

УДК 618.1:618.19-006.6-085

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD608183>

Персонализированный подход к амбулаторному ведению у акушера-гинеколога пациенток, принимающих тамоксифен

Е.О. Голубенко¹, М.И. Савельева², В.В. Коренная¹, Н.М. Подзолкова¹¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. У 30 % женщин с люминальным раком молочной железы, получающих тамоксифен в адъювантном режиме, наблюдают рецидив заболевания в течение 15 лет, что свидетельствует о широкой вариабельности клинического ответа на данный препарат. Описано, что как негенетические (возраст, пол, индекс массы тела, продолжительность приема препарата), так и генетические факторы влияют на высокую вариабельность ответа на тамоксифен. Различия в генах, кодирующих ферменты CYP2D6, CYP2C, CYP3A (CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3) и гена ABCB1 (кодирующего C3435T), также могут быть основными факторами предрасположенности к возникновению нежелательных эффектов при приеме тамоксифена, что в свою очередь, приведет к снижению приверженности пациенток к терапии.

Цель исследования — сформировать алгоритм персонализированного подхода к амбулаторному ведению у акушера-гинеколога пациенток, принимающих тамоксифен, во взаимосвязи с носительством полиморфизмов генов, кодирующих ферменты цитохромной системы P450 и белки-транспортеры лекарственных средств.

Материалы и методы. В период 2017–2018 гг. ретроспективно проанализированы амбулаторные карты 230 пациенток с раком молочной железы. Проспективно проведено фармакогенетическое исследование 120 женщин с люминальным раком молочной железы I–III стадий, принимающих тамоксифен, на наличие полиморфизмов генов цитохрома P450 методом полимеразной цепной реакции с оценкой ассоциаций с нежелательными лекарственными реакциями. Через 5 лет 54 пациентки прошли опрос для оценки приверженности и удовлетворенности врачом наблюдением.

Результаты. Доказано увеличение вероятности развития гиперплазии эндометрия на фоне приема тамоксифена с ростом среднего возраста, индекса массы тела, длительности приема тамоксифена, а также у пациенток, находящихся в постменопаузе. Выявлены достоверные ассоциативные связи между носительством полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, ABCB1 и развитием нежелательных лекарственных реакций. Разработаны прогностические модели для определения риска развития таких реакций. Все изучаемые нежелательные лекарственные реакции, ассоциированные с генетическими полиморфизмами, преобладали в группе пациенток, отменивших прием тамоксифена из-за плохой переносимости. Под регулярным наблюдением акушера-гинеколога находились 57,4 % пациенток, причем при повышении приверженности к терапии возрастала регулярность наблюдения у данного специалиста.

Заключение. Разработан план амбулаторного ведения у акушера-гинеколога пациенток, получающих тамоксифен.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; рак молочной железы; тамоксифен; фармакогенетика; цитохром P450.

Как цитировать

Голубенко Е.О., Савельева М.И., Коренная В.В., Подзолкова Н.М. Персонализированный подход к амбулаторному ведению у акушера-гинеколога пациенток, принимающих тамоксифен // Журнал акушерства и женских болезней. 2024. Т. 73. № 1. С. 29–39. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD608183>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD608183>

Personalized approach to outpatient management of patients taking tamoxifen by gynecologists

Ekaterina O. Golubenko¹, Marina I. Savelyeva², Vera V. Korennaya¹, Natalia M. Podzolkova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: 30% of women with luminal breast cancer receiving adjuvant tamoxifen experience disease recurrence within 15 years. This demonstrates the wide variability in clinical response to tamoxifen. Both nongenetic (age, gender, body mass index, duration of drug use) and genetic factors have been described to influence the high variability of response to tamoxifen. Differences in the genes encoding the enzymes CYP2D6, CYP2C, and CYP3A (*CYP2D6*4*, *CYP3A5*3*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*) and the *ABCB1* gene (C3435T) may also be the main factors of susceptibility to the occurrence of undesirable effects when taking tamoxifen, which in turn may lead to decreased patient adherence to therapy.

AIM: The aim of this study was to create a concept and an algorithm for a personalized approach to outpatient management of patients taking tamoxifen by a gynecologist in connection with the carriage of polymorphisms of cytochrome P450 and drug transporter genes.

MATERIALS AND METHODS: In 2017–2018, the outpatient records of 230 patients with breast cancer were analyzed retrospectively. A single-stage pharmacogenetic study of 120 women with stage I–III luminal breast cancer taking tamoxifen was conducted prospectively for the presence of cytochrome P450 gene polymorphisms using the polymerase chain reaction method and assessing associations with adverse drug reactions, and 54 patients were interviewed after five-year follow-up to assess adherence and satisfaction with medical supervision.

RESULTS: The likelihood of developing endometrial hyperplasia has been shown to increase while taking tamoxifen with increasing average age, body mass index, duration of tamoxifen use, and postmenopause. Significant associations have been identified between the carriage of the *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, and *ABCB1* gene polymorphisms and the development of adverse drug reactions. Predictive models have been developed to determine the risk of adverse drug reactions. All studied adverse drug reactions associated with various genetic polymorphisms predominated in the group of patients who stopped taking tamoxifen due to poor intolerance. Gynecologists regularly observed 57.4% of patients. Moreover, the higher the adherence to therapy was, the higher was the regularity of observation by a gynecologist.

CONCLUSIONS: A plan for outpatient management of patients receiving adjuvant endocrine therapy with tamoxifen by a gynecologist has been developed.

Keywords: endometrial hyperplasia; breast cancer; tamoxifen; pharmacogenetics; cytochrome P450.

To cite this article

Golubenko EO, Savelyeva MI, Korennaya VV, Podzolkova NM. Personalized approach to outpatient management of patients taking tamoxifen by gynecologists. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2024;73(1):29–39. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD608183>

Received: 12.10.2023

Accepted: 08.12.2023

Published: 29.02.2024

ОБОСНОВАНИЕ

60–75 % вновь диагностированных случаев рака молочной железы (РМЖ) являются положительными по экспрессии рецепторов эстрогена с назначением эндокринной терапии, например, тамоксифеном или ингибиторами ароматазы [1, 2]. Однако примерно у 30 % пациенток с РМЖ наблюдают рецидив заболевания в течение 15 лет, что свидетельствует о широкой вариабельности клинического ответа на терапию [3].

Описано, что как негенетические (возраст, пол, индекс массы тела, продолжительность приема препарата), так и генетические факторы влияют на высокую вариабельность ответа на тамоксифен. Во многих исследованиях проанализированы клинические последствия вариабельности генотипа *CYP2D6* и его влияние на эффективность тамоксифена, однако не все исследователи смогли найти такую связь [4]. Важно отметить, что помимо ассоциации между генотипом *CYP2D6* и исходом лечения тамоксифеном *CYP2C9*, *CYP3A* и другие ферменты также вносят вклад в метаболизм этого препарата [5].

Различия в генах, кодирующих *CYP2D6* и другие ферменты, также могут быть основными факторами предрасположенности к возникновению нежелательных эффектов при приеме тамоксифена, что в свою очередь, приведет к снижению приверженности пациенток к терапии. Например, J.H. Chirgwin и соавт. сообщили об ухудшении клинического исхода среди групп с более низкой приверженностью к лечению (отношение шансов 1,61; 95 % доверительный интервал 1,08–2,38; $p = 0,02$). В большинстве случаев побочные эффекты были основной причиной низкой приверженности к терапии [6]. Такими побочными эффектами чаще всего были приливы, гинекологические симптомы (сухость влагалища, выделения из влагалища), депрессия, забывчивость, астения, диспепсия, увеличение массы тела и снижение либидо [7–10]. Однако решающее клиническое значение имеют более серьезные нежелательные явления, такие как гиперплазия (ГЭ) или рак эндометрия [11, 12], что несомненно вызывает необходимость более пристального внимания со стороны акушеров-гинекологов, напрямую не включенных в процесс диспансерного наблюдения пациенток с РМЖ.

Цель исследования — сформировать концепцию и алгоритм персонализированного подхода к амбулаторному ведению у акушера-гинеколога пациенток, принимающих тамоксифен, во взаимосвязи с носительством полиморфизмов генов, кодирующих ферменты цитохромной системы P450 и белки-транспортёры лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состоит из трех этапов. **I этап** — ретроспективное клинико-эпидемиологическое исследование, проведенное в 2017 г. в онкологических диспансерах

г. Москвы (проанализировано 230 амбулаторных карт пациенток с РМЖ). **II этап** — проспективное клинико-эпидемиологическое и одномоментное фармакогенетическое исследование (120 пациенток с люминальным РМЖ I–III стадий, принимающих тамоксифен в адьювантном режиме), проходившее в 2018–2019 гг. на базе онкологической клиники (главный врач — С.П. Злобин) и Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины (руководитель — доктор биологических наук Е.А. Гришина) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. **III этап** — опросное исследование через 5 лет наблюдения (опрошены 54 пациентки из II этапа), проведенное в 2022–2023 гг. по телефону или электронной почте. Исследование было одобрено этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (протоколы № 1 от 17.01.2017 и № 2 от 15.02.2023) и проведено в соответствии с законодательством Российской Федерации. От всех пациенток, участвующих во II этапе, получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В работе использованы нижеуказанные *методы исследования*.

1. Генотипирование по полиморфным маркерам генов (с применением метода полимеразной цепной реакции с аллель-специфической гибридизацией), кодирующих синтез изоферментов системы биотрансформации цитохрома P450 и гена *ABCB1*, кодирующего синтез гликопротеина P.
2. Опросный метод для оценки нежелательных явлений эндокринотерапии тамоксифеном при РМЖ, включающий личное собеседование с заполнением опросного листа при фармакогенетическом тестировании и опрос по телефону или электронной почте через 5 лет наблюдения.
3. Статистический метод с использованием программы SPSS Statistics 26.0 (США). Нормальность распределения проверена методом Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Межгрупповые различия оценены при помощи *t*-критерия Стьюдента и *U*-критерия Манна – Уитни. Сравнительный анализ выполнен с применением критерия χ^2 Пирсона либо точного теста Фишера. Логистическая функция (прогностическая модель) построена с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На **I этапе** ретроспективно проанализированы амбулаторные карты 230 пациенток, состоящих на учете в районных онкологических диспансерах г. Москвы с диагнозом РМЖ. Оценены частота назначения эндокринотерапии и такие факторы риска развития нежелательных эффектов, как средний возраст, менопаузальный статус,

Таблица 1. Факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия в исследуемой группе и группе сравнения**Table 1.** Risk factors for endometrial hyperplasia in the main and comparison groups

Фактор риска	Исследуемая группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 90)	Статистическая значимость
Средний возраст, M ± SD, лет	70,97 ± 13,89	58,98 ± 13,75	p = 0,017*
Длительность приема тамоксифена, M ± SD, месяцев	38,50 ± 16,29	29,28 ± 17,11	p = 0,028*
Доля женщин в постменопаузе, %	63,33	41,11	p = 0,035*
Индекс массы тела, M ± SD, кг/м ²	26,54 ± 5,64	24,52 ± 4,27	p = 0,023*

Примечание. M ± SD — среднее значение и стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; * различия достоверны (p < 0,05).

индекс массы тела (ИМТ) и длительность терапии тамоксифеном [13].

Из 230 пациенток с РМЖ тамоксифен был назначен 120 (52,17 %) женщинам, ингибиторы ароматазы — 99 (43,0 %), данные о варианте гормонотерапии отсутствовали у 11 (4,78 %). Все пациентки, принимающие тамоксифен, разделены на две группы: с ГЭ на фоне приема препарата [исследуемая группа, 30 (25 %) женщин] и без ГЭ [группа сравнения, 90 (75 %) женщин]. Для выявления факторов риска развития ГЭ при приеме тамоксифена сравнили изучаемые параметры в каждой из групп (табл. 1).

По результатам ретроспективного популяционного когортного исследования обнаружено, что пациентки, принимающие тамоксифен, с ГЭ по сравнению с женщинами без ГЭ в среднем были старше на 11,99 года (p = 0,017), чаще находились в постменопаузе (63,33 против 41,11 % соответственно; p = 0,035), чаще показывали высокие ИМТ

(суммы избыточной массы тела и ожирения) (53,34 против 42,22 % с более высоким средним значением ИМТ; p = 0,023) и дольше принимали тамоксифен (p = 0,028). При этом у 40 % пациенток из группы с ГЭ с момента постановки диагноза и начала терапии тамоксифеном до выявления патологии эндометрия при трансвагинальном ультразвуковом исследовании прошло не более 2 лет. Следует отметить, что полученные результаты полностью согласуются с данными научной мировой литературы [14–16].

На II этапе 120 женщин с люминальным РМЖ I–III стадий, принимающих тамоксифен в адъювантном режиме, проспективно исследованы на распространенность нежелательных лекарственных реакций (рис. 1) и наличие полиморфизмов генов *CYP2D6*, *CYP2C*, *CYP3A* (*CYP2D6*4*, *CYP3A5*3*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*) и гена *ABCB1* (кодирующего C3435T), а также их взаимосвязей. Полученные генетические данные сравнили

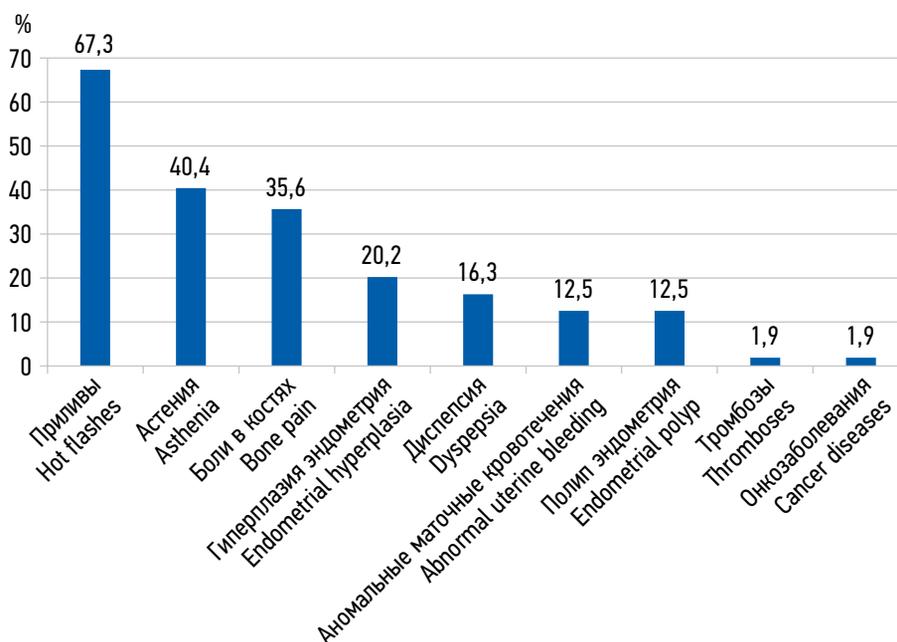


Рис. 1. Частота встречаемости системных (приливы, астения, боли в костях, диспепсия, тромбозы и онкологические заболевания) и локальных (гиперплазия эндометрия, аномальные маточные кровотечения, полип эндометрия) нежелательных лекарственных реакций на прием тамоксифена

Fig. 1. The incidence of systemic (hot flashes, asthenia, bone pain, dyspepsia, thrombosis, cancer) and local (endometrial hyperplasia, abnormal uterine bleeding, endometrial polyp) adverse drug reactions while taking tamoxifen

в группах в зависимости от наличия или отсутствия того или иного нежелательного явления [14].

Обнаружено, что гинекологические симптомы или локальные нежелательные лекарственные реакции, а именно гиперплазия эндометрия (20,2 %), аномальные маточные кровотечения (12,5 %) и полип эндометрия (12,5 %) в сумме составили 45,2 % и, соответственно, вызывают необходимость обращения к врачу-гинекологу для регулярного гинекологического осмотра с целью профилактики и своевременного лечения. При этом, согласно полученным данным в группе пациенток с ГЭ чаще отмечали аномальные маточные кровотечения ($p = 0,011$) и астению ($p = 0,011$), чем у пациенток без ГЭ. С другой стороны, у пациенток с аномальными маточными кровотечениями чаще выявляли ГЭ ($p < 0,001$), они чаще страдали от приливов ($p = 0,013$) и астении ($p = 0,034$), чем пациентки без таких кровотечений.

По результатам ассоциативного анализа между носительством полиморфизмов генов *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1* и развитием нежелательных явлений выявлено следующее:

- 1) в подгруппе пациенток с гиперплазией эндометрия значимо чаще встречался аллель ТТ гена *ABCB1* (С3435Т) ($p = 0,028$);
- 2) в подгруппе пациенток с приливами реже встречались аллель ТС гена *ABCB1* (С3435Т) ($p < 0,001$), аллель GA гена *CYP2D6*4* (G1846A) ($p < 0,001$) и аллель GG гена *CYP3A5* CC(A6986G) ($p = 0,048$), однако у них чаще обнаруживали аллель GG гена *CYP2D6*4* (G1846A) ($p < 0,001$);
- 3) в подгруппе пациенток с астенией реже встречался аллель CC гена *CYP2C9*2* (С430Т), но чаще — аллель AA гена *CYP2C9*3* (A1075С) ($p = 0,03$);
- 4) в подгруппе пациенток с болями в костях чаще встречался аллель СТ и реже аллель ТС гена *ABCB1* (С3435Т) ($p = 0,033$ и $p = 0,009$ соответственно), чаще обнаруживали аллель GG гена *CYP2D6*4* (G1846A) ($p = 0,002$) и аллель AA гена *CYP2C9*3* (A1075С) ($p = 0,008$), но реже — аллель GG гена *CYP3A5* CC (A6986G) ($p = 0,02$);
- 5) в подгруппе пациенток с диспепсией значимо чаще встречался аллель ТТ гена *ABCB1* (С3435Т) ($p = 0,013$), реже — аллель ТС гена *ABCB1* (С3435Т) ($p = 0,023$) и аллель GG гена *CYP2D6*4* (G1846A) ($p = 0,006$).

Прогностическое моделирование нежелательных лекарственных реакций на прием тамоксифена при раке молочной железы

Наиболее важным результатом II этапа исследования было построение четырех логистических функций, позволивших разработать прогностические модели для определения таких нежелательных лекарственных реакций у пациенток, находящихся на эндокринотерапии тамоксифеном, как приливы, астения, боли в костях и диспепсия, подробно описанные ранее [17–19].

В соответствии с полученными эффективными (более чем на 85 %) прогностическими моделями, доказано ($p < 0,001$), что такие факторы, как астения, ГЭ, носительство аллеля AG гена *CYP3A5*, а также аллелей ТТ и СС гена *ABCB1* способствуют возникновению приливов, в то время как наличие в анамнезе лучевой терапии и более развитое распространение опухоли по классификации TNM, наоборот, препятствуют их появлению. Наблюдаемая зависимость описана уравнением:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} \cdot 100 \%,$$

$$z = 1,45 - 1,58X_{\text{луч_тер}} + 0,66X_{\text{астения}} + 1,76X_{\text{гипер_энд}} + 1,87X_{\text{AG_CYP3a5}} + 1,46X_{\text{TT_ABCB1}} + 2,04X_{\text{CC_ABCB1}} - 0,78X_{\text{T}}$$

где p — вероятность развития приливов (в долях единицы); $X_{\text{луч_тер}}$ — лучевая терапия (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{астения}}$ — астения (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{гипер_энд}}$ — гиперплазия эндометрия (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{AG_CYP3a5}}$ — аллель AG гена *CYP3a5* (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{TT_ABCB1}}$ — аллель ТТ гена *ABCB1* (0 — нет, 1 — есть), $X_{\text{CC_ABCB1}}$ — аллель СС гена *ABCB1* (0 — нет, 1 — есть); X_{T} — распространенность первичной опухоли по классификации TNM.

Боли в костях, носительство аллеля GA гена *CYP2C19*2*, результат М-эхо более 12 мм и большее количество родов в анамнезе провоцируют возникновение астении, в то время как обнаружение гена *BRCA2*, большее количество беременностей в анамнезе и носительство аллеля СС гена *CYP2C19*2*, наоборот, препятствуют ее возникновению. Наблюдаемая зависимость описана уравнением:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} + 100 \%,$$

$$z = -1,76 + 2,37X_{\text{боли_в_костях}} + 1,16X_{\text{GA_CYP2C19*2}} - 1,62X_{\text{BRCA_2}} + 0,185X_{\text{M-эхо}} + 0,58X_{\text{роды}} - 0,36X_{\text{беремен}} - 1,1X_{\text{CC_CYP2c19*2}}$$

где p — вероятность развития астении (в долях единицы); $X_{\text{боли_в_костях}}$ — боли в костях (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{GA_CYP2C19*2}}$ — аллель GA гена *CYP2c19*2* (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{BRCA_2}}$ — наличие гена *BRCA2* (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{M-эхо}}$ — М-эхо (мм); $X_{\text{роды}}$ — количество родов в анамнезе; $X_{\text{беремен}}$ — количество беременностей в анамнезе; $X_{\text{CC_CYP2c19*2}}$ — генотип СС *CYP2c19*2* (0 — нет, 1 — есть).

Такие факторы, как диспепсия, астения, менопауза, увеличение количества аборт и выкидышей в анамнезе, а также повышение ИМТ и носительство аллеля СТ гена *ABCB1* будут способствовать вероятности появления болей в костях, в то время как лучевая терапия, наоборот, будет препятствовать их возникновению. Наблюдаемая зависимость описана уравнением:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} + 100 \%,$$

$$z = -5,38 + 1,67X_{\text{диспепсия}} - 0,72X_{\text{луч_тер}} + 1,71X_{\text{менопауза}} + 0,55X_{\text{аборт}} + 0,97X_{\text{выкидыш}} + 0,12X_{\text{ИМТ}} + 1,23X_{\text{СТ_ABCB1}}$$

где p — вероятность развития болей в костях (в долях единицы); $X_{\text{диспепсия}}$ — наличие диспепсии (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{луч_тер}}$ — лучевая терапия в анамнезе (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{астения}}$ — наличие астении (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{менопауза}}$ — наличие менопаузы (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{аборт}}$ — аборт в анамнезе (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{выкидыш}}$ — выкидыш в анамнезе (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{ИМТ}}$ — индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$); $X_{\text{СТ_АВСВ1}}$ — аллель СТ гена *АВСВ1* (0 — нет, 1 — есть).

Что касается диспепсии, то такие факторы, как носительство аллеля GG гена *CYP2D6* и аллеля СТ гена *CYP2C9*2*, химиотерапия в анамнезе, боли в костях, снижение массы тела, и более старший возраст, вероятно будут ее провоцировать, в то время как количество аборт в анамнезе, носительство аллелей GG и AG гена *CYP3A5*, будут тормозить ее появление. Наблюдаемая зависимость описана уравнением:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} + 100 \%,$$

$$z = -17,75 + 3,51X_{\text{GG_CYP2D6}} + 3,49X_{\text{химиотерапия}} + 2,81X_{\text{боли_в_костях}} - 3,39X_{\text{аборт}} + 5,41X_{\text{снижение_массы}} - 3,46X_{\text{GG_CYP3A5}} - 2,11X_{\text{AG_CYP3A5}} + 2,46X_{\text{СТ_CYP2C9*2}} + 0,24X_{\text{возраст}}$$

где p — вероятность развития диспепсии (в долях единицы); $X_{\text{GG_CYP2D6}}$ — аллель GG гена *CYP2D6* (0 — нет,

1 — есть); $X_{\text{химиотерапия}}$ — химиотерапия в анамнезе (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{боли_в_костях}}$ — наличие болей в костях (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{аборт}}$ — аборт в анамнезе (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{снижение_массы}}$ — снижение массы тела (кг); $X_{\text{GG_CYP3A5}}$ — аллель GG гена *CYP3A5* (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{AG_CYP3A5}}$ — аллель AG гена *CYP3A5* (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{СТ_CYP2C9*2}}$ — аллель СТ гена *CYP2C9*2* (0 — нет, 1 — есть); $X_{\text{возраст}}$ — возраст (лет).

Приверженность к эндокринотерапии тамоксифеном и удовлетворенность наблюдением у врача акушера-гинеколога женщин с раком молочной железы

В опросном исследовании III этапа приняли участие 54 пациентки с РМЖ, ранее прошедшие фармакогенетическое тестирование. Из-за малочисленности выборки для подсчета различий использовали коэффициент дельта (Δ , в процентах) в каждой группе сравнения с порогом различий в 5 %. В проведенном ранее фармакогенетическом исследовании получены достоверные ассоциации нежелательных лекарственных реакций с фармакогенетикой, что использовано при описании данных опросного исследования.

Обнаружено, что через 5 лет наблюдения эффективность эндокринотерапии РМЖ составила 90,74 %. Среди

Таблица 2. Распространенность нежелательных лекарственных реакций среди пациенток, продолжающих и прекративших прием тамоксифена

Table 2. The prevalence of adverse drug reactions among patients who continued taking tamoxifen and patients who stopped taking the drug

НЛР	Продолжают терапию тамоксифеном ($n = 32$), n (%)	Прекратили терапию тамоксифеном ($n = 22$), n (%)	Коэффициент Δ , %
Гиперплазия эндометрия	7 (21,88)	4 (18,18)	3,7
Приливы	21 (65,63)	17 (77,27)	-11,64
Астения	15 (46,88)	12 (54,55)	-7,67
Боли в костях	15 (46,88)	12 (54,55)	-7,67
Диспепсия	5 (15,63)	2 (22,22)	-6,59

Таблица 3. Частота встречаемости взаимосвязей нежелательных лекарственных реакций, вызванных приемом тамоксифена, с наличием генетических полиморфизмов (согласно результатам II этапа исследования) в трех группах пациенток

Table 3. The frequency of relationships between adverse drug reactions caused by taking tamoxifen and the presence of genetic polymorphisms (according to the results of stage II) in the study groups

	Продолжили прием тамоксифена ($n = 32$)		Прекратили прием тамоксифена в связи с переходом на прием ингибиторов ароматазы ($n = 9$)		Прекратили прием тамоксифена в связи с плохой переносимостью ($n = 13$)	
	все пациентки, n (%)	пациентки с ассоцированным полиморфизмом, n (%)	все пациентки, n (%)	пациентки с ассоцированным полиморфизмом, n (%)	все пациентки, n (%)	пациентки с ассоцированным полиморфизмом, n (%)
Гиперплазия эндометрия	7 (21,88)	4 (12,5)	—	—	4 (30,77)	1 (7,69)
Приливы	21 (65,63)	9 (28,13)	7 (77,78)	6 (66,67)	10 (76,92)	7 (53,85)
Астения	15 (46,88)	15 (46,88)	4 (44,45)	4 (44,45)	8 (61,54)	7 (53,85)
Боли в костях	15 (46,88)	8 (25)	5 (55,56)	4 (44,45)	7 (53,85)	4 (30,77)
Диспепсия	5 (15,63)	2 (6,25)	2 (22,22)	1 (11,11)	6 (46,15)	4 (30,77)

Примечание. В строке «Боли в костях» представлены ассоциации только с носительством одного полиморфизма, а именно аллеля AA гена *CYP2C9*3* (максимально представленного в группе).

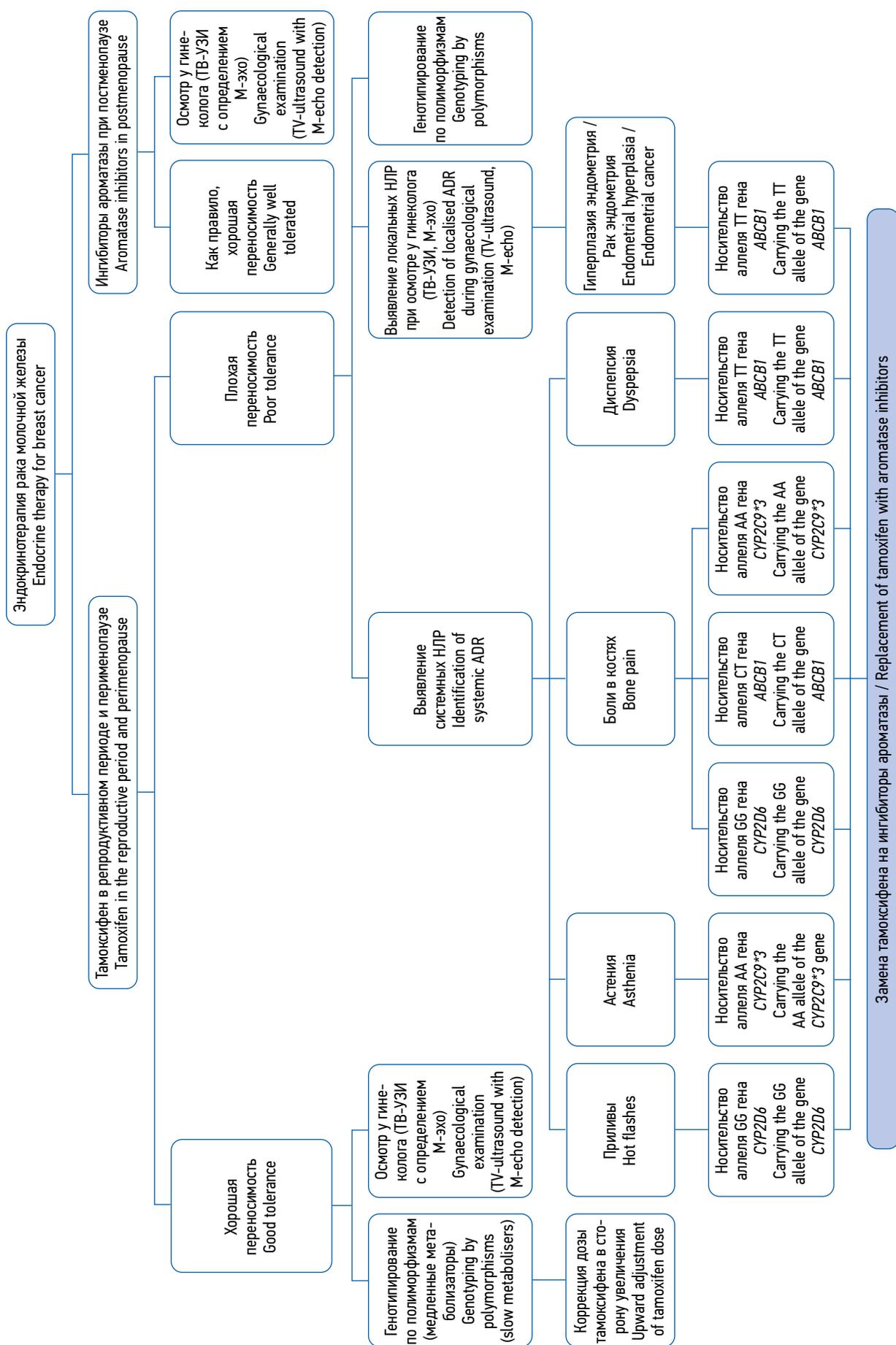


Рис. 2. Алгоритм ведения акушером-гинекологом пациенток с раком молочной железы, находящихся на эндокринотерапии. ТВ-УЗИ — трансвагинальное ультразвуковое исследование; НЛР — нежелательные лекарственные реакции

Fig. 2. Algorithm for the management of patients with breast cancer undergoing endocrine therapy by obstetricians-gynecologists. TU, transvaginal ultrasound; ADR, adverse drug reactions

опрошенных 59,26 % продолжают, а 40,74 % — прекратили прием тамоксифена (из них 59,09 % — из-за плохой переносимости). 57,4 % пациенток находились под регулярным наблюдением акушера-гинеколога (с 1 посещением и более в год). Обращались к гинекологу реже 1 раза в год — 42,59 % пациенток. При этом повышение приверженности терапии тамоксифеном увеличивало регулярность наблюдения у акушера-гинеколога. Удовлетворенность пациенток с РМЖ, находящихся на эндокринотерапии, наблюдением у акушера-гинеколога через 5 лет была ниже, чем удовлетворенность от наблюдения у врача-онколога (33,33 против 53,7 % соответственно).

Распространенность всех нежелательных лекарственных реакций за исключением ГЭ была выше в группе пациенток, прекративших прием тамоксифена (табл. 2). Возможно, это связано с тем, что, по данным литературы, распространенность ГЭ возрастает по мере увеличения продолжительности приема тамоксифена [20].

При сравнении подгрупп пациенток, отказавшихся от приема тамоксифена в связи с плохой переносимостью и переходом на терапию препаратами ингибиторов ароматазы, нежелательные лекарственные реакции были более распространены в подгруппе самопроизвольного отказа от приема препарата.

Согласно результатам (табл. 3) во всех подгруппах пациенток выявлена тенденция к возникновению более выраженных нежелательных лекарственных реакций у носителей соответствующих полиморфизмов генов, выявленных на II этапе. Причем как системные (приливы, астения, боли в костях и диспепсия), так и локальные (гиперплазия эндометрия) реакции, ассоциированные с различными генетическими полиморфизмами, преобладали у пациенток, прекративших прием тамоксифена из-за непереносимости препарата (показатель Δ составил 25,72, 6,97, 4,81, 6,97 и 24,52 % соответственно), по сравнению с показателями у женщин, продолжающих прием тамоксифена. В связи с малочисленностью выборки только в случае ГЭ полученные результаты не достигли порога различий в 5 %.

Таким образом, на основании полученных результатов всех трех этапов исследования предложен алгоритм амбулаторного ведения у акушера-гинеколога пациенток, получающих эндокринотерапию тамоксифеном (рис. 2), позволяющий улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории пациенток. Кроме того, ввиду высокой онкологической настороженности и частых диагностических ошибок при трансвагинальном ультразвуковом исследовании у таких женщин необходима выработка дополнительных научно обоснованных критериев для оперативного лечения [21, 22]. А внедрение фармакогенетического тестирования пациенток с РМЖ, проходящих эндокринотерапию тамоксифеном, поможет расширить знания для разработки более эффективных и оптимальных методов противорецидивного лечения выживших после рака молочной железы [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациенток, получающих терапию тамоксифеном, целесообразен комплексный подход к оценке риска развития таких нежелательных лекарственных реакций, как гиперплазия эндометрия, приливы, астения, боли в костях и диспепсия, для принятия общих и специфических мер их профилактики. Кроме того, пациенткам с РМЖ на фоне эндокринотерапии, особенно тамоксифеном, необходимо постоянное наблюдение у акушера-гинеколога. Важно уделить внимание женщинам из групп повышенного риска развития нежелательных эффектов: старше 51 года, в постменопаузе, с высокими значениями ИМТ, а также с продолжительностью приема тамоксифена более 1,5–2 лет. Помимо постоянного наблюдения у акушера-гинеколога необходимо проводить тщательный ультразвуковой мониторинг за состоянием эндометрия с частотой не реже 1 раза в 6 мес., а при увеличении толщины М-эхо более 12 мм дополнительно использовать гистероскопию и биопсию эндометрия, особенно у женщин из групп повышенного риска.

В соответствии с полученными данными фармакогенетического тестирования пациенткам, принимающим тамоксифен, может быть рекомендовано генотипирование по аллелю ТТ гена *ABCB1* для определения риска развития гиперпластических процессов эндометрия. А при плохой переносимости терапии тамоксифеном может быть рекомендовано генотипирование по *ABCB1*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9* с целью выбора дальнейшей тактики и назначения рациональной эндокринотерапии.

Предложенные математические модели с учетом клинических и генетических факторов, используемых для поиска предикторов развития таких нежелательных лекарственных реакций, как приливы, астения, боли в костях и диспепсия, могут служить основой для создания системы поддержки принятия решений у врачей акушеров-гинекологов и онкологов для рационального выбора лекарственной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 121110800062-6 в Единой государственной информационной системе учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ) «Новые фармакогенетические биомаркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально-значимых заболеваний». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.О. Голубенко* — обзор литературы, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; *М.И. Савельева* — обзор литературы, сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования, написание текста; *В.В. Коренная*, *Н.М. Подзолкова* — анализ полученных данных; концепция и дизайн исследования, внесение окончательной правки.

Этический комитет. Протоколы исследования были одобрены локальным этическим комитетом Российской медицинской академией непрерывного профессионального образования (№ 1 от 17.01.2017 и № 2 от 15.02.2023).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study has been supported by state assignment No. 121110800062-6 "New pharmacogenetic biomarkers of the safety of pharmacotherapy for some socially significant diseases".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020 // *CA Cancer J Clin.* 2020. Vol. 70, N. 1. P. 7–30. doi: 10.3322/caac.21590
2. Huang B., Warner M., Gustafsson J.Å. Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy // *Mol Cell Endocrinol.* 2015. Vol. 418, N. 3. P. 240–244. doi: 10.1016/j.mce.2014.11.015
3. Sanchez-Spitman A.B., Swen J.J., Dezentje V.O. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics of tamoxifen and endoxifen // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019. Vol. 12, N. 6. P. 523–536. doi: 10.1080/17512433.2019.1610390
4. Sanchez-Spitman A., Dezentje V., Swen J., et al. Tamoxifen pharmacogenetics and metabolism: results from the prospective CYPTAM study // *J Clin Oncol.* 2019. Vol. 37, N. 8. P. 636–646. doi: 10.1200/JCO.18.00307
5. Binkhorst L., Mathijssen R.H., Jager A., et al. Individualization of tamoxifen therapy: much more than just CYP2D6 genotyping // *Cancer Treat Rev.* 2015. Vol. 41, N. 3. P. 289–299. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.01.002
6. Chirgwin J.H., Giobbie-Hurder A., Coates A.S. Treatment adherence and its impact on disease-free survival in the Breast International Group 1-98 trial of Tamoxifen and Letrozole, alone and in sequence // *J Clin Oncol.* 2016. Vol. 34, N. 21. P. 2452–2459. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8619
7. Lee M., Piao J., Jeon M. Risk factors associated with endometrial pathology in premenopausal breast cancer patients treated with Tamoxifen // *Yonsei Med J.* 2020. Vol. 61, N. 4. P. 317–322. doi: 10.3349/ymj.2020.61.4.317
8. Condorelli R., Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018. Vol. 18, N. 11. P. 1101–1112. doi: 10.1080/14737140.2018.1520096
9. Yang G., Nowsheen S., Aziz K., et al. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs // *Pharmacol Ther.* 2013. Vol. 139, N. 3. P. 392–404. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.005
10. Lorizio W., Wu A.H., Beattie M.S. et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from Tamoxifen // *Breast Cancer Res Treat.* 2012. Vol. 132, N. 3. P. 1107–1118. doi: 10.1007/s10549-011-1893-4
11. Burstein H.J., Prestrud A.A., Seidenfeld J., et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer // *J Clin Oncol.* 2010. Vol. 28, N. 23. P. 3784–3796. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3756

Competing interests. The authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *E.O. Golubenko* — literature review, collecting and preparation of samples, data analysis, text writing; *M.I. Savelyeva* — literature review, collecting and preparation of samples, experimental design, text writing; *V.V. Korennaya*, *N.M. Podzolkova* — data analysis, experimental design, making final edits.

Ethics approval. The present study protocols were approved by the local Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education (No. 1 of 17.01.2017 and No. 2 of 15.02.2023).

12. Schiavon G., Smith, I.E. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer // *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013. Vol. 27, N. 4. P. 715–736. doi: 10.1016/j.hoc.2013.05.004
13. Голубенко Е.О., Савельева М.И., Поддубная И.В., и др. Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном рака молочной железы. Результаты ретроспективного популяционного исследования // *Современная Онкология.* 2023. Т. 25, № 1. С. 63–67. EDN: JRIRIB doi: 10.26442/18151434.2023.1.202117
14. Dignam J.J., Wieand K., Johnson K.A., et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2003. Vol. 95, N. 19. P. 67–76. doi: 10.1093/jnci/djg060
15. Franzoi M. A., Agostinetti E., Perachino M., et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer // *Lancet. Oncology.* 2021. Vol. 22, N. 7. P. 303–313. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30666-5
16. Bergman L., Beelen M.L., Gallee M.P., et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following Tamoxifen // *Lancet.* 2000. Vol. 356. N. 9233. P. 881–887. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02677-5
17. Голубенко Е.О., Савельева М.И., Созаева Ж.А., и др. Прогностическое моделирование нежелательных лекарственных реакций тамоксифена при раке молочной железы (результаты когортного исследования) // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2022. № 1. С. 63–73. EDN: WJVQIJ doi: 10.37489/2588-0527-2022-1-63-73
18. Голубенко Е.О., Савельева М.И., Созаева Ж.А., и др. Клиническое значение генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы: результаты популяционного когортного исследования // *Фарматека.* 2022. Т. 29, № 11–12. С. 118–126. EDN: ZZSEGD doi: 10.18565/pharmateca.2022.11-12.118-126
19. Golubenko E.O., Savelyeva M.I., Sozaeva Z.A. et al. Predictive modeling of adverse drug reactions to tamoxifen therapy for breast cancer on base of pharmacogenomic testing // *Drug Metab Pers Ther.* 2023. Vol. 38, N. 4. P. 339–347. doi: 10.1515/dmpt-2023-0027

20. Ивашина С.В., Бабаева Н.А. Моцкобили Т.А., и др. Атрофия или гиперплазия эндометрия? Тактика ведения пациенток на фоне антиэстрогенной терапии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022. Т. 11, № 2. С. 13–19. EDN: WOJAL doi: 10.17116/onkolog20221102113

21. Goldstein R.B., Bree R.L., Benson C.B., et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement // *J Ultrasound Med.* 2001. Vol. 20, N. 10. P. 1025–1036. doi: 10.7863/jum.2001.20.10.1025

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590

2. Huang B, Warner M, Gustafsson JÅ. Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418(Pt 3):240–244. doi: 10.1016/j.mce.2014.11.015

3. Sanchez-Spitman AB, Swen JJ, Dezentje VO, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics of tamoxifen and endoxifen. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(6):523–536. doi: 10.1080/17512433.2019.1610390

4. Sanchez-Spitman A, Dezentje V, Swen J, et al. Tamoxifen pharmacogenetics and metabolism: results from the prospective CYPTAM study. *J Clin Oncol.* 2019;37(8):636–646. doi: 10.1200/JCO.18.00307

5. Binkhorst L, Mathijssen RH, Jager A, et al. Individualization of tamoxifen therapy: much more than just CYP2D6 genotyping. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(3):289–299. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.01.002

6. Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS, et al. Treatment adherence and its impact on disease-free survival in the Breast International Group 1-98 trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in sequence. *J Clin Oncol.* 2016;34(21):2452–2459. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8619

7. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk factors associated with endometrial pathology in premenopausal breast cancer patients treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J.* 2020;61(4):317–322. doi: 10.3349/ymj.2020.61.4.317

8. Condorelli R, Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(11):1101–1112. doi: 10.1080/14737140.2018.1520096

9. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther.* 2013;139(3):392–404. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.005

10. Lorizio W, Wu AH, Beattie MS, et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):1107–1118. doi: 10.1007/s10549-011-1893-4

11. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3784–3796. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3756

12. Schiavon G, Smith IE. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(4):715–736. doi: 10.1016/j.hoc.2013.05.004

13. Golubenko EO, Savelyeva MI, Poddubnaya IV, et al. Clinical factors of the risk of hyperplastic endometrium processes on tamoxifen therapy with breast cancer: retrospective population

22. Sinawat S., Chiyabutra T. Increased risk of endometrial abnormalities in breast cancer patients taking tamoxifen: the need for gynaecologic surveillance // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2004. Vol. 5, N. 2. P. 183–187.

23. Jindal A., Mohi M.K., Kaur M., et al. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy // *J Midlife Health.* 2015. Vol. 6, N. 2. P. 59–65. doi: 10.4103/0976-7800.158947

study. *Journal of Modern Oncology.* 2023;25(1):63–67. EDN: JRIRIB doi: 10.26442/18151434.2023.1.202117

14. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(19):1467–1476. doi: 10.1093/jnci/djg060

15. Franzoi MA, Agostinetti E, Perachino M, et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):e303–e313. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30666-5

16. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following Tamoxifen. *Lancet.* 2000;356(9233):881–887. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02677-5

17. Golubenko EO, Savelyeva MI, Sozaeva ZA, et al. Predictive modeling of adverse events of tamoxifen therapy for breast cancer (results of a cohort study). *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2022;(1):63–73. EDN: WJVQIJ doi: 10.37489/2588-0527-2022-1-63-73

18. Golubenko EO, Savelyeva MI, Sozaeva ZH, et al. Clinical significance of genetic polymorphism of tamoxifen metabolic enzymes and transporters in breast cancer: results of a population-based cohort study. *Farmateka.* 2022;29(11–12):118–126. EDN: ZZSEGD doi: 10.18565/pharmateka.2022.11-12.118-126

19. Golubenko EO, Savelyeva MI, Sozaeva ZA, et al. Predictive modeling of adverse drug reactions to tamoxifen therapy for breast cancer on base of pharmacogenomic testing. *Drug Metab Pers Ther.* 2023;38(4):339–347. doi: 10.1515/dmpt-2023-0027

20. Ivashina SV, Babaeva NA, Motskobili TA, et al. Endometrial atrophy or hyperplasia? Patient management tactics against the background of antiestrogen therapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2022;11(2):13–19. EDN: WOJAL doi: 10.17116/onkolog20221102113

21. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med.* 2001;20(10):1025–1036. doi: 10.7863/jum.2001.20.10.1025

22. Sinawat S, Chiyabutra T. Increased risk of endometrial abnormalities in breast cancer patients taking Tamoxifen: the need for gynaecologic surveillance. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2004;5(2):183–187.

23. Jindal A, Mohi MK, Kaur M, et al. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy. *J Midlife Health.* 2015;6(2):59–65. doi: 10.4103/0976-7800.158947

ОБ АВТОРАХ

*** Екатерина Олеговна Голубенко;**

адрес: Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1;
ORCID: 0000-0002-6968-862X;
eLibrary SPIN: 1673-7945;
e-mail: kate.golubenko@yandex.ru

Марина Ивановна Савельева, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-2373-2250;
eLibrary SPIN: 2434-6458;
e-mail: marinasavelyeva@mail.ru

Вера Вячеславовна Коренная, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-1104-4415;
eLibrary SPIN: 9940-6413;
e-mail: drkorennaya@mail.ru

Наталья Михайловна Подзолкова, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-8204-8336;
eLibrary SPIN: 7640-6390;
e-mail: podzolkova@gmail.com

AUTHORS INFO

*** Ekaterina O. Golubenko, MD;**

address: 2/1, building 1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;
ORCID: 0000-0002-6968-862X;
eLibrary SPIN: 1673-7945;
e-mail: kate.golubenko@yandex.ru

Marina I. Savelyeva, MD, Dr. Sci. (Med), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-2373-2250;
eLibrary SPIN: 2434-6458;
e-mail: marinasavelyeva@mail.ru

Vera V. Korennaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0003-1104-4415;
eLibrary SPIN: 9940-6413;
e-mail: drkorennaya@mail.ru

Natalia M. Podzolkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-8204-8336;
eLibrary SPIN: 7640-6390;
e-mail: podzolkova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author