CC BY 4.0

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-63-67

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АНТРАЦИКЛИНОВ И ТАРГЕТНОЙ АНТИ-HER2/NEU-ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

М.О. Русанов, Л.М. Когония, В.Е. Шикина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Максим Олегович Русанов *max-rusanov@ya.ru*

Неблагоприятные события, влияющие на сердечно-сосудистую систему, являются одной из самых серьезных проблем в общем ведении пациентов с онкологическими заболеваниями, поскольку могут поставить под угрозу успех в лечении злокачественных новообразований. Несмотря на современные методы лечения, некоторые химиотерапевтические препараты, такие как антрациклины, ингибиторы HER2/ErbB2, могут оказывать выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему. Эти токсические эффекты приводят к нарушению ритма сердца, сердечной недостаточности, поражению сосудов и даже смерти. Онкологам и кардиологам важно понимать основные подходы к диагностике и лечению таких осложнений, используемые при возникновении токсичности подобного рода.

Ключевые слова: *кардиотоксичность, антрациклины, кардиоонкология, онкология, сопроводительная терапия, артериальная гипертензия*

Для цитирования: *Русанов М.О., Когония Л.М., Шикина В.Е. Кардиотоксичность антрациклинов и таргетной анти-HER2/neu-терапии при лечении онкологических больных. MD-Onco 2022;2(2):63–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-63-67.*

CARDIOTOXICITY OF ANTHRACYCLINES AND TARGETED ANTI-HER2/NEU THERAPY IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS

M.O. Rusanov, L.M. Kogoniya, V.E. Shikina

M.F. Vladimirsky Moscow Region Scientific Research Clinical Institute; 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Maksim Olegovich Rusanov *max-rusanov@ya.ru*

Adverse events affecting the cardiovascular system are one of the most serious problems in the general management of patients with oncological diseases, since they can jeopardize the success in the treatment of malignant neoplasms. Despite modern methods of treatment, some chemotherapeutic drugs, such as anthracyclines, HER2 /ErbB2 inhibitors can have a pronounced effect on the cardiovascular system. These toxic effects lead to cardiac arrhythmia, heart failure, vascular toxicity and even death. It is important for oncologists and cardiologists to understand the basic diagnostic and treatment strategies that should be used in the event of toxicity of this kind.

Keywords: *cardiotoxicity, anthracyclines, cardioncology, oncology, accompanying therapy, arterial hypertension*

For citation: *Rusanov M.O., Kogoniya L.M., Shikina V.E. Cardiotoxicity of anthracyclines and targeted anti-HER2/neu therapy in treatment of oncological patients. MD-Onco 2022;2(2):63–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-63-67.*

ВВЕДЕНИЕ

Связанная с лечением злокачественных опухолей кардиотоксичность является одним из наиболее опасных и нежелательных побочных эффектов химиотерапии, возникающих примерно у 10 % пациентов [1]. Традиционная химиотерапия и таргетная терапия позволяют добиться значительных успехов в лечении онкологических заболеваний, однако таргетная терапия может вызывать серьезные сердечно-сосудистые осложнения. Такие осложнения часто развиваются неожиданно, а в некоторых случаях могут быть молниеносными и фатальными [2–4].

Кардиотоксичность – термин, описывающий различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией. Сердечно-сосудистые осложнения могут проявиться как во время лечения, так и после его завершения [4]. Специализированную помощь онкологическим больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время оказывают специализированные

CC BY 4.0

кардиоонкологические службы, которые организованы за последние 10 лет [5, 6]. Подобный междисциплинарный подход может не только снизить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, но также улучшить исходы рака за счет сокращения перерывов в противоопухолевом лечении.

В данной статье мы рассмотрим сердечно-сосудистые осложнения, которые изучены при использовании антрациклинов в виде монотерапии и в сочетании с трастузумабом.

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АНТРАЦИКЛИНОВ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Клинические признаки кардиоваскулярной токсичности при противоопухолевом лечении могут быть различными: учащенное или затрудненное дыхание, боль в грудной клетке, цианоз, асцит, отек нижних конечностей, гепатомегалия, хрипы в легких, кашель, пароксизмальная ночная одышка, выбухание яремных вен, плеврит.

Ранняя диагностика до начала противоопухолевого лечения включает:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальный осмотр, измерение артериального давления, клинические анализы: биохимический анализ крови с определением липидного спектра, уровней глюкозы, креатинина с расчетом клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации, калия, натрия, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинкиназы, тропонина I или T (предпочтительно высокочувствительного), натрийуретических пептидов (BNP, NT-proBNP);
- инструментальные методы исследования у пациентов, получающих антрациклины: проведение электрокардиографии и эхокардиографии. При недостаточной информативности эхокардиографии можно использовать радионуклидную вентрикулографию с множественным сканированием или магнитно-резонансную томографию сердца [4].

Антрациклины. Кардиомиопатию, вызванную антрациклинами, впервые описали D.D. Von Hoff и соавт. в 1979 г. при использовании доксорубицина [7].

Риск развития осложнений напрямую зависит от дозы препарата: у 25 % пациентов развивается сердечная недостаточность с клиническими проявлениями при суммарной дозе доксорубицина 550 мг/м^2 и более. Субклинические доказательства токсичности присутствуют у 30 % пациентов даже при кумулятивных дозах от 180 до 240 мг/м^2 [8, 9]. Клинически симптоматическая сердечная недостаточность проявляется у 2–4 % пациентов, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка – у 9–11 %, нарушение ритма сердца – у 12 % и более, а повышение сердечных биомаркеров – у 30–35 % пролеченных пациентов [10]. Несмотря на то что более высокие дозы связаны с повышенным риском, важно понимать, что не существует дозы, при которой риск сердечной токсичности равен нулю [8]. После начала терапии стратегии мониторинга должны быть индивидуализированы для выявления ранних признаков кардиотоксичности. Проведение эхокардиографии обычно рекомендуется с интервалом в 3 мес [11].

Кардиотоксичность определяется снижением фракции выброса на ≥10 % (например, с 55 до 45 %) или ≥5 % при наличии симптомов сердечной недостаточности [12].

Разработаны расширенные стратегии визуализации для выявления ранней дисфункции миокарда с повышенной чувствительностью и специфичностью. Они включают несколько очень чувствительных методов для характеристики деформации миокарда. Снижение глобальной продольной деформации на 10–15 % является наиболее полезным параметром для выявления раннего развития антрациклиновой кардиомиопатии [9, 12].

Сердечные биомаркеры, особенно тропонин (порог чувствительности методики при определении тропонина – 0,1 нг/мл, тропонина I – 0,001 нг/мл (высокочувствительный тропонин)) и мозговой натрийуретический пептид (медиана значения NT-proBNP – 97,2 пг/мл), связаны с развитием дисфункции левого желудочка и симптоматической сердечной недостаточности. И хотя их рутинное использование в качестве скрининговых тестов является многообещающим, не существует единого мнения о значении изолированного повышения уровня биомаркера [9, 12].

Удлинение интервала QT на электрокардиограмме также связано с развитием антрациклиновой желудочковой дисфункции [13].

Основным способом предупреждения развития кардиотоксичности I типа при лечении антрациклинами является ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах, например: доксорубицин <360 мг/м^2, даунорубицин <800 мг/м^2, эпирубицин <720 мг/м^2, идарубицин <150 мг/м^2, митоксантрон <160 мг/м^2 [4]. Для профилактики кардиотоксичности непрерывная инфузия считается более предпочтительной по сравнению с болюсным режимом введения [14].

В ряде работ было показано, что доксорубицина гидрохлорид пегилированный липосомальный снижает циркулирующую концентрацию свободного доксорубицина без снижения эффективности, хотя высокая стоимость препарата ограничивает его применение [15].

Кардиопротекторное действие на фоне химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками оказывает дексразоксан. Механизм его действия связан с ингибированием топоизомеразы IIβ, что предотвращает связывание антрациклина и разрывы двухцепочечной ДНК.

CC BY 4.0

Дексразоксан в миокарде подвергается гидролизу с образованием соединения, молекулы которого связывают ионы металлов (железа, меди) и препятствуют образованию комплекса антрациклин–железо, тем самым предотвращая образование кардиотоксичных свободных радикалов кислорода. Стандартная дозировка дексразоксана в 20 раз превышает дозу антрациклина (до 1000 мг/м^2), применение – за 30 мин до введения последнего. Повышение дозы до 2000 мг используется при наличии факторов риска развития кардиотоксичности (пожилой возраст, высокие дозы антрациклинов, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии). У детей доза дексразоксана должна превышать дозу антрациклинов в 10–15 раз. Дексразоксан не влияет на противоопухолевую активность антрациклиновых антибиотиков. Полагают, что селективность действия дексразоксана связана с различиями его метаболизма в опухолевых клетках и клетках миокарда. Его эффективность была хорошо изучена во многих клинических исследованиях, хотя 2 противоречия ограничивают его широкое применение [9, 16]. Первоначально были получены доказательства того, что использование дексразоксана снизило противоопухолевую эффективность антрациклинов, хотя эти данные не подтвердились в метаанализе. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило его использование только у пациентов с метастатическим раком молочной железы (РМЖ), которые уже получили не менее 300 мг/м^2 доксорубицина [16, 17].

При появлении клинических признаков сердечной недостаточности или визуализации сниженной систолической функции левого желудочка следует проводить лечение в соответствии с установленными рекомендациями для пациентов с неишемической кардиомиопатией. Основой терапии являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, например эналаприл, и бета-адреноблокаторы с диуретиками по мере необходимости [18, 19].

В исследовании PRADA было показано, что лечение кандесартаном во время терапии антрациклинами раннего РМЖ обеспечивает защиту от раннего снижения функции левого желудочка [19]. При наличии возможности следует рассматривать применение более новых препаратов, включая сакубитрил/валсартан, и передовых методов лечения сердечной недостаточности. Поскольку антрациклиновая кардиомиопатия считается необратимой, снижение функции левого желудочка является противопоказанием к продолжению приема антрациклинов, хотя прекращение жизненно важной терапии без возможности альтернативного лечения следует рассматривать только в крайнем случае [9].

Роль статинов в профилактике антрациклиновой кардиомиопатии остается до конца не выясненной, хотя в настоящее время их значение активно изучается.

Влияние физической активности также не было окончательно установлено в клинических исследованиях, хотя модели на животных и данные по другим неишемическим кардиомиопатиям предполагают, что она может быть полезной.

Ингибиторы HER2. Данная группа препаратов используется для лечения РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (рецептора 2 эпидермального фактора роста человека) в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, а также для лечения неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого, распространенной аденокарциномы желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 и метастатического колоректального рака.

Трастузумаб, моноклональное антитело, избирательно взаимодействующее с внеклеточным доменом HER2 и направленное против рецептора HER2, как известно, вызывает обратимую кардиомиопатию. Развивающаяся дисфункция левого желудочка 2-го типа может быть тяжелой и опасной для жизни, хотя часто сохраняется высокая вероятность полного восстановления в течение ближайших месяцев с хорошим отдаленным прогнозом. Терапию трастузумабом часто можно возобновить после восстановления функции желудочков, что является относительно безопасным на фоне кардиопротективной терапии [4].

Кардиотоксичность, в отличие от антрациклиновых препаратов, чаще всего возникает непосредственно на фоне терапии ингибиторами HER2 с отсутствием морфологических изменений в миокарде и не зависит от дозировки. При использовании трастузумаба диагностика перед противоопухолевой терапией не отличается от таковой при использовании антрациклинов. Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и трастузумаба ввиду высокого риска кардиотоксичности [20]. Режим мониторинга при применении трастузумаба сводится к контролю показателя тропонина на исходном уровне и каждые 3 мес вместе с эхокардиографией [4].

Связь индекса массы тела и кардиотоксичности при использовании антрациклинов и трастузумаба. Эпидемиологическая связь между ожирением и сердечной недостаточностью хорошо известна. Поскольку антрациклины остаются ключевым элементом терапии РМЖ в сочетании с таргетными препаратами нового поколения, такими как трастузумаб, они становятся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [21]. Высокий индекс массы тела часто связан с худшим прогнозом при РМЖ [22, 23]. Эпидемиологические исследования показывают, что с ожирением может быть связано увеличение заболеваемости некоторыми видами РМЖ, снижение эффективности

CC BY 4.0

лечения, ухудшение качества жизни, повышение смертности [24, 25].

В метаанализе 2016 г. было показано, что избыточный вес и ожирение являются факторами риска кардиотоксичности при лечении антрациклинами, а также при последовательном применении антрациклинов и трастузумаба [26]. Дизайн данного метаанализа не позволил оценить сопутствующую коморбидность (пожилой возраст, сопутствующую химиотерапию или предшествующую лучевую терапию, курение, гипертонию, сахарный диабет и дислипидемию) как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. То, что избыточный вес и ожирение увеличивают риск кардиотоксичности, также показали модели на животных [27, 28]. S. Kenchaiah и соавт. в двух исследованиях продемонстрировали, что увеличение индекса массы тела на 1 кг/м^2 связано с повышением риска сердечной недостаточности на 11 % [29, 30]. У женщин с ожирением и ранней стадией РМЖ, получавших антрациклины и/или трастузумаб, отмечен более высокий риск снижения фракции выброса левого желудочка [31].

Молекулярные пути, лежащие в основе взаимодействия между ожирением и функцией сердца и приводящие к более высокой вероятности сердечной недостаточности при лечении антрациклинами и трастузумабом, еще предстоит изучить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиоонкология – относительно новая отрасль медицины, которая все чаще становится частью повседневной клинической практики. Профилактика и лечение явлений кардиоваскулярной токсичности должны быть интегрированы в процесс противоопухолевой терапии у каждого пациента. В настоящее время в целом вполне успешно осуществляется профилактика, раннее распознавание и лечение кардиотоксичности, связанной с противоопухолевой терапией, однако остается много нерешенных вопросов и возможностей для новых исследований. Необходимо разрабатывать новые методы профилактики, мониторинга и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, у которых имеется риск развития сердечно-сосудистых патологий. Мы надеемся, что текущие и будущие исследования помогут определить механизмы, приводящие к кардиотоксичности на фоне химиотерапии, и выявить генетические и молекулярные особенности этих механизмов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation 2015;131(22):1981–8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
2. Johnson D.B., Balko J.M., Compton M.L. et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. N Engl J Med 2016;375(18):1749–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214.
3. Moslehi J.J., Salem J.E., Sosman J.A. et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Lancet 2018;391(10124):933. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
4. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли 2021;11(3s2–2):78–98. [Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu. et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumours. 2021;11(3s2–2):78–98. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41.
5. Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T. et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. Eur Heart J 2019;40(22):1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453.
6. Pareek N., Cevallos J., Moliner P. et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom – a five-year experience. Eur J Heart Fail 2018;20(12):1721–31. DOI: 10.1002/ejhf.1292.
7. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979;91(5):710–7. DOI:10.7326/0003-4819-91-5-710.
8. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003;97(11):2869–79. DOI: 10.1002/cncr.11407.
9. Chang H.M., Moudgil R., Scarabelli T. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 1. J Am Coll Cardiol 2017;70(20):2536–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096. [Correction in J Am Coll Cardiol 2018;71(5):587. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.041].
10. McGowan J.V., Chung R., Maulik A. et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. Cardiovasc Drugs Ther 2017;31(1):63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0.
11. Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012;23(Suppl 7):vii155–66. DOI: 10.1093/annonc/mds293.
12. Fallah-Rad N., Walker J.R., Wassef A. et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. J Am Coll Cardiol 2011;57(22):2263–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.063.
13. Markman T.M., Ruble K., Loeb D. et al. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. Pediatr Blood Cancer 2017;64(11): e26556. DOI: 10.1002/pbc.26556.
14. van Dalen E.C., van der Pal H.J., Kremer L.C. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2016;3(3):CD005008. DOI: 10.1002/14651858.CD005008.pub4.
15. Smith D.H., Adams J.R., Johnston S.R. et al. A comparative economic analysis

CC BY 4.0

of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan in ovarian cancer in the USA and the UK. Ann Oncol 2002;13(10):1590–7. DOI: 10.1093/annonc/mdf275.
16. van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub3.
17. Schuchter L.M., Hensley M.L., Meropol N.J., Winer E.P. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2002;20(12):2895–903. DOI: 10.1200/JCO.2002.04.178.
18. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013;128(16):1810–52. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
19. Bosch X., Rovira M., Sitges 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;61(23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
20. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002;20(5):1215–21. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215.
21. Rosa G.M., Gigli L., Tagliasacchi M.I. et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. Eur J Clin Invest 2016;46(3):264–84. DOI: 10.1111/eci.12589.
22. Majed B., Moreau T., Asselain B. et al. Overweight, obesity and breast cancer prognosis: optimal body size indicator cut-points. Breast Cancer Res Treat 2009;115(1):193–203. DOI: 10.1007/s10549-008-0065-7.
23. Majed B., Moreau T., Senouci K. et al. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? Breast Cancer Res Treat 2008;111(2):329–42. DOI: 10.1007/s10549-007-9785-3.
24. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer 2004;4(8):579–91. DOI: 10.1038/nrc1408.
25. Renehan A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008;371(9612):569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
26. Guenancia C., Lefebvre A., Cardinale D. et al. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2016;34(26):3157–65. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4846.
27. Mitra M.S., Donthamsetty S., White B., Mehendale H.M. High fat diet-fed obese rats are highly sensitive to doxorubicin-induced cardiotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol 2008;231(3):413–22. DOI: 10.1016/j.taap.2008.05.006.
28. Guenancia C., Hachet O., Aboutabl M. et al. Overweight in mice, induced by perinatal programming, exacerbates doxorubicin and trastuzumab cardiotoxicity. Cancer Chemother Pharmacol 2016;77(4):777–85. DOI: 10.1007/s00280-016-2995-9.
29. Kenchaiah S., Sesso H.D., Gaziano J.M. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. Circulation 2009;119(1):44–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807289.
30. Kenchaiah S., Chesebro J.H. The epidemiologic association between obesity and heart failure. Am Coll Cardiol Ext Learn 2017;49(8):4–6.
31. Kaboré E.G., Guenancia C., Vaz-Luis I. et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. PLoS Med 2019;16(12):e1002989. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002989.

Вклад авторов
М.О. Русанов, Л.М. Когония, В.Е. Шикина: обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста статьи.
Authors' contributions
M.O. Rusanov, L.M. Kogoniya, V.E. Shikina: review of publications on the topic of the article, writing and editing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.О. Русанов / M.O. Rusanov: https://orcid.org/0000-0002-9101-8606
Л.М. Когония / L.M. Kogoniya: https://orcid.org/0000-0003-3326-4961
В.Е. Шикина / V.E. Shikina: https://orcid.org/0000-0002-6672-4269

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.04.2022. **Принята к публикации:** 11.05.2022.
Article submitted: 04.04.2022. **Accepted for publication:** 11.05.2022.