

Динамика длины теломер лейкоцитов на фоне комплексных программ кардиоонкологической реабилитации у пациенток, перенесших рак молочной железы: пилотное рандомизированное проспективное исследование

М.В. Виценя¹✉, И.В. Барина¹, Н.А. Дорошук¹, З.Б. Хасанова¹, О.О. Фролова², Н.В. Погосова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, д. 15а, г. Москва, 121552, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», д. 27, стр. 1–30, п. Истра, 143515, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Кардиоваскулотоксичное противоопухолевое лечение способствует повышению сердечно-сосудистого риска и может усугублять клеточное старение у больных раком молочной железы. Кардиоонкологическая реабилитация является перспективной стратегией снижения сердечно-сосудистого риска у пациенток, перенесших рак молочной железы. Длина теломер лейкоцитов рассматривается как интегральный маркер биологического старения, сердечно-сосудистого риска и ответа на вмешательства в образ жизни. **Цель исследования** — сравнительная оценка эффективности очной и дистанционной программ кардиоонкологической реабилитации по их влиянию на длину теломер лейкоцитов у пациенток, перенесших рак молочной железы. **Методы.** В пилотное одноцентровое рандомизированное проспективное исследование включены 90 женщин, перенесших рак молочной железы, средний возраст составил $50,7 \pm 8,9$ года. Пациентки рандомизированы в 3 параллельные группы по 30 человек: очного участия в программе кардиоонкологической реабилитации (очная группа), дистанционного участия в программе кардиоонкологической реабилитации (дистанционная группа) в течение 3-х месяцев и контрольная группа — наблюдение в условиях обычной клинической практики. Исходно и через 6 месяцев оценили клиническое состояние, длину теломер лейкоцитов методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени, выполнили электрокардиограмму с физической нагрузкой, в том числе кардиореспираторный нагрузочный тест с оценкой уровня кардиореспираторной выносливости по пиковому потреблению кислорода (VO_2 пик) ($n = 53$). **Результаты.** Исходно в общей выборке более старший возраст ($\beta = -0,259$; $p = 0,021$), наличие артериальной гипертензии ($\beta = -4,529$; $p = 0,019$) и ожирение ($\beta = -5,804$; $p = 0,023$) ассоциировались с меньшей длиной теломер лейкоцитов, тогда как более высокий уровень VO_2 пик ($\beta = 1,049$; $p = 0,004$) — с большей длиной теломер лейкоцитов. Уровень VO_2 пик статистически значимо ассоциировался с длиной теломер лейкоцитов в многофакторных регрессионных моделях. Исходно группы сравнения статистически значимо не различались по основным изученным показателям. За 6 месяцев наблюдения из исследования выбыли 23 пациентки. Через 6 месяцев в обеих группах кардиоонкологической реабилитации отмечалась положительная динамика длины теломер лейкоцитов, при этом в дистанционной группе увеличение длины теломер лейкоцитов было статистически значимым ($p = 0,008$), тогда как в очной группе имело характер тенденции ($p = 0,075$). В контрольной группе длина теломер лейкоцитов существенно не изменялась ($p = 0,579$). Среднее значение длины теломер лейкоцитов к окончанию периода наблюдения в контрольной группе было значимо меньше, чем в очной группе (разница средних $-6,9$ (95% доверительный интервал (ДИ): $-12,5 \dots -1,4$) относительных единиц (о. е.), $p = 0,015$) и дистанционной группе (разница средних $-5,4$ (95% ДИ: $-10,5 \dots -0,4$) о. е., $p = 0,035$). Разница средних Δ длины теломер лейкоцитов за 6 мес. наблюдения между дистанционной и контрольной группами составила $-5,3$ (95% ДИ: $-10,0 \dots -0,7$) о. е., $p = 0,025$, между очной и контрольной группами — $-5,6$ (95% ДИ: $-11,6 \dots -0,4$) о. е., $p = 0,066$. Участие в программах кардиоонкологической реабилитации статистически значимо ассоциировано с большей вероятностью удлинения теломер после завершения наблюдения у пациенток, пролеченных по поводу рака молочной железы: отношение шансов (ОШ) 4,694 (95% ДИ 1,436–15,350), $p = 0,011$. Исходно большие значения индекса массы тела снижали (ОШ при значении индекса ≥ 25 кг/м² — 0,026 (95% ДИ: 0,002–0,433), $p = 0,011$), тогда как увеличение кардиореспираторной выносливости повышало (ОШ для ΔVO_2 пик $> 1,9$ мл/кг/мин — 14,788 (95% ДИ: 1,125–194,473), $p = 0,040$) вероятность удлинения теломер пациенток, участвовавших в программах кардиоонкологической реабилитации. Исходный индекс массы тела и ΔVO_2 пик явились независимыми предикторами увеличения длины теломер лейкоцитов. **Заключение.** У женщин, перенесших рак молочной железы, программа кардиоонкологической реабилитации с дистанционной поддержкой может быть не менее эффективной, чем очная программа, по влиянию на динамику длины теломер. Полученные результаты демонстрируют потенциал использования длины теломер лейкоцитов в качестве генетического маркера эффективности реабилитационных вмешательств в данной популяции и нуждаются в подтверждении в более крупных исследованиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, длина теломер лейкоцитов, противоопухолевое лечение, кардиореабилитация, кардиоонкологическая реабилитация, дистанционные технологии

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Виценя М.В., Барина И.В., Дорошук Н.А., Хасанова З.Б., Фролова О.О., Погосова Н.В. Динамика длины теломер лейкоцитов на фоне комплексных программ кардиоонкологической реабилитации у пациенток, перенесших рак молочной железы: пилотное рандомизированное проспективное исследование. *Кубанский медицинский научный вестник*. 2026;33(3):15–30. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-3-15-30>

© Виценя М.В., Барина И.В., Дорошук Н.А., Хасанова З.Б., Фролова О.О., Погосова Н.В., 2026

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (регистрационный № научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы 121031300223-4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей рукописи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва, 121552, Россия), протокол № 269 от 28.06.2021.

ВКЛАД АВТОРОВ: М.В. Виценья, И.В. Барина, Н.А. Дорошук, З.Б. Хасанова, О.О. Фролкова, Н.В. Погосова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ данных, интерпретация результатов, написание текста; Н.А. Дорошук, З.Б. Хасанова, О.О. Фролкова — сбор материала; Н.А. Дорошук, З.Б. Хасанова, О.О. Фролкова — анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, проведение статистического анализа; М.В. Виценья, И.В. Барина, Н.В. Погосова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Н.А. Дорошук, З.Б. Хасанова, О.О. Фролкова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Виценья Марина Вячеславна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Академика Чазова, д. 15а, г. Москва, 121552, Россия. E-mail: marinavitsenya@gmail.com

Получена: 25.11.2025 / Получена после доработки: 15.04.2025 / Принята к публикации: 13.05.2026

Changes in leukocyte telomere length following comprehensive cardio-oncology rehabilitation in breast cancer survivors: A pilot randomized prospective study

Marina V. Vitsenya¹✉, Irina V. Barinova¹, Natalya A. Doroshchuk¹, Zukhra B. Khasanova¹, Olga O. Frolova², Goar-Nana V. Pogosova¹

¹ National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation, Akademika Chazova str., 15A, Moscow, 121552, Russia

² Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow City Health Department, 27, bldg. 1–30, Istra, 143515, Russia

ABSTRACT

Background. Cardiotoxic anticancer treatment increases cardiovascular risk and may exacerbate cellular senescence in breast cancer patients. Cardio-oncology rehabilitation can be a promising strategy to reduce this risk in breast cancer survivors. In this regard, leukocyte telomere length is considered an integral marker for tracking biological aging, cardiovascular risk, and response to lifestyle interventions.

Objective: To compare the efficacy of in-person and telehealth cardio-oncology rehabilitation programs regarding their effect on leukocyte telomere length in female breast cancer survivors. **Methods.** This pilot single-center randomized prospective study included 90 female breast cancer survivors (mean age: 50.7 ± 8.9 years). The patients were randomized into three parallel groups of 30 participants each, with two groups assigned to 3-month cardio-oncology rehabilitation (in-person or telehealth) and the third (control) group receiving routine clinical care. At baseline and 6 months, clinical status evaluation and leukocyte telomere length measurement via real-time polymerase chain reaction were performed. Additionally, patients underwent exercise electrocardiography, including cardiopulmonary exercise testing with assessment of cardiorespiratory fitness via peak oxygen consumption (VO_{2peak} , $n = 53$). **Results.** In the total baseline sample, older age ($\beta = -0.259$; $p = 0.021$), hypertension ($\beta = -4.529$; $p = 0.019$), and obesity ($\beta = -5.804$; $p = 0.023$) were associated with shorter telomeres, whereas a higher VO_{2peak} level ($\beta = 1.049$; $p = 0.004$) was linked to longer telomeres. The VO_{2peak} level was statistically significantly associated with leukocyte telomere length in multivariable regression models. At baseline, there were no statistically significant differences between the groups regarding the main examined parameters. Over the 6-month follow-up period, 23 patients dropped out of the study. By the end of this period, both cardio-oncology rehabilitation groups showed positive changes in leukocyte telomere length. This increase was statistically significant in the telehealth group ($p = 0.008$), whereas the in-person group demonstrated only a trend ($p = 0.075$). Conversely, leukocyte telomere length in the control group showed no significant change ($p = 0.579$). At the end of the observation period, the mean leukocyte telomere length in the control group was significantly lower than in the in-person group (mean difference: -6.9 relative units; 95% CI: -12.5 to -1.4 ; $p = 0.015$) and the telehealth group (mean difference: -5.4 relative units; 95% CI: -10.5 to -0.4 ; $p = 0.035$). The mean difference in leukocyte telomere length (Δ) between the telehealth and control groups was -5.3 (95% CI: -10.0 to -0.7 ; $p = 0.025$), whereas the difference between the in-person and control groups was -5.6 (95% CI: -11.6 to 0.4 ; $p = 0.066$) relative units at the six-month mark. Participation in cardio-oncology rehabilitation programs was statistically significantly associated with a higher likelihood of telomere lengthening by the end of the study in patients treated for breast cancer (OR: 4.694; 95% CI: 1.436 to 15.350; $p = 0.011$). At baseline, a higher body mass index (≥ 25 kg/m²) reduced the likelihood of telomere lengthening (OR: 0.026; 95% CI: 0.002 to 0.433; $p = 0.011$). Conversely, an increase in cardiorespiratory fitness ($\Delta VO_{2peak} > 1.9$ mL/kg/min) increased this likelihood (OR: 14.788; 95% CI: 1.125 to 194.473; $p = 0.040$) among patients in the cardio-oncology rehabilitation programs. Baseline body mass index and ΔVO_{2peak} were independent predictors of increased leukocyte telomere length. **Conclusion.** In female breast cancer survivors, a telehealth cardio-oncology rehabilitation program may be at least as effective as an in-person program regarding its effect on telomere length. The findings demonstrate the potential of using leukocyte telomere length as a marker to evaluate rehabilitation efficacy in this population, necessitating confirmation in larger studies.

KEYWORDS: breast cancer, leukocyte telomere length, anticancer treatment, cardiac rehabilitation, cardio-oncology rehabilitation, telemedicine

FOR CITATION: Vitsenya M.V., Barinova I.V., Doroshchuk N.A., Khasanova Z.B., Frolkova O.O., Pogosova N.V. Changes in leukocyte telomere length following comprehensive cardio-oncology rehabilitation in breast cancer survivors: A pilot randomized prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2026;33(3):15–30. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2026-33-3-15-30>

FUNDING: This study was conducted under a state assignment from the Ministry of Health of the Russian Federation (research and development project No. 121031300223-4).

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflicts of interest related to this manuscript.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the Declaration of Helsinki standards and was approved by the independent ethics committee (Minutes No. 269 as of June 28, 2021) of the National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation (Akademika Chazova str., 15A, Moscow, 121552, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: M.V. Vitsenya, I.V. Barinova, N.A. Doroshchuk, Z.B. Khasanova, O.O. Frolkova, N.V. Pogosova — study concept and design, data collection and processing, statistical analysis, interpretation of the results, manuscript drafting; N.A. Doroshchuk, Z.B. Khasanova, O.O. Frolkova — data collection; N.A. Doroshchuk, Z.B. Khasanova, O.O. Frolkova — analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis; M.V. Vitsenya, I.V. Barinova, N.V. Pogosova — drafting of the manuscript and preparation of its final version; N.A. Doroshchuk, Z.B. Khasanova, O.O. Frolkova — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Marina V. Vitsenya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Outpatient Therapeutic and Diagnostic Technologies, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Akademika Chazova str., 15A, Moscow, 121552, Russia. E-mail: marinavitsenya@gmail.com

Received: 25.11.2025 / **Revised:** 15.04.2025 / **Accepted:** 13.05.2026

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущие позиции среди причин смертности у пациенток, перенесших рак молочной железы (РМЖ), при этом риск их возникновения у данной категории женщин превышает таковой в общей популяции [1, 2]. Помимо общих факторов риска онкологических и ССЗ, таких как курение, нездоровое питание, ожирение и низкая физическая активность, существенное значение имеет кардиоваскулярная токсичность широко применяемых методов лечения РМЖ, включая химиотерапию, таргетную, лучевую и гормональную терапию [1].

Кардиоонкологическая реабилитация (КОР), направленная на повышение кардиореспираторной выносливости (КРВ), контроль традиционных факторов риска ССЗ, улучшение психосоциального благополучия и повышение медицинской информированности, является перспективной стратегией снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших онкологические заболевания, в том числе РМЖ¹ [3, 4]. Эффективность программ кардиореабилитации оценивается по целому ряду параметров, связь которых с сердечно-сосудистым прогнозом убедительно доказана, включая контроль модифицируемых факторов риска ССЗ, при этом ключевым показателем физической работоспособности пациентов и золотым стандартом ее оценки считается КРВ¹ [5, 6].

Известно, что длина теломер (концевых участков хромосом, обеспечивающих целостность генетического материала при делении клеток) является генетическим маркером общего состояния здоровья и связана с сердечно-сосудистым риском [7, 8]. Теломеры отражают биологический возраст клеток и степень их повреждения [9], что может

быть особенно актуально для онкологических больных, у которых токсичное противоопухолевое лечение усугубляет клеточное старение [10, 11]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что физическая активность с регулярными аэробными тренировками умеренной и высокой интенсивности — основной компонент программ кардиореабилитации, — способствует поддержанию длины теломер [12]. Помимо физических нагрузок на длину теломер могут оказывать влияние и другие факторы, связанные с образом жизни человека, такие как характер питания, индекс массы тела (ИМТ), психоэмоциональный статус, которые являются целями для вмешательства при проведении кардиореабилитации [13]. Учитывая значимость длины теломер как генетического маркера сердечно-сосудистого риска, использование этого показателя для оценки эффективности программ кардиологической реабилитации и, возможно, в качестве цели для вмешательства у онкологических больных представляется перспективным [13, 14]. Исследования влияния физической активности (ФА), тренировочных программ и снижения массы тела на длину теломер у больных РМЖ ограничены, полученные результаты носят противоречивый характер [15].

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности очной и дистанционной программ кардиоонкологической реабилитации по их влиянию на длину теломер лейкоцитов у пациенток, перенесших рак молочной железы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование выполнено в соответствии с дизайном пилотного контролируемого рандомизированного проспективного исследования с участием 90 женщин, перенесших

¹ Кардиоонкология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, В.И. Потиевской. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 464 с. ISBN 978-5-9704-8176-0. Погосова Н.В. Кардиореабилитация. М.: Национальное медицинское общество профилактической кардиологии; 2025. 328 с. ISBN 978-5-6053940-9-9.

комплексное противоопухолевое лечение по поводу РМЖ, у которых изучалась динамика ДТЛ на фоне участия в комплексных программах КОР (очной и с дистанционной поддержкой) в сравнении с женщинами, наблюдавшимися в условиях обычной клинической практики.

Критерии соответствия

Критерии включения

Женщины в возрасте 18 лет и старше, перенесшие комплексное противоопухолевое лечение по поводу РМЖ, включавшее антрациклин-содержащую химиотерапию, оперативное лечение в сочетании или без лучевой, таргетной или гормональной терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Данные о стадии, молекулярно-биологическом подтипе РМЖ, режиме и времени проведения противоопухолевого лечения (ПОЛ) были получены из представленной пациентками медицинской документации.

Критерии исключения

Абсолютные противопоказания к проведению нагрузочных проб.

Критерии исключения

Отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании, отказ от динамического наблюдения.

Условия проведения исследования

Исследование проведено в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России), в который пациентки были направлены или самостоятельно обратились для оценки сердечно-сосудистого статуса и определения тактики кардиологического ведения после завершения кардиотоксичного ПОЛ.

Продолжительность исследования

Набор пациенток и их распределение по группам проводили в 2021–2023 гг. Длительность наблюдения составляла 6 мес.

Медицинское вмешательство

Программа КОР для пациенток группы очного участия (ОГ) включала очную образовательную программу по факторам риска ССЗ с диетологическим компонентом (однократное групповое консультирование в сочетании с персональным консультированием на визитах 1 раз в неделю в течение 3-х месяцев); индивидуальную программу контролируемых физических тренировок 2 раза в неделю в течение 3-х месяцев и психологическую поддержку (с однократной консультацией психолога).

Программа КОР для пациенток группы дистанционного участия (ДГ) включала очную образовательную программу по факторам риска ССЗ с диетологическим компонентом (групповое консультирование в сочетании с персональным консультированием в форме дистанционной поддержки

1 раз в неделю в течение 3-х месяцев); индивидуальную программу домашних физических тренировок с дистанционной поддержкой в течение 3-х месяцев (включая период двухнедельного обучения в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России); психологическую поддержку (с однократной консультацией психолога). После исходного профилактического консультирования с учетом индивидуального профиля факторов риска ССЗ и получения пациентом рекомендаций определялся наиболее предпочтительный для пациента вид дистанционной связи с врачом (обмен текстовыми сообщениями с использованием электронной почты или мессенджера). В задачи дистанционной поддержки входило получение врачом от пациента заполненного дневника ФА 1 раз в неделю в течение 3-х месяцев с использованием выбранного метода связи (всего 12 дневников, содержащих информацию о виде, частоте, продолжительности, интенсивности и переносимости выполняемых физических нагрузок, модель FITT (Fit between Individuals, Tasks, and Technology)), их еженедельный врачебный анализ по всем компонентам модели (в течение 1–2 дней) и направление пациенту соответствующих рекомендаций (при необходимости) для достижения целевого уровня ФА. Кроме того, врач в текстовых сообщениях направлял пациентам вопросы о самочувствии, отмечаемых изменениях, имеющихся препятствиях к соблюдению врачебных рекомендаций, а также информацию о способах их преодоления.

Для пациенток ОГ и ДГ программа физических тренировок разрабатывалась врачом лечебной физкультуры на основании результатов проведенного обследования, основного диагноза, сопутствующих заболеваний, предпочтений пациента в соответствии с текущими рекомендациями². В основе программ физических тренировок лежали аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности в сочетании с силовыми упражнениями на основные мышечные группы.

Пациентки группы контроля (КГ) находились под наблюдением в условиях обычной клинической практики, которое включало стандартные амбулаторные визиты к врачу по месту жительства, коррекцию медикаментозной терапии при необходимости и общие рекомендации по уровню ФА и модификации образа жизни без структурированной программы КОР. Частота визитов определялась лечащим врачом.

Всем участницам исследования были даны рекомендации по изменению образа жизни и коррекции медикаментозной терапии в соответствии с действующими Российскими национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике [16].

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основной конечной точкой настоящего исследования являлось изменение (Δ) ДТЛ через 6 мес. наблюдения по сравнению с исходным значением.

² Liguori G, American College of Sports Medicine (ACSM). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 11th Edition*. Editor G. Liguori. Wolters Kluwer Health; 2020. 548 p. ISBN: 9781975150181.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно оценивали динамику клинико-инструментальных показателей, характеризующих сердечно-сосудистый статус и физическую работоспособность через 6 мес. наблюдения.

Методы регистрации исходов

Включенным в исследование пациенткам исходно и через 6 мес. были проведены: общеклиническое обследование с оценкой наличия ССЗ и их факторов риска, в том числе: клинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением показателей липидного профиля, глюкозы, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, рассчитываемой по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI); электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях; трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ); ЭКГ-проба с физической нагрузкой; определение ДТЛ.

Уровень физической активности оценивали при помощи опросника ВОЗ по физической активности³. Достаточному уровню ФА соответствовало > 150 минут умеренной ФА, или > 75 минут интенсивной ФА в неделю, или эквивалентная комбинация.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²). Значения ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м² соответствовали избыточной массе тела, 30,0 кг/м² и более — ожирению.

Биохимический анализ крови выполнялся на анализаторе ARCHI-ТЕСТ Abbott (Abbott, США), ЭхоКГ — на аппарате Vivid E95 (GE Healthcare, США). Нагрузочное тестирование проводили на велоэргометре по протоколу со ступенчато нарастающей нагрузкой (25 Вт каждые 2 минуты) ($n = 75$) или рампы-протоколу ($n = 15$). Для кардиореспираторного нагрузочного теста (КРНТ) использовали велоэргометр Corival (Lode, Нидерланды) с применением программного обеспечения «Поли-Спектр.NET» компании «Нейрософт» (Россия). Газоанализ методом «вдох за вдохом» проводили с использованием системы Geratherm Respiratory Ergostic (Германия). За пиковое потребление кислорода (VO₂ пик) принимали среднее значение, полученное за 30-секундный период на максимуме нагрузки.

Длину теломерных повторов хромосом определяли методом количественной полимеразно-цепной реакции в реальном времени на анализаторе нуклеиновых кислот BIO-RAD CFX 96 Real-Time System (США). Относительную длину теломер рассчитывали по сравнению с геном альбумина, используемым в качестве референсного, по формуле $2^{-\Delta Ct}$, $\Delta Ct = Ct_{\text{теломер}} - Ct_{\text{альбумина}}$, где $Ct_{\text{теломер}}$ — пороговый цикл амплификации теломерных повторов, $Ct_{\text{альбумина}}$ — пороговый цикл амплификации гена альбумина. Полученные значения относительной длины теломер нормировали на калибратор (случайная ДНК) и выражали в процентах от калибратора (относительные единицы, о. е.).

Рандомизация

После исходного обследования проводилась рандомизация пациенток методом закрытых конвертов независимым исследователем в 3 параллельные группы по 30 человек. Был подготовлен единый пакет из 90 непрозрачных конвертов одинакового вида, внутри которых находились карточки с заранее заданным распределением: 30 карточек с подписью «очная группа», 30 — «дистанционная группа», 30 — «контрольная группа». При включении в исследование каждая участница последовательно извлекала один конверт из общего пакета, при этом содержимое конвертов не просматривалось до момента вскрытия. Подпись на карточке внутри конверта определяла попадание пациентки в соответствующую группу, что обеспечивало случайное распределение участниц при формировании трех параллельных групп и скрывало порядок распределения от исследователей, проводивших наблюдение и реабилитационные мероприятия.

Обеспечение анонимности данных

Авторы исследования при получении и дальнейшей обработке первичных данных пациенток проводили обезличивание. Вводился новый ключевой код для параметров пациенток в случае исследования, без оглашения привязки кода к персональным данным. Дополнительный анализ проводили в зависимости от распределения пациенток по группам вмешательства: очного участия в программе КОР, дистанционного участия в программе КОР и контроля.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался, поскольку исследование носило пилотный характер.

Статистические методы

Статистический анализ выполняли с использованием программ StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия) и MedCalc. Для количественных показателей предварительно оценивали соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка при числе наблюдений < 50 и критерия Колмогорова — Смирнова при числе наблюдений ≥ 50. Количественные показатели с распределением, не отличающимся от нормального ($p > 0,05$), описывали в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при отсутствии нормальности — в виде медианы и межквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента, трех групп — с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение двух групп по количественному

³ World Health Organization. *WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>

показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна — Уитни, трех групп — с помощью критерия Краскела — Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 использовали точный двусторонний критерий Фишера, для многопольных таблиц — критерий хи-квадрат Пирсона. При сравнении количественных показателей в связанных выборках использовали парный *t*-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или критерий Уилкоксона (при его отсутствии). Сравнение бинарных показателей в связанных выборках выполняли с помощью теста Мак-Немара. Направление и тесноту связи между количественными переменными оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Для выявления факторов, ассоциированных с развитием ДТЛ, проводили однофакторный регрессионный анализ. Для идентификации пороговых значений количественных предикторов использовали ROC-анализ с определением точки отсечения по максимальному значению индекса Юдена; на основе полученных cut-off формировали категориальные переменные. В многофакторный анализ включали показатели, по которым в однофакторном анализе выявлены статистически значимые ассоциации. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

С учетом пилотного дизайна и ограниченного объема выборки полученные *p*-значения трактовали как описательные, ориентированные на формирование дальнейших гипотез.

Учитывая пилотный характер работы, расчет мощности исследования исходно не проводили. Однако постфактум мы оценили, какую величину эффекта можно обнаружить в исследовании с набранным объемом наблюдений и заданным уровнем мощности 80%. Так, расчет, выполненный в программе GPower 3.1.9.7 (Franz Faul Universität, Kiel, Германия), свидетельствует, что на уровне значимости 0,05 и с мощностью 80% на выборках в 20 и 23 наблюдения с помощью критерия Манна — Уитни можно обнаружить различия с величиной эффекта (*d* Кохена) от 0,9 и выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

Принцип формирования выборок и общий дизайн исследования представлены на блок-схеме (рис. 1). Общее количество больных было сформировано за счет включения женщин, перенесших комплексное противоопухолевое лечение по поводу РМЖ, в соответствии с критериями включения пациентов в исследование. Случайным способом были сформированы три группы: очного участия в программе КОР (ОГ) ($n = 30$), дистанционного участия в программе КОР (ДГ) ($n = 30$) и контроля (КГ) ($n = 30$). Программы КОР включали образовательную программу по факторам риска ССЗ с диетологическим компонентом; индивидуальную программу контролируемых физических тренировок 2 раза в неделю в течение 3-х месяцев (ОГ), индивидуальную программу домашних физических тренировок с дистанционной поддержкой в течение 3-х месяцев

(ДГ); психологическую поддержку с однократной консультацией психолога. Пациентки КГ находились под наблюдением в условиях обычной клинической практики.

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследование включены 90 женщин, получивших комплексное противоопухолевое лечение по поводу РМЖ, средний возраст составил $50,7 \pm 8,9$ года. Подробная исходная клиническая характеристика пациенток, включая данные о молекулярно-биологическом типе РМЖ, проведенном противоопухолевом лечении, ССЗ и их ФР, эхокардиографических показателях, результатах нагрузочного тестирования, подробно описана нами ранее [17]. Выборочные исходные показатели представлены в таблице 1. Среди традиционных факторов риска ССЗ наиболее часто встречались дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела/ожирение и абдоминальное ожирение, реже — курение и сахарный диабет. О недостаточном уровне физической активности (<150 минут умеренной или 75 минут в неделю интенсивной физической нагрузки или их эквивалентная комбинация) сообщили более двух третей пациенток. Среди ССЗ наиболее часто диагностировали сердечную недостаточность — у 11 (12,2%) пациенток. Редко выявляли ишемическую болезнь сердца — у 1, пароксизмальную форму фибрилляции предсердий — у 3, тромбоз легочной артерии в анамнезе — у 3 пациенток. По данным КРПТ уровень КРВ был снижен, медиана VO_2 пик составила 71% от расчетных значений.

Основные результаты исследования

В общей выборке средняя ДТЛ составила $57,4 \pm 7,3$ о.е. Для выявления параметров, ассоциированных с ДТЛ у пациенток, перенесших кардиоваскулотоксичное лечение по поводу РМЖ, проводился линейный регрессионный анализ с последовательной оценкой однофакторных и многофакторных моделей. В однофакторных моделях более старший возраст ($\beta = -0,259$; $p = 0,021$), наличие АГ ($\beta = -4,529$; $p = 0,019$) и ожирение ($\beta = -5,804$; $p = 0,023$) ассоциировались с меньшей ДТЛ, тогда как более высокий уровень VO_2 пик ($\beta = 1,049$; $p = 0,004$) — с большей ДТЛ (табл. 2).

В основной многофакторной линейной модели, одновременно включавшей возраст, АГ, ожирение и VO_2 пик, более высокий уровень КРВ (VO_2 пик) сохранял положительное направление связи с ДТЛ и тенденцию к статистической значимости ($\beta = 1,059$; $p = 0,055$; p модели = 0,042), тогда как остальные факторы значимого вклада не вносили (табл. 3). В дополнительных моделях (p для моделей < 0,05) с различными комбинациями возраста, АГ и ожирения более высокий уровень VO_2 пик выступал единственным независимым предиктором большей ДТЛ: $\beta = 1,104$, $p = 0,044$ в модели, включавшей VO_2 пик, возраст и АГ; $\beta = 1,103$, $p = 0,025$ в модели, включавшей VO_2 пик, возраст и ожирение; $\beta = 0,908$, $p = 0,049$ в модели, включавшей VO_2 пик, АГ и ожирение. Эти результаты указывали на воспроизводимость выявленной ассоциации в нескольких вариантах модели и подтверждали самостоятельное значение КРВ как фактора, связанного с большей ДТЛ.

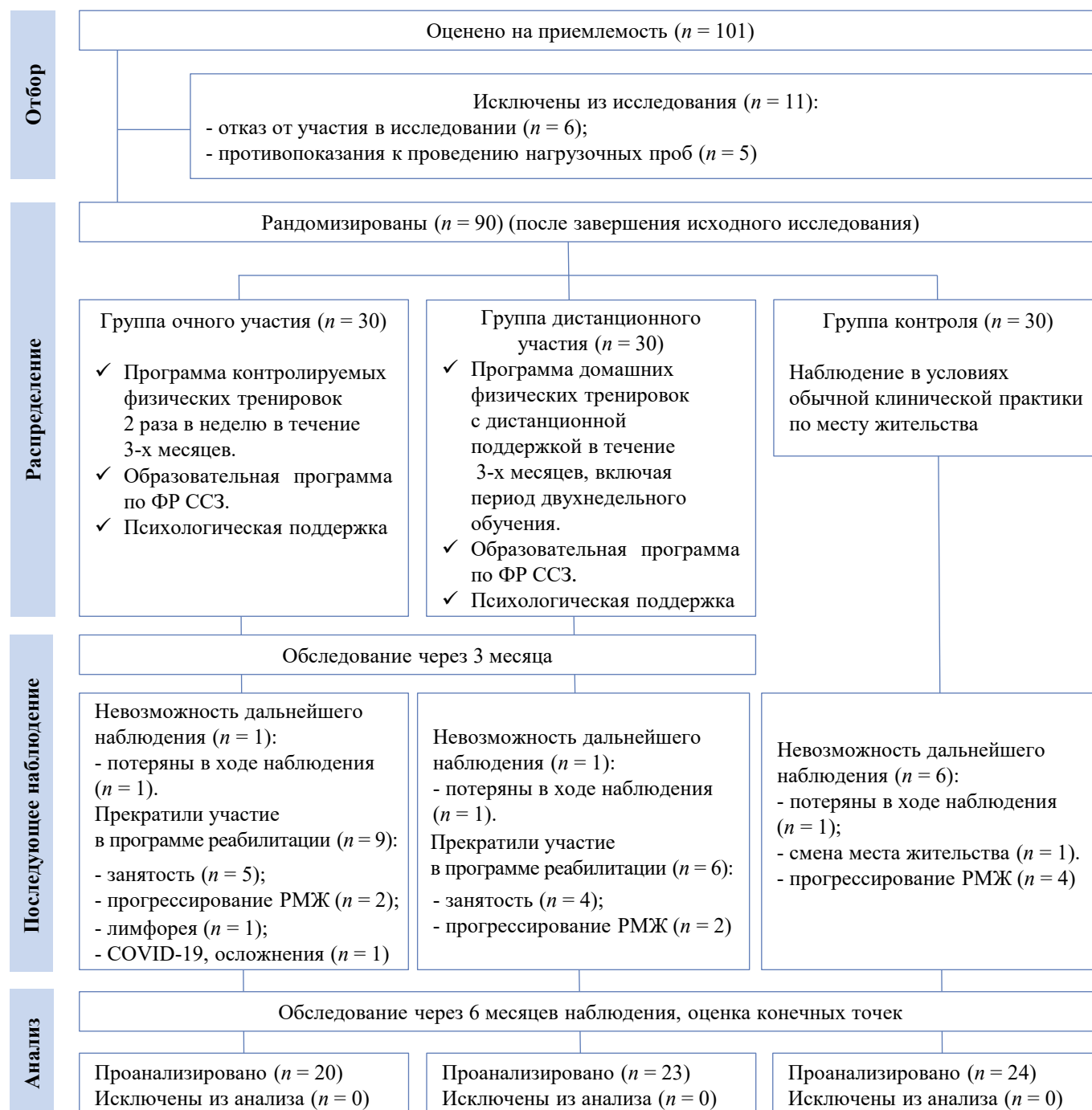


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CONSORT). Сокращения: РМЖ — рак молочной железы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Fig. 1. Block diagram of the study design

Note: The block diagram was created by the authors (as per CONSORT recommendations). Abbreviations: РМЖ — breast cancer, ССЗ — cardiovascular disease, ФР — risk factors.

За 6 месяцев наблюдения из исследования по различным причинам выбыли 23 пациентки (см. рис. 1). Для оценки возможного смещения, связанного с выбыванием, были сопоставлены исходные характеристики пациенток, завершивших наблюдение согласно протоколу и выбывших из исследования. Группы не различались по возрасту, наличию АГ и ожирения, исходным значениям ДТЛ, ИМТ,

VO₂ пик и другим основным клинико-функциональным показателям ($p > 0,05$, данные не представлены). Это свидетельствовало об отсутствии явных признаков систематического смещения, связанного с выбыванием участниц, и позволяло рассматривать итоговую выборку как приемлемую для последующего анализа динамики изучаемых параметров.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток ($n = 90$)Table 1. Clinical characteristics of the patients ($n = 90$)

Показатель	Результат
Характеристики РМЖ и противоопухолевое лечение	
Стадия, n (%)	
I	13 (14,4)
II	43 (47,8)
III	34 (37,8)
Антрациклин-содержащая ХТ, n (%)	90 (100)
Лучевая терапия на грудную клетку, n (%)	68 (75,6)
Анти-HER2-терапия, n (%)	27 (30,0)
Гормонотерапия, n (%)	57 (63,3)
Сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска	
Сердечная недостаточность, n (%)	11 (12,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	42 (46,7)
Дислипидемия, n (%)	70 (77,8)
Избыточная масса тела/ожирение, n (%)	52 (57,8)
Абдоминальное ожирение, n (%)	37 (41,1)
Курение, n (%)	9 (10,0)
Сахарный диабет, n (%)	6 (6,7)
Недостаточная физическая активность, n (%)	69 (76,7)
Результаты нагрузочного тестирования	
MET	5,9 [5,0; 6,9]
VO_2 пик, мл/мин/кг*	16,17 $\pm$ 3,71
% VO_2 пик, %	70,8 $\pm$ 13,6

Примечания: таблица составлена авторами; * — кардиореспираторный нагрузочный тест выполнен у 53 пациенток; данные представлены как абсолютное число пациентов (n) и их доля в выборке (%); количественные показатели — в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) или медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25%; 75%]. Сокращения: HER2 — 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2); MET — максимально выполненная работа; VO_2 пик — пиковое потребление кислорода; РМЖ — рак молочной железы; ХТ — химиотерапия.

Notes: The table is compiled by the authors; * — cardiopulmonary exercise testing was performed in 53 patients; data are presented as the absolute number of patients (n) and percentage (%); quantitative variables are expressed as arithmetic means (M) and standard deviations (SD) or medians (Me) and the lower and upper quartiles [25%; 75%]. Abbreviations: HER2 — human epidermal growth factor receptor 2; MET — metabolic equivalent of task; VO_2 пик — peak oxygen consumption; РМЖ — breast cancer; ХТ — chemotherapy.

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с длиной теломер лейкоцитов у пациенток, перенесших рак молочной железы (однофакторный линейный регрессионный анализ)

Table 2. Factors associated with leukocyte telomere length in female breast cancer survivors (univariable linear regression analysis)

Предикторы	β	Стандартная ошибка	t	p
Возраст, годы	-0,259	0,109	-2,386	0,021
Артериальная гипертензия	-4,529	1,873	-2,417	0,019
Ожирение	-5,804	2,459	-2,361	0,023
VO_2 пик, мл/мин/кг	1,049	0,344	3,047	0,004

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: VO_2 пик — пиковое потребление кислорода.

Note: This table is compiled by the authors. Abbreviation: VO_2 пик — maximum oxygen consumption.

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с длиной теломер лейкоцитов у пациенток, перенесших рак молочной железы (многофакторный линейный регрессионный анализ)

Table 3. Factors associated with leukocyte telomere length in female breast cancer survivors (multivariable linear regression analysis)

Предикторы	β	Стандартная ошибка	t	p
Возраст, годы	-0,101	0,191	-0,528	0,602
Артериальная гипертензия	-0,560	3,009	-0,186	0,416
Ожирение	-3,384	4,102	-0,825	0,416
VO_2 пик, мл/мин/кг	1,059	0,532	1,987	0,055

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: VO_2 пик — пиковое потребление кислорода.

Note: This table is compiled by the authors. Abbreviation: VO_2 пик — maximum oxygen consumption.

Таблица 4. Динамика длины теломер лейкоцитов и выборочных клинических показателей в исследуемых группах
Table 4. Changes in leukocyte telomere length and selected clinical parameters in the study groups

Показатель	Группа очного участия (n = 20)	Группа дистанционного участия (n = 23)	Группа контроля (n = 24)	p
Возраст, годы	52,2 ± 8,5	49,8 ± 9,1	49,9 ± 9,2	0,121
ДТЛ исходно, о. е.	58,3 ± 9,1	57,1 ± 5,7	57,0 ± 7,5	0,835
ДТЛ 6 мес., о. е.	62,9 ± 8,7	61,4 ± 8,1	56,0 ± 7,6	0,030 ОГ-КГ < 0,05 ДГ-КГ < 0,05
Δ ДТЛ, о. е.	4,6 ± 9,9	4,3 ± 6,7	-1,0 ± 7,7	0,045 ДГ-КГ < 0,05
Р по сравнению с исходным	0,075	0,008	0,579	-
VO ₂ пик исходно, мл/мин/кг ^а	15,8 ± 4,1	15,1 ± 3,4	16,0 ± 3,2	0,272
VO ₂ пик 6 мес., мл/мин/кг ^б	17,8 ± 4,8	19,4 ± 4,6	15,2 ± 5,6	0,010 ОГ-КГ < 0,05 ДГ-КГ < 0,05
Δ VO ₂ пик, мл/мин/кг	2,0 ± 2,5	4,2 ± 3,6	-0,8 ± 3,6	0,005 ДГ-КГ < 0,05
Р по сравнению с исходным	0,033	0,001	0,611	-
САД исходно, мм рт. ст.	108 [100; 128]	110 [100; 124]	120 [108; 125]	0,230
САД 6 мес., мм рт. ст.	105 [100; 122]	110 [101; 120]	113 [100; 120]	0,637
Δ САД, мм рт. ст.	0,0 [-5,0; 0,0]	0,0 [-8,8; 8,8]	-2,5 [-7,5; 0,0]	0,732
Р по сравнению с исходным	0,492	0,897	0,190	-
ДАД исходно, мм рт. ст.	72,5 [65,0; 80,0]	75,0 [70,0; 80,0]	72,5 [70,0; 80,0]	0,677
ДАД 6 мес., мм рт. ст.	70,0 [65,0; 80,0]	70,0 [70,0; 80,0]	75,0 [65,0; 80,0]	0,715
Δ ДАД, мм рт. ст.	0,0 [-2,5; 3,5]	-2,5 [-8,8; 3,8]	0,0 [-5,0; 2,5]	0,566
Р по сравнению с исходным	0,922	0,130	0,502	-
ИМТ исходно, кг/м ²	24,8 [22,4; 29,0]	25,5 [21,2; 29,2]	26,6 [21,9; 30,2]	0,919
ИМТ 6 мес., кг/м ²	24,7 [22,2; 29,3]	24,2 [21,2; 28,8]	27,0 [22,1; 30,9]	0,516
Δ ИМТ, кг/м ²	0,1 [-0,6; 0,9]	0,0 [-0,9; 0,4]	0,6 [0,0; 1,3]	0,013 ДГ-КГ < 0,05
Р по сравнению с исходным	0,798	0,217	0,004	-

Примечания: таблица составлена авторами; количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); при внутригрупповых сравнениях указаны значения p по парному t -критерию Стьюдента; при межгрупповых сравнениях — по однофакторному дисперсионному анализу; при распределении, отличном от нормального, количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25%; 75%]; при внутригрупповых сравнениях указаны значения p по критерию Уилкоксона; при межгрупповых сравнениях — по критерию Краскела — Уоллиса; ^а — КРПТ выполнен у 49 пациенток; ^б — КРПТ выполнен у 61 пациентки. Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление; ДГ — группа дистанционного участия; ДТЛ — длина теломер лейкоцитов; о. е. — относительные единицы; ИМТ — индекс массы тела; КГ — группа контроля; ОГ — группа очного участия; САД — систолическое артериальное давление; VO₂пик — пиковое потребление кислорода.

Notes: The table is compiled by the authors. Normally-distributed quantitative variables are expressed as the mean and standard deviation ($M \pm SD$); within-group comparisons were performed using Student's paired t -test, and between-group comparisons were performed using one-way analysis of variance. Non-normally distributed quantitative variables are expressed as median (Me) and the lower and upper quartiles [25%; 75%]; within-group comparisons were performed using the Wilcoxon signed-rank test, and between-group comparisons were performed using the Kruskal–Wallis test; ^а — cardiopulmonary exercise testing performed in 49 patients; ^б — cardiopulmonary exercise testing performed in 61 patients. Abbreviations: ДАД — diastolic blood pressure; ДГ — telehealth group; ДТЛ — leukocyte telomere length; о. е. — relative units; ИМТ — body mass index; КГ — control group; ОГ — in-person group; САД — systolic blood pressure; VO₂пик — peak oxygen consumption.

В окончательный анализ вошли данные 20 пациенток ОГ, 23 — ДГ, 24 — КГ. Группы сравнения значимо не различались по исходным значениям ДТЛ и другим основным изученным параметрам (табл. 4).

Проведен анализ динамики ДТЛ в течение 6 мес. наблюдения в исследуемых группах. В обеих группах КОР было отмечено увеличение ДТЛ, которое в ДГ было статистически

значимым ($p = 0,008$), а в ОГ имело характер тенденции ($p = 0,075$) (табл. 4). При межгрупповом сопоставлении установлено, что среднее значение ДТЛ к окончанию периода наблюдения в КГ было значимо меньше, чем в ОГ (разница средних $-6,9$ (95% ДИ: $-12,5 \dots -1,4$) о. е., $p = 0,015$) и ДГ (разница средних $-5,4$ (95% ДИ: $-10,5 \dots -0,4$) о. е., $p = 0,035$). Разница средних Δ ДТЛ за 6 мес. наблюдения между

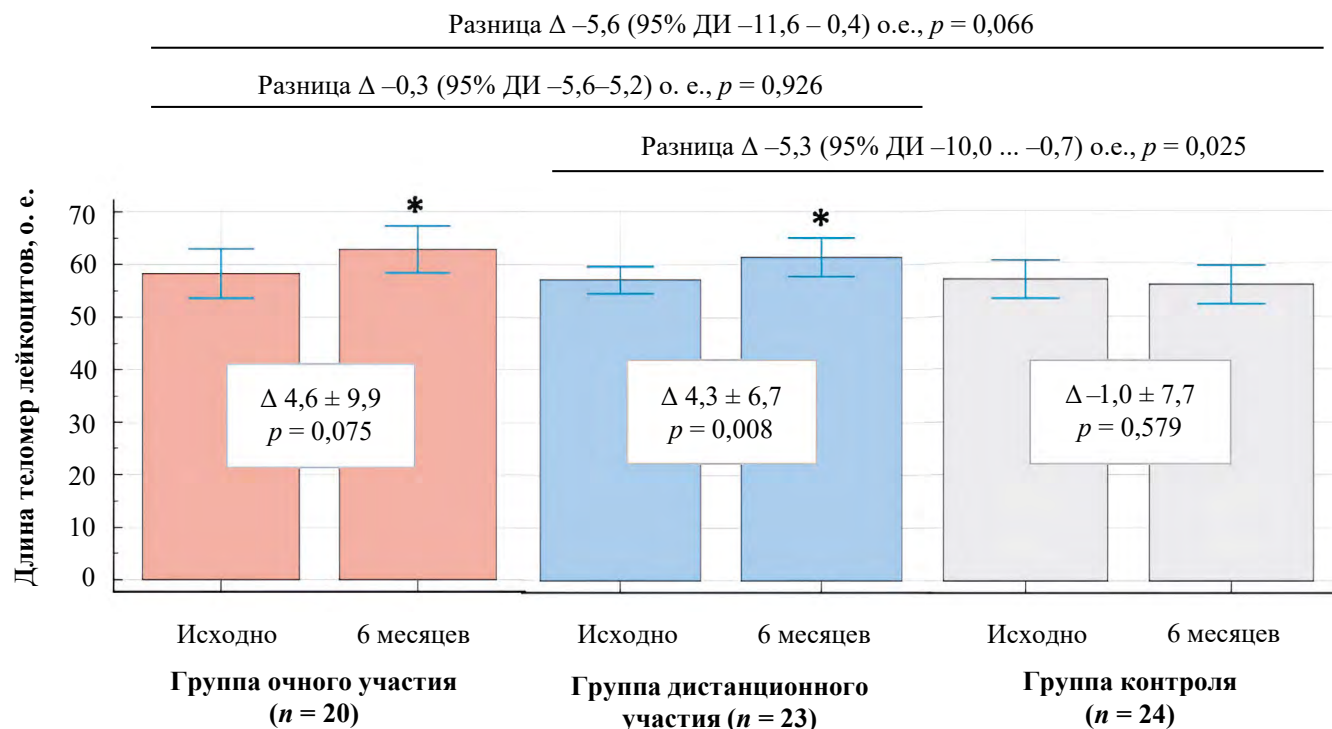


Рис. 2. Динамика длины теломер лейкоцитов в исследуемых группах

Примечания: рисунок выполнен авторами; * — статистически значимые различия ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента) по сравнению с группой контроля; при внутргрупповых сравнениях указаны значения p по парному t-критерию Стьюдента. Сокращение: о.е. — относительные единицы.

Fig. 2. Changes in leukocyte telomere length across the study groups

Notes: The figure was created by the authors; * — statistically significant difference ($p < 0.05$ via Student's t-test) compared to the control group; within-group comparisons were performed using Student's paired t-test. Abbreviation: o. e. — relative units.

ДГ и КГ составила $-5,3$ (95% ДИ: $-10,0 \dots -0,7$) о.е., $p = 0,025$, между ОГ и КГ — $-5,6$ (95% ДИ: $-11,6 \dots 0,4$) о.е., $p = 0,066$ (рис. 2). Таким образом, как по конечным значениям ДТЛ, так и по величине ее изменения за период наблюдения группы КОР демонстрировали более благоприятную динамику по сравнению с КГ.

По данным логистического регрессионного анализа участие в программах КОР было статистически значимо ассоциировано с большей вероятностью удлинения теломер через 6 мес. наблюдения по сравнению с исходным у пациенток, пролеченных по поводу РМЖ: ОШ удлинения теломер у пациенток объединенной группы КОР (ОГ + ДГ) составило 4,694 по сравнению с пациентками контрольной группы (95% ДИ 1,436–15,350; $p = 0,011$).

Для выявления параметров, ассоциированных с удлинением теломер через 6 мес. наблюдения по сравнению с исходной величиной у пациенток, участвовавших в программах КОР, проводился логистический регрессионный анализ с последовательной оценкой однофакторных и многофакторных моделей. По данным однофакторного логистического регрессионного анализа были выделены два показателя, разнонаправленно связанных с вероятностью увеличения ДТЛ: исходный ИМТ и изменение КРВ за время наблюдения. Исходно более высокие значения ИМТ ассоциировались с меньшей вероятностью удлинения теломер, тогда как увеличение КРВ в течение пери-

ода наблюдения (ΔVO_2 пик) — с большей вероятностью (табл. 5).

ROC-анализ носил поисковый характер. По его результатам ориентировочной пороговой точкой для ΔVO_2 пик, ассоциирующей с увеличением ДТЛ, оказался уровень 1,9 мл/мин/кг, а для исходного ИМТ — 25,5 кг/м². Полученное нами пороговое значение ИМТ оказалось близким к границе избыточной массы тела (25 кг/м²), что удобно для практического применения и может рассматриваться как предварительный ориентир. При выборе этой отрезной точки статистическая значимость ИМТ как предиктора удлинения теломер сохранялась: для ИМТ ≥ 25 кг/м² ОШ составило 0,089 (95% ДИ 0,016–0,502; $p = 0,006$). Полученные пороговые значения являются поисковыми и требуют подтверждения в независимых выборках. Возраст, наличие АГ, исходный уровень КРВ, степень снижения ИМТ не продемонстрировали существенных ассоциаций с изменением ДТЛ в течение 6 мес. наблюдения у пациенток, участвовавших в программах КОР.

У пациенток, участвовавших в программах КОР (ОГ+ДГ), выявлена умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь между Δ ДТЛ и исходным ИМТ ($r = -0,469$, $p = 0,003$, 95% ДИ: $-0,686 \dots -0,176$).

Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа оба показателя — исходный ИМТ и ΔVO_2 пик за период наблюдения — сохраняли статисти-

Таблица 5. Факторы, ассоциирующиеся с увеличением теломер лейкоцитов у пациенток, участвовавших в программах кардиоонкологической реабилитации (однофакторный логистический регрессионный анализ)
Table 5. Factors associated with increased leukocyte telomere length in patients participating in cardio-oncology rehabilitation programs (univariable logistic regression analysis)

Предикторы	ОШ	95 % ДИ	p
ИМТ > 25,5 кг/м ²	0,074	0,01–0,423	0,004
Δ VO ₂ пик > 1,9 мл/кг/мин	7,583	1,198–48,006	0,031

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ОШ — отношение шансов; ИМТ — индекс массы тела, VO₂ пик — пиковое потребление кислорода.

Note: This table is compiled by the authors. Abbreviations: ОШ — odds ratio; ИМТ — body mass index, VO₂ пик — maximum oxygen consumption.

Таблица 6. Предикторы увеличения длины теломер лейкоцитов у пациенток, участвовавших в программах кардиоонкологической реабилитации (многофакторный логистический регрессионный анализ)
Table 6. Predictors of increased leukocyte telomere length in patients participating in cardio-oncology rehabilitation programs (multivariable logistic regression analysis)

Предикторы	ОШ	95 % ДИ	p
p для модели = 0,0003			
Δ VO ₂ пик > 1,9 мл/кг/мин	14,788	1,125–194,473	0,040
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	0,026	0,002–0,433	0,011

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ОШ — отношение шансов; ИМТ — индекс массы тела, VO₂ пик — пиковое потребление кислорода.

Note: This table is compiled by the authors. Abbreviations: ОШ — odds ratio; ИМТ — body mass index, VO₂ пик — maximum oxygen consumption.

чески значимую связь с вероятностью увеличения ДТЛ, выступая независимыми предикторами данного исхода (табл. 6).

Дополнительные результаты исследования

Проведен анализ динамики выборочных клинических показателей в течение 6 мес. наблюдения в исследуемых группах. Уровень КРВ к окончанию периода наблюдения статистически значимо повышался по сравнению с исходным в ОГ и ДГ, в то время как в КГ существенно не изменялся. Средние значения VO₂ пик к 6 мес. наблюдения в обеих группах КОР превышали показатели КГ, а степень изменения КРВ в ДГ — показатели КГ (табл. 4). Эти данные указывали на наличие положительной динамики функционального состояния пациенток в группах КОР, наиболее выраженной в ДГ.

Через 6 мес. наблюдения ни в одной из групп не отмечено статистически значимого изменения уровня артериального давления (табл. 4). ИМТ в группах КОР существенно не изменился, тогда как в КГ он статистически значимо повысился. Δ ИМТ к окончанию периода наблюдения в КГ превышала показатели ДГ (табл. 4). Эти результаты указывали на менее благоприятную динамику показателя ИМТ в КГ по сравнению с пациентками, участвовавшими в программах КОР.

Нежелательные явления

За период участия в программе кардиореабилитации не было зарегистрировано серьезных осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения исследования

К основным ограничениям нашего пилотного исследования следует отнести его одноцентровый характер,

небольшое количество включенных пациентов и относительно небольшую длительность наблюдения (6 месяцев).

Следует отметить сложность прямого сравнения данных о длине теломер в разных исследованиях, обусловленную различиями в методологии. Мы использовали количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени для определения относительной длины теломер лейкоцитов. Несмотря на то что данный метод является надежным и использовался в большинстве исследований, в ряде работ применялись другие методики (Southern blot, Q-FISH и flow-FISH, STELA, STAR (цифровая ПЦР в реальном времени)). Кроме того, мы определяли длину теломер в лейкоцитах, в то время как в других исследованиях использовали и другие ткани (мышцы, слюна).

Ограничением настоящего исследования является также то, что авторы не измеряли теломеразу — критический фермент, который сохраняет длину теломер и потенциал клеточного репликации.

Помимо этого, участниками данного исследования были пациентки, получившие комплексное кардиоваскуло-токсическое ПОЛ по поводу РМЖ, что не позволяет интерполировать полученные данные на всю когорту больных, перенесших РМЖ.

Обобщаемость/экстраполяция

Перспективы исследований в данной области авторы связывают с определением оптимальных составляющих и продолжительности программ КОР, обеспечивающих положительное влияние на биологию теломер в различных когортах больных РМЖ с учетом исходного статуса веса (различия по категории ИМТ), физической активности, уровня КРВ, наличием ССЗ, проведенному ПОЛ и др. с целью разработки персонализированного подхода

к реабилитации. Необходимы более масштабные и продолжительные исследования для подтверждения значимости длины теломер как биомаркера эффективности программ КОР и снижения сердечно-сосудистого риска у больных, перенесших РМЖ.

Резюме основного результата исследования

У пациенток, перенесших кардиоваскулотоксичное лечение по поводу РМЖ, была продемонстрирована статистически значимая ассоциация длины теломер с уровнем КРВ. Проведена оценка эффективности очной и дистанционной моделей комплексных программ КОР в отношении динамики ДТЛ у пациенток, прошедших кардиоваскулотоксичное лечение по поводу РМЖ. Изменения ДТЛ за 6 мес. наблюдения статистически значимо различались между группами дистанционной КОР и контроля и носили характер тенденции между группами очной КОР и контроля. В обеих группах КОР (очной и с дистанционной поддержкой) среднее значение ДТЛ к окончанию периода наблюдения было значимо больше, чем в группе контроля. Исходно большие значения ИМТ снижали, тогда как увеличение КРВ повышало вероятность удлинения теломер пациенток, участвовавших в программах КОР.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящем пилотном исследовании впервые проведена сравнительная оценка эффективности очной и дистанционной программ КОР в отношении динамики ДТЛ у пациенток, перенесших комплексное кардиоваскулотоксичное лечение по поводу РМЖ.

Теломеры представляют собой тандемные повторяющиеся последовательности ДНК, присутствующие на концах каждой эукариотической хромосомы и обеспечивающие стабильность генома. Длина теломер постепенно сокращается с каждым делением клетки. Имеются данные о том, что длина теломер лейкоцитов, клеток скелетных мышц и других тканей организма может быть положительно связана со здоровым образом жизни и обратно коррелировать с риском развития возраст-ассоциированных заболеваний, включая ССЗ, рак, ожирение и сахарный диабет [18]. Воспаление и окислительный стресс, которые являются основными патогенетическими механизмами ССЗ, ускоряют процесс укорочения теломер и приводят к клеточному старению [7, 9, 19]. Теломераза противодействует этому процессу, поддерживая и увеличивая длину теломер [7]. В клинических исследованиях наличие возраст-ассоциированных заболеваний и факторов риска ССЗ, таких как курение, ожирение, малоподвижный образ жизни и АГ, ассоциировалось с укорочением теломер [20], тогда как ФА и регулярные аэробные тренировки умеренной и высокой интенсивности, повышающие КРВ, способствовали поддержанию длины теломер [12, 21].

Взаимосвязь недостаточного уровня ФА и более короткой ДТЛ отмечена и на когорте больных РМЖ [22]. Различные системные виды лечения онкологических заболеваний (химио-, лучевая терапия), обладающие токсическим воздействием не только на опухолевые клетки,

но и на здоровые ткани всего организма, способны оказывать дополнительное повреждающее воздействие на теломеры [10, 11]. В нашей работе у женщин, прошедших кардиоваскулотоксичное ПОЛ по поводу РМЖ, была продемонстрирована взаимосвязь между традиционными факторами риска ССЗ (возраст, АГ, ожирение) и ДТЛ. По результатам многофакторного регрессионного анализа более высокий уровень VO_2 пик показал себя единственным независимым предиктором большей ДТЛ.

Последнее десятилетие ознаменовалось бурным развитием кардиоонкологии — междисциплинарного направления медицины, одной из основных задач которого является снижение риска ССЗ и их осложнений у онкологических больных [23]. Перспективы профилактической кардиоонкологии связывают с разработкой и внедрением в клиническую практику программ КОР для больных, подвергшихся кардиоваскулотоксичному ПОЛ и имеющих повышенный ССР [4]. Большинство РКИ в области КОР имеют ограниченную продолжительность, что не позволяет в полной мере оценить их влияние на отдаленный прогноз пациентов. В этих условиях эффективность программ КОР оценивают по изменениям показателей, связь которых с сердечно-сосудистыми исходами убедительно доказана, прежде всего уровня КРВ и традиционных факторов риска ССЗ [5, 6]. Учитывая имеющиеся доказательства взаимосвязи риска развития ССЗ с ДТЛ [7], последнюю можно рассматривать в качестве потенциального генетического маркера эффективности реабилитационных программ.

В нашем исследовании была продемонстрирована возможность удлинения теломер лейкоцитов у больных, перенесших РМЖ и участвующих в различных моделях комплексных программ КОР. Наряду с этим в группах вмешательства была установлена положительная динамика уровня КРВ (VO_2 пик). Важно отметить, что по данным логистического регрессионного анализа увеличение ДТЛ зависело от степени повышения уровня КРВ (ΔVO_2 пик $>1,9$ мл/мин/кг) у больных, участвовавших в программах КОР.

Хотя в большинстве исследований подчеркивается благотворное влияние ФА на длину теломер, молекулярные события в сохранении и/или удлинении теломер остаются недостаточно изученными [12]. Биология теломер является очень сложным процессом. Недавние исследования подтверждают, что существуют различия в регуляции длины теломер и активности теломеразы в разных типах тканей и клеток. Предполагается, что решающую роль в динамике длины теломер во время физических тренировок играют уровни окисления. Регулярные тренировки усиливают эндогенную антиоксидантную систему организма, обеспечивая защиту клетки от окислительного повреждения, что, в свою очередь, сохраняет целостность теломер [12, 24, 25]. Помимо подавления окислительного стресса в качестве возможных механизмов, посредством которых ФА и аэробные физические нагрузки могут замедлять укорочение теломер или даже способствовать их удлинению, рассматриваются уменьшение выраженности воспаления,

повышение экспрессии белков шелтеринового комплекса и активности теломеразы [12, 21, 24].

Многочисленные исследования продемонстрировали положительную корреляцию между физическими нагрузками и длиной теломер у здоровых лиц. В систематическом обзоре М. Schellnegger и соавт., включавшем 43 исследования (рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), обсервационные и интервенционные), большинство работ свидетельствуют о положительном влиянии ФА с регулярными аэробными тренировками умеренной и высокой интенсивности на длину теломер. Однако авторы обзора отмечают отсутствие консенсуса относительно наиболее полезного типа упражнений и модальности тренировок (интенсивность, продолжительность и частота) [12]. В недавно проведенном метаанализе 22 рандомизированных и нерандомизированных контролируемых клинических исследований также отмечено положительное влияние физических упражнений на длину теломер у здоровых лиц, зависящее от продолжительности и типа физических упражнений. Аэробные упражнения и тренировки на выносливость оказывали небольшой, в то время как высокоинтенсивные интервальные тренировки — умеренный положительный эффект [25].

Хотя положительное влияние физических нагрузок на КРВ у онкологических больных, в том числе больных РМЖ, убедительно доказано [26, 27], исследования влияния ФА и тренировочных программ, а также снижения массы тела на длину теломер у больных РМЖ ограничены. Полученные результаты носят противоречивый характер, что во многом объясняется гетерогенностью исследований, связанной с этнической принадлежностью, включением пациенток с различными стадиями РМЖ, особенностями проведенного ПОЛ, менопаузальным статусом, сопутствующими заболеваниями (АГ, ожирение), различиями в методах оценки ФА, типах физических нагрузок, образцах тканей, взятых для анализа длины теломер, и способах ее измерения [15].

Так, С.А. Santa-Maria и соавт. провели рандомизированное исследование, включавшее 96 больных, завершивших лечение по поводу РМЖ 0–III ст., с ИМТ ≥ 25 , в котором оценивалась эффективность 12-месячной дистанционной программы (21 телефонная консультация по снижению массы тела, отслеживание журнала физических упражнений, приемов пищи и веса на веб-платформе (POWERremote) по сравнению с контрольной группой (рекомендации по поддержанию нормального веса и однократная профессиональная консультация по физическим упражнениям). Участие в дистанционной программе привело к значительному снижению массы тела и положительно повлияло на уровни лептина, воспалительных цитокинов и липидный профиль у пациенток. Однако через 6 месяцев не наблюдалось существенных изменений длины теломер в группах сравнения [28].

В другом РКИ Т. Sanft и соавт. изучали влияние 6-месячного вмешательства по снижению массы тела с помощью физических упражнений и диеты (стратегия похудения включала достижение ФА умеренной интенсивности

150 минут в неделю и 10 000 шагов в день, а также снижение калорийности питания до 1200–2000 ккал в день) по сравнению с обычным наблюдением на длину теломер у женщин, перенесших РМЖ и имеющих избыточную массу тела или ожирение. Через 6 месяцев наблюдения значимой разницы в изменении длины теломер между группами сравнения выявлено не было. Однако у женщин с 0–I стадией РМЖ в группе интервенции наблюдалось удлинение теломер на 7% по сравнению с их укорочением на 8% в группе контроля ($p = 0,01$) [29].

В систематическом обзоре, включавшем пять исследований, три показали значимую связь ФА с замедлением укорочения теломер [15]. По мнению авторов, несмотря на ограниченную возможность однозначных выводов, обусловленную гетерогенностью исследований, в целом стратегия увеличения ФА демонстрируют обнадеживающие результаты.

В нашем исследовании ИМТ статистически значимо не изменялся в группах КОР, в то время как в КГ отмечалось его повышение. Можно предположить, что вероятность удлинения теломер снижалась у пациенток, имевших повышенный ИМТ до участия в программах КОР. Была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между исходным ИМТ и степенью изменения ДТЛ в течение 6 мес. наблюдения. Наши данные согласуются с результатами ранее упомянутых работ, в которых у больных РМЖ с ожирением не отмечалось значимого удлинения теломер даже при условии снижения массы тела [28]. Подобные закономерности прослеживаются и в исследованиях, включавших лиц без онкологической патологии. Так, в исследовании С.М. Friedenreich et al., включавшем 212 физически неактивных женщин, аэробные упражнения в течение 12 мес. не привели к существенным изменениям ДТЛ, что, по мнению авторов, объяснялось исходными характеристиками участниц, таких как ИМТ или пищевые привычки [30]. В другом РКИ с участием 439 женщин с избыточным весом в постменопаузе 12-месячная программа снижения веса с помощью диеты и/или аэробных упражнений, достаточных для клинически значимой потери веса у большинства женщин, не изменили ДТЛ по сравнению с контрольной группой. Кроме того, потеря веса не была связана с изменением ДТЛ [31].

В исследовании S.J. Dankel et al. на основании данных Национального исследования состояния здоровья и питания населения (NHANES) за 1999–2002 годы были сформированы 6 групп в зависимости от уровня ФА и длительности нахождения в определенной категории ИМТ. У всех физически активных участников, за исключением тех, у кого избыточная масса тела или ожирение сохранялись в течение длительного периода (≥ 10 лет), наблюдалась большая длина теломер по сравнению с малоподвижными людьми [32].

В рандомизированном исследовании А.Е. Mason и соавт. показали, что у людей с ожирением удлинение теломер лейкоцитов достигалось при потере веса на 10% и его поддержании в течение 12 мес. [33].

Таким образом, можно предположить, что ожирение и связанные с ним воспаление и окислительный стресс ослабляют положительное влияние физических нагрузок и диеты на активность теломеразы и состояние теломер, и для изменения длины последней требуется больше времени воздействия и длительность поддержания нормальной массы тела.

Включение телемедицинских технологий в систему профилактики, лечения и долгосрочного наблюдения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями может повысить эффективность контроля приверженности здоровому образу жизни и оптимизировать коррекцию модифицируемых факторов риска [16, 34]. У онкологических пациентов дистанционные форматы кардиореабилитации также демонстрируют высокий потенциал и все чаще рассматриваются как модель, эквивалентная по эффективности очным программам, но превосходящая их по доступности и не уступающая по безопасности [35].

Результаты нашей работы позволяют предположить, что программа КОР с дистанционной поддержкой может не уступать очной программе по влиянию на КРВ и на ДТЛ. Увеличение ДТЛ по сравнению с исходным и различия в Δ ДТЛ по сравнению с КГ достигали статистической значимости только в ДГ, в то время как в ОГ имели характер тенденции. Очные программы КР имеют ограничения из-за формата и времени проведения (специальные условия, продолжительность, не превышающая несколько недель — месяцев), что не во всех случаях позволяет сформировать устойчивый новый паттерн поведения пациенток. Дистанционная поддержка способствует

лучшей адаптации к самостоятельному поддержанию новых привычек в повседневной жизни за счет регулярных тренировок в привычной обстановке. Такой подход расширяет возможности для закрепления и поддержания результатов. Продолжительность вмешательства в нашем исследовании составляла 3 мес., в то время как оценка ДТЛ проводилась по истечении 6 мес. наблюдения. Можно предположить, что более устойчивый паттерн поведения с сохраняющимися после окончания программ КОР регулярными тренировками у пациенток ДГ мог способствовать отмеченному нами результату.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в России проведено пилотное исследование по оценке эффективности различных программ КОР, в том числе с применением дистанционных технологий, у пациенток, пролеченных по поводу РМЖ, в отношении динамики ДТЛ. Результаты нашей работы позволяют предположить, что программа КОР с дистанционной поддержкой может быть не менее эффективной, чем очная программа, по влиянию на показатели КРВ и динамику длины теломер. Эти наблюдения требуют подтверждения в более крупных исследованиях. Полученные данные указывают на потенциальную роль длины теломер как генетического маркера эффективности реабилитационных вмешательств, однако отсутствие общепринятых стандартов определения длины теломер, ограниченная доступность методики и недостаточный объем доказательной базы в обсуждаемой популяции пока не позволяют рекомендовать данный показатель для рутинного применения в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, Cheng R, Nguyen-Huynh M, Rillamas-Sun E, Shi Z, Laurent CA, Lee VS, Roh JM, Santiago-Torres M, Shen H, Hershman DL, Kushi LH, Neugebauer R, Kwan ML. Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1647–1658. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01736>
- Galimzhanov A, Istanbuly S, Tun HN, Ozbay B, Alasnag M, Ky B, Lyon AR, Kayikcioglu M, Tenekecioglu E, Panagioti M, Kontopantelis E, Abdel-Qadir H, Mamas MA. Cardiovascular outcomes in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(18):2018–2031. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad243>
- Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, La Gerche A, Ligibel JA, Lopez G, Madan K, Oeffinger KC, Salamone J, Scott JM, Squires RW, Thomas RJ, Treat-Jacobson DJ, Wright JS; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):e997–e1012. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679>
- Adams SC, Rivera-Theurel F, Scott JM, Nadler MB, Foulkes S, Leong D, Nilsen T, Porter C, Haykowsky M, Abdel-Qadir H, Hull SC, Iyengar NM, Dieli-Conwright CM, Dent SF, Howden EJ. Cardio-oncology rehabilitation and exercise: evidence, priorities, and research standards from the ICOS-CORE working group. *Eur Heart J*. 2025;46(29):2847–2865. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf100>
- Kirkham AA, Mackey JR, Thompson RB, Haykowsky MJ, Oudit GY, McNeely M, Coulden R, Stickland MK, Baracos VE, Dyck JRB, Haennel R, Pituskin E, Paterson DI. TITAN Trial: A Randomized Controlled Trial of a Cardiac Rehabilitation Care Model in Breast Cancer. *JACC Adv*. 2023;2(6):100424. <https://doi.org/10.1016/j.jaccadv.2023.100424>
- Viamonte SG, Joaquim AV, Alves AJ, Vilela E, Capela A, Ferreira C, Duarte BF, Rato ND, Teixeira MP, Tavares A, Santos M, Ribeiro F. Cardio-Oncology Rehabilitation for Cancer Survivors With High Cardiovascular Risk: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(12):1119–1128. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3558>
- Tan XW, Fong AYY. Telomere and telomerase biology in cardiovascular disease: A state-of-the-art review and outlook. *Journal of Asian Pacific Society of Cardiology*. 2023;2:e46. <https://doi.org/10.15420/japsc.2023.26>
- Su Y, Yin L, Zhao Y, Zhao Y, Zhang W, Ke Y, Wang M, He X, Liu M, Liu G, Qin P, Hu F, Zhang M, Hu D. The association of telomere length and coronary heart disease: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2025;35(4):103830. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.103830>
- Li J, Ho S-Y, Loo W, Ngan M, Cheung B, Tjing W, Loo Y. Function of telomeres in aging and anti-aging. *World Journal of Advanced Research and Reviews*. 2024;23(1):1802–1808. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2024.23.1.2148>
- Дорошук Н.А., Дорошук А.Д., Вицень М.В., Гаврюшина С.В., Ощепкова Е.В., Агеев Ф.Т., Постнов А.Ю., Чазова И.Е. Влияние химиотерапии на длину теломеров у больных раком молочной железы, страдающих артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник*. 2018;13(4):50–56. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20181304150>
- Doroshchuk NA, Doroshchuk AD, Vitsenya MV, Gavryushina SV, Oshchepkova EV, Ageev FT, Postnov AY, Chazova IE. Effect of chemotherapy on the length of telomeres in patients with breast cancer suffering from arterial hypertension. *Russian Cardiology*

- Bulletin*. 2018;13(4):50–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20181304150>
11. Gallicchio L, Gadalla SM, Murphy JD, Simonds NI. The Effect of Cancer Treatments on Telomere Length: A Systematic Review of the Literature. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(10):1048–1058. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy189>
12. Schellnegger M, Lin AC, Hammer N, Kamolz LP. Physical Activity on Telomere Length as a Biomarker for Aging: A Systematic Review. *Sports Med Open*. 2022;8(1):111. <https://doi.org/10.1186/s40798-022-00503-1>
13. Аронов Д.М., Драпкина О.М., Бубнова М.Г. Роль генетических факторов (биологии теломер хромосом) в кардиореабилитации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3272. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3272>
Aronov DM, Drapkina OM, Bubnova MG. Role of genetic factors (biology of telomeres) in cardiac rehabilitation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3272 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3272>
14. Yeh JK, Lin MH, Wang CY. Telomeres as Therapeutic Targets in Heart Disease. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(7):855–865. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2019.05.009>
15. Min J, Kim JY, Choi JY, Kong ID. Association between Physical Activity and Telomere Length in Women with Breast Cancer: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(9):2527. <https://doi.org/10.3390/jcm11092527>
16. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Васюк Ю.А., Гамбарян М.Г., Гендлин Г.Е., Голицын С.П., Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Ежов М.В., Ершова А.И., Жиров И.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Литвин А.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Мацкеплишвили С.Т., Метельская В.А., Мешков А.Н., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Попова А.Б., Сергиенко И.В., Смирнова М.Д., Смирнова М.И., Соколова О.Ю., Стародубова А.В., Сухарева О.Ю., Терновой С.К., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>
Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL, Vasyuk YuA, Gambaryan NG, Gendlin GE, Golitsyn SP, Drapkina OM, Drozhdova LYu, Yezhov MV, Ershova AI, Zhiron IV, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Kontsevaya AV, Litvin AYU, Lukyanov MM, Martsevich SYu, Matskeplishvili ST, Metelskaya VA, Meshkov AN, Mishina IE, Panchenko EP, Popova AB, Sergienko IV, Smirnova MD, Smirnova MI, Sokolova OYu, Starodubova AV, Sukhareva OYu, Ternovoy SK, Tkacheva ON, Shalnova SA, Shestakova MV. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>
17. Виценя М.В., Баринаева И.В., Погосова Н.В., Тертерян Т.А., Кучиев Д.Т., Хрущева Ю.В., Герасимова А.А., Филатова А.Ю., Ибрагимова Н.М., Фролкова О.О., Агеев Ф.Т. Кардиоваскулярные факторы риска и клинико-функциональные характеристики пациенток, перенесших кардиоваскулотоксичное противоопухолевое лечение по поводу рака молочной железы. *Альманах клинической медицины*. 2025;53(1):21–33. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2025-53-004>
Vitsenya MV, Barinova IV, Pogossova NV, Terteryan TA, Kuchiev DT, Khrushcheva YuV, Gerasimova AA, Filatova AYU, Ibragimova NM, Frolova OO, Ageev FT. Prevalence of cardiovascular diseases and risk factor assessment in breast cancer survivors exposed to cardiotoxic therapy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2025;53(1):21–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2025-53-004>
18. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 2017;8(27):45008–45019. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16726>
19. Yeh JK, Lin MH, Wang CY. Telomeres as Therapeutic Targets in Heart Disease. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(7):855–865. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2019.05.009>
20. Yeh JK, Wang CY. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. *Genes (Basel)*. 2016;7(9):58. <https://doi.org/10.3390/genes7090058>
21. Ryall C, Denham J. A Systematic Review and Meta-analysis Highlights a Link Between Aerobic Fitness and Telomere Maintenance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2025;80(6):glaf068. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaf068>
22. Brown JC, Sturgeon K, Sarwer DB, Troxel AB, DeMichele AM, Denlinger CS, Schmitz KH. The effects of exercise and diet on oxidative stress and telomere length in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;199(1):109–117. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06868-5>
23. Шляхто Е.В., Каприн А.Д., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Хабарова Н.В., Ильгисонис И.С., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., Потиевская В.И. Консенсус экспертов Российского кардиологического общества, Общества специалистов по сердечной недостаточности, Ассоциации онкологов России и Ассоциации кардионкологов Евразии «Кардиопротекция 2025: современные подходы к профилактике кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии». Часть I. Введение, цели, методы выявления кардиоваскулотоксичности и стратификация риска. *Кардиология*. 2025;65(10):4–17. <https://doi.org/10.18087/cardio.2025.10.n3076>
Shlyakhto EV, Kaprin AD, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Khabarova NV, Ilgisonis IS, Kobalava ZhD, Kozioleva NA, Tarlovskaya EI, Potievskaya VI. Expert Consensus of the Russian Society of Cardiology, the Society of Heart Failure Specialists, the Russian Association of Oncologists and the Eurasian Association of Cardio-Oncologists. “Cardioprotection 2025: Modern Approaches to Preventing Cardiovasculotoxicity in Antitumor Therapy”. Part I. Introduction, Objectives, Cardiovasculotoxicity Detection Methods and Risk Stratification. *Kardiologiya*. 2025;65(10):4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2025.10.n3076>
24. Baliou S, Spanakis M, Apetroaei M, Ioannou P, Fragkiadaki P, Fragkiadoulaki I, Renieri E, Vakonaki E, Tzatzarakis MN, Nosyrev AE, et al. The impact of exercise on telomere length dynamics: Molecular mechanisms and implications in athletes. *World Academy of Sciences Journal*. 2025;7(4):1–12. <https://doi.org/10.3892/wasj.2025.344>
25. Sánchez-González JL, Sánchez-Rodríguez JL, González-Sarmiento R, Navarro-López V, Juárez-Vela R, Pérez J, Martín-Vallejo J. Effect of Physical Exercise on Telomere Length: Umbrella Review and Meta-Analysis. *JMIR Aging*. 2025;8:e64539. <https://doi.org/10.2196/64539>
26. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, Moskowitz CS, Matsoukas K, Iyengar NM, Dang CT, Jones LW. Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2297–2305. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.5809>
27. An KY, Min J, Lee DH, Kang DW, Courneya KS, Jeon JY. Exercise Across the Phases of Cancer Survivorship: A Narrative Review. *Yonsei Med J*. 2024;65(6):315–323. <https://doi.org/10.3349/ymj.2023.0638>
28. Santa-Maria CA, Coughlin JW, Sharma D, Armanios M, Blackford AL, Schreyer C, Dalcin A, Carpenter A, Jerome GJ, Armstrong DK, Chaudhry M, Cohen GI, Connolly RM, Fetting J, Miller RS, Smith KL, Snyder C, Wolfe A, Wolff AC, Huang CY, Appel LJ, Stearns V. The Effects of a Remote-based Weight Loss Program on Adipocytokines, Metabolic Markers, and Telomere Length in Breast Cancer Survivors: the POWER-Remote Trial. *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):3024–3034. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2935>
29. Sanft T, Usiskin I, Harrigan M, Cartmel B, Lu L, Li FY, Zhou Y, Chagpar A, Ferrucci LM, Pusztai L, Irwin ML. Randomized controlled trial of weight loss versus usual care on telomere length in women with breast cancer: the lifestyle, exercise, and nutrition (LEAN) study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172(1):105–112. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4895-7>
30. Friedenreich CM, Wang Q, Ting NS, Brenner DR, Conroy SM, McIntyre JB, Mickle A, Courneya KS, Beattie T. Effect of a 12-month exercise intervention on leukocyte telomere length: Results from the ALPHA Trial. *Cancer Epidemiol*. 2018;56:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.07.012>
31. Mason C, Risques RA, Xiao L, Duggan CR, Imayama I, Campbell KL, Kong A, Foster-Schubert KE, Wang CY, Alfano CM, Blackburn GL, Rabinovitch PS, McTiernan A. Independent and combined effects of dietary weight loss and exercise on leukocyte telomere length in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):E549–554. <https://doi.org/10.1002/oby.20509>

32. Dankel SJ, Loenneke JP, Loprinzi PD. The impact of overweight/obesity duration and physical activity on telomere length: An application of the WATCH paradigm. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(2):247–252. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.11.002>
33. Mason AE, Hecht FM, Daubenmier JJ, Sbarra DA, Lin J, Moran PJ, Schleicher SG, Acree M, Prather AA, Epel ES. Weight Loss Maintenance and Cellular Aging in the Supporting Health Through Nutrition and Exercise Study. *Psychosom Med*. 2018;80(7):609–619. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000616>
34. Дадаева В.А., Лебедева Д.И., Столяр В.Л., Ким О.Т., Драпкина О.М. Перспективы использования телемедицинских технологий для профилактики, лечения и динамического наблюдения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями. *Профилактическая медицина*. 2025;28(4):149–155. <https://doi.org/10.17116/profmed202528041149>
35. Dadaeva VA, Lebedeva DI, Stolyar VL, Kim OT, Drapkina OM. Prospects for the use of telemedicine technologies for the prevention, treatment and dynamic monitoring of patients with chronic non-communicable diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(4):149–155 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202528041149>
35. Bisceglia I, Venturini E, Canale ML, Ambrosetti M, Riccio C, Giallauria F, Gallucci G, Abrignani MG, Russo G, Lestuzzi C, Mistrulli R, De Luca G, Maria Turazza F, Mureddu G, Di Fusco SA, Lucà F, De Luca L, Camerini A, Halasz G, Camilli M, Quagliarillo V, Maurea N, Fattiroli F, Gulizia MM, Gabrielli D, Grimaldi M, Colivicchi F, Oliva F. Cardio-oncology rehabilitation: are we ready? *Eur Heart J Suppl*. 2024;26(Suppl 2):ii252–ii263. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suae030>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вицера Марина Вячеславна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

Барина Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог отделения кардиореабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>

Дорошук Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, врач-генетик, заведующий кабинетом медико-генетического консультирования консультативно-диагностического центра федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2258-6463>

Хасанова Зухра Биляловна — младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики Института эксперимен-

тальной кардиологии им. академика В.Н. Смирнова, врач-генетик кабинета медико-генетического консультирования консультативно-диагностического центра федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4689-7955>

Фролова Ольга Олеговна — врач-кардиолог отделения терапии и функциональной диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы».

<https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>

Погосова Нана Вачиковна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии, руководитель лаборатории профилактической кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Vitsenya — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Outpatient Therapeutic and Diagnostic Technologies, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

Irina V. Barinova — Cand. Sci. (Med.), cardiologist, Cardiac Rehabilitation Department, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>

Natalya A. Doroshchuk — Sci. (Med.), geneticist, Head of the Genetic Counseling Service, Consultation and Diagnostic Center, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-2258-6463>

Zukhra B. Khasanova — Research Assistant, Laboratory of Medical Genetics, Smirnov Institute of Experimental Cardiology; ge-

neticist, Genetic Counseling Service, Consultation and Diagnostic Center, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4689-7955>

Olga O. Frolova — cardiologist, Department of Therapy and Functional Diagnostics, Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow City Health Department.

<https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>

Goar-Nana V. Pogosova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Analytical Work and Preventive Cardiology, Head of the Laboratory of Preventive Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author