

УДК 616.839+616-006.66

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-73-88

## ПОРАЖЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.Д. Удалов<sup>1</sup>, Л.А. Белова<sup>2</sup>, В.В. Машин<sup>2</sup>, Л.А. Данилова<sup>1</sup>, А.А. Кувайская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии»  
Федерального медико-биологического агентства, г. Димитровград, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*При изучении онкологического заболевания необходимо не только оценивать его характер, течение и исход в зависимости от локального процесса, но и учитывать общее состояние организма, так как множественное поражение органов имеет прогностическое значение и определяет исход заболевания. Следует рассматривать все механизмы и структуры, которые оказывают интегративное и гомеостатическое действие на организм в целом. Одной из таких структур является вегетативная нервная система.*

*Традиционно вегетативная нервная система рассматривалась в аспекте 3 составляющих: симпатической, парасимпатической и кишечной. Однако в последнее время на первый план вышли представления о нейроэндокринных и нейроиммунных системах, обосновывающие расширение значения понятия «автономность нервной системы». При поражении автономной нервной системы возникает дисрегуляция произвольных функций организма, развивается автономная нейропатия. Выделяют кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную, судомоторную формы автономной нейропатии, которые характеризуются определенными изменениями при различных патологических состояниях организма, особенно при злокачественных процессах. Фокус нашего научного внимания был направлен на рак молочной железы, который занимает первое место в структуре онкологических заболеваний в Российской Федерации.*

*В литературе представлены немногочисленные исследования, отражающие изменения состояния вегетативной нервной системы у больных раком молочной железы в процессе противоопухолевой лекарственной терапии с учётом характера течения и клинических особенностей болезни, а также методы рациональной коррекции её дисфункции.*

*В статье приведен анализ ряда научных источников, которые могут помочь в исследовании различных форм автономной нейропатии у больных раком молочной железы и позволят оценить возможность применения медицинской реабилитации для данной категории пациентов.*

**Ключевые слова:** вегетативная (автономная) нервная система, автономная нейропатия, рак молочной железы, противоопухолевая лекарственная терапия.

**Введение.** Вегетативная (автономная) нервная система состоит из сложного набора нейронов и путей, которые контролируют функционирование различных систем внутри организма. Автономная нервная система несет основную ответственность за поддержание физиологической целостности клеток, тканей, органов во всем организме (гомеостаз) и адаптационные реакции при столкновении с изменениями внешней и внутренней среды [1].

Классически вегетативная нервная система рассматривалась как состоящая из симпатической, парасимпатической и кишечной. В последнее время актуальность приобрели представления о нейроэндокринной и нейроиммунной системах, дающие обоснование

расширению термина «автономность нервной системы» [2].

При поражении автономной нервной системы возникает дисрегуляция произвольных функций организма, развивается автономная нейропатия.

Чаще всего вегетативные нервные волокна поражаются при большинстве генерализованных периферических невропатий, хотя это поражение часто бывает легким или субклиническим. Существует группа периферических невропатий, при которых мелкие или немиелинизированные волокна имеют избирательное либо значительное поражение. К ним относятся вегетативные невропатии, связанные с диабетом и амилоидом, иммуно-

опосредованные вегетативные невропатии, в т.ч. связанные с паранеопластическим синдромом, наследственные вегетативные невропатии, вегетативные невропатии, связанные с инфекционными заболеваниями, и токсические вегетативные невропатии [3].

Выделяют кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, урогенитальную, судомоторную формы автономной нейропатии, которые характеризуются определенными изменениями при различных патологических состояниях организма, особенно при злокачественном процессе [4].

Серьезной проблемой общественного здравоохранения остается продолжительный рост заболеваемости женского населения раком молочной железы (РМЖ) [5]. Так, в 2018 г. зарегистрировано 70 682 новых случая этого заболевания, что составляет 20,9 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Средний возраст заболевших – 61,5 года. В последнее время растет число пациентов, у которых заболевание диагностировано на I–II стадиях.

Также в 2018 г. зарегистрированная заболеваемость злокачественными новообразованиями, установленными впервые в жизни, составила 425,5 на 100 000 чел., в т.ч. новообразованиями молочной железы – 89,7 на 100 000 чел. [6].

В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте (16,2 %) [7, 8].

В связи с этим актуальна оценка функционирования автономной нервной системы на момент постановки диагноза «рак молочной железы». Особый интерес представляет изучение состояния вегетативной нервной системы у больных раком молочной железы в процессе противоопухолевого лечения с учётом характера течения и клинических особенностей заболевания с целью рациональной коррекции её дисфункции.

Целью исследования стало обобщение и систематизация имеющихся литературных данных о распространённости, формах проявления автономной нейропатии с учетом клинических особенностей, а также методах ее коррекции у пациентов с раком молочной же-

лезы в процессе комплексной противоопухолевой терапии.

Был проведен литературный обзор научных трудов за последние 10 лет (ресурсы поисковых систем PubMed, Cyberleninka). Для анализа мы использовали статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базы по наиболее современным вопросам, касающимся автономной нейропатии при РМЖ в процессе комплексной терапии. Всего проанализировано 75 источников, из них 14 отечественных и 61 зарубежный.

Вегетативная дисфункция у пациенток с РМЖ представляет собой потерю нормального вегетативного контроля деятельности сердечно-сосудистой системы, связанную как с перегрузкой симпатической нервной системы, так и со снижением эффективности работы парасимпатической нервной системы [9].

Неoadьювантная и адьювантная терапия, используемая в современном лечении раннего рака молочной железы, ассоциирована с различными степенями прямых (например, сердечная дисфункция), а также косвенных (например, неблагоприятные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний) последовательных и прогрессирующих сердечно-сосудистых нарушений. Вегетативная дисфункция может привести к увеличению частоты сердечных сокращений, снижению проводимости атриовентрикулярных узлов и ухудшению сократительной способности левого желудочка [10]. Были определены многочисленные связи между терапией на основе антрациклиновых антибиотиков и кардиотоксичностью. Антрациклиновые антибиотики, такие как доксорубицин и эпирубицин, являются эффективными клиническими химиотерапевтическими средствами, используемыми для лечения больных РМЖ. Однако антрациклиндуцированная кардиотоксичность остается одной из причин заболеваемости и смертности пациентов, получавших противоопухолевую терапию [11]. Поздняя токсичность, являющаяся дозозависимой, вызывает дилатационную кардиомиопатию, которая может возникнуть спустя десятилетия после первого воздействия препарата. Высокая кумулятивная доза антрациклиновых антибиотиков является

общепризнанным фактором риска повреждения сердца. Так, при кумулятивной дозе дозированного доксорубина 500–550 мг/м<sup>2</sup> частота развития кардиомиопатии составляет около 4 %, при дозе 551–600 мг/м<sup>2</sup> – 18 %, при дозе более 600 мг/м<sup>2</sup> – 36 %, хотя и с существенными индивидуальными вариациями [12]. При этом важно сбалансировать кардиотоксические эффекты любой дозы с онкологической эффективностью [13].

Несколько небольших клинических исследований подтверждают гипотезу о том, что терапия антрациклиновыми антибиотиками связана с вегетативной дисфункцией у женщин с раком молочной железы [14].

В ходе лонгитюдного исследования было обследовано 73 пациента, получавших адъювантную химиотерапию. Все они в той или иной степени выполняли контролируемые аэробные и резистентные упражнения во время химиотерапии и облучения и в течение 20 нед. после нее. Результаты показали, что во время химиотерапии частота сердечных сокращений в покое увеличивалась параболически в течение одного курса лечения и при увеличении дозы препарата, в то время как систолическое и диастолическое артериальное давление линейно снижалось в зависимости от курса лечения. Антрациклиновые антибиотики, трастузумаб и облучение при левостороннем онкологическом процессе были связаны с повышением частоты сердечных сокращений в покое и замедлением ее восстановления, тогда как физические упражнения, выполняемые по крайней мере два раза в неделю, по-видимому, смягчали эти изменения [15].

Химиотерапия антрациклиновыми препаратами вызывает дозозависимое повреждение кардиомиоцитов, приводящее к дисфункции левого желудочка. Клиническая сердечная недостаточность может развиваться у 5 % пациентов с высоким риском. Рост выживаемости при раке и одновременное с ним улучшение осведомленности о поздних последствиях кардиотоксичности привели к растущему признанию необходимости наблюдения за пациентами после лечения антрациклиновыми антибиотиками с целью раннего вмешательства для лечения или профилактики сердечной недостаточности [16].

При изучении пульса в состоянии покоя у больных раком молочной железы, до начала адъювантной терапии наблюдались более низкие значения, чем после лечения [17].

Важно отметить, что химиотерапия увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, лечившихся от рака, по сравнению с пациентами, не получавшими противоопухолевую лекарственную терапию. Было обнаружено, что один цикл адъювантной химиотерапии доксорубином и циклофосфамидом у женщин, получавших лечение от рака молочной железы, резко повышает активность симпатических нервов и уровень циркулирующих эндотелиальных микрочастиц, снижает проводимость мышечных сосудов и повышает системное кровяное давление [18].

Исследование, посвященное оценке сердечно-сосудистых нарушений у пациенток с раком молочной железы, проходящих химиотерапию антрациклиновыми антибиотиками и трастузумабом и только антрациклиновыми препаратами, показало, что у женщин, получающих химиотерапию, оценка сердечной симпатической активности с помощью <sup>123</sup>I-mIBG (метаиодбензилгуанидин, меченный йодом-123) может применяться для выявления раннего эффекта кардиотоксичности. Сочетание антрациклиновых антибиотиков и трастузумаба определило более высокий риск сердечной адренергической гиперактивности [19].

Вегетативная нервная система участвует в реализации стрессорной реакции через контроль реакций внутренних органов на стресс. Симпатическая нервная система занимает центральное место в активирующих реакциях, парасимпатическая играет ключевую роль в восстановительных процессах и накоплении энергетических ресурсов. Стрессорное воздействие вызывает выброс катехоламинов в кровотока (в первую очередь адреналина (эпинефрина)), что приводит к избыточной симпатической активации. Происходит прямое воздействие катехоламинов на центральную нервную систему, особенно на ретикулярную формацию. Её стимуляция приводит к перенапряженному бодрствованию, а также оповещает (предупреждает) о состояниях, связанных с изменениями гомеостаза при стрессовых ситуациях [20].

Все больше эпидемиологических данных подтверждают связь между психологическим стрессом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, причем вегетативная дисфункция является одним из предполагаемых патофизиологических механизмов, который проявляется в резком повышении частоты сердечных сокращений и артериального давления в ответ на психологический стимул [21]. Важно отметить, что женщины, имеющие РМЖ и внешне видимый послеоперационный дефект, по сравнению с женщинами без внешнего послеоперационного дефекта, чаще не удовлетворены своими возможностями, имеют ощущение слабости, сомневаются в способности вызывать симпатию, понимание и одобрение со стороны окружающих. Они стремятся к изменениям, сомневаются в ценности собственной личности, готовы поставить себе в вину свои промахи, неудачи, обладают низкой самооценкой [22]. При этом сочетание сопутствующих заболеваний, стойкого психоэмоционального стресса и недооценка соматического статуса пациента ухудшают прогноз лечения, увеличивают сроки терапии [23]. В связи с этим значимой является комплексная оценка состояния пациента. Так, например, при сопутствующей гипертонической болезни отмечают возникновение умеренных тревожных, легких депрессивных и астенических нарушений начиная с I стадии. При этом выраженность депрессивных и астенических расстройств усиливается к III стадии [24]. Также необходимо отметить, что депрессия широко распространена в первый год после постановки диагноза РМЖ (50 %) и остается распространенной в течение 5 лет. Психологический стресс, приводящий к усталости и депрессии, на фоне злокачественного новообразования молочной железы влияет на развитие вегетативной дисфункции, так как негативной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них. Это служит серьезным ограничением для достижения максимального лечебного действия, что прослеживается в развитии синдрома анорексии-кахексии, который приводит к гибели 50 % онкологических больных [25].

Автономная нервная система является ключевым регулятором иммунной системы, включая воспалительную цитокиновую сеть.

Цитокиновая система относится к центральным регуляторам гомеостаза, так как обладает широким спектром биологических эффектов. Одной из важнейших ее функций является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем. Процессы постепенного и необратимого нарушения механизмов обеспечения структурной и функциональной целостности нейрона вызывают изменения содержания цитокинов и нейротрофических факторов, нейропептидов, экспрессии различных «факторов выживания», которые защищают целостность генома и способствуют сохранению структуры ДНК [26].

Ингибиторные лиганды PDL1 и PDL2 играют важную роль в иммунном гомеостазе. PDL1 взаимодействует с двумя рецепторами – B7-1 (CD80) и PD1 (CD279), экспрессируется на T- и B-лимфоцитах, дендритных клетках, макрофагах, эндотелиальных, гемопоэтических и эпителиальных клетках [27]. Рецептор PD1 экспрессируется на поверхности активированных T- и B-лимфоцитов. Его взаимодействие с лигандом PDL1 на опухолевых клетках и клетках опухолевого микроокружения приводит к увеличению иммуносупрессивного эффекта и способствует подавлению противоопухолевого иммунного ответа [28]. PDL1 экспрессируется в 20 % случаев трипленгативного рака молочной железы (TNBCs) [29]. Тройной негативный рак молочной железы (TNBC), на долю которого приходится около 10–20 % всех случаев РМЖ, является наиболее агрессивным и фатальным подтипом [30]. Из-за резистентности к химиотерапевтическим препаратам пациенты с TNBC имеют худший прогноз, чем пациенты с рецептор-положительным раком молочной железы: медиана их общей выживаемости – не более 18 мес. [31].

При активации симпатической ветви вегетативной нервной системы происходит усиление воспаления, а активация парасимпатической ветви приводит к снижению воспаления [32]. Таким образом, повышенная активность симпатической ветви или пониженная активность парасимпатической могут вносить вклад в воспаление и связанные с ним симп-

томы слабости, вызванные раком. Усталость, связанная с раком, является значительной проблемой для многих пациентов, находящихся в стойкой ремиссии после лечения, особенно для молодых женщин с РМЖ в предменопаузальный период [33].

Для изучения данного вопроса были обследованы 84 женщины в возрасте до 50 лет с ранней стадией рака молочной железы. По результатам анализа анкет, образцов крови (определение концентрации интерлейкина-6 и С-реактивного белка), а также электрокардиографического исследования (оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) в состоянии покоя как показателя парасимпатической активности) были сделаны следующие выводы: более низкая ВСР связана с более выраженной усталостью; ВСР коррелирует с циркулирующими концентрациями интерлейкина-6 и С-реактивного белка. Эти данные свидетельствуют о потенциальном вкладе ВСР в усталость, связанную с раком. Однако подобная ассоциация не была обнаружена у молодых реконвалесцентов в течение нескольких лет после лечения [34].

Эпидемиологические исследования показывают, что недостаточная продолжительность сна и его плохое качество могут увеличить риск развития РМЖ. Однако вопрос о том, связан ли сон с характеристиками агрессивности опухоли молочной железы, остается недостаточно изученным [35]. Пациенты, находящиеся в стойкой ремиссии, сообщают о проблемах со сном, включая его нарушение, плохое качество и низкую эффективность, как об одной из пяти самых обременительных долгосрочных проблем со здоровьем [36]. По сравнению с женщинами без злокачественного процесса пациенты с РМЖ в два раза чаще испытывают проблемы со сном. Предыдущие исследования показали, что о нарушениях сна сообщают 20–90 % больных [37]. Проблемы со сном могут способствовать ухудшению качества жизни и состояния здоровья.

Нарушение сна или циркадных ритмов в физиологии и поведении часто наблюдается у онкологических больных [38, 39]. К сожалению, диссомния связана с ухудшением качества жизни и смертностью пациентов даже

при контроле за множеством факторов, таких как распространение метастазов, возраст, концентрация кортизола, экспрессия эстрогеновых рецепторов и сопутствующая депрессия [40, 41].

Также слабость и диссомния часто возникают наряду с другими нейропсихологическими симптомами, включая депрессию и когнитивные нарушения, которые могут либо способствовать, либо быть результатом продолжающегося нарушения сна. Популярная гипотеза, получившая существенную поддержку, заключается в том, что вызванные раком или химиотерапией изменения сна обусловлены воспалительными механизмами, действующими в центрах сна/бодрствования в головном мозге [42, 43].

Действительно, циркулирующие концентрации воспалительных цитокинов связаны с возникновением чувства усталости и качеством сна у больных раком молочной железы, проходящих химиотерапию [44]. Воспалительные цитокины могут непосредственно модулировать сон. Это указывает на существенную взаимосвязь между раком, химиотерапией и сном [45, 46].

Результаты многих исследований в последние годы подчеркивают распространенность тяжелых форм бессонницы до, во время и после активного лечения рака молочной железы, которые впоследствии могут влиять на симпатическую активность, способствуя развитию повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [47].

Физическая активность является эффективной мерой против развития вегетативной дисфункции, так как некоторые упражнения, воздействуя на вегетативную нервную систему, способствуют улучшению работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем [48].

Выполнение комплекса ЛФК уменьшает риски развития ишемической болезни сердца, инфарктов, артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета у пациенток с РМЖ, а также способствует снижению частоты развития кардиальных осложнений у пациенток с неметастатическим онкологическим процессом [49]. Считается, что увеличение активности вегетативной нервной системы с помощью физических упражнений

помогает решить различные физические и психические проблемы, которые обычно испытывают больные раком молочной железы. Аэробные и резистентные нагрузки были предложены в качестве потенциальных методов профилактики и лечения вегетативных нарушений у больных раком молочной железы, получивших радикальное хирургическое лечение [50].

При исследовании онкологических больных (как в активной фазе лечения, так и в посттерапевтической) было обнаружено, что участие в 16-недельном курсе упражнений умеренной интенсивности улучшает сердечную вегетативную регуляцию, особенно вариабельность сердечного ритма [51].

Также в исследованиях было отмечено улучшение ВСР во время 8-недельной программы упражнений, направленных на нормализацию циркуляции крови, что подтверждает повышение активности вегетативной нервной системы больных раком молочной железы после операции [52].

Данные исследования, посвященного изучению влияния высокоинтенсивных интервальных тренировок на пациентов, выживших после рака молочной железы, показали, что высокоинтенсивные интервальные тренировки улучшили состояние сердечно-сосудистой системы, а также регуляцию сердечной деятельности и реакции симпатической нервной системы. Высокоинтенсивные интервальные тренировки были безопасными и эффективными для находящихся в стойкой ремиссии пациентов и показали многообещающие результаты [53].

Выполнение физических упражнений больными раком молочной железы также было связано с улучшением сна, хотя до сих пор ведутся споры о типе и сроках активности для нормализации сна. Отметим, что в недавнем исследовании качество сна, измеренное объективно с помощью актиграфии, явилось предиктором выживаемости у пациентов с прогрессирующим раком молочной железы [54].

Необходимо указать и на большое значение музыкальной терапии в коррекции вегетативной дисфункции. Прослушивание музыки заметно улучшает психоэмоциональное состояние пациента, а также прогноз восстанов-

ления в процессе и после противоопухолевого лечения. Музыкальная терапия обеспечивает уникальную форму эмоциональной и духовной поддержки и может снизить уровень стресса и тревоги. Некоторые исследования показали, что однократное прослушивание музыкального произведения может быть эффективно использовано для ослабления ряда симптомов у женщин с РМЖ. При этом необходимо ориентироваться на тех, кто имеет более высокий уровень симпатического тонуса [55].

В России для психотерапии онкологических больных широко используется прослушивание специально подобранной музыки и звуков природы в состоянии мышечной релаксации – метод *Natura Sound Therapy*, предложенный А.В. Гнездиловым (2002). Данная методика ориентирована на снятие тревожности, страхов, депрессивных состояний. Несмотря на простоту метода, эффективность воздействия на эмоциональное состояние пациентов при точном, в соответствии с инструкцией, использовании техники достигает 90–92 %. Г.А. Ткаченко, И.К. Воротников, Ю.В. Буйденко (2010) в качестве метода психотерапии больных раком молочной железы используют бинауральную терапию, способствующую глубокой релаксации, улучшению сна и эмоциональной устойчивости [56].

Исследование эффективности музыкальной терапии для лечения пациентов, получавших антрациклиновые антибиотики, показало положительные результаты. Анализ ВСР позволил установить, что значения оцениваемых параметров значительно увеличились к концу 8-недельного курса музыкальной терапии. Также исследования показывают изменения вегетативной функции после прекращения музыкально-терапевтического вмешательства. Так, было обнаружено, что глобальная вегетативная функция и парасимпатическая активность через 4 нед. после прекращения музыкально-терапевтического вмешательства существенно не отличались от исходного уровня. Эти результаты свидетельствуют о том, что 8 сеансов музыкально-терапевтического вмешательства могут способствовать улучшению вегетативной функции во время проведения терапии, но оно не сохраняется после окончания терапии.

Данное исследование дает предварительные доказательства преимуществ музыкальной терапии для ювенильных РМЖ, находящихся в ремиссии и получавших лечение антрациклиновыми антибиотиками [57].

Кроме того, Г.А. Ткаченко, Л.В. Сафронова (2011) представляют сведения об эффективном использовании в психотерапии онкологических больных модальностей символдрамы, которая открывает психотерапевтические ворота, минуя ригидные рациональные установки в сознании больного. Авторы указывают на возможность работы в трех временных измерениях: с событиями актуального состояния, с переживаниями прошлого и в перспективе – через развитие креативного потенциала личности по устранению возникших противоречий. В качестве преимуществ символдрамы авторы видят связующую роль между разговорной психотерапией и игровой [58].

В исследованиях, касающихся реабилитационных мероприятий после лечения рака молочной железы, были определены пять направлений реабилитации: физические упражнения и физическая активность, комплементарная и альтернативная медицина, йога, лечение лимфедемы и психосоциальные вмешательства. Наиболее убедительные доказательства эффективности были получены в отношении физических упражнений и йоги.

Физические упражнения способствовали улучшению подвижности плеча, оттоку лимфы, уменьшению болевого синдрома, усталости, что повышало качество жизни пациентов. Было показано влияние йоги на нарушение сна, усталость, желудочно-кишечные симп-

томы и уровень качества жизни. Психосоциальные вмешательства, такие как когнитивно-поведенческая терапия, оказывали положительное влияние на уровень тревоги, депрессию и нарушение настроения [59].

Недавние исследования свидетельствуют о наличии сильной связи между вегетативной нервной системой и активностью опухолевого процесса, но они были проведены пока только с использованием моделей животных [60].

В настоящее время изучение автономной нервной системы, ее дисфункции на фоне противоопухолевого лечения, определение форм автономной нейропатии, прогнозирование течения онкологического заболевания, оценка качества жизни пациента после перенесенного специфического лечения и возможность применения рациональных методов коррекции автономной нейропатии являются актуальными вопросами современной онкологии и неврологии.

При анализе данных литературных источников можно сделать вывод о том, что внимание в большей степени уделяется изучению параметров функционирования сердечно-сосудистой системы, изменение которых характерно для самостоятельной патологии, и в меньшей степени – регуляции деятельности автономной нервной системы и сердечно-сосудистым заболеваниям.

Дальнейшее изучение изменений со стороны автономной нервной системы при противоопухолевом лечении больных раком молочной железы позволит определить оптимальные сочетания реабилитационно-восстановительных мероприятий для данной категории пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. *Erica A. Wehrwein, Hakan S. Orer, Susan M. Barman.* Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Comprehensive Physiology.* 2016; 6 (3): 1239–1278. DOI: 10.1002/cphy.c150037.
2. *Goldstein D.S.* The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society.* 2020; 30 (4): 299–315.
3. *Dineen J., Freeman R.* Autonomic Neuropathy. *Seminars in neurology.* 2015; 35 (4): 458–468. DOI: 10.1055/s-0035-1558983.
4. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9 (доп.). *Сахарный диабет.* 2019; 22 (S1): 104–106. DOI: 10.14341/DM221S1.

5. Koual M., Tomkiewicz C., Cano-Sancho German, Antignac Jean-Philippe, Bats Anne-Sophie, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ. Health.* 2020; 19 (1): 117. DOI: 10.1186/s12940-020-00670-2.
6. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. Здравоохранение в России. 2019: стат. сб. Москва; 2019.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
9. Susan G. Lakoski, Lee W. Jones, Ronald J. Krone, Phyllis K. Stein, Jessica M. Scott. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal.* 2015; 170 (2): 231–241. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.05.014.
10. Guy Jerusalem, Patrizio Lancellotti, Sung-Bae Kim. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast cancer research and treatment.* 2019; 177 (2): 237–250. DOI: 10.1007/s10549-019-05303-y.
11. Rodrigo Carrasco, Rodrigo L Castillo, Juan G Gormaz, Montserrat Carrillo, Paaladinesh Thavendirathan. Role of Oxidative Stress in the Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Effects of Preventive Strategies. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2021; 2021: 1–2. DOI: 10.1155/2021/8863789.
12. Adão R.G. de Keulenaer, Leite-Moreira A., Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2013; 32 (5): 395–409. DOI: 10.1016/j.repc.2012.11.002.
13. Emanuela Salvatorelli, Pierantonio Menna, Massimo Chello, Elvio Covino, Giorgio Minotti. Low-Dose Anthracycline and Risk of Heart Failure in a Pharmacokinetic Model of Human Myocardium Exposure: Analog Specificity and Role of Secondary Alcohol Metabolites. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2018; 364 (2): 323–331. DOI: 10.1124/jpet.117.246140.
14. Lakoski S.G., Jones L.W., Krone R.J., Stein P.K., Scott J.M. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal.* 2015; 170 (2): 231–241.
15. Kirkham A.A, Lloyd M.G., Claydon V.E, Gelmon K.A., McKenzie D.C., Campbell K.L. Longitudinal Study of the Association of Clinical Indices of Cardiovascular Autonomic Function with Breast Cancer Treatment and Exercise Training. *The Oncologist.* 2019; 24 (2): 273–284. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0049.
16. Peter A. Henriksen. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart (British Cardiac Society).* 2018; 104 (12): 971–977. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
17. Jones L.W., Courneya K.S., Mackey J.R., Muss H.B., Pituskin E.N., Scott J.M., Hornsby W.E., Coan A.D., Herndon 2nd J.E., Douglas P.S., Haykowsky M. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *Journal of clinical oncology.* 2012; 30 (20): 2530–2537. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9014.
18. Kluser Sales A.R., Negrão M.V., Testa L., Ferreira-Santos L., Ramalho Groehs R.V., Carvalho B., Toschi-Dias E., Rocha N.G., Martins Laurindo F.R., Debbas V., Rondon M.U.PB., Mano M.S., Hajjar L.A., Gehm Hoff P.M., Filho R.K., Negrão C.E. Chemotherapy acutely impairs neurovascular and hemodynamic responses in women with breast cancer. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology.* 2019; 317 (7): 1–12. DOI: 10.1152/ajpheart.00756.2018.
19. Sarita Lígia Pessoa de Melo Machado Guimarães, Simone Cristina Soares Brandão, Luciana Raposo Andrade, Rafael José Coelho Maia, Brivaldo Markman Filho. Cardiac sympathetic hyperactivity after chemotherapy: early sign of cardiotoxicity. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2015; 105 (3): 228–34. DOI: 10.5935/abc.20150075.
20. Акарачкова Е.С., Байдаулетова А.И., Беляев А.А., Блинов Д.В., Громова О.А., Дулаева М.С., Замерград М.В., Исайкин А.И., Кадырова Л.Р., Клименко А.А., Кондрашов А.А., Косивцова О.В., Котова О.В., Лебедева Д.И., Медведев В.Э., Орлова А.С., Травникова Е.В., Яковлев О.Н. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс; 2020.

21. Киселева М.Г. Психологические факторы и течение сердечно-сосудистых заболеваний. Научный психологический журнал. 2012; 1 (7): 124–130.
22. Зирияходжаев А.Д., Ермоценкова М.В., Сирота Н.А., Фетисов Б.А. Психологические аспекты больных раком молочной железы в зависимости от наличия видимого послеоперационного дефекта. Исследования и практика в медицине. 2015; 2 (2): 85–91. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-85-91.
23. Удалов Ю.Д., Гордиенко А.В., Самойлов А.С., Бахарев С.А. Прогнозирование и минимизация рисков фатальных исходов планового хирургического лечения онкологических больных с коморбидной соматической патологией. Медицина экстремальных ситуаций. 2018; 20 (2): 136–145.
24. Колотик-Каменева О.Ю., Белова Л.А., Машин В.В. Эмоционально-волевые нарушения как результат церебрального сосудистого ремоделирования при гипертонической болезни. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015; 4: 54–57.
25. Снеговой А.В., Давыдов М.И. Современные возможности поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 2016; 27 (2): 5–16.
26. Титова Ж.В., Бодиенкова Г.М. Роль цитокиновой сети в механизмах нейроиммунного взаимодействия (обзор литературы). Бюллетень ВСИЦ СО РАМН. 2013; 2–1 (90): 171–175.
27. Haworth K.B., Leddon J.L., Chen C.Y., Horwitz E.M., Mackall C.L., Cripe T.P. Going back to class I: MHC and immunotherapies for childhood cancer. *Pediatr. Blood Cancer*. 2015; 62 (4): 571–576. DOI: 10.1002/pbc.25359.
28. Quezada S.A., Peggs K.S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *British journal of Cancer*. 2013; 108 (8): 1560–1565. DOI: 10.1038/bjc.2013.117.
29. Mittendorf E., Philips A., Meric-Bernstam F., Qiao N., Wu Y., Harrington S., Su X., Wang Y., Gonzalez-Angulo A.M., Akcakanat A., Chawla A., Curran M., Hwu P., Sharma P., Litton J.K., Mollndrem J.J., Alatrash G. PD-L1 expression in triple negative breast cancer. *Cancer immunology research*. 2014; 2: 361–370.
30. Denkert C., Liedtke C., Tutt A., von Minckwitz G. Молекулярные изменения при тройном негативном раке молочной железы – путь к новым стратегиям лечения. *Lancet*. 2017; 389 (10087): 2430–2442. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0.
31. Gobbini E., Ezzalfani M., Dieras V., Bachelot T., Brain E., Debled M., Jacot W., Mouret-Reynier M.A., Goncalves A., Dalenc F., Patsouris A., Ferrero J.M., Levy C., Lorgis V., Vanlemmens L., Lefeuvre-Plesse C., Mathoulin-Pelissier S., Petit T., Uwer L., Jouannaud C., Leheurteur M., Lacroix-Triki M., Cleaud A.L., Robain M., Courtinard C., Cailliot C., Perol D., Delalogue S. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *European journal of cancer*. 2018; 96: 17–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.015.
32. Irwin M.R., Cole S.W. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews Immunology*. 2011; 11: 625–632.
33. Howard-Anderson J., Ganz P.A., Bower J.E., Stanton A.L. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012; 104: 386–405.
34. Alexandra D. Crosswell, Kimberly G. Lockwood, Patricia A. Ganz, Bower J.E. Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 45: 58–66. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.03.011.
35. Allison Soucise, Caila Vaughn, Cheryl L. Thompson. Sleep quality, duration, and breast cancer aggressiveness. *Breast cancer research and treatment*. 2017; 164 (1): 169–178. DOI: 10.1007/s10549-017-4245-1.
36. Otte J.L., Davis L., Carpenter J.S., Krier C., Skaar T.C., Rand K.L., Weaver M., Landis C., Chernyak Y., Manchanda S. Sleep disorders in breast cancer survivors. *Supportive care in cancer*. 2016; 24: 4197–4205. DOI: 10.1007/s00520-016-3247-6.
37. Otte J.L., Carpenter J.S., Russell K.M., Bigatti S., Champion V.L. Prevalence, severity, and correlates of sleep-wake disturbances in long-term breast cancer survivors. *Journal of pain and symptom management*. 2010; 39 (3): 535–547. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.07.004.
38. Borniger J.C. Central Regulation of Breast Cancer Growth and Metastasis. *Journal of cancer metastasis and treatment*. 2019; 5: 23. DOI: 10.20517/2394-4722.2018.107.
39. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Journal of cancer metastasis and treatment*. 2011; 144: 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

40. *Palesh O.G., Roscoe J.A., Mustian K.M., Roth T., Savard J., Ancoli-Israel S., Heckler C., Purnell J.Q., Janelsins M.C., Morrow G.R.* Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28 (2): 292–298. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.5011.
41. *Palesh O., Aldridge-Gerry A., Zeitzer J.M., Koopman C., Neri E., Giese-Davis J., Jo B., Kraemer H., Nouriani B., Spiegel D.* Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep*. 2014; 37 (5): 837–842. DOI: 10.5665/sleep.3642.
42. *Bower J.E., Ganz P.A., Irwin M.R., Kwan L., Breen E.C., Cole S.W.* Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29 (26): 3517–3522. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.1154.
43. *Bower J.E., Lamkin D.M.* Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain, behavior, and immunity*. 2013; 30 Suppl. (0): 48–57. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.011.
44. *Liu L., Mills P.J., Rissling M., Fiorentino L., Natarajan L., Dimsdale J.E., Sadler G.R., Parker B.A., Ancoli-Israel S.* Fatigue and sleep quality are associated with changes in inflammatory markers in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Brain, behavior, and immunity*. 2012; 26 (5): 706–713. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.02.001.
45. *Krueger J.M., Frank M.G., Wisor J.P., Roy S.* Review Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Medicine Reviews*. 2016; 28: 46–54. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.08.005.
46. *Schmidt E.M., Linz B., Diekelmann S., Besedovsky L., Lange T., Born J.* Effects of an interleukin-1 receptor antagonist on human sleep, sleep-associated memory consolidation, and blood monocytes. *Brain, behavior, and immunity*. 2015; 47: 178–185. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.11.012.
47. *Savard J., Ivers H., Villa J., Caplette-Gingras A., Morin C.M.* Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29 (26): 3580–3586. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.2247.
48. *Scott J.M., Jones L.W., Hornsby W.E., Koelwyn G.J., Khouri M.G., Joy A.A., Douglas P.S., Lakoski S.G.* Cancer therapy-induced autonomic dysfunction in early breast cancer: implications for aerobic exercise training. *International Journal of Cardiology*. 2014; 171 (2).
49. *Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В., Степанюченко Е.М., Данилова Л.А., Айзатуллин И.Ф., Кувайская А.А.* Методические основы онкореконвализации на базе ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России. Методические рекомендации. Москва; 2021: 26–56.
50. *Lakoski S.G., Jones L.W., Krone R.J., Stein P.K., Scott J.M.* Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal*. 2015; 170: 231–241.
51. *Niederer D., Vogt L., Thiel C., Schmidt K., Bernhörster M., Lungwitz A., Jäger E., Banzer W.* Exercise effects on HRV in cancer patients. *International Journal of Sports Medicine*. 2013; 34: 68–73.
52. *Hyeng-Cheol Shin, Jung-Ok Yang, Seung-Ryol Kim.* Effects of circuit exercise on autonomic nerve system of survivors after surgery of breast cancer. *Journal of physical therapy science*. 2016; 28 (10): 2898–2903. DOI: 10.1589/jpts.28.2898.
53. *Toohey K., Pumpa K., McKune A., Cooke J., Welvaert M., Northey J., Quinlan C., Semple S.* The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems. *BMC Cancer*. 2020; 20 (1): 787. DOI: 10.1186/s12885-020-07295-1.
54. *Palesh O., Aldridge-Gerry A., Zeitzer J.M., Koopman C., Neri E., Giese-Davis J., Jo B., Kraemer H., Nouriani B., Spiegel D.* Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep*. 2014; 37 (5): 837–842. DOI: 10.5665/sleep.3642.
55. *Shu-Chuan Chen, Ming-Lee Yeh, Hsiu-Ju Chang, Mei-Feng Lin.* Music, heart rate variability, and symptom clusters: a comparative study. *Supportive care in cancer*. 2020; 28 (1): 351–360. DOI: 10.1007/s00520-019-04817-x.
56. *Ткаченко Г.А., Воротников И.К., Буйденко Ю. В.* Роль психотерапии в лечении больных раком молочной железы. Вестник «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» ПАМН. 2010; 21 (3): 61–64.
57. *Chih-Yuan Chuang, Wei-Ru Han, Pei-Chun Li, Mi-Yun Song, Shuenn-Tsong Young.* Effect of long-term music therapy intervention on autonomic function in anthracycline-treated breast cancer patients. *Integrative cancer therapies*. 2011; 10 (4): 312–316. DOI: 10.1177/1534735411400311.
58. *Ткаченко Г.А., Сафронова Л.В.* Использование символ драмы в психотерапии онкологических больных. Сборник конференций НИЦ Социосфера. 2011; 18: 82–87.

59. Olsson Möller U., Beck I., Rydén L., Malmström M. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment – a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer*. 2019; 19 (1): 472. DOI: 10.1186/s12885-019-5648-7.
60. Grant A. McCallum, Jay Shiralkar, Diana Suchiu, Gil Covarrubias, Jennifer S.Yu, Efstathios Karathanasis, Dominique M. Durand. Chronic neural activity recorded within breast tumors. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 14824. DOI: 10.1038/s41598-020-71670-y.

Поступила в редакцию 13.07.2021; принята 08.10.2021.

#### Авторский коллектив

**Удалов Юрий Дмитриевич** – доктор медицинских наук, и.о. генерального директора, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433507, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5В; e-mail: udalov@fvcmmrmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>.

**Белова Людмила Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

**Машин Виктор Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: victor\_mashin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

**Данилова Людмила Алексеевна** – кандидат медицинских наук, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства. 433507, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5В; e-mail: daniloval@fvcmrmba.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8308-9837>.

**Кувайская Анастасия Андреевна** – ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: anastasiya.9602@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-4344>.

#### Образец цитирования

Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В., Данилова Л.А., Кувайская А.А. Поражение вегетативной нервной системы у больных раком молочной железы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021; 4: 73–88. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-73-88.

## AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION IN BREAST CANCER PATIENTS

Yu.D. Udalov<sup>1</sup>, L.A. Belova<sup>2</sup>, V.V. Mashin<sup>2</sup>, L.A. Danilova<sup>1</sup>, A.A. Kuvayskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad, Russia;

<sup>2</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*When studying oncology diseases, it is necessary not only to assess their nature, progress and outcome depending on the local disease process, but also to take into account overall health, since multiple organ damage has a prognostic value and determines the disease outcome. All mechanisms and structures that have an integrative and homeostatic effect on the overall health should be considered. One of these structures is the autonomic nervous system.*

*Traditionally, the autonomic nervous system has been considered in terms of 3 components: sympathetic, parasympathetic and intestinal. However, in recent years, ideas about neuroendocrine and neuroimmune systems have come to the fore, justifying the expansion of the concept "autonomy of the nervous system." In case of autonomous dysfunction, dysregulation of the involuntary body functions occurs, and autonomic neuropathy develops. There are cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, and sudomotor forms of autonomic neuropathy, which are characterized by certain changes in various pathological states, especially in malignant processes. We pay attention to breast cancer, which ranks first in the structure of oncology diseases in the Russian Federation.*

Nowadays, there are only a few studies devoted to the changes in the autonomic nervous system in patients with breast cancer during anticancer drug therapy, taking into account the disease progress and clinical features, as well as methods for dysfunction remodeling.

The article analyzes a number of scientific information sources that can help to study various forms of autonomic neuropathy in patients with breast cancer and allow assessing the use of medical rehabilitation for such patients.

**Key words:** autonomic nervous system, autonomic neuropathy, breast cancer, antitumor drug therapy.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Erica A. Wehrwein, Hakan S. Orer, Susan M. Barman. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Comprehensive Physiology*. 2016; 6 (3): 1239–1278. DOI: 10.1002/cphy.c150037.
2. Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2020; 30 (4): 299–315.
3. Dineen J., Freeman R. Autonomic Neuropathy. *Seminars in neurology*. 2015; 35 (4): 458–468. DOI: 10.1055/s-0035-1558983.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Vyp. 9 (dop.) [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet*. 2019; 22 (S1): 104–106. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).
5. Koual M., Tomkiewicz C., Cano-Sancho German, Antignac Jean-Philippe, Bats Anne-Sophie, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ. Health*. 2020; 19 (1): 117. DOI: 10.1186/s12940-020-00670-2.
6. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M. *Zdravookhranenie v Rossii* [Healthcare in Russia]. 2019: stat. sb. Moscow; 2019 (in Russian).
7. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2019 (in Russian).
8. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Cancer care for the Russia population in 2018 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2019 (in Russian).
9. Susan G. Lakoski, Lee W. Jones, Ronald J. Krone, Phyllis K. Stein, Jessica M. Scott. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal*. 2015; 170 (2): 231–241. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.05.014.
10. Guy Jerusalem, Patrizio Lancellotti, Sung-Bae Kim. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast cancer research and treatment*. 2019; 177 (2): 237–250. DOI: 10.1007/s10549-019-05303-y.
11. Rodrigo Carrasco, Rodrigo L Castillo, Juan G Gormaz, Montserrat Carrillo, Paaladinesh Thavendirathan. Role of Oxidative Stress in the Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Effects of Preventive Strategies. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021; 2021: 1–2. DOI: 10.1155/2021/8863789.
12. Adão R.G. de Keulenaer, Leite-Moreira A., Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013; 32 (5): 395–409. DOI: 10.1016/j.repc.2012.11.002.
13. Emanuela Salvatorelli, Pierantonio Menna, Massimo Chello, Elvio Covino, Giorgio Minotti. Low-Dose Anthracycline and Risk of Heart Failure in a Pharmacokinetic Model of Human Myocardium Exposure: Analog Specificity and Role of Secondary Alcohol Metabolites. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2018; 364 (2): 323–331. DOI: 10.1124/jpet.117.246140.
14. Lakoski S.G., Jones L.W., Krone R.J., Stein P.K., Scott J.M. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal*. 2015; 170 (2): 231–241.
15. Kirkham A.A, Lloyd M.G., Claydon V.E, Gelmon K.A., McKenzie D.C., Campbell K.L. Longitudinal Study of the Association of Clinical Indices of Cardiovascular Autonomic Function with Breast Cancer

- Treatment and Exercise Training. *The Oncologist*. 2019; 24 (2): 273–284. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0049.
16. Peter A. Henriksen. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018; 104 (12): 971–977. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
  17. Jones L.W., Courneya K.S., Mackey J.R., Muss H.B., Pituskin E.N., Scott J.M., Hornsby W.E., Coan A.D., Herndon 2nd J.E., Douglas P.S., Haykowsky M. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *Journal of clinical oncology*. 2012; 30 (20): 2530–2537. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9014.
  18. Kluser Sales A.R., Negrão M.V., Testa L., Ferreira-Santos L., Ramalho Groehs R.V., Carvalho B., Toschi-Dias E., Rocha N.G., Martins Laurindo F.R., Debbas V., Rondon M.U.PB., Mano M.S., Hajjar L.A., Gehm Hoff P.M., Filho R.K., Negrão C.E. Chemotherapy acutely impairs neurovascular and hemodynamic responses in women with breast cancer. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2019; 317 (7): 1–12. DOI: 10.1152/ajpheart.00756.2018.
  19. Sarita Lígia Pessoa de Melo Machado Guimarães, Simone Cristina Soares Brandão, Luciana Raposo Andrade, Rafael José Coelho Maia, Brivaldo Markman Filho. Cardiac sympathetic hyperactivity after chemotherapy: early sign of cardiotoxicity. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015; 105 (3): 228–34. DOI: 10.5935/abc.20150075.
  20. Akarachkova E.S., Baydauletova A.I., Belyaev A.A., Blinov D.V., Gromova O.A., Dulaeva M.S., Zamergrad M.V., Isaykin A.I., Kadyrova L.R., Klimentko A.A., Kondrashov A.A., Kosivtsova O.V., Kotova O.V., Lebedeva D.I., Medvedev V.E., Orlova A.S., Travnikova E.V., Yakovlev O.N. *Stress: prichiny i posledstviya, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii* [Stress: causes and effects, treatment and prevention. Clinical guidelines]. St. Petersburg: Skifiya-print; Moscow: Profmedpress; 2020 (in Russian).
  21. Kiseleva M.G. Psikhologicheskie faktory i techenie serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Psychological factors and cardiovascular disease progression]. *Nauchnyy psikhologicheskiy zhurnal*. 2012; 1 (7): 124–130 (in Russian).
  22. Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoshchenkova M.V., Sirota N.A., Fetisov B.A. Psikhologicheskie aspekty bol'nykh rakom molochnoy zhelezy v zavisimosti ot nalichiya vidimogo posleoperatsionnogo defekta [Psychological aspects of breast cancer patients depending on a visible postoperative defect]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2015; 2 (2): 85–91. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-85-91 (in Russian).
  23. Udalov Yu.D., Gordienko A.V., Samoylov A.S., Bakharev S.A. Prognozirovaniye i minimizatsiya riskov fatal'nykh iskhodov planovogo khirurgicheskogo lecheniya onkologicheskikh bol'nykh s komorbidnoy somaticheskoy patologiyey [Lethality risk prediction and minimization in planned surgical treatment of cancer patients with comorbid somatic pathology]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2018; 20 (2): 136–145 (in Russian).
  24. Kolotik-Kameneva O.Yu., Belova L.A., Mashin V.V. Emotsional'no-volevye narusheniya kak rezul'tat tserebral'nogo sosudistogo remodelirovaniya pri gipertonicheskoy bolezni [Emotional and volitional disorders as a result of cerebral vascular remodeling in hypertension]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2015; 4: 54–57 (in Russian).
  25. Snegovoy A.V., Davydov M.I. Sovremennyye vozmozhnosti podderzhivayushchey terapii lekarstvennogo protivopukholevogo lecheniya [Modern possibilities of supportive therapy for drug anticancer treatment]. *Vestnik FGBU «RONTs im. N.N. Blokhina»*. 2016; 27 (2): 5–16 (in Russian).
  26. Titova Zh.V., Bodienkova G.M. Rol' tsitokinovoy seti v mekhanizmax neyroimmunnogo vzaimodeystviya (obzor literatury) [The role of cytokine network in the mechanisms of neuroimmune interaction (literature review)]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2013; 2–1 (90): 171–175 (in Russian).
  27. Haworth K.B., Leddon J.L., Chen C.Y., Horwitz E.M., Mackall C.L., Cripe T.P. Going back to class I: MHC and immunotherapies for childhood cancer. *Pediatr. Blood Cancer*. 2015; 62 (4): 571–576. DOI: 10.1002/pbc.25359.
  28. Quezada S.A., Peggs K.S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *British journal of Cancer*. 2013; 108 (8): 1560–1565. DOI: 10.1038/bjc.2013.117.
  29. Mittendorf E., Philips A., Meric-Bernstam F., Qiao N., Wu Y., Harrington S., Su X., Wang Y., Gonzalez-Angulo A.M., Akcakanat A., Chawla A., Curran M., Hwu P., Sharma P., Litton J.K., Molldrem J.J., Alatrash G. PD-L1 expression in triple negative breast cancer. *Cancer immunology research*. 2014; 2: 361–370.

30. Denkert C., Liedtke C., Tutt A., von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *Lancet*. 2017; 389 (10087): 2430–2442. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0.
31. Gobbi E., Ezzalfani M., Dieras V., Bachelot T., Brain E., Debled M., Jacot W., Mouret-Reynier M.A., Goncalves A., Dalenc F., Patsouris A., Ferrero J.M., Levy C., Lorgis V., Vanlemmens L., Lefeuvre-Plesse C., Mathoulin-Pelissier S., Petit T., Uwer L., Jouannaud C., Leheurteur M., Lacroix-Triki M., Cleaud A.L., Robain M., Courtinard C., Cailliot C., Perol D., Delalogue S. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *European journal of cancer*. 2018; 96: 17–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.015.
32. Irwin M.R., Cole S.W. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews Immunology*. 2011; 11: 625–632.
33. Howard-Anderson J., Ganz P.A., Bower J.E., Stanton A.L. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012; 104: 386–405.
34. Alexandra D. Crosswell, Kimberly G. Lockwood, Patricia A. Ganz, Bower J.E. Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 45: 58–66. DOI: 10.1016/j.psychneuen.2014.03.011.
35. Allison Soucise, Caila Vaughn, Cheryl L. Thompson. Sleep quality, duration, and breast cancer aggressiveness. *Breast cancer research and treatment*. 2017; 164 (1): 169–178. DOI: 10.1007/s10549-017-4245-1.
36. Otte J.L., Davis L., Carpenter J.S., Krier C., Skaar T.C., Rand K.L., Weaver M., Landis C., Chernyak Y., Manchanda S. Sleep disorders in breast cancer survivors. *Supportive care in cancer*. 2016; 24: 4197–4205. DOI: 10.1007/s00520-016-3247-6.
37. Otte J.L., Carpenter J.S., Russell K.M., Bigatti S., Champion V.L. Prevalence, severity, and correlates of sleep-wake disturbances in long-term breast cancer survivors. *Journal of pain and symptom management*. 2010; 39 (3): 535–547. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.07.004.
38. Borniger J.C. Central Regulation of Breast Cancer Growth and Metastasis. *Journal of cancer metastasis and treatment*. 2019; 5: 23. DOI: 10.20517/2394-4722.2018.107.
39. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Journal of cancer metastasis and treatment*. 2011; 144: 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
40. Palesh O.G., Roscoe J.A., Mustian K.M., Roth T., Savard J., Ancoli-Israel S., Heckler C., Purnell J.Q., Janelins M.C., Morrow G.R. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28 (2): 292–298. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.5011.
41. Palesh O., Aldridge-Gerry A., Zeitzer J.M., Koopman C., Neri E., Giese-Davis J., Jo B., Kraemer H., Nouriani B., Spiegel D. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep*. 2014; 37 (5): 837–842. DOI: 10.5665/sleep.3642.
42. Bower J.E., Ganz P.A., Irwin M.R., Kwan L., Breen E.C., Cole S.W. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29 (26): 3517–3522. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.1154.
43. Bower J.E., Lamkin D.M. Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain, behavior, and immunity*. 2013; 30 Suppl. (0): 48–57. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.011.
44. Liu L., Mills P.J., Rissling M., Fiorentino L., Natarajan L., Dimsdale J.E., Sadler G.R., Parker B.A., Ancoli-Israel S. Fatigue and sleep quality are associated with changes in inflammatory markers in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Brain, behavior, and immunity*. 2012; 26 (5): 706–713. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.02.001.
45. Krueger J.M., Frank M.G., Wisor J.P., Roy S. Review Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Medicine Reviews*. 2016; 28: 46–54. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.08.005.
46. Schmidt E.M., Linz B., Diekelmann S., Besedovsky L., Lange T., Born J. Effects of an interleukin-1 receptor antagonist on human sleep, sleep-associated memory consolidation, and blood monocytes. *Brain, behavior, and immunity*. 2015; 47: 178–185. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.11.012.
47. Savard J., Ivers H., Villa J., Caplette-Gingras A., Morin C.M. Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29 (26): 3580–3586. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.2247.

48. Scott J.M., Jones L.W., Hornsby W.E., Koelwyn G.J., Khouri M.G., Joy A.A., Douglas P.S., Lakoski S.G. Cancer therapy-induced autonomic dysfunction in early breast cancer: implications for aerobic exercise training. *International Journal of Cardiology*. 2014; 171 (2).
49. Udalov Yu.D., Belova L.A., Mashin V.V., Stepanyuchenko E.M., Danilova L.A., Ayzatullin I.F., Kuvaevskaya A.A. *Metodicheskie osnovy onkoreabilitatsii na baze FGBU FNKTS RiO FMBA Rossii. Metodicheskie rekomendatsii [Methodological bases for oncological rehabilitation in Federal scientific clinical centre for medical radiology and oncology. Guidelines].* Moscow; 2021: 26–56 (in Russian).
50. Lakoski S.G., Jones L.W., Krone R.J., Stein P.K., Scott J.M. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American heart journal*. 2015; 170: 231–241.
51. Niederer D., Vogt L., Thiel C., Schmidt K., Bernhörster M., Lungwitz A., Jäger E., Banzer W. Exercise effects on HRV in cancer patients. *International Journal of Sports Medicine*. 2013; 34: 68–73.
52. Hyeng-Cheol Shin, Jung-Ok Yang, Seung-Ryol Kim. Effects of circuit exercise on autonomic nerve system of survivors after surgery of breast cancer. *Journal of physical therapy science*. 2016; 28 (10): 2898–2903. DOI: 10.1589/jpts.28.2898.
53. Toohey K., Pumpa K., McKune A., Cooke J., Welvaert M., Northey J., Quinlan C., Semple S. The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems. *BMC Cancer*. 2020; 20 (1): 787. DOI: 10.1186/s12885-020-07295-1.
54. Palesh O., Aldridge-Gerry A., Zeitzer J.M., Koopman C., Neri E., Giese-Davis J., Jo B., Kraemer H., Nouriani B., Spiegel D. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep*. 2014; 37 (5): 837–842. DOI: 10.5665/sleep.3642.
55. Shu-Chuan Chen, Ming-Lee Yeh, Hsiu-Ju Chang, Mei-Feng Lin. Music, heart rate variability, and symptom clusters: a comparative study. *Supportive care in cancer*. 2020; 28 (1): 351–360. DOI: 10.1007/s00520-019-04817-x.
56. Tkachenko G.A., Vorotnikov I.K., Buydenok Yu. V. Rol' psikhoterapii v lechenii bol'nykh rakom molochnoy zhelezy [Psychotherapy in treatment of patients with breast cancer]. *Vestnik «RONTs im. N.N. Blokhina» RAMN*. 2010; 21 (3): 61–64 (in Russian).
57. Chih-Yuan Chuang, Wei-Ru Han, Pei-Chun Li, Mi-Yun Song, Shuenn-Tsong Young. Effect of long-term music therapy intervention on autonomic function in anthracycline-treated breast cancer patients. *Integrative cancer therapies*. 2011; 10 (4): 312–316. DOI: 10.1177/1534735411400311.
58. Tkachenko G.A., Safronova L.V. Ispol'zovanie simvol dramy v psikhoterapii onkologicheskikh bol'nykh [Symbol of drama in the psychotherapy of cancer patients]. *Sbornik konferentsiy NITs Sotsiosfera*. 2011; 18: 82–87 (in Russian).
59. Olsson Möller U., Beck I., Rydén L., Malmström M. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment – a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer*. 2019; 19 (1): 472. DOI: 10.1186/s12885-019-5648-7.
60. Grant A. McCallum, Jay Shiralkar, Diana Suchiu, Gil Covarrubias, Jennifer S. Yu, Efstathios Karathanasis, Dominique M. Durand. Chronic neural activity recorded within breast tumors. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 14824. DOI: 10.1038/s41598-020-71670-y.

Received Jul 13, 2021; accepted October 08, 2021.

### Information about the authors

**Udalov Yuriy Dmitrievich**, Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Director General, Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency. 433507, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5B; e-mail: udalov@Fvcmrmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>.

**Belova Lyudmila Anatol'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

**Mashin Viktor Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: victor\_mashin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

**Danilova Lyudmila Alekseevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency. 433507, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5B; e-mail: danilovala@fvcmrfmba.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8308-9837>.

**Kuvayskaya Anastasiya Andreevna**, Resident, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: anastasiya.9602@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-4344>.

#### For citation

Udalov Yu.D., Belova L.A., Mashin V.V., Danilova L.A., Kuvayskaya A.A. Porazhenie vegetativnoy nervnoy sistemy u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy [Autonomic nervous system dysfunction in breast cancer patients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 4: 73–88. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-73-88 (in Russian).