

doi: 10.21518/1561-5936-2019-12-36-43

Оригинальная статья/Original article

# Аналитика Больших данных МИС: патогенетическая связь рака с ИБС и СД

О.Ю. Колесниченко<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-4523-6485,  
e-mail: oykolesnichenko@list.ru

Ю.Ю. Колесниченко<sup>2</sup>, В.В. Пулит<sup>3</sup>, А.В. Мартынов<sup>3</sup>,

А.Ю. Сотник<sup>4</sup>, И.А. Хайкина<sup>1</sup>, Е.Б. Марочкина<sup>1</sup>,  
Л.О. Минушкина<sup>5</sup>, К.В. Пименова<sup>1</sup>, А.С. Бугакова<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Васильева<sup>1</sup>, Р.Н. Комаров<sup>1</sup>, А.В. Голованов<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup>Uzgraph; 125195, Россия, Москва, www.Uzgraph.ru

<sup>3</sup>Компания СП.АРМ, Санкт-Петербург; 199004, Россия, Санкт-Петербург, Гаккелевская ул., д. 21А

<sup>4</sup>ЗАО Фирма ЦВ «ПРОТЕК»; 127282, Россия, Москва, ул. Чермянская, д. 2

<sup>5</sup>Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

<sup>6</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

## Резюме

В исследовании Больших данных медицинской информационной системы qMS за несколько лет анализируется встречаемость рака при ишемической болезни сердца и сахарном диабете. Выявлено преобладание в выборке ИБС (почти 10 тыс. пациентов) рака предстательной железы, а также колоректального рака; в выборке СД 1-го типа – рака легкого; в выборке СД 2-го типа – колоректального рака и рака легкого. Рак предстательной железы и ИБС связаны общим нарушением в балансе эстрогеновых рецепторов ERα, ERβ, gRER, которое наступает с возрастом по мере угасания репродуктивной функции. Гипергликемия при СД обуславливает блокирование сигнального пути паратгормон-родственного белка PTHrP, что создает благоприятную среду для канцерогенеза в легких. Гиперинсулинемия как следствие инсулинорезистентности при СД и метаболическом синдроме, сопровождающем ИБС, запускает сигнальные пути, в т. ч. mTOR, способствующие канцерогенезу в эпителии толстого кишечника. Три разные выборки пациентов показали разную картину по локализации опухолей, и для каждой выявленной преобладающей локализации рака можно выделить общие сигнальные пути с сопутствующим метаболическим заболеванием.

**Ключевые слова:** ИБС, атеросклероз, эстрогеновые рецепторы, СД, инсулин, рак предстательной железы, колоректальный рак, МИС qMS, Большие данные

**Для цитирования:** Колесниченко О.Ю., Колесниченко Ю.Ю., Пулит В.В., Мартынов А.В., Сотник А.Ю., Хайкина И.А., Марочкина Е.Б., Минушкина Л.О., Пименова К.В., Бугакова А.С., Васильева Е.Ю., Комаров Р.Н., Голованов А.В. Аналитика Больших данных МИС: патогенетическая связь рака с ИБС и СД. *Ремедиум*. 2019;(12):36-43. doi: 10.21518/1561-5936-2019-12-36-43

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Big Data Analytics of EHRs: pathogenic relations of cancer with Ischaemic Heart Disease and Diabetes Mellitus

O.Yu. Kolesnichenko<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-4523-6485 e-mail:  
oykolesnichenko@list.ru

Yu.Yu. Kolesnichenko<sup>2</sup>, V.V. Pulit<sup>3</sup>, A.V. Martynov<sup>3</sup>,

A.Yu. Sotnik<sup>4</sup>, I.A. Khaykina<sup>1</sup>, E.B. Marochkina<sup>1</sup>,  
L.O. Minushkina<sup>5</sup>, K.V. Pimenova<sup>1</sup>, A.S. Bugakova<sup>1</sup>,  
E.Yu. Vasilyeva<sup>1</sup>, R.N. Komarov<sup>1</sup>, A.V. Golovanov<sup>6</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

<sup>2</sup>Uzgraph, Moscow

<sup>3</sup>SP.ARM, St. Petersburg

<sup>4</sup>ZAO (CJSC) Firm CV PROTEK, Moscow

<sup>5</sup>Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>6</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

## Abstract

The incidences of cancer in patients with ischaemic heart disease and diabetes mellitus (types 1 and 2) were analyzed according to the electronic health records (medical information system qMS). For several years, a predominance of prostate cancer and colorectal cancer in almost 10 thousand patients with ischaemic heart disease were revealed; in patients with diabetes mellitus type 1 lung cancer was prevailed; and in patients with diabetes mellitus type 2 colorectal cancer and lung cancer were prevailed. Prostate cancer and ischaemic heart disease are associated with a general imbalance within estrogen receptors ER $\alpha$ , ER $\beta$ , gpER, which occurs in old age with reproductive function fading. Hyperglycemia in diabetes mellitus causes a blocking of the parathyroid hormone-related protein signaling pathway, which creates a favorable environment for carcinogenesis in the lungs. Hyperinsulinemia, as a result of insulin resistance in diabetes mellitus and in metabolic syndrome accompanying ischaemic heart disease, triggers signaling pathways, including mTOR, which contribute to the carcinogenesis in the large intestine epithelium. Three different patient samples showed the different pictures of tumor localization, and for each of the identified predominant cancer localization common signaling pathways with a concomitant metabolic disease can be distinguished.

**Keywords:** Ischaemic Heart Disease, atherosclerosis, estrogen receptors, Diabetes Mellitus, insulin, prostate cancer, colorectal cancer, medical information system qMS, Big Data

**For citation:** Kolesnichenko O.Yu., Kolesnichenko Yu.Yu., Pulit V.V., Martynov A.V., Sotnik A.Yu., Khaykina I.A., Marochkina E.B., Minushkina L.O., Pimenova K.V., Bugakova A.S., Vasilyeva E.Yu., Komarov R.N., Golovanov A.V. Big Data Analytics of EHRs: pathogenic relations of cancer with Ischaemic Heart Disease and Diabetes Mellitus. *Remedium*. 2019;(11):36-43. (In Russ.) doi: 10.21518/1561-5936-2019-12-36-43

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Поиск патогенетической связи и общих сигнальных путей при развитии онкологического заболевания и ишемической болезни сердца (ИБС), а также сахарного диабета (СД) проводится в международных исследованиях не первый год [1]. Преобладание того или иного вида рака при ИБС и СД 1-го или 2-го типа обусловлено единым каскадом изменений. Анализ этих общих механизмов может пролить свет на патогенез как рака, так и упомянутых метаболических заболеваний, а значит, позволит рассмотреть конкретные мишени для лекарственной терапии.

Медицинские информационные системы (МИС) фиксируют Большие данные с потока пациентов без искажений выборки, которые неизбежны, если исследователь делал бы ее вручную. Случаи сочетания онкологического и метаболического заболеваний коллекционируются МИС по мере поступления всех пациентов в стационар. Результаты, полученные с записей МИС за несколько лет и от разных больниц, отражают реальную, а не искусственно сконструированную картину распределения случаев сочетания рака с другими заболеваниями. В данном исследовании мы представляем

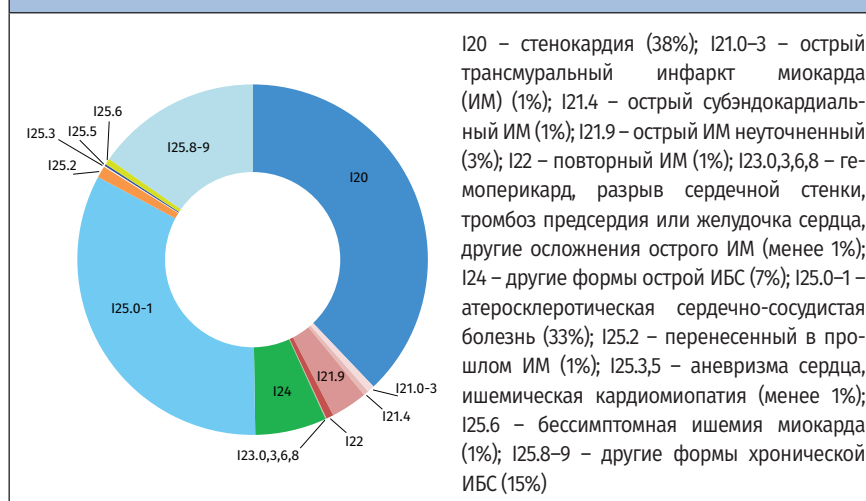
анализ записей МИС с точки зрения встречаемости рака при ИБС и СД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

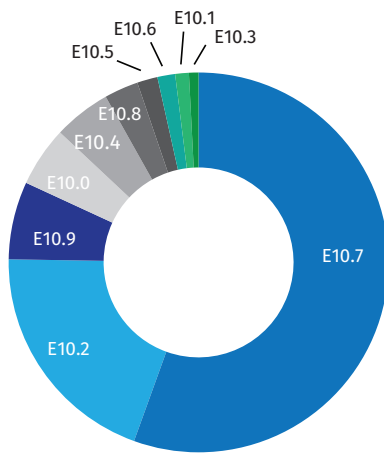
Материалом исследования послужили записи МИС qMS (СП.АРМ) за период с 2013 по 2018 г., поступившие от нескольких больниц. Датасеты состоят из кодов клинических диагнозов по МКБ-10, которые были установлены во время пребывания пациентов в стационарах. В выборке пациентов диагностической группы ИБС (I20-I25) находится 9944 пациента (мужчины – 54%, женщины – 46%, средний

возраст  $66,7 \pm 0,1$  лет); в выборке пациентов с СД 1-го типа (E10) – 862 пациента (мужчины – 35%, женщины – 65%, средний возраст  $46,3 \pm 0,6$  лет); в выборке пациентов с СД 2-го типа (E11) – 2192 пациента (мужчины – 38%, женщины – 62%, средний возраст  $62,8 \pm 0,2$  лет). Среди пациентов с ИБС 147 человек имели отметку в МИС о СД 2-го типа. Исследовательской группе не передавались персональные данные пациентов, информация кодировалась отдельным анонимным кодом по каждому эпизоду госпитализации.

**РИСУНОК 1.** Долевое распределение диагнозов в рамках кодов I20-I25 МКБ  
**FIGURE 1.** Proportional distribution of diagnoses within ICD codes I20-I25

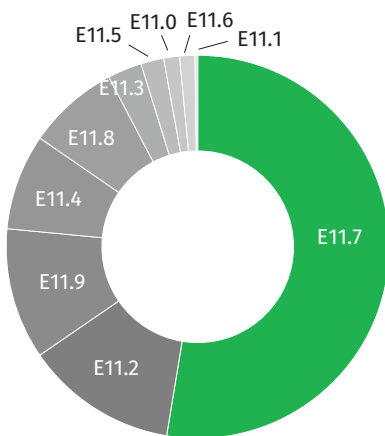


**РИСУНОК 2.** Долевое распределение диагнозов в рамках кода E10 МКБ  
**FIGURE 2.** Proportional distribution of diagnoses within ICD code E10



E10.7 – с множественными осложнениями (56%); E10.2 – с поражением почек (20%); E10.9 – без осложнений (7%); E10.0 – с комой (5%); E10.4 – с неврологическими осложнениями (5%); E10.8 – с неуточненными осложнениями (3%); E10.5 – с нарушениями периферического кровообращения (2%); E10.6 – с другими уточненными осложнениями (2%); E10.1 – с кетоацидозом (1%); E10.3 – с поражениями глаз (1%)

**РИСУНОК 3.** Долевое распределение диагнозов в рамках кода E11 МКБ  
**FIGURE 3.** Proportional distribution of diagnoses within ICD code E11



E11.7 – с множественными осложнениями (53%); E11.2 – с поражением почек (13%); E11.9 – без осложнений (11%); E11.4 – с неврологическими осложнениями (8%); E11.8 – с неуточненными осложнениями (8%); E11.3 – с поражениями глаз (3%); E11.5 – с нарушениями периферического кровообращения (2%); E11.0 – с комой (1%); E11.6 – с другими уточненными осложнениями (1%); E11.1 – с кетоацидозом (менее 1%)

**РИСУНОК 4.** Распределение видов операций в датасете ИБС  
**FIGURE 4.** Distribution of types of operations in the ischaemic heart disease (IHD) dataset



1 – ангиопластика и стентирование других артерий; 2 – имплантация кардиостимулятора; 3 – радиочастотная катетерная абляция сердца; 4 – протезирование клапанов сердца

Распределение диагнозов по диагностическим кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра I20-I25, E10 и E11 представлено на рисунках 1, 2 и 3.

Среди пациентов с ИБС доля перенесших инфаркт миокарда и имеющих тяжелые осложнения не превышает 9%. В выборке пациентов с СД 1-го и 2-го типа преобладают больные с множественными осложнениями заболевания. На рисунке 4 представлено процентное распределение видов операций, проведенных пациентам с ИБС, среди которых преобладает транслуминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий (2161 пациент, 82%), на втором месте – аортокоронарное шунтирование (331 пациент, 13%).

Для математической обработки датасетов была применена Булева алгебра (алгебра логики) с целью поиска уникальных совпадений в матрице данных. Алгоритм бинарного рефлексивного кода Грея, реализованный на языке Java, создан Ю.Ю. Колесниченко.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В датасете ИБС было выявлено 35 случаев установленного онкологического заболевания (рис. 5), что составило 0,35% от всей выборки (25 мужчин и 10 женщин). Преобладающей локализацией рака является предстательная железа (13 случаев). Второй по частоте встречаемости – колоректальный рак (8 случаев). Ключевую роль в общем патогенезе атеросклероза, с формированием и дестабилизацией бляшки, и рака предстательной железы (РПЖ), включая устойчивый рак после хирургической кастрации, играют эстрогеновые рецепторы (рис. 6) [2–4].

Эстрогены регулируют не только репродуктивную систему, но и сердечно-сосудистую, а также участвуют в функционировании головного мозга, формировании костной ткани, работе поджелудочной железы и адипогенезе [5–8]. Сигнальные пути эстрогенов (основной

**РИСУНОК 5.** Случаи онкологических заболеваний в датасете ИБС  
**FIGURE 5.** Cancer cases in IHD dataset

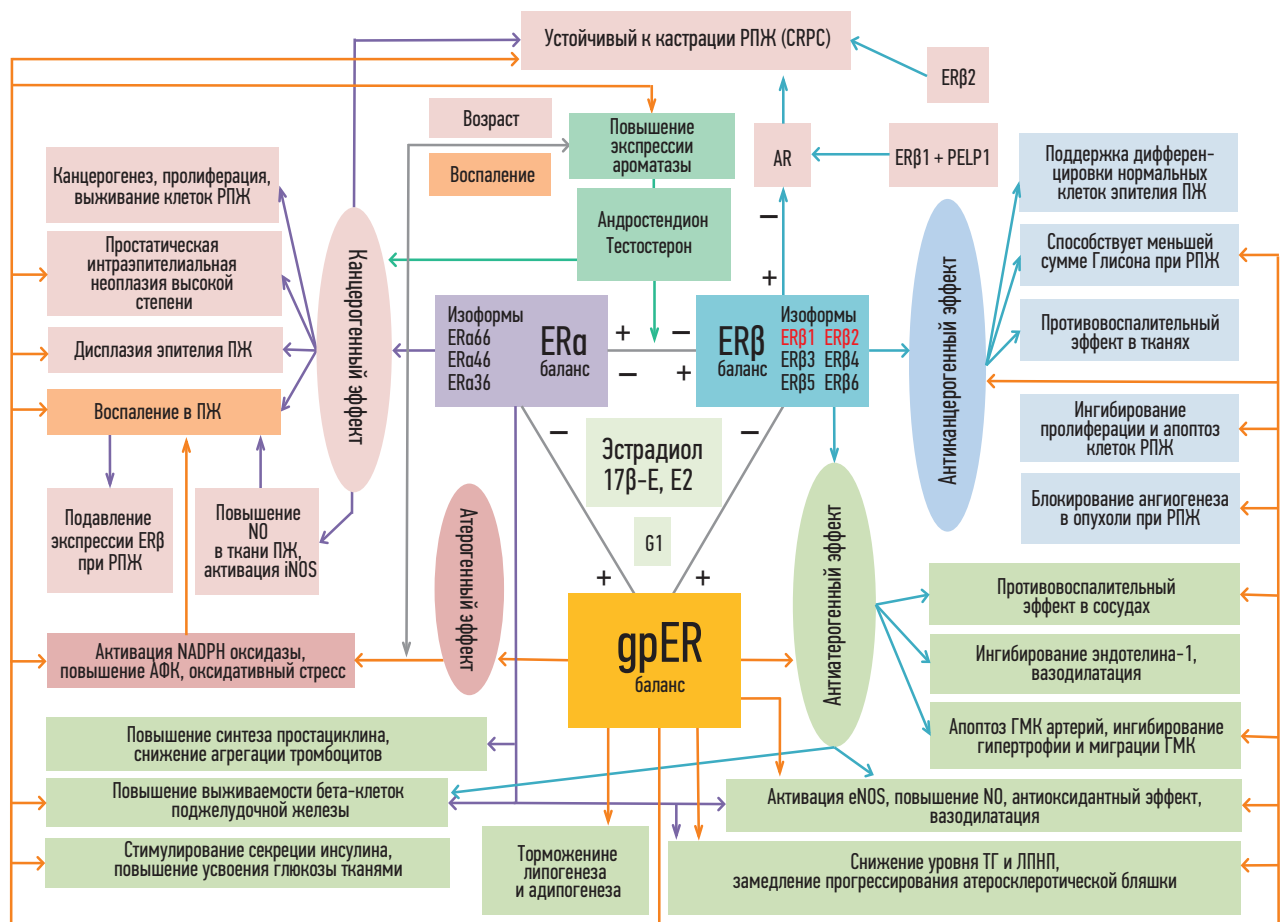


эстроген – эстрадиол) могут быть избирательно стимулированы или ингибированы в зависимости от соотношения количества рецепторов ERα и ERβ, а также рецептора

gpER в органах-мишенях. У мужчин эстрогены играют не менее важную роль, чем у женщин. После 50 лет уровень тестостерона у мужчин падает, нарушается баланс между

тестостероном и эстрадиолом, активируется ароматаза, и уровень эстрадиола повышается относительно тестостерона (ассоциированная с возрастом ароматизация тестостерона) [9, 10]. У женщин с возрастом и наступлением менопаузы изначально высокий уровень эстрогенов понижается. Изменения в уровне половых гормонов у женщин и мужчин происходят в возрасте, характерном для дебюта ИБС. Атеросклероз и РПЖ развиваются в среднем после 50 лет, в период связанного с возрастом гипогонадизма. Активация рецептора ERα индуцирует канцерогенные процессы в ткани предстательной железы, в то время как активация большей части изоформ рецептора ERβ дает протективный, антиканцерогенный эффект [4, 11]. Исключение составляют

**РИСУНОК 6.** Эффекты активации эстрогеновых рецепторов в стенке сосудов и ткани предстательной железы  
**FIGURE 6.** Effects of estrogen receptor activation in the blood vessel walls and prostate gland tissue



**РИСУНОК 7.** Случаи онкологических заболеваний в датасете СД 1-го типа  
**FIGURE 7.** Cancer cases in type 1 diabetes mellitus (T1DM) dataset



**РИСУНОК 8.** Случаи онкологических заболеваний в датасете СД 2-го типа  
**FIGURE 8.** Cancer cases in type 2 diabetes mellitus (T2DM) dataset



изоформы рецептора ER $\beta$ 1 и ER $\beta$ 2. Сигнальный путь рецептора ER $\beta$ 1 в совокупности с действием модулятора негеномной активности эстрогеновых рецепторов PELP1 стимулирует андрогеновые рецепторы – это патогенетический механизм РПЖ, устойчивого к кастрации (международное название – Castration-Resistant Prostate Cancer) [4]. В сосудах активация рецепторов ER $\beta$  проявляет антиатерогенный эффект, включая повышение продукции оксида азота, вазодилатацию, снижение воспаления и предотвращение гипертрофии гладкомышечных клеток артерий [2, 3]. Мембранный рецептор grER имеет противоречивые эффекты [12–16], в целом активность рецептора еще недостаточно

изучена. По всей видимости, ключевым моментом является баланс между всеми тремя классами рецепторов ER $\alpha$ , ER $\beta$  и grER, их изоформами и мутациями. Также влияние оказывает уровень эстрогенов. Активация рецептора grER может иметь как антиканцерогенный и антиатерогенный эффект, так и, наоборот, способствовать дисплазии эпителия предстательной железы и оксидативному стрессу в эндотелии артерий. Рецептор grER может быть вовлечен в формирование устойчивого к кастрации РПЖ [16].

Эндотелий – главный регулятор гомеостаза сосудистой стенки, выполняющий основные функции, такие как регуляция сосудистого тонуса, адгезия лейкоцитов, миграция

сосудистых гладкомышечных клеток, баланс профибринолитической и протромбогенной активности. Эндотелий, как и гладкомышечные клетки артерий, имеет все классы эстрогеновых рецепторов, и перечисленные функции эндотелия напрямую регулируются эстрогенами [2, 3]. Воспаление – ведущий патогенетический механизм развития атеросклероза и рака [17–20]. Хроническое воспаление в различных тканях организма и в интима артерий развивается с одинаковой клеточной и гуморальной реакцией. Атеросклероз, как хроническое воспалительное заболевание интимы артерий, сопровождается эндотелиальной дисфункцией (со снижением продукции оксида азота, оксидативным стрессом, накоплением на участках поврежденного эндотелия окисленных липопротеинов, макрофагов, моноцитов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов) и формированием атеросклеротической бляшки [17–19]. Атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, состоящие из пенных клеток (макрофаги, накапливающие липиды через scavenger-рецепторы) и фиброзной покрышки, затрудняют нормальный ток крови; а при дестабилизации покрышки с ее разрывом и адгезией тромбоцитов формируется тромб и полностью прекращается ток крови с развитием ишемии и инфаркта миокарда. Дисбаланс в эстрогеновой регуляции запускает воспаление в сосудах и тканях. В артериях эстрогеновая дисрегуляция приводит к формированию атеросклеротической бляшки и может обусловить ее дестабилизацию [2, 3]. В предстательной железе воспаление и возрастное изменение гормонального баланса обуславливают дисплазию эпителия с последующим запуском канцерогенеза [20]. Выявленное сочетание ИБС и РПЖ позволяет считать, что эти два заболевания имеют единый ведущий сигнальный каскад, связанный с дисрегуляцией эстрогеновых рецепторов. ИБС можно рассматривать как эндокринологический

синдром возрастного гипогонадизма. Определенно, существенный прорыв в профилактике атеросклероза и лечении ИБС будет сделан при обнаружении конкретных вариантов дисрегуляции эстрогеновых рецепторов и разработке соответствующих лекарственных средств, действующих на эстрогеновые таргетные рецепторы. Возможно, что профилактическая коррекция дисбаланса эстрогеновой регуляции с учетом «возрастного окна» – периода самого начала угасания репродуктивной функции после 50 лет – приведет к тому, что такое заболевание, как ИБС (сегодня мировой лидер по инвалидизации, сокращению жизни и смертности), станет редко встречающимся.

В датасете пациентов с СД 1-го типа выявлено 25 случаев рака, что составило 3% от выборки. Те же 3% онкозаболеваний (66 случаев) обнаружены в датасете пациентов с СД 2-го типа. Это в десять раз больше, чем в выборке пациентов с ИБС, т.е. условия гипергликемии способствуют более частому возникновению опухолей, а точнее, десятикратному увеличению риска онкологического заболевания.

При СД 1-го типа выявлено преобладание рака легкого (11 случаев, рис. 7). Подробно об этом было написано в наших предыдущих статьях<sup>1</sup>. При гипергликемии поражение почек с потерей кальция приводит к повышению уровня паратгормона и подавлению эффектов PTHrP (Parathyroid Hormone-Related Protein, паратгормон-родственный белок) в условиях конкуренции за рецептор

PTHrP. Блокирование протективного эффекта PTHrP запускает онкологический процесс в легких.

При СД 2-го типа преобладает колоректальный рак (17 случаев, рис. 8) и сохраняется высокая частота рака легкого (12 случаев), также выявленная в датасете пациентов с СД 1-го типа (механизм тот же – гипергликемия и дальнейший патогенетический каскад). Отличает один тип диабета от другого эндогенная гиперинсулинемия при 2-м типе. Повышенный уровень инсулина, как ответ на инсулинорезистентность тканей, способствует пролиферации эпителиальных клеток кишечника и ингибирует их апоптоз, что приводит к канцерогенезу [21, 22]. Среди сигнальных путей, активируемых инсулином и задействованных в канцерогенезе колоректального рака, выделяют mTOR (mammalian target of rapamycin) [21, 22]. Инсулинорезистентность является частью метаболического синдрома, который сопровождает развитие атеросклероза и ИБС, т.е. уровень инсулина у больных ИБС повышен, что обуславливает более частые случаи колоректального рака (8 случаев) у данной категории пациентов (второе место после РПЖ).

Таким образом, три разные выборки пациентов имеют разную картину по локализации опухолей. В пересчете на 100 пациентов мужского пола среди больных ИБС встречаемость РПЖ составляет 0,24 случая, а среди больных СД 2-го типа в два раза меньше – 0,12 случая. Показатели пересчета на 100 пациентов обоего пола по колоректальному раку следующие: среди больных ИБС встречаемость этой локализации рака – 0,08 случая, СД 1-го типа – 0,23, СД 2-го типа – 0,77

(в десять раз больше, чем среди пациентов с ИБС). Показатели пересчета на 100 пациентов обоего пола по раку легкого: встречаемость среди больных ИБС – 0,03 случая, СД 1-го типа – 1,3 случая (более чем в 40 раз по сравнению с пациентами с ИБС), СД 2-го типа – 0,55. Для каждой выявленной преобладающей локализации рака можно выделить общие сигнальные пути с сопутствующим метаболическим заболеванием. Несмотря на то что представленные Большие данные являются исчерпывающей шестилетней выборкой с потока пациентов, не подвергшейся каким-либо искусственным искажениям и вмешательствам, запланировано более глубокое изучение сути выявленных тенденций с унификацией датасетов и применением специального статистического метода анализа – сопоставление баллов предрасположенности (Propensity Score Matching), который позволит нивелировать различия в сравниваемых датасетах по возрастному и половому составу.

## ВЫВОДЫ

Исследование Больших данных МИС позволяет получать новую информацию не только в аспекте организации лечебного процесса, но и с точки зрения патогенеза заболеваний. Рассматривая вместе онкологическое и метаболическое заболевания с позиции коморбидности, выявляя особенности в распределении видов рака при ИБС и СД, можно предположить наличие общих патогенетических процессов. Таким образом, записи МИС служат ценным ресурсом для более глубокого понимания патогенеза разных заболеваний.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Masoudkabar F., Sarrafzadegan N., Gotay C., Ignaszewski A., Krahn A.D., Davis M.K., Franco C., Mani A. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention. *Atherosclerosis*. 2017;(263):343–351. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.001.
2. Mendelsohn M.E., Karas R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(23):1801–1811. doi: 10.1056/NEJM199906103402306.
3. Kassi E., Spilioti E., Nasiri-Ansari N., Adamopoulos C., Moutsatsou P., Papapanagiotou A., Siasos G., Tousoulis D., Papavassiliou A.G. Vascular Inflammation and Atherosclerosis: The Role of Estrogen Receptors. *Current Medicinal Chemistry*. 2015;22(22):2651–2665. doi: 10.2174/0929867322666150608093607.
4. Nelson A.W., Tilley W.D., Neal D.E., Carroll J.S. Estrogen receptor beta in prostate cancer: friend or foe? *Endocrine-Related Cancer*. 2014;21(4):T219–T234. doi: 10.1530/ERC-13-0508.
5. Yasar P., Ayaz G., User S.D., Güpür G., Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reproductive*

<sup>1</sup> Ремедиум. 2017. №10; 2018. №7–8.

- Medicine and Biology*. 2017;16(1):4–20. doi: 10.1002/rmb2.12006.
6. Deroo B.J., Korach K.S. Estrogen receptors and human disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(3):561–70. doi: 10.1172/JCI27987.
7. Lee H.R., Kim T.H., Choi K.C. Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER $\alpha$  and ER $\beta$ , identified by estrogen receptor knockout mouse. *Laboratory Animal Research*. 2012;28(2):71–76. doi: 10.5625/lar.2012.28.2.71.
8. Korach K.S. et al. Physiological and Pathological Roles of Estrogen Receptor. In: Zhang X. (eds) *Estrogen Receptor and Breast Cancer*. Cancer Drug Discovery and Development. Humana Press, Cham; 2019:15–47. doi: 10.1007/978-3-319-99350-8\_2.
9. Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S., Van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *The Aging Male*. 2002;(5):98–102. doi: 10.1080/tam.5.2.98.102.
10. Dickson R.B., Clark C.R. Estrogen Receptors in the Male. *Archives of andrology*. 1981;(7):205–217. doi: 10.3109/01485018108999309.
11. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):427–433. doi: 10.1093/carcin/21.3.427.
12. Barton M., Filardo E.J., Lolait S.J., Thomas P., Maggolini M., Prossnitz E.R. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: historical and personal perspectives. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;(176):4–15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.021.
13. Meyer M.R., Fredette N.C., Daniel C., Sharma G., Amann K., Arterburn J.B., Barton M., Prossnitz E.R. Obligatory role for GPER in cardiovascular aging and disease. *Science Signaling*. 2016;9(452):ra105. doi: 10.1126/scisignal.aag0240.
14. Barton M., Prossnitz E.R. Emerging Roles of GPER in Diabetes and Atherosclerosis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015;26(4):185–192. doi: 10.1016/j.tem.2015.02.003.
15. Hadjimarkou M.M., Vasudevan N. GPER1/GPR30 in the brain: Crosstalk with classical estrogen receptors and implications for behavior. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;(176):57–64. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.04.012.
16. Figueira M.I., Cardoso H.J., Socorro S. The Role of GPER Signaling in Carcinogenesis: A Focus on Prostate Cancer. Chapter 5. In: Fayyaz S., Farooqi A.A. (eds). *Recent Trends in Cancer Biology: Spotlight on Signaling Cascades and microRNAs*. Springer International Publishing AG; 2018:59–118. doi: 10.1007/978-3-319-71553-7.
17. Bäck M., Yurdagül A.Jr., Tabas I., Öörni K., Kovanen P.T. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(7):389–406. doi: 10.1038/s41569-019-0169-2.
18. Steyers C.M.3<sup>rd</sup>, Miller F.J.Jr. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(7):11324–11349. doi: 10.3390/ijms150711324.
19. Gistera, A., Hansson, G.K. The immunology of atherosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(6):368–380. doi: 10.1038/nrneph.2017.51.
20. Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н. Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы. *Современные технологии в медицине*. 2011;(1):79–83. Режим доступа: <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2011/1/704>.
21. Gorbunova E.N., Davydova D.A., Krupin V.N. Chronic Inflammation and Fibrosis as Risk Factors of the Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN) and Prostate Cancer. *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine*. 2011;(1):79–83. (In Russ.) Available at: <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2011/1/704>.
22. Yang J., Nishihara R., Zhang X., Ogino S., Qian Z.R. Energy sensing pathways: bridging type 2 diabetes and colorectal cancer? *Journal of Diabetic Complications*. 2017;31(7):1228–1236. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.012.
22. Giouleme O., Diamantidis M.D., Katsaros M.G. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(4):444–448. doi: 10.3748/wjg.v17.i4.444.

### Информация об авторах:

**Колесниченко Ольга Юрьевна**, к.м.н., старший преподаватель кафедры социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования, Институт социальных наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Москва, ул. Россолимо д. 11 стр. 2; ORCID: 0000-0002-4523-6485; e-mail: oykolesnichenko@list.ru

**Колесниченко Юрий Юрьевич**, врач ультразвуковой диагностики, главный редактор образовательного портала [www.Uzgraph.ru](http://www.Uzgraph.ru), Москва; ORCID: 0000-0002-4426-9250; e-mail: uzgraph@gmail.com

**Пулит Валерий Владимирович**, к.хим.н., ведущий системный аналитик, компания СП.АРМ; 199004, Россия, Санкт-Петербург, Гаккелевская ул., д. 21А; e-mail: valeriy.pulit@sparm.com

**Мартынов Александр Васильевич**, генеральный директор, компания СП.АРМ; 199004, Санкт-Петербург, Гаккелевская ул., д. 21А; e-mail: martynov@sparm.com

**Сотник Александр Юрьевич**, врач, руководитель проекта «Мое Здоровье», департамент развития, ЗАО ЦВ «Протек»; 127282, Россия, Москва, ул. Чермянская, д. 2; e-mail: A\_SOTNIK@protek.ru

**Хайкина Ирина Анатольевна**, врач, ассистент кафедры эндокринологии №1, помощник заведующего кафедрой, Институт клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119881, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; e-mail: iakhaykina@gmail.com

**Марочкина Елена Борисовна**, к.м.н., профессор кафедры социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования, Институт социальных наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; ORCID: 0000-0002-3402-2326; e-mail: doc-lena45@mail.ru

**Минушкина Лариса Олеговна**, д.м.н., профессор, заведующая учебной частью кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID: 0000-0002-4203-3586; e-mail: minushkina@mail.ru

**Пименова Ксения Валерьевна**, студентка, Международная школа «Медицина будущего» Сеченовского Университета, 119048, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2; e-mail: kseniyksp@gmail.com

**Бугакова Александра Сергеевна**, студентка, Международная школа «Медицина будущего», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2; e-mail: aleksandra\_bugakova@rambler.ru

**Васильева Елена Юрьевна**, студентка, Международная школа «Медицина будущего», кафедра социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования, Институт социальных наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Москва, ул. Россолимо д. 11 стр. 2; ORCID: 0000-0003-1311-99004 e-mail: lena.vasilyeva777@yandex.ru

**Комаров Роман Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №1, Институт клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: komarovroman@rambler.ru

**Голованов Александр Васильевич**, к.м.н., заместитель министра – начальник управления информатизации, ресурсного обеспечения и государственных закупок, Министерство здравоохранения Мурманской области; директор клиники, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: doc.moncha1@gmail.com

### **Information about the authors:**

**Olga Yu. Kolesnichenko**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer of Chair for Sociology of Medicine, Health Economics and Medical Insurance, Institute for Social Sciences, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119435, ORCID: 0000-0002-4523-6485; e-mail: oykolesnichenko@list.ru

**Yuriy Yu. Kolesnichenko**, Ultrasound Specialist, Editor-In-Chief of the educational portal www.Uzgraph.ru, Moscow; ORCID: 0000-0002-4426-9250; e-mail: uzgraph@gmail.com

**Valeriy V. Pulit**, Cand. of Sci. (Chem.), Lead Systems Analyst, SP.ARM Company; 21A, Gakkelevskaya St., Saint Petersburg, 199004, Russia; e-mail: valeriy.pulit@sparm.com

**Aleksandr V. Martynov**, Director General, SP.ARM Company; 21A, Gakkelevskaya St., Saint Petersburg, 199004, Russia 21A; e-mail: martynov@sparm.com

**Aleksandr Yu. Sotnik**, Physician, Head of My Health Project, Development Department, CV «PROTEK» Firm; 2, Chermianskaya St., Moscow, 127282, Russia; e-mail: A\_SOTNIK@protek.ru

**Irina A. Khaykina**, Physician, Teaching Assistant, Chair for Endocrinology No. 1, Assistant Head of Chair, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119881, Russia; e-mail: iakhaykina@gmail.com

**Elena B. Marochkina**, Cand. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Sociology of Medicine, Health Economics and Medical Insurance, Institute for Social Sciences, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119435; ORCID: 0000-0002-3402-2326; e-mail: doc-lena45@mail.ru

**Larisa O. Minushkina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Curriculum Director of Chair for Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics with Nephrology Module, Federal State Budget Institution of Continuing Professional Education «Central State Medical Academy» of Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; ORCID: 0000-0002-4203-3586; e-mail: minushkina@mail.ru

**Kseniya V. Pimenova**, Student, International School «Medicine of the Future», Sechenov University, 8, Bldg. 2, Trubetskaya St.; Moscow, 119048, e-mail: kseniyksp@gmail.com

**Aleksandra S. Bugakova**, Student, International School «Medicine of the Future», Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St.; Moscow, 119048, e-mail: aleksandra\_bugakova@rambler.ru

**Elena Yu. Vasileva**, Student, International School «Medicine of the Future», Chair for Sociology of Medicine, Health Economics and Medical Insurance, Institute for Social Sciences, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); ORCID: 0000-0003-1311-99004 e-mail: lena.vasilyeva777@yandex.ru

**Roman N. Komarov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Departmental Surgery No. 1, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: komarovroman@rambler.ru

**Aleksandr V. Golovanov**, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Minister – Head of Department of Informatization, Resource Support and Public Procurement, Ministry of Health of the Murmansk Region; Director of Clinic, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: doc.moncha1@gmail.com