I/D, rs4343) не изменились, но уровни NT-proBNP достоверно снизились на 19,6% ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие АИК в значительной степени обусловлено образованием свободных радикалов при воздействии доксорубина на митохондриальный окислительно-восстановительный цикл в кардиомиоцитах, что в конечном итоге приводит к дисфункции ЛЖ и, в наиболее тяжелых случаях, к необратимой застойной сердечной недостаточности [4]. Клинические последствия в данной области становятся более важными с увеличением использования кардиотоксичных препаратов [9] и ростом числа выживших после онкопатологии, что в результате приводит к увеличе-

нию случаев кардиотоксичности, вызванной антрациклинами [3]. Однако оптимальная стратегия профилактики и лечения АИК остается малоизученной. В настоящее время исследуются различные группы препаратов для лечения и профилактики АИК. Ингибиторы АПФ и β -блокаторы замедляют прогрессирование дисфункции ЛЖ при СН, но их эффективность в лечении АИК остается спорным вопросом.

Окислительный стресс как основной механизм развития и прогрессирования АИК может также способствовать снижению сократительной функции ЛЖ, развитию ремоделированию сердца, жизнеугрожающим аритмиям и внезапной сердечной смерти. Известно, что определенные группы препаратов обладают антиоксидантным действием, в том числе некоторые ингибиторы АПФ и β -блокаторы. Карведилол относится к неселективным β -адреноблокаторам с антиоксидантными свойствами [10]. Полученные в ряде исследований результаты указывают на то, что карведилол оказывает протективное действие при первичной профилактике АИК [2] и даже в низких дозах может ингибировать ее развитие [11]. Однако в исследовании CECCY (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy Induced Cardiotoxicity), где было рандомизировано 200 пациентов с раком молочной железы, которым планировалась терапия антрациклинами (доксорубин 240 мг/м²), для получения терапии карведилолом или плацебо в качестве первичной профилактики, не было выявлено различий (когор-

та карведилола = 14,5% по сравнению с плацебо = 13,5%; $p = 1,0$) по частоте развития АИК [12].

М. Guglin и соавт. провели исследование с включением 468 женщин с HER2+ раком молочной железы, принимавших трастузумаб. Пациенты были рандомизированы для получения лечения лизиноприлом, карведилолом или плацебо. По результатам анализа также не выявлено существенной разницы (32% в группе плацебо, 29% в группе карведилола и 30% в группе лизиноприла) по наступлению первичной конечной точки – развитию АИК [13].

Еще одна группа препаратов с антиоксидантным действием, рассматриваемая для лечения и профилактики АИК, – это ингибиторы АПФ, такие как эналаприл. Установлено, что у пациентов с высоким риском развития АИК, по данным повышенных уровней тропонина I, раннее лечение эналаприлом предотвращало развитие и прогрессирование поздней кардиотоксичности [14]. В другом исследовании с использованием эналаприла и кандесартана по сравнению с плацебо установлено, что эналаприл приводил к снижению конечно-систолического напряжения стенки ЛЖ, хотя не улучшал максимальный сердечный индекс по данным эхокардиографии с физической нагрузкой [15].

D. Cardinale и соавт. показали, что пациенты, рандомизированные для получения эналаприла с целью первичной профилактики, имели меньшую частоту сердечных событий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) [14]. В рандомизированном исследовании OVERCOME (Prevention of Left Ventricular Dysfunction with Enalapril and Carvedilol in Patients Submitted to Intensive Chemotherapy for the Treatment of Malignant Hemopathies) показано, что комбинированная терапия карведилолом с эналаприлом предотвращала снижение ФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой через 6 мес наблюдения ($p = 0,035$), однако различий по частоте наступления серьезных нежелательных явлений между группами не выявлено [16].

Таким образом, эналаприл и карведилол – одни из основных препаратов для лечения АИК, которые являются эффективными в снижении частоты развития систолической дисфункции ЛЖ и предотвращении снижения ФВ ЛЖ у больных с АИК [2, 5], однако не все пациенты отвечают на терапию данными группами препаратов. Существуют респондеры, у которых наблюдается увеличение ФВ ЛЖ после начала терапии, и нереспондеры, у которых ФВ ЛЖ не только не увеличивается, а иногда даже снижается, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение [6]. Существует несколько причин, по которым пациенты могут не реагировать на лечение. Во-пер-

вых, это может зависеть от необратимости повреждения при АИК. Ранняя токсичность 1-го типа часто обратима, поздняя токсичность 2-го типа включает в себя каскад повреждений, которые приводят к практически необратимым изменениям [3]. Так как большинство исследований включают пациентов с ранней АИК, то до сих пор не установлена польза от карведилола и эналаприла для пациентов со 2-м типом АИК [12–14, 16]. Во-вторых, генетические факторы могут играть важную роль в ответе пациентов на проводимое лечение и потенциально могут помочь идентифицировать подгруппу пациентов с АИК для интенсификации и оптимизации лечения с целью уменьшения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [7, 17].

В данном исследовании оценено влияние генетических факторов (полиморфизмы гена *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) и гена *ACE* (I/D, rs4343) на эффективность терапии β -блокатором (карведилолом) и ингибитором АПФ (эналаприлом) у женщин с АИК без ССЗ в течение 12-месячного периода наблюдения. В регуляции сердечно-сосудистой системы β 1-АР играют ключевую роль. Изменения в экспрессии или свойствах β -АР могут иметь фенотипические последствия, влияющие на их сердечно-сосудистую или метаболическую функции, или могут способствовать развитию патологических состояний, таких как артериальная гипертензия, СН, астма или ожирение [18]. Оценка генотипа β 1-АР предсказывала ответную реакцию на лечение β -блокаторами у пациентов с ишемической СН: пациенты, гомозиготные по полиморфизму β 1-АР Arg389, являлись респондерами, в то время как пациенты, гомозиготные по полиморфизму β 1 Gly389-АР, практически не отвечали на терапию данной группой препаратов [6, 19].

L.M. Baudhuin и соавт. показали, что у носителей генотипа G/G необходимо увеличение дозы β -блокаторов для достижения терапевтического эффекта при лечении СН [24]. В другом исследовании не выявлено связи между генотипами полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* и эффективностью терапии карведилолом у 183 пациентов с СН с ишемической или неишемической кардиомиопатиями и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ [21]. Генотип C/C ассоциирован со значительно большим увеличением ФВ ЛЖ на фоне лечения карведилолом у больных с СН неишемической этиологии по сравнению с генотипами C/G или G/G гена *ADRB1* [22]. Эти различия в фармакогенетической эффективности карведилола при оценке полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* в разных исследованиях указывают на необходимость дальнейшего изучения в данном направлении. Перспективна также совместная оценка с полиморфизмами гена *CYP2D6*,

влияющего на фармакокинетические эффекты препарата [23] и, соответственно, на режим дозирования препарата, несмотря на то, что R. Shihmanter и соавт. выявили следующее: изменение генотипа CYP2D6 не связано с изменением дозы карведилола у пациентов с сердечной недостаточностью [24].

В нашем исследовании мы оценили влияние полиморфизмов гена *ADRB1* на фармакодинамические эффекты карведилола. Таким образом, женщины с генотипом G/G гена *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) имели абсолютную пользу от терапии карведилолом и эналаприлом. У этих больных ФВ ЛЖ достоверно ($p < 0,001$) увеличилась на 10,7%; КСР уменьшился на 5,8% ($p < 0,001$) и КДД на 6,0% ($p < 0,001$), а размер ЛП – на 9,7% ($p < 0,001$), расстояние ТШХ возросло ($p = 0,008$) на 4,7%, а уровни NT-proBNP снизились на 34,8% ($p < 0,001$). У носителей генотипов C/C и C/G наблюдалось дальнейшее прогрессирование СН, что проявлялось снижением ФВ ЛЖ и увеличением размеров ЛЖ и ЛП. Однако в нашем исследовании выявлена низкая частота встречаемости генотипа G/G в группе с неблагоприятным течением АИК, что не противоречит литературным данным: генотип G/G редко встречается и в общей популяции вплоть до его полного отсутствия [25]. Поэтому необходимы дальнейшие наблюдения в отношении данного генотипа у больных с АИК.

В общей популяции ген АПФ связан с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и, более того, с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, хотя в некоторых исследованиях не обнаружены такие ассоциации [26]. Полиморфизмы гена АПФ были связаны с ответом на терапию ингибиторами АПФ, но нет единого мнения относительно того, какой аллель обладает более выраженным эффектом. В нашем исследовании впервые установлено, что женщины с генотипом G/G гена АПФ (I/D, rs4343) имели пользу от терапии карведилолом и эналаприлом. У этих больных ФВ ЛЖ достоверно ($p = 0,002$) увеличилась на 7%, КСР уменьшилась на 5,3% ($p = 0,007$) и КДР на 3,0% ($p = 0,038$), размер ЛП – на 3,3% ($p = 0,012$), а концентрации NT-proBNP снизились на 20,4% ($p = 0,007$). У носителей генотипа A/A отмечалось дальнейшее прогрессирование сердечной недостаточности, но имелась тенденция к снижению уровней NT-proBNP на 20% ($p = 0,052$). Эхокардиографические показатели у носителей генотипа A/G гена АПФ (I/D, rs4343) не изменились, но уровни NT-proBNP достоверно снизились на 19,6% ($p < 0,001$), что, вероятно, связано с сопутствующей терапией β-блокатором.

Следует отметить, что наши данные никоим образом не предполагают, что следует отменять тера-

пию β-блокаторами и ингибиторами АПФ только на основании генетического анализа. Однако оценка данных генов может способствовать идентификации подгруппы пациентов с АИК и дисфункцией ЛЖ, которым может помочь персонифицированная интенсификация и оптимизация лечения с целью уменьшения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши данные свидетельствуют о том, что оценка полиморфизма гена *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) и гена *ACE* (I/D, rs4343) может быть рекомендована до начала лечения АИК у женщин без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, чтобы идентифицировать подгруппу пациентов с АИК и дисфункцией ЛЖ, которым может помочь персонифицированная интенсификация и оптимизация лечения с целью уменьшения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Носители генотипа G/G гена *ADRB1* и генотипа G/G гена *ACE* (I/D, rs4343) имели преимущества от терапии карведилолом и эналаприлом.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным ограничением исследования была небольшая выборка пациентов, короткий срок наблюдения и отсутствие «жестких» конечных точек. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить роль *ADRB1* (Arg389Gly, rs1801253) и гена *ACE* (I/D, rs4343) в оценке эффективности терапии β-блокатором карведилолом и ингибитором АПФ эналаприлом у пациенток с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(3):127–136. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-127-136.
2. Kheiri B., Abdalla A., Osman M., Haykal T., Chahine A., Ahmed S. et al. Meta-Analysis of Carvedilol for the Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Am. J. Cardiol.* 2018;122(11):1959–1964. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.08.039.
3. McCune C., McGowan M., Johnston R., McCarthy A., Watson C., Dixon L. The prevalence of late anthracycline induced cardiotoxicity in survivors of childhood malignancy in Northern Ireland. *Heart*. 2019;105:A52. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-ICS.64.
4. Volkova M., Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr. Cardiol. Rev.* 2011;7(4):214–220. DOI: 10.2174/157340311799960645.

5. Janbabai G., Nabati M., Faghihinia M., Azizi S., Borhani S., Yazdani J. Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc. Toxicol.* 2017;17(2):130–139. DOI: 10.1007/s12012-016-9365-z.
6. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomo G. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;19;55(3):213–220. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
7. 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.
8. Elitok A., Oz F., Cizgici A.Y., Kilic L., Ciftci R., Sen F. et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol. J.* 2014;21(5):509–515. DOI: 10.5603/CJ.a2013.0150.
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. *Cardiooncology.* 2019;2;5:18. DOI: 10.1186/s40959-019-0054-5.
10. Book W.M. Carvedilol: a nonselective β blocking agent with antioxidant properties. *Congestive Heart Failure.* 2002;8:173–190. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2002.00718.x.
11. Nabati M., Janbabai G., Baghyari S., Esmaili K., Yazdani J. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017;69(5):279–285. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000470.
12. Avila M.S., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley M.R. et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;22;71(20):2281–2290. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
13. Guglin M., Krischer J., Tamura R., Fink A., Bello-Matricaria L., McCaskill-Stevens W. et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;11;73(22):2859–2868. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.495.
14. Cardinale D., Colombo A., Sandri M., Lamantia G., Colombo N., Civelli M. et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;5;114(23):2474–2481. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.106.635144.
15. Silber J.H., Cnaan A., Clark B.J., Paridon S.M., Chin A.J., Rychik J. et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J. Clin. Oncol.* 2004;1;22(5):820–828. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.022.
16. Bosch X., Rovira M., Sitges M., Domènech A., Ortiz-Pérez J.T., de Caralt T.M. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;11;61(23):2355–2362. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
17. Nazarenko M.S., Markov A.V., Sleptsov A.A. et al. Comparative analysis of gene expression in vascular cells of patients with advanced atherosclerosis. *Biomed. Khim.* 2018;64(5):416–442. DOI: 10.18097/PBMC20186405416.
18. Brodde O.E. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2008;22(2):107–125. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2007.00557.x.
19. Baudhuin L.M., Miller W.L., Train L., Bryant S., Hartman K.A., Phelps M. et al. Relation of ADRB1, CYP2D6, and UGT1A1 polymorphisms with dose of, and response to, carvedilol or metoprolol therapy in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2010;1;106(3):402–408. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.041.
20. Metra M., Covolo L., Pezzali N., Zacà V., Bugatti S., Lombardi C. et al. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010;24(1):49–60. DOI: 10.1007/s10557-010-6220-5.
21. Chen L., Meyers D., Javorsky G., Burstow D. et al. Arg-389Gly-beta1-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. *Pharmacogenet. Genomics.* 2007;17(11):941–949. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282ef7354.
22. Luzum J.A., Sweet K.M., Binkley P.F., Schmidlen T.J., Jarvis J.P., Christman M.F. et al. CYP2D6 genetic variation and beta-blocker maintenance dose in patients with heart failure. *Pharm. Res.* 2017;34(8):1615–1625. DOI: 10.1007/s11095-017-2104-8.
23. Shihmanter R., Nulman I., Goland S., Caspi A., Bar-Haim A., Harary I. et al. Variation in the CYP2D6 genotype is not associated with carvedilol dose changes in patients with heart failure. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2014;39(4):432–438. DOI: 10.1111/jcpt.12154.
24. Katsarou M.S., Karathanasopoulou A., Andrianopoulou A., Desiniotis V., Tzinis E., Dimitrakis E. et al. Beta 1, Beta 2 and Beta 3 adrenergic receptor gene polymorphisms in a south-eastern European population. *Front. Genet.* 2018;28;9:560. DOI: 10.3389/fgene.2018.00560.
25. Uemura K., Nakura J., Kohara K., Miki T. Association of ACE I/D polymorphism with cardiovascular risk factors. *Hum Genet.* 2000; 107(3):239–42. doi: 10.1007/s004390000358.
26. Niu T., Chen X., Xu X. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Drugs.* 2002;62(7):977–993. DOI: 10.2165/00003495-200262070-00001.

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, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ, г. Новосибирск, newsib54@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7777-6419>

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

Попова Анна Александровна – д-р мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск, ann24@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2645-162X>

Неупокоева Мария Николаевна – ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск, maria.neupokoeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3102-8156>

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

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск.

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 11.03.2022;
одобрена после рецензирования 05.07.2022;
принята к публикации 08.09.2022