

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 577.322.5:616.1

**ФАКТОРЫ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
В СТАНОВЛЕНИИ И РАЗВИТИИ КАРДИООНКОЛОГИИ**

Максименко А.В.

*Институт экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова
ФГБУ «Национальный исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: alex.v.maks@mail.ru*

Растущее влияние на здоровье человека современных факторов риска неинфекционных заболеваний выдвигает на ведущие места по распространенности и показателям летальности кардиологические и онкологические патологии. Совместное присутствие и развитие в организме их патологических процессов, взаимное воздействие этих патологий на метаболизм организма обуславливают и способствуют формированию новой области медицины – кардиоонкологии, обоснованному составлению заметной когорты кардиоонкологических пациентов. Появилась концепция экспозома, подразумевающая возможности многократного воздействия на здоровье пациентов разнообразных факторов риска неинфекционных заболеваний. Изучение экспозома с учетом пожизненных эффектов всех воздействий на здоровье привело к построению и развитию концепции окружающей среды с перспективой, что ее факторы риска, а не классические будут характеризоваться как факторы риска нашего будущего и их влияние на здоровье человека продолжает возрастать. Стрессоры окружающей среды, нездоровое поведение (курение, малоподвижный образ жизни) и классические факторы риска (гипертония, диабет, ожирение) вызывают сходные патомеханизмы, способствующие появлению аддитивных синергических эффектов, ведущих к более выраженному развитию и более быстрому прогрессированию неинфекционных заболеваний. Такой прогноз акцентирует внимание и исследовательские усилия на изучении и разработке новых терапевтических средств кардиоонкологического назначения на основе данных метаболизма гликозаминогликанов, имеющих довольно высокую и продуктивную исследовательскую перспективу.

Ключевые слова: современные факторы риска неинфекционных заболеваний, кардиоонкология, концепция экспозома, концепция окружающей среды, естественная, социальная и личные среды воздействия на здоровье, сосудистая проходимость, новообразования

**RISK FACTORS OF NON-COMMUNICATIVE IN LINKAGE
AND DEVELOPMENT OF CARDIOONCOLOGY**

Maksimenko A.V.

*V.N. Smirnov Institute of experimental cardiology E.I. Chazov National Medical Research Center
of Cardiology, Ministry of Health Care of Russian Federation, Moscow, e-mail: alex.v.maks@mail.ru*

The contemporary risk factors of non-communicable diseases have the grooving influence on human health and advance the cardiovascular and oncological pathologies on the leading positions (according to morbidity index and death rate). Their cooperative presence and development in organism, mutual effect on its metabolism contribute the formation of the modern medicine area – cardiooncology, the composition of cardioocological patient cohort. The investigation of medicative effect on glycosaminoglycan metabolism aid the decrease and blockade of such injuries. The study of ‘exposome’ with multiexposure effects on human health has contributed to the creation ‘envirome’ concept, that future environmental stressors rather than classical/traditional risk factors are defined as the risk factors of the future. The partakers of hyaluronan family are active for progress of endothelial dysfunction, growth of tumors, metastasis and angiogenesis. Targeting pharmacological correction of hyaluronan metabolism and others partakers of its family may become efficacious for treatment of cardiovascular pathologies. For this aim the preparations of substitutive therapy (as sulodexide or albumin) are used and the controlled destruction of hyaluronan with enzyme activity of hyaluronidase also.

Keywords: modern risk factors for non-communicable diseases, cardio-oncology, exposome concept, environmental concept, natural, social and personal environments affecting health, vascular patency, neoplasms

Возникновение и развитие новых областей медицины отличает определение лимитирующих размеры поражения патологических процессов, своевременность их диагностического установления, поиск новых терапевтических средств. Увеличение воздействия на здоровье человека современных факторов риска неинфекционных заболеваний обуславливают значимость изысканий в указанных биомедицинских областях. Все чаще особенностью эпиде-

миологических рассматриваний сегодняшнего дня становятся последствия наших обыденных и повседневных привычек, проступков и действий (порой с нейтральным или вредным влиянием). Относится ли употребление вина, шоколада, кофе к запрещенным удовольствиям [1, 2]? В этом отношении настоятельно рекомендуется умеренное потребление вина, а шоколад темных или горьких сортов остается радостью для нашей сердечно-сосудистой системы,

тогда как регулярное употребление/питье кофе (до четырех чашек в день) может даже иметь защитное действие. Имеются уточненные данные, что снижение риска сердечно-сосудистых событий (таких как инфаркт миокарда) может быть связано с умеренным употреблением алкоголя, а риск раковой патологии, напротив, проявляет тенденцию к его росту [3]. Этот вопрос до сих пор предстает предметом острых научных дискуссий. При умеренном потреблении алкоголь характеризуется специфическим метаболизмом с начальным функционированием алкогольдегидрогеназы, а затем ацетальдегидрогеназы, образуя в качестве конечного метаболита ацетат. Более высокие уровни потребления алкоголя активируют индуцируемый метаболический механизм (печеночную микросомальную окислительную систему), генерирующую активные формы кислорода, усиливающие развитие окислительного стресса. Поддерживаемое в течение длительного времени избыточное употребление алкоголя ассоциируется с широко и хорошо известным рядом вредных воздействий на организм. Алкоголь классифицируется Международным агентством по изучению рака как канцероген для человека [3]. При умеренном его потреблении снижение сердечно-сосудистых рисков, вероятно, преобладает над увеличением риска новообразований. Во всяком случае, никто, однако, не должен употреблять алкогольные напитки по состоянию здоровья. Противоположная направленность связи между потреблением алкоголя и сердечно-сосудистыми, как и онкологическими событиями с сопряжением этой связи с показателем смертности от всех причин остается сложным предметом горячих научно-медицинских обсуждений. Установление факта (вместе с приведенными выше данными), что заметная частота добавления соли (хлорида натрия – NaCl) в пищу связана с более высоким риском преждевременной смертности от всех причин и более низкой продолжительностью жизни [4, 5], подчеркнуло (как и рекомендация меньше потреблять калорий и своевременно питаться (в нужное время) [6]), что к традиционным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, генетическая предрасположенность) добавляются физико-химические факторы окружающей среды (загрязнение воздушных масс, почвы, воды, шумовое воздействие, изменение климата (экстремальная жара, бури в пустыне, лесные пожары), искусственное освещение в ночное время) [7], увеличивая воздействие на здоровье человека. В итоге

неинфекционные заболевания превращаются в основную причину болезней, обуславливая 70% смертности. Для составления представленного обзора полученных данных было проанализировано 48 статей за последние 7 лет с использованием баз данных PubMed, MedLine, SpringerLink, Cyberleninka, Elibrary.

Целью настоящего обзорного изложения стало последовательное рассмотрение традиционных факторов риска неинфекционных заболеваний и современных факторов риска с определением изменения их динамического соотношения во влиянии на здоровье человека в настоящее и будущее время.

Формирование кардиоонкологии

Растет встречаемость сочетанных сердечно-сосудистых и онкологических патологий, составляющих основу для развития кардиоонкологии. С консервативных и односторонних позиций сама коморбидность не служит обоснованием для выделения новой медицинской дисциплины (должно ли любое сочетание нарушений в организме рассматриваться как самостоятельное направление). Однако возникновение и место кардиоонкологии отмечалось уже ранее в ряде сообщений международной и отечественной печати [8, 9]. В составленном группой экспертов заключении [10] последовательно указывается, что проведение онкологического лечения вызывает порой сердечно-сосудистые осложнения, названные кардиотоксичностью, оказавшиеся главной причиной смертности у онкологических пациентов, не связанной с заболеванием раком. Неуклонный рост количества таких больных во всем мире с их активной противораковой терапией сопряжен с увеличением и без того высокого риска различных сердечно-сосудистых осложнений. Успешное лечение онкологических заболеваний привело не только к увеличению выживаемости страдающих ими пациентов, но и отдаленному росту их летальности (напрямую не связанной с онкологическими причинами) из-за различных сердечно-сосудистых осложнений после химиотерапии, таргетной и лучевой терапии. В таких обстоятельствах ранняя диагностика, первичная и вторичная профилактика кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов стала важным условием улучшения прогноза у онкологических больных. Наряду с этим значимая актуальность контроля состояния кардиотоксичности в терапии рака подчеркивается появлением связанных с лечением аритмий, миокардита, коронарного спазма, сердечной недостаточности, гипертонии и тромбоза [11]. Кардиозащитным вмеша-

тельством при этом становится дистанционное ишемическое кондиционирование (remote ischaemic conditioning – RIC). Оно предстает не только средством, повышающим уровень выживания и защиты органов от ишемии/реперфузии, но и сохранения раковых клеток с продвижением их развития. Здесь уместно и весомо упомянуть порой антагонистическую направленность кардиопротекторных стратегий и некоторых методов лечения рака, воздействующих на факторы роста, цитозольные протеинкиназы, факторы транскрипции, митохондриальную функцию и ангиогенез (не будет ли отмеченное противодействие затруднять проявление эффектов терапии разного вида?). Такие данные указывают на необходимость и полезность проведения исследований кардиопротекции доклинически и клинически у пациентов с раком (особенно с использованием дистанционного ишемического кондиционирования – RIC) [11]. Следует отметить решающее значение раннего выявления субклинической дисфункции миокарда для профилактики наиболее грозного сердечно-сосудистого осложнения химиотерапии – хронической сердечной недостаточности. Обнаружение выраженного снижения фракции выброса левого желудочка после химиотерапии предстает лишь поздним предиктором необратимых изменений в виде токсической кардиомиопатии и клинически выраженной быстро прогрессирующей хронической сердечной недостаточности. С учетом зарубежного опыта можно уверенно утверждать, что для реальных успехов в разработке единой стратегии профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с противоопухолевой терапией, как и в выборе наиболее рациональной тактики дальнейшего ведения больных необходим комплексный подход при взаимодействии кардиолога, онколога, химиотерапевта, радиолога и специалиста по визуализирующим технологиям. Значительное увеличение количества пациентов, выздоровевших от онкогематологических заболеваний или достигших длительной ремиссии, сопровождалось ростом количества болезней сердечно-сосудистой системы у переживших противоопухолевую терапию онкогематологических пациентов. Это результат не только имеющихся у этого контингента больных заболеваний сердца (обычных для общей популяции), но и последствия современной высокоэффективной терапии в онкогематологии, нежелательным эффектом которой является кардиотоксичность. Опираясь на имеющиеся данные о риске сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных и эффективно-

сти программ комплексной кардиореабилитации для снижения сердечно-сосудистого риска в общей популяции и у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, представляется актуальным разработка программ кардиореабилитации с учетом онкологической специфики и их внедрения в структуру оказания помощи пациентам со злокачественными новообразованиями [10, 12]. Обособление кардиоонкологии сопровождалось терминологическим разнообразием ее названия. Встречались термины сердечно-сосудистая онкология, онкокардиология, кардиоонкология и другие. Более распространенным и устоявшимся предстает название кардиоонкология, отвечающее спросу на междисциплинарный подход к лечению сердечно-сосудистых осложнений, связанных с терапией рака [13].

Настоящее обзорное изложение посвящено развитию новой кардиоонкологической области медицины под влиянием меняющейся совокупности традиционных и новых факторов риска неинфекционных заболеваний (с учетом эпидемиологических аспектов выполненных исследований).

Факторы риска будущего

Сердечно-сосудистые заболевания вызывают большинство смертей от неинфекционных недугов, факторы риска которых детерминируются окружающей средой (имеется мнение, что до 25% случаев ишемической болезни сердца связаны с нездоровым окружением, особенно с загрязнением воздуха). Формируется новая область изучения «экспозома», изучающая пожизненные эффекты всех воздействий окружающей среды на здоровье [14]. Концепция экспозома включает перспективу мультиэкспозиции (многократного воздействия), как и факторы, ассоциирующиеся с функционированием систем органов, и генетические факторы. В результате была разработана и предложена усовершенствованная концепция «окружающей среды», детерминируемая тремя областями, состоящими из естественной, социальной и личной среды. Стрессоры окружающей среды, нездоровое поведение (курение, малоподвижный образ жизни) и классические факторы риска (гипертония, диабет, ожирение) вызывают сходные патомеханизмы, способствующие появлению аддитивных синергических эффектов, ведущих к более выраженному развитию и более быстрому прогрессированию неинфекционных заболеваний. Весьма вероятно, что по отмеченным данным факторы риска окружающей среды, а не классические факторы риска будут определены как сердечно-сосудистые факторы риска будущего [14] (рис. 1).



Рис. 1. Болезнетворное влияние современных условий на основы здорового образа жизни

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) первыми основными причинами смертности населения называет ишемическую болезнь сердца, инсульты, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и онкологические заболевания. От них умирает в общем 71% населения, или 41 млн чел. Ожидая чуда-спасения от врачей, не следует забывать, что от врачебных усилий здоровье человека зависит на 8%. От генетики организма на 20%, а на все 50% оно зависит от образа жизни (гиподинамия, табакокурение, употребление алкоголя, нездоровое питание – основные факторы риска развития хронических заболеваний).

Воздействие на организм человека разных факторов риска (классических (показаны внизу рисунка) и факторов риска окружающей среды (показаны сверху)), совместно формирующих аддитивные синергические эффекты в патомеханизмах развития неинфекционных заболеваний

Связь только 1% генов человека с канцерогенезом (при распространенном мнени-

нии, что рак – это болезнь генома, хотя, видимо, не единственная его причина) усиливает внимание специалистов к факторам риска, пополняемым сейчас и факторами риска окружающей среды. Отмечается клиническое обособление комбинации названных тревожных патологий с перекрытием связанных с ними нарушений метаболизма. Совершенствуются гибридные технологии лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Значимая распространенность по всему миру рака желудка объясняется заметной вероятностью его возникновения в нынешних условиях. Чаще всего рак желудка развивается не из-за какой-то мутации, а вследствие связи между бактерией *Helicobacter pylori*, хроническим гастритом, язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, как и сочетаемостью хронического гастрита и рака желудка. Внешние (курение) и внутренние (*Helicobacter pylori*) факторы инициируют сложные процессы с формированием атрофии слизистой оболочки желудка (атрофический гастрит), на фоне которой, с последующей заменой метапла-

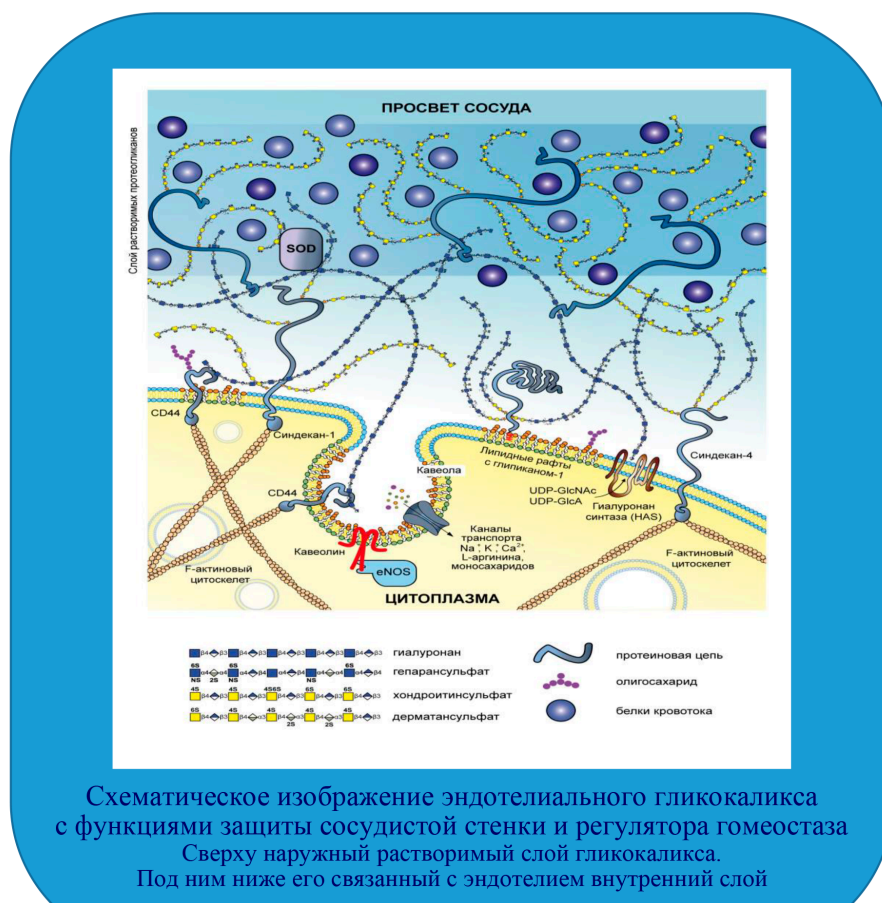
зии желудочного типа на кишечный, проявляется дисплазия с дальнейшим развитием рака. Более 90% рака желудка проявляется таким образом. Наряду с этим отмечена связь вируса Эпштейна – Барр с раком желудка. Хотя основным фактором развития последнего считают бактерии *Helicobacter pylori*, вирус Эпштейна – Барр может запускать генетические онкогенные мутации, способствующие развитию канцерогенеза. Проводится поиск маркеров рака желудка, одним из которых рассматривается и вирус Эпштейна – Барр. Появляется точка зрения, что рак желудка, ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр, может оказаться отдельным подтипом опухоли желудочно-кишечного тракта. В эпидемиологических условиях пагубного воздействия современных факторов риска неинфекционных заболеваний на основы здорового образа жизни (рис. 1) естественен рост актуальности обзорного рассмотрения мишеней для коррекции выявленных нарушений метаболизма кардиоонкологического профиля как среди членов гликозаминогликанового семейства гиалуронана, так и данных разработок и исследований потенциальных средств лечебного назначения.

Регуляция сосудистой проходимости и развития новообразований

Множественные изменения углеводных составляющих исследуемых биологических систем подчеркнули их высокую структурную изменчивость, обусловленную, в частности, воздействием ферментов, способствующих многообразным превращениям и регулирующим метаболические изменения. Количество таких биокатализаторов весьма велико. Среди них следует отметить гиалуронидазу, заметно влияющую на состояние эндотелиального гликокаликса [15]. Последний рассматривается как компонент двойного защитного слоя сосудистой стенки, поддерживающего необходимый для жизнедеятельности организма уровень кровообращения [16–18]. Функционирование гиалуронидазы осуществляется в различном микроокружении (зачастую состоящем из гликозаминогликанов (ГАГ)), выступающих значимой частью сосудистого гликокаликса [16, 19]. Исследования метаболизма углеводов подчеркнули важность этого биокатализатора (гиалуронидазы) и действенность использования приемов вычислительной биохимии [20–22] для понимания механизма регуляции его/ее активности. ГАГ взаимодействуют с белками, накапливаются в предрасположенных к нарушениям участках сосудистой системы (как точки ветвления), участвуют

и влияют на различные заболевания человека (сердечно-сосудистые, инфекционные, нейродегенеративные патологии и опухоли) [23]. Создание возможности использования структурного разнообразия ГАГ важно для открытия новых терапевтических средств с ясным представлением, что пока исследования, разработки, рынок препаратов на основе углеводов (и особенно ГАГ) заметно отстают от развития препаратов на основе белков (с надеждой, что довольно много ГАГ или их миметиков пройдут в ближайшие 5–10 лет клинические испытания). Понимание роли ГАГ в течении заболеваний и выяснение способов регуляции физиологических и патологических процессов в этих событиях способствует получению новых лекарств на основе ГАГ или нацеленных на них препаратов [23].

Актуальность лечебного сохранения (т.е. в поддерживающемся терапевтическом режиме) надлежащего функционирования сосудистой стенки [24–26], опирающаяся на результаты клинических исследований, подтверждается эффективным использованием ГАГ для восстановления нормальной эндотелиальной функции [27], обуславливая перспективность разработки препаратов гиалуронидазы (пригодных для регуляции размеров ГАГ покрытия) потенциального кардиологического назначения. Важность развития такого исследовательского направления медицины сосудов базируется на сегодняшнем присутствии в арсенале врача в основном средств заместительной терапии, таких как сулодексид [24–27], который представляет собой смесь высокоочищенных ГАГ из высокоподвижного гепарина (80%) и дерматансульфата (20%) [28]. Надо также заметить, что проведенное популяционное исследование (4,5 млн пациентов) обнаружило у больных раком риск инсульта, сердечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) увеличенный соответственно в 44, 62 и 243 раза, а риск сердечно-сосудистой смертности в 33 раза выше, чем у пациентов без рака [29]. Результаты общенационального датского исследования показывают, что улучшение выживаемости при сердечной недостаточности может увеличить риск развития рака благодаря конкурирующему риску [30], позволяя считать рак сопутствующим заболеванием сердечной недостаточности [31, 32]. Приведенные данные весомо подчеркивают критическую важность сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных и способствуют умножению усилий по их распознаванию, выявлению и эффективному лечению.



Эффекторы повреждений гликокаликса (А)

Ишемия, Гиперхолестеринемия, Воздействие гликозидаз, Окислительный стресс, Сосудистое воспаление, Гипергликемия

Патологические процессы с участием гиалуронана, (Б) способствующие развитию в организме нарушений

Избыточная гидратация тканей гиалуронаном	Нарушения микроциркуляции, феномен no-reflow	Накопление гиалуронана в опухолях (рак поджелудочной железы, сочетанный рак желудка и пищевода, рак желчного тракта молочной железы)	Хроническое воспаление	Отек головного мозга	Хронический простатит
---	--	--	------------------------	----------------------	-----------------------

Рис. 2. Повреждения эндотелиального гликокаликса (поддерживающего целостность сосудистой стенки и подвергающегося удалению из его состава синдеканов, гепарансульфатов, гиалуронана) в разных патологических процессах предполагают для их снижения заместительное воздействие сулодексидна или стабилизацию гликокаликсного слоя увеличением в его составе альбумина – (А).

SOD – внеклеточная супероксиддисмутаза, блокирующая развитие окислительного стресса на сосудистой стенке. (Б) – нарушения связанные с эффектами гиалуронана, приводящие к затруднениям кровообращения из-за роста содержания гиалуронана в крови и ткани, феномена «no-reflow» с сосудами разного калибра, отеку, требующих корректирующего действия производных гиалуронидазы

Поражение эндотелиального гликокаликса (ЭГЛК) выступает первым и важным этапом эндотелиальной дисфункции. Толщина ЭГЛК регулируется ферментами: бактериальной гепариназой (действует на гепарансульфат, снижая его толщину/высоту на гликокаликсном покрытии на 43%), хондроитиназа и гиалуронидаза уменьшают ее на 34 и 26% соответственно. Дефицит гиалуронидазы дает/обеспечивает более толстый/высокий гликокаликс. Дегградация протеогликанов обработкой гиалуронидазой демонстрирует в норме вовлечение гиалуронана в большинство функций ЭГЛК [33] (рис. 2). Увеличение и/или устранение нарушений метаболизма ГАГ, патологического состояния ЭГЛК достигается как в результате заместительного (сокращение потерь компонентов) и/или стабилизирующего (экранирование поверхности сосудистой стенки) действия используемых средств (рис. 2, А), так и путем регулируемой дегградации гиалуронана (рис. 2, Б) [17, 18, 34, 35].

В целом следует выделить увеличивающийся размер исследований кардиоонкологических нарушений коррекцией изменений гиалуронанового оборота. Необходимо и специально отметить, что конкретное представление и анализ результатов таких исследований планируется в последующем отдельном обзорном рассмотрении. Сейчас же выделим улучшение сосудистой проходимости и перфузии используемым пегилированной гиалуронидазы человека (PEGPH20) с повышением благодаря этому оксигенации опухоли (для случаев опухолей с существенным накоплением гиалуронана как при лечении рака поджелудочной железы) и ростом эффективности ферментного препарата в качестве радиосенсибилизирующего агента. Применение PEGPH20 увеличивало время выживаемости мышей с введением препарата биокаллизатора в сочетании с лучевой терапией значительно больше, чем только с лучевой терапией или только с PEGPH20 [36]. Введение ферментного производного (PEGPH20) мышам со сверхэкспрессией гиалуронансинтазы 3 (HAS3) способствовало метаболическому сдвигу в сторону снижения гликолитического потока, подчеркивая потенциальный опосредованный эффект препарата. Следует отметить, что участники сигнального пути гиалуронана (гиалуронансинтазы, его рецепторы, гиалуронидаза HYAL-1 и другие) способствуют росту опухоли, метастазированию и ангиогенезу, превращая каждый из них в потенциальную мишень для лечения рака [37–39]. Разработано множество целевых подходов для воздействия на различные члены се-

мейства гиалуронана (низкомолекулярные ингибиторы, антитела, вакцины). Гиалуронан использовали в препаратах наночастиц для адресной доставки химиотерапевтических препаратов и других противоопухолевых соединений к опухолевым клеткам благодаря взаимодействию с рецепторами гиалуронана на клеточной поверхности. Было обнаружено, что в отличие от ангиогенных фрагментов гиалуронана его олигосахариды, состоящие из 2–3 дисахаридных единиц/звеньев, обладают противоопухолевой активностью [37]. Отмеченная особенность может оказаться весьма полезной при разработке средств для лечения рака с контролем степени дегградации гиалуронана (при терапии с возможным аналитическим сопровождением).

В целом сегодня продолжается определение новых участников совокупности нетрадиционных факторов риска, включающих кишечную микробиоту, генерирующую новые метаболиты, озоновое загрязнение окружающего воздуха, связь кетонных производных организма с растущей частотой тяжелых сердечно-сосудистых событий и более высоким уровнем кардиозаболеваний и смертности, детерминанту «качества жизни» – депрессию [40]. Их воздействие на здоровье человека продолжается без уменьшения влияния этих факторов риска, и они продолжают последовательно изучаться.

Перефразирование известной фразы – «нельзя ждать милостей от природы после того, что мы с ней сделали» – внятно подчеркивает тревожные изменения условий современной жизни, касающиеся всех, но многими беспечно и опасно не замечаемые. Усиливающееся воздействие на человека новых факторов риска неинфекционных заболеваний деформирует нормы здорового образа жизни, способствует сочетанному развитию серьезных, беспокоящих и тяжелых патологий, значимо сокращает продолжительность жизни. Отмечается глобально увеличивающееся сопровождение друг другом сердечно-сосудистых и онкологических нарушений (возможно, для уточнения этого целесообразно выполнение исследования с использованием менделевской рандомизации). Изменяющееся многообразное проявление факторов риска окружающей среды, нынешние эпидемиологические тенденции обуславливают уже сейчас (наряду с клиническими данными) формирование и развитие новой области медицины – кардиоонкологии, нацеленной на обнаружение, мониторинг и лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение и после лечения рака. Возникает актуальная потребность тесного

сотрудничества специалистов различного медицинского профиля с укреплением кадрового состава и оснащения лечебных учреждений. На здоровье современного человека продолжают оказывать влияние множество факторов риска (от обыденных бытовых привычек до меняющихся тенденций развития экономики и политических катаклизмов и противоречий). Гипотетически с развитием социально-экономической формации и обнаружением новых видов поражения организма увеличивающийся размер такого влияния не делает маловероятным появление и дальнейшее распространение новых комбинированных патологий (в сочетании уже известных, а возможно, и новых нозологий), составляющих и предлагающих серьезный вызов современным врачам и медикам, работникам системы здравоохранения. Осуществляемая сейчас цифровизация общества, роботизация производства, электрификация автосредств, расширяющееся использование искусственного интеллекта, растущие ограничения рынка энергоресурсов, воздействия на земную природу изменяют состояние макроэкономики, инициирующее проявление новых факторов риска с глобальным увеличением вероятности расширения и распространения участвующих случаев комбинированных поражений организма. В современных условиях искажения доминирующего направления развития культуры общества (подмена ориентиров культурного продвижения, снижение уровня критериев его значимости, «исправление» исторических событий, формирование «непредсказуемого» прошлого и др.) существенной причиной надвигающегося глобального кризиса нашей цивилизации становится отставание достигнутого ею морально-нравственного уровня от скорости осуществления научно-технического прогресса (рис. 1, сопоставление факторов риска окружающей среды с традиционными факторами риска неинфекционных заболеваний). Для замедления и предотвращения отмеченных негативных тенденций необходимо тщательное выполнение договорных межгосударственных действий в защиту окружающей среды, программное восстановление природных утрат и разрушений, противодействие растущим факторам риска здоровью путем прямой и опосредственной активности (блокируя уже не отдельные факторы риска, а и их группы вместе с использованием нынешних средств замедления деструкции общества). Как одну из целей потенциального терапевтического воздействия следует выделить контролирующую коррекцию метаболизма гликозаминогликанов, в частности членов семейства

гиалуронана. По сегодняшним представлениям медицинский контроль и управление болезнетворными процессами направлены на усиление защиты сосудистой стенки средствами заместительной терапии и регуляцию гиалуронанового оборота ферментными производными. Глубину, широту, плодотворность этого и других подходов призваны определить проводимые междисциплинарные изучения и разработки научно-медицинской сферы.

Список литературы

1. Lüscher T.F. Wine, chocolate, and coffee: forbidden joys? // *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42. P. 4520–4522. DOI: 10/1093/eurheartj/ehab654.
2. Markus G.M., Rosenthal D.G., Nah G., Vittinghoff M.S., Fang C., Ogomori K., Joyce S., Yilmaz D., Yang V., Kessedjian T., Wilson E., Yang M., Chang K., Wall G., Olgin J.E. Acute effects of coffee consumption on health among ambulatory adults // *New England Journal Medicine*. 2023. Vol. 388. P. 1092–1100. DOI: 10.1056/NEJMoa2204727.
3. Poli A. Is drinking wine in moderation good for health or not? // *European Heart Journal*. 2022. Vol. 24 (supplement D). P. 1119–1122. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suac084.
4. Ma H., Xue Q., Wang X., Li X., Franco O.H., Li Y., Heianza Y., Manson J.E., Qi L. Adding salt to foods and hazard of premature mortality // *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43. P. 2878–2888. DOI: 101093/eurheartj/ehac208.
5. Rosengren A. Salt: the sweet spot? // *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43. P. 2889–2891. DOI: 101093/eurheartj/ehac336.
6. Gladka M.M., Le Gouteur D.G., Simpson S.J. Midnight snacks might shorten your life: lifespan and healthspan advantages of eating less and at the right time // *Cardiovascular Research*. 2023. Vol. 119. P. e108–e110. DOI: 10.1093/cvr/cvad018.
7. Münzel T., Hahad O., Daiber A., Landrigan P.J. Soil and water pollution and human health: what should cardiologists worry about? // *Cardiovascular Research*. 2023. Vol. 119. P. 440–449. DOI: 10.1093/cvr/cvac082.
8. Prisco D., D’Elios M.M., Cenci C., Ciucciarelli L., Tamburini C. Cardiovascular oncology: a new discipline inside internal medicine? // *International Emergency Medicine*. 2014. Vol. 9. P. 359–364. DOI: 10.1007/s11739-014-1064-9.
9. Баллозек М.Ф., Ионова А.К. Кардиоонкология в программах лечения и реабилитации онкологических больных // *Российский кардиологический журнал*. 2014. Т. 5, № 109. С. 75–80.
10. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., с группой экспертов. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 26, № 9. С. 4703.
11. Heusch G. Cardioprotection in cardio-oncology: a case for concern? // *Cardiovascular Research*. 2023. Vol. 119. P. e-144–e-145. DOI: 10/1093/CVR/CVAD111.
12. Lyon A.R., Lopez-Fernandez T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Gutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaer S.A., Gorag D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S.S., Stephens R., Suter T.M., Szmit S., Tamargo J., Thevendiranathan P., Tocchetti C.G., van der Meer P., van der Pal H.J.H. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) // *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2022. Vol. 23, Is. 10. P. e333–e465. DOI: 101093/eurheartj/ehac244.

13. Han Y. Cardio-oncological evaluation and management of patients in China // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44. P. 1199–1200. DOI: 101093/eurheartj/ehad064.
14. Münzel T., Hahad O., Sørensen M., Lelieveld J., Durrer G.D., Nieuwenhuis M., Daiber A. Environment risk factors and cardiovascular diseases: a comprehensive expert review // *Cardiovascular Research*. 2022. Vol. 118. P. 2880–2902. DOI: 10/1093/CVR/CVAB316.
15. Максименко А.В., Библашвили Р.Ш. Конформационные переходы на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы при молекулярном докинге с гликозаминогликановыми лигандами // *Биоорганическая химия*. 2018. Т. 44. С. 147–157.
16. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink Y., van Zandvoort M.A., oude Egbrink M.G. The endothelial glycocalyx: composition, function, and visualization // *Pflüger's Archives*. 2007. Vol. 454. P. 345–359. DOI: 101007/s00424-007-0212-8.
17. Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. I. Обнаружение, компоненты, структурная организация // *Биоорганическая химия*. 2014. Т. 40, № 2. С. 131–141.
18. Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. II. Биологические функции, состояние в норме и патологии, биоинженерное использование // *Биоорганическая химия*. 2014. Т. 40, № 3. С. 259–274.
19. Maksimenko A. Theoretical research of interactions between glycosidases and glycosaminoglycan ligands with molecular docking and molecular dynamics methods // *Cardiology and Cardiovascular Research*. 2020. Vol. 4. P. 220–230.
20. Chandel N.S. Carbohydrate metabolism // *Cold Spring Harbor Perspective Biology*. 2021. Vol. 13. P. 1–7. DOI: 101101/cshspect.040568.
21. Sankaranarayanan N.V., Nagarajan B., Desai U.R. So you think computational approaches to understanding glycosaminoglycan-protein interactions are too dry and too rigid? Think again! // *Current Opinion Structural Biology*. 2018. Vol. 50. P. 91–100. DOI: 101016/j.sbi.2017.12.004.
22. Yang J., Chi L. Characterization of structural motifs for interactions between glycosaminoglycans and proteins // *Carbohydrate Research*. 2017. Vol. 452. P. 54–63. DOI: 101016/j.carres.2017.10.008.
23. Shi D., Sheng A., Chi L. Glycosaminoglycan-protein interactions and their roles in human disease // *Frontiers in Molecular Bioscience*. 2021. Vol. 8. P. 639666. DOI: 10.3389/fmolb.2021.639666.
24. Andreozzi G.M. Role of sulodexide in treatment of CVD // *International Angiology*. 2014. Vol. 33. P. 255–262.
25. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases // *International Angiology*. 2014. Vol. 33. P. 263–274.
26. Максименко А.В. Молекулярные аспекты трансляционной кардиологии в исследованиях сосудистой стенки // *Кардиология*. 2017. Т. 57, № 7. С. 66–79.
27. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and endothelium: biological role and pharmacological effects // *International Angiology*. 2014. Vol. 33. P. 243–254.
28. Manello F., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease // *International Angiology*. 2014. Vol. 33. P. 236–242.
29. Paterson D.I., Wiebe N., Cheung W.Y., Mackey J.R., Pituskin E., Reiman A., Tonelli M. Incident cardiovascular disease among adult with cancer: a population-based cohort study // *Journal American College Cardiology. CardioOncology*. 2022. Vol. 4. P. 85–94. DOI: 101016/j.jacc.2022.01.100.
30. Bruhn J., Malmborg M., Gared C.H., Ravn P., Zahir D., Andersson C., Gislason G., Torp-Pedersen C., Kragholm K., Fosbol E., Butt J.H., Lang N.N., Petrie M.C., McMurrey J., Kober L., Schou M. Temporal trends in the incidence of malignancy in heart failure: a nationwide Danish study // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44. № 13. P. 1124–1132. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac797.
31. Ameri P., Bertero E., Meijers W.C. Cancer is a comorbidity of heart failure // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44, Is. 13. P. 1133–1135. DOI: 101093/eurheartj/ehac710.
32. Crea P. The link among heart failure, chronic kidney disease, and cancer: new light shed on the complex patient // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44. P. 1099–1102. DOI: 101093/eurheartj/ehad181.
33. Dogne S., Flamion B., Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases // *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 2018. Vol. 38, Is. 7. P. 1427–1439.
34. Becker B.F., Jacob M., Leipert S., Salmon A.H.J., Chappell D. Degradation of the endothelial in clinical settings: searching for the sheddases // *British Journal Clinical Pharmacology*. 2015. Vol. 80, Is. 3. P. 389–402. DOI: 10.1111/bcp.12629.
35. Tseng V., Ni K., Allawzi A., Prohska C., Hernandez-Lagunas L., Elajaili H., Cali V., Midura R., Hascall V., Triggs-Raine B., Petrache I., Yart C.M., Nozik-Grayck E. Extracellular superoxide dismutase regulates early vascular hyaluronan remodeling in hypoxic pulmonary hypertension // *Scientific Report*. 2020. Vol. 10. P. 280. DOI: 10.1038/s41598-019-57147-7.
36. Seki T., Saida Y., Kishimoto S., Lee J., Otowa Y., Yamamoto K., Chandramouli G.Vr., Devasahayam N., Mitchell J.B., Krishna M.C., Brender J. PEGPH20, a PEGylated human hyaluronidase, induces radiosensitization by reoxygenation in pancreatic cancer xenografts. A molecular study // *Neoplasia*. 2022. 100793. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100793.
37. Lokeshwar V.B., Mirza S., Jordan A. Targeting hyaluronan acid family for cancer chemoprevention and therapy // *Advanced Cancer Research*. 2014. Vol. 123. P. 35–65. DOI: 10.1016/B978-0-12-800092-2.00002-2.
38. Meteva D., Vinci R., Seppelt C., Abdelwahed Y.S., Pedicino D., Nelles G., Skurk C., Haghikia A., Rauch-Kröhnert U., Gerhardt T., Straessler E., Zhao Y., Golla F., Joner M., Rai H., Kratzer A., Arnal H.G., Liuzzo G., Klotsche J., Crea F., Landmesser U., Leitsner D.M., Kränkel N. Toll like receptor 2, hyaluronan, and neutrophils play a key role in plaque erosion: the OPTICO-ACS study // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44. P. 3892–3907. DOI: 101093/eurheartj/ehad379.
39. Kessler T., Sager H.B., Mann M. Role of the extracellular matrix in cell-cell communication: a new therapeutic target? // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44. P. 3495–3497. DOI: 10/1093/eurheartj/ehad061.
40. Crea F. The saga of non-traditional risk factors continues with proteomics, microbiome, ozone, ketone bodies, and depression: let us rethink prevention // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44. P. 1579–1582. DOI: 101093/eurheartj/ehad233.