

Роль эндотоксинемии в повреждении суставов при ревматоидном артрите

А.А. Горлов, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Е.С. Агеева

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России, Симферополь, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся прогрессирующим структурным повреждением суставов. Несмотря на эффективность глюкокортикостероидов (ГКС) в контроле воспаления, их влияние на долгосрочные рентгенологические исходы неоднозначно.

Ц е л ь . Оценить ассоциацию длительной терапии ГКС с выраженностью структурного повреждения суставов и проанализировать роль эндотоксинемии и ангиогенеза как возможных медиаторов этих изменений.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведен сравнительный анализ пациентов с РА (81 чел.), получавших длительную терапию ГКС, и 17 условно здоровых добровольцев (контрольная группа). Оценивали рентгенологические показатели (эрозии, сужение суставных щелей (ССЩ), индекс по шкале Sharp – van der Heijde). Измеряли концентрацию липополисахарида (ЛПС), липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного/повышающего проницаемость белка (BPI), растворимого CD14 (sCD14), зонулина, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и других маркеров. Также проведен медиационный анализ.

Р е з у л ь т а т ы . У пациентов, длительно принимавших ГКС, выявлены более выраженные структурные повреждения по сравнению с группой контроля: суммарный балл эрозий – 9,5 против 2,0 ($p = 0,003$), ССЩ – 35,0 против 25,0 ($p = 0,005$), индекс по Sharp – van der Heijde – 42,0 против 27,0 ($p = 0,003$) соответственно. Отмечено более чем трехкратное повышение ЛПС (151,92 против 49,25 нг/мл; $p < 0,001$) и увеличение VEGF (122,0 против 118,0 пг/мл; $p = 0,010$) соответственно без различий по зонулину. Медиационный анализ показал значимый косвенный эффект ГКС, оказываемый на ССЩ и реализуемый через каскад ГКС → ЛПС → VEGF → ССЩ ($p = 0,049$) при отсутствии прямого эффекта ($p = 0,112$). Общий эффект ГКС также был значим (9,651; $p = 0,023$).

З а к л ю ч е н и е . Длительная терапия ГКС ассоциирована с усилением структурного повреждения суставов и реализует свое влияние преимущественно через эндотоксин-ангиогенные механизмы, что требует осторожного применения и более тщательного мониторинга биомаркеров воспаления и ангиогенеза.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, глюкокортикостероиды, липополисахариды, эндотоксинемия, ангиогенез.

Образец цитирования: Горлов А.А., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Агеева Е.С. Роль эндотоксинемии в повреждении суставов при ревматоидном артрите // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(3):82-94. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-82-94

The role of endotoxemia in joint damage in rheumatoid arthritis

A.A. Gorlov, V.A. Beloglazov, I.A. Yatskov, E.S. Ageeva

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by progressive structural joint damage. Despite the efficacy of glucocorticoids (GCs) in controlling inflammation, their impact on long-term radiographic outcomes remains controversial.

Поступила в редакцию 17.04.2026
Прошла рецензирование 18.05.2026
Принята к публикации 28.05.2026

Автор, ответственный за переписку
Горлов Александр Александрович: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России. 295007, г. Симферополь, просп. Вернадского, 4.
E-mail: alexander_gorloff@mail.ru

Received 17.04.2026
Revised 18.05.2026
Accepted 28.05.2026

Corresponding author
Alexander A. Gorlov: V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 4, Prospekt Vernadskogo, Simferopol, 295007, Russia.
E-mail: alexander_gorloff@mail.ru

A i m . To assess the association between long-term glucocorticosteroid (GC) therapy and the severity of structural joint damage, and to analyze the role of endotoxemia and angiogenesis as potential mediators of these changes.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A comparative analysis was performed in 81 RA patients receiving long-term GC therapy and 17 apparently healthy volunteers (control group). Radiographic parameters were assessed (erosions, joint space narrowing (JSN), and the Sharp-van der Heijde score). Serum levels of lipopolysaccharide (LPS), lipopolysaccharide-binding protein (LBP), bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), soluble CD14 (sCD14), zonulin, vascular endothelial growth factor (VEGF), and other markers were measured. Also, mediation analysis was performed.

R e s u l t s . Patients receiving GCs for a long time demonstrated more pronounced structural damage compared to the control group: the total erosion score was 9,5 vs. 2,0 ($p = 0,003$), JSN – 35,0 vs. 25,0 ($p = 0,005$), and the Sharp-van der Heijde score – 42,0 vs. 27,0 ($p = 0,003$), respectively. A more than three-fold increase in LPS levels was observed (151,92 vs. 49,25 ng/ml; $p < 0,001$), as well as an increase in VEGF levels (122,0 vs. 118,0 pg/mL; $p = 0,010$), with no differences in zonulin levels. Mediation analysis revealed a significant indirect effect of GCs on JSN via the cascade GCs → LPS → VEGF → JSN ($p = 0,049$), while no direct effect was observed ($p = 0,112$). The total effect of GCs was also significant (9,651; $p = 0,023$).

C o n c l u s i o n . Long-term GC therapy is associated with increased structural joint damage and appear to exert its effects predominantly through endotoxin-angiogenic mechanisms. These findings support the need for cautious use of GCs and closer monitoring of biomarkers of inflammation and angiogenesis.

Keywords: rheumatoid arthritis, glucocorticoids, lipopolysaccharides, endotoxemia, angiogenesis.

Citation example: Gorlov A.A., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Ageeva E.S. The role of endotoxemia in joint damage in rheumatoid arthritis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(3):82-94. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-82-94

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим воспалением синовиальной оболочки и развитием необратимого структурного повреждения суставов, включая эрозии костной ткани и сужение суставных щелей (ССЩ) [1]. Несмотря на значительные достижения современной ревматологии, позволившие улучшить контроль воспалительной активности, проблема прогрессирования рентгенологических изменений сохраняет высокую клиническую значимость [2].

Глюкокортикостероиды (ГКС) традиционно занимают важное место в терапии РА благодаря выраженному противовоспалительному и симптом-модифицирующему эффекту. Их применение позволяет быстро снижать активность заболевания и улучшать функциональное состояние пациентов, особенно на ранних этапах терапии или при обострениях [3]. Однако данные о влиянии длительного приема ГКС на структурное повреждение суставов являются неоднозначными и противоречивыми [4, 5].

С одной стороны, ряд исследований указывает на потенциальный протективный эффект низких доз ГКС в отношении рентгенологического прогрессирования при их использовании в составе

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease characterized by progressive synovial inflammation and the development of irreversible structural joint damage, including bone erosions and joint space narrowing (JSN) [1]. Despite significant advances in modern rheumatology that have improved the control of inflammatory activity, the problem of radiographic progression remains clinically relevant [2].

Glucocorticoids (GCs) have traditionally occupied an important place in the therapy of RA due to their pronounced anti-inflammatory and symptom-modifying effects. Their use allows for rapid reduction of disease activity and improvement of patients' functional status, particularly in the early stages of therapy or during exacerbations [3]. However, data on the impact of long-term GCs use on structural joint damage remain ambiguous and contradictory [4, 5].

On the one hand, several studies indicate a potential protective effect of low-dose GCs against radiographic progression when GCs use as a part of combination therapy [6]; on the other hand, accumulating evidence suggests a possible association between long-term steroid therapy and adverse radiographic outcomes, including enhanced destructive changes in the joints [7].

комбинированной терапии [6]; с другой – накапливаются данные, свидетельствующие о возможной ассоциации длительной стероидной терапии с неблагоприятными рентгенологическими исходами, включая усиление деструктивных изменений в суставах [7].

Хроническая системная эндотоксинемия, часто обозначаемая как «метаболическая эндотоксинемия», характеризуется постоянным низкодозовым поступлением бактериального липополисахарида (ЛПС) в кровоток и является универсальным фактором патогенеза широкого спектра заболеваний человека [8].

В этой связи особый интерес представляет не только клиническая эффективность ГКС, но и их влияние на патобиологические механизмы, лежащие в основе структурного повреждения суставов [9]. В частности, обсуждается возможное влияние стероидной терапии на субклиническое сердечно-сосудистое системное воспаление [10], метаболическую эндотоксинемия [11], ангиогенез [12] и ремоделирование костно-хрящевой ткани [13], которые могут играть ключевую роль в прогрессировании заболевания.

Учитывая сохраняющуюся неопределенность в отношении долгосрочных структурных исходов терапии ГКС при РА [14, 2], актуальным является комплексный анализ их связи с рентгенологическими показателями повреждения суставов и потенциальными биологическими медиаторами, вовлеченными в процессы деструкции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка ассоциации длительной терапии ГКС с выраженностью структурного повреждения суставов у пациентов с РА, а также анализ возможных патофизиологических механизмов, включая эндотоксинемия и ангиогенез, опосредующих данные изменения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и характеристика групп. Настоящее исследование было наблюдательным кросс-секционным. В исследование был включен 81 пациент с верифицированным диагнозом РА (основная группа) и 17 условно здоровых добровольцев, не принимавших ГКС (группа контроля). Медиана возраста пациентов с РА составила 56,0 (49,0; 61,0) года, что было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой – 44,0 (39,0; 54,0) года ($p = 0,025$). В обеих группах преобладали женщины: 77,8 % в группе РА и 88,2 % – в контрольной группе ($p = 0,511$).

Chronic systemic endotoxemia, often referred to as metabolic endotoxemia, is characterized by a sustained low-level influx of bacterial lipopolysaccharide (LPS) into the bloodstream and represents a universal pathogenetic factor in a wide range of human diseases [8].

In this context, not only the clinical efficacy of GCs but also their impact on the pathobiological mechanisms underlying structural joint damage is of particular interest [9]. For example, the potential effects of steroid therapy on subclinical cardiovascular systemic inflammation [10], metabolic endotoxemia [11], angiogenesis [12], and bone-cartilage remodeling [13] have been discussed, all of which may play a key role in disease progression.

Given the ongoing uncertainty regarding the long-term structural outcomes of glucocorticosteroid therapy (GC) therapy in RA [14, 2], a comprehensive analysis of its association with radiographic parameters of joint damage and potential biological mediators involved in the destructive processes is relevant.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the association between long-term GC therapy and the severity of structural joint damage in RA patients, as well as to analyze the possible pathophysiological mechanisms, including endotoxemia and angiogenesis, mediating these changes.

MATERIALS AND METHODS

Study design and group characteristics. This was an observational cross-sectional study in the participation of 81 patients with a verified diagnosis of RA (main group) and 17 apparently healthy volunteers not receiving GCs (control group). The median age of RA patients was 56,0 (49,0; 61,0) years, which was significantly higher compared with the control group – 44,0 (39,0; 54,0) years ($p = 0,025$). Women predominated in both groups: 77,8% in the RA group and 88,2% in the control group ($p = 0,511$).

The inclusion criterion was a verified diagnosis of RA established according to the 2010 ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) criteria. Patients were recruited between June 2023 and June 2024.

Exclusion criteria were: underage individuals, pregnancy, high disease activity (Disease Activity Score in 28 joints with C-reactive protein (CRP) (DAS28-CRP) $>5,1$ or high-sensitivity CRP (hsCRP) >10 mg/l), severe comorbidity (stage 3b–5 chronic

Критерием включения являлся верифицированный диагноз РА, установленный в соответствии с критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Сроки рекрутирования пациентов: с июня 2023 по июнь 2024 г.

Критериями исключения являлись: несовершенство, беременность, высокая активность заболевания (индекс Disease Activity Score 28 по уровню С-реактивного белка (СРБ) (DAS28-СРБ) >5,1 или высокочувствительный СРБ (вЧСРБ) >10 мг/л), наличие тяжелой сопутствующей патологии (хроническая болезнь почек стадии 3b–5, цирроз печени, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, неконтролируемый сахарный диабет) и активные инфекционные или злокачественные процессы.

Лабораторные методы исследования. Для оценки системной эндотоксинеми, воспалительного ответа и ангиогенеза проводилось определение биомаркеров эндотоксинеми и кишечной проницаемости (липополисахарид (ЛПС), липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ), бактерицидный/повышающий проницаемость белок (BPI), растворимый CD14 (sCD14) и зонулин), а также воспаления и ангиогенеза (вЧСРБ и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)). Все вышеуказанные показатели определялись в плазме крови методом высокочувствительного иммуноферментного анализа с использованием реактивов Cloud-Clone Corp. (Китай).

Рентгенография кистей и стоп. Выполнялась в стандартных прямых проекциях. Для количественной оценки структурных повреждений использовалась модифицированная шкала Sharp – van der Heijde. Анализ включал следующие показатели: суммарный балл эрозии суставных поверхностей (ЭСП): оценивали 32 сустава кистей и 12 суставов стоп по 6-балльной системе (0–5) для каждого сустава (максимальное значение – 280 баллов); суммарный балл ССЦ: оценивали 30 суставов кистей и 12 суставов стоп по 5-балльной системе (0–4) (максимальное значение – 168 баллов). Общий балл по шкале Sharp – van der Heijde рассчитывался как сумма ЭСП и ССЦ.

Критерии ГКС. В рамках представленного исследования критерии ГКС определялись на основе временных показателей и кумулятивной дозировки. Основные параметры включения пациентов в группу ГКС-нагрузки: пороговым ежедневным приемом считалась доза 10 мг в преднизолоновом эквиваленте. Фармакологиче-

kidney disease, liver cirrhosis, heart failure with reduced ejection fraction, uncontrolled diabetes mellitus), and active infectious or malignant processes.

Laboratory methods. To assess systemic endotoxemia, inflammatory response, and angiogenesis, biomarkers of endotoxemia and intestinal permeability (lipopolysaccharide (LPS), lipopolysaccharide-binding protein (LBP), bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), soluble CD14 (sCD14), and zonulin), as well as inflammatory and angiogenic markers (high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and vascular endothelial growth factor (VEGF)) were measured. All parameters were determined in plasma using high-sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with reagents from Cloud-Clone Corp. (China).

Radiography of the hands and feet. Radiographic imaging was performed in standard anteroposterior planes. Quantitative assessment of structural damage was carried out using the modified Sharp-van der Heijde method. The analysis included the following parameters: total score of erosion of hand and foot joints: 32 hand joints and 12 foot joints were evaluated using the 6-point scale (0–5) for each joint (maximum score is 280); the maximum total joint space narrowing (JSN) score: 30 hand joints and 12 foot joints were evaluated on the 5-point scale (0–4) (maximum score is 168). The total Sharp-van der Heijde score was calculated as the sum of the erosion of joint surfaces (EJS) and JSN scores.

GC therapy criteria. In the present study, GC therapy criteria were defined based on the duration of use and cumulative dosage. The main inclusion parameters for the GC group were as follows: the threshold daily dose was set at 10 mg of prednisolone equivalent. Pharmacological history required daily intake for 2 years or more (if treatment duration exceeded 5 years) or 1 year or more (if treatment duration was up to 5 years). The minimum cumulative dose was at least 1000 mg of prednisolone equivalent. A special criterion was applied for shorter GC therapy courses: when GCs were taken for 3–6 months, therapy was considered long-term only if the cumulative dose reached 2000 mg.

Features of accounting and exclusion:

1. Standard pulse methylprednisolone therapy (250–1000 mg/day) was not included in the cumulative dose calculation; however, intravenous dexamethasone therapy was taken into account.

2. Patients were excluded from the study if they had received pulse methylprednisolone therapy within the last 90 days.

ский анамнез: ежедневный прием в течение 2 лет и более (при длительности приема более 5 лет) или 1 года и более (при длительности приема до 5 лет). Минимальная кумулятивная доза: не менее 1000 мг в преднизолоновом эквиваленте. Специальный критерий для коротких сроков ГКС-терапии: при приеме ГКС в течение 3–6 мес терапия считалась длительной только при достижении кумулятивной дозы в 2000 мг.

Особенности учета и исключения:

1. В расчет кумулятивной дозы не включалась стандартная пульс-терапия метилпреднизолоном (250–1000 мг/сут), однако учитывалась внутривенная терапия дексаметазоном.

2. Пациенты исключались из исследования, если получали пульс-терапию метилпреднизолоном в течение последних 90 дней.

3. Пациент не считался находящимся на длительной терапии, если кумулятивная доза была менее 1000 мг или общая длительность приема составила менее 24 мес.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программах IBM SPSS Statistics 26.0 и R version 4.5.2. Оценка нормальности распределения проводилась при помощи теста Шапиро – Уилка, гистограмм. Количественные данные представлены в виде медианного значения (Me), 25-го (Q1) и 75-го (Q3) перцентилей, межквартильного размаха (IQR), минимальных (Min) и максимальных (Max) значений. Медиационный анализ с использованием структурного моделирования (пакет lavaan в R) применялся для оценки непрямых эффектов ЛПС, оказываемых на структурное повреждение суставов по результатам определения вчСРБ и VEGF. Для проверки устойчивости медиаторных эффектов применялось bootstrap-оценивание (1000 репликаций). Достигнутый уровень значимости был установлен на отметке $p < 0,05$.

Этика. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией VII пересмотра (2013 г.) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Локальный этический комитет Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (г. Симферополь) одобрил проведение исследования (протокол № 1, от 23 января 2024 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ рентгенологических показателей структурного повреждения периферических суставов в зависи-

3. Patients were not considered to be on long-term therapy if the cumulative dose was less than 1000 mg or the total duration of intake was less than 24 months.

Statistical analysis. Statistical data processing was performed using IBM SPSS Statistics 26.0 and R version 4.5.2. The distribution of data was assessed using the Shapiro-Wilk test and histogram analysis. Quantitative data were presented as median (Me), 25th (Q1) and 75th (Q3) percentiles, interquartile range (IQR), and minimum (Min) and maximum (Max) values. Mediation analysis using structural equation modeling (R package lavaan) was applied to evaluate the indirect effects of LPS on structural joint damage based on hsCRP and VEGF levels. To test the robustness of the mediation effects, bootstrap estimation with 1000 replications was performed. The significance level was set at $p < 0,05$.

Ethics. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki VII revision (2013) and the Clinical Practice Guidelines of the Russian Federation, approved by Order No. 266 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 19, 2003. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol) (Protocol No. 1, dated January 23, 2024).

RESULTS

Comparative analysis of radiographic parameters of structural damage of peripheral joints depending on GCs intake revealed significant differences in the severity of structural joint damage in RA patients (Table 1). In patients receiving GCs for a long time, the median of EJS score was 9,5 [2,0; 16,25], which was significantly higher than in the control group – 2,0 [0,0; 8,75] ($p = 0,003$). This difference was primarily driven by hand joint destruction: the median of total EJS score in the GC group reached 8,0 vs. 2,0 in the control group ($p = 0,002$), whereas for foot joint erosions, only a statistical trend toward an increase was observed (1,0 vs. 0,0; $p = 0,074$). JSN scores were also significantly higher in GCs-treated patients: the total JSN score was 35,0 [20,5; 40,0] vs. 25,0 [10,5; 31,0] ($p = 0,005$). Statistically significant differences in the grade of JSN were observed both for hand joints (18,0 vs. 12,0; $p = 0,044$) and foot joints (14,0 vs. 10,0; $p = 0,021$). The integrated radiographic damage score according to Sharp-van der Heijde scale was 42,0 [27,5; 57,75] in the GC group, substantially exceeding that in the control group – 27,0 [16,0; 40,0] ($p = 0,003$). Visual analysis of frequency distributions and plots of density of values

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп по показателям эрозии суставных поверхностей и сужения суставных щелей

Table 1. Comparative characteristics of the study groups according to erosion of joint surfaces and joint space narrowing

Показатель Parameter	Группа Group	95% ДИ 95% CI	Me	Q1	Q3	IQR	Min	Max	p
ЭСП (кисти) EJS (hands)	Без терапии ГКС Without GC therapy	1,66–6,65	2,00	0,00	6,75	7	0	33	0,002
	Терапия ГКС GC therapy	6,04–12,77	8,00	2,00	14,00	12	0	54	
ЭСП (стопы) EJS (feet)	Без терапии ГКС Without GC therapy	0,40–2,48	0,00	0,00	2,00	2	0	13	0,074
	Терапия ГКС GC therapy	0,92–11,08	1,00	0,00	4,00	4	0	79	
Суммарный балл ЭСП Total EJS score	Без терапии ГКС Without GC therapy	2,27–8,79	2,00	0,00	8,75	9	0	41	
	Терапия ГКС GC therapy	7,20–23,61	9,50	2,00	16,25	14	0	127	
ССЩ (кисти) JSN (hands)	Без терапии ГКС Without GC therapy	8,64–15,80	12,00	4,00	19,50	16	0	33	0,003
	Терапия ГКС GC therapy	14,33–23,05	18,00	9,25	24,50	15	0	65	
ССЩ (стопы) JSN (feet)	Без терапии ГКС Without GC therapy	6,74–11,38	10,00	2,00	14,50	13	0	20	0,021
	Терапия ГКС GC therapy	10,62–21,10	14,00	6,75	21,25	15	0	104	
Суммарный балл ССЩ Total JSN score	Без терапии ГКС Without GC therapy	16,40–26,17	25,00	10,50	31,00	21	0	43	0,005
	Терапия ГКС GC therapy	26,67–42,43	35,00	20,50	40,00	20	0	142	
Суммарный балл по Sharp – van der Heijde Total Sharp-van der Heijde score	Без терапии ГКС Without GC therapy	20,41–33,22	27,00	16,00	40,00	24	0	59	0,003
	Терапия ГКС GC therapy	35,09–64,81	42,00	27,50	57,75	30	0	266	

П р и м е ч а н и е . ДИ – доверительный интервал; Me – медиана; Q1, Q3 – 25-й и 75-й процентиля соответственно; IQR – межквартильный размах; ГКС – глюкокортикостероиды; ЭСП – эрозии суставных поверхностей; ССЩ – сужение суставных щелей.
A b b r e v i a t i o n s . CI – confidence interval; Me – median; Q1, Q3 – the 25th and 75th percentiles, respectively; IQR – interquartile range; GC – glucocorticosteroid; EJS – erosion of joint surfaces; JSN – joint space narrowing.

мости от приема ГКС выявил значимые различия в степени выраженности структурных повреждений суставов у пациентов с РА (табл. 1). Установлено, что у пациентов, длительное время принимавших ГКС, медиана ЭСП составила 9,5 [2,0; 16,25], что достоверно выше аналогичного показателя в группе контроля – 2,0 [0,0; 8,75] ($p = 0,003$). Основной вклад в данное различие внесла деструкция суставов кистей: медиана суммарного балла ЭСП в группе ГКС достигла 8,0 против 2,0 балла в группе контроля ($p = 0,002$), в то время как по эрозиям стоп наблюдалась лишь статистическая тенденция к увеличению (1,0 против 0,0; $p = 0,074$). Показатели ССЩ также значимо преобладали у лиц, принимающих ГКС: суммарный балл ССЩ составил 35,0 [20,5; 40,0] против 25,0 [10,5; 31,0] ($p = 0,005$). Статистически значимые различия по степени ССЩ

confirmed that patients not receiving GCs had a significantly greater number of cases of low EJS and JSN scores.

Comparative analysis of endotoxemia and angiogenesis parameters according to GC therapy regimen revealed a specific effect of long-term GCs use on the biological profile of RA patients (Table 2). GCs use was found to be associated with a more than threefold and statistically significant increase in bacterial LPS levels: the median of this parameter in the GC group was 151,92 [79,97; 191,91] ng/ml vs. 49,25 [26,40; 112,41] ng/ml in patients not receiving steroid therapy ($p < 0,001$). VEGF concentrations were also significantly higher in the GCs group, amounting to 122,00 pg/ml [118,0; 126,25] vs. 118,0 pg/ml [115,0; 123,0] in the control group ($p = 0,010$), indicating an enhancement of the angiogenic component of inflammation under hormonal

зафиксированы как для суставов кистей (18,0 против 12,0; $p = 0,044$), так и для стоп (14,0 против 10,0; $p = 0,021$). Интегральный показатель рентгенологического повреждения по шкале Sharp – van der Heijde в группе ГКС составил 42,0 [27,5; 57,75], что существенно превышало значения в группе контроля – 27,0 [16,0; 40,0] ($p = 0,003$). Визуальный анализ распределения частот и графики плотности значений подтвердили, что для пациентов, не принимающих ГКС, характерно значимо большее количество наблюдений с низкими значениями индексов ЭСП и ССЦ.

Сравнительный анализ показателей эндотоксинемии и ангиогенеза в зависимости от режима терапии ГКС выявил специфическое влияние длительного приема ГКС на биологический профиль пациентов с РА (табл. 2). Установлено, что применение ГКС ассоциировано с более чем трехкратным и статистически значимым повышением уровня бактериального ЛПС: медиана в группе ГКС составила 151,92

therapy. Regarding other markers of endotoxin-binding systems, no statistically significant differences were observed: LBP levels (10,78 vs. 10,35 ng/ml; $p = 0,658$), BPI (209,75 vs. 172,50 µg/ml; $p = 0,094$), and sCD14 (37,90 pg/ml in both groups; $p = 0,562$) remained comparable. Of particular note is the absence of significant differences in zonulin levels (21,10 vs. 26,80 ng/ml; $p = 0,241$), which allows us to exclude classical disruption of tight junctions as the primary mechanism of GC-induced endotoxemia in this cohort, pointing to the predominance of functional or metabolic pathways of bacterial translocation.

Mediation analysis of the indirect effect of endotoxemia on the association between GC therapy and structural joint damage. Within the framework of this study, a multi-step sequential mediation model was constructed and pathophysiologically substantiated to describe the effect of long-term GC therapy on JSN progression through systemic endotoxemia and angiogenesis (Fig. 1, Table 3). Systemic GCs intake was found to have a significant

Таблица 2. Сравнительный анализ маркеров эндотоксинемии и VEGF в группах исследования
Table 2. Comparative analysis of endotoxemia markers and VEGF between the study groups

Показатель Parameter	Группа Group	95% ДИ 95% CI	Me	Q1	Q3	IQR	Min	Max	p
ЛПС, нг/мл LPS, ng/ml	Без терапии ГКС Without GC therapy	51,52–101,04	49,25	26,40	112,41	86,01	7,80	317,20	<0,001
	Терапия ГКС GC therapy	125,12–166,96	151,92	79,97	191,91	111,94	15,40	316,10	
ЛСБ, нг/мл LBP, ng/ml	Без терапии ГКС Without GC therapy	9,52–11,62	10,35	8,40	11,83	3,43	5,70	23,00	0,658
	Терапия ГКС GC therapy	9,99–11,47	10,78	9,20	12,43	3,23	6,15	16,20	
BPI, мкг/мл BPI, µg/ml	Без терапии ГКС Without GC therapy	148,27–222,65	172,50	90,40	221,80	131,40	62,80	494,40	0,094
	Терапия ГКС GC therapy	184,03–242,35	209,75	138,48	246,23	107,75	72,00	475,00	
sCD14, пг/мл sCD14, pg/ml	Без терапии ГКС Without GC therapy	36,08–71,58	37,90	20,00	90,00	70,00	0,0	184,60	0,562
	Терапия ГКС GC therapy	44,79–76,01	37,90	20,00	97,65	77,70	0,0	184,60	
Зонулин, нг/мл Zonulin, ng/ml	Без терапии ГКС Without GC therapy	22,16–31,29	26,80	16,00	32,20	16,20	9,90	66,00	0,241
	Терапия ГКС GC therapy	19,95–26,56	21,10	14,10	28,90	14,80	5,43	49,00	
VEGF, пг/мл VEGF, pg/mL	Без терапии ГКС Without GC therapy	117,23–121,12	118,00	115,00	123,00	8	110	131	0,010
	Терапия ГКС GC therapy	120,64–123,45	122,00	118,00	126,25	8,25	110	129	

П р и м е ч а н и е . ДИ – доверительный интервал; Me – медиана; Q1, Q3 – 25-й и 75-й проценти соответственно; IQR – межквартильный размах; ЛПС – липополисахарид; ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок; BPI – бактерицидный/повышающий проницаемость белок; sCD14 – растворимый CD14; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

A b b r e v i a t i o n s . CI – confidence interval; Me – median; Q1, Q3 – the 25th and 75th percentiles, respectively; IQR – interquartile range; LPS – lipopolysaccharide; LBP – lipopolysaccharide-binding protein; BPI – bactericidal/permeability-increasing protein; sCD14 – soluble CD14; VEGF – vascular endothelial growth factor.

[79,97; 191,91] нг/мл против 49,25 [26,40; 112,41] нг/мл у пациентов, не получавших стероидную терапию ($p < 0,001$). Концентрация VEGF также была достоверно выше в группе терапии ГКС, составив 122,00 пг/мл [118,0; 126,25] в сравнении с 118,0 пг/мл [115,0; 123,0] в группе контроля ($p = 0,010$), что указывает на усиление ангиогенного компонента воспаления под действием гормональной терапии. В отношении остальных маркеров эндотоксин-связывающих систем статистически значимых различий зафиксировано не было: уровни ЛСБ (10,78 против 10,35 нг/мл; $p = 0,658$), ВРІ (209,75 против 172,50 мкг/мл; $p = 0,094$) и sCD14 (37,90 пг/мл в обеих группах; $p = 0,562$) оставались сопоставимыми. Особо следует отметить отсутствие значимых различий по уровню зонулина (21,10 против 26,80 нг/мл; $p = 0,241$), что позволяет исключить классический механизм повреждения плотных межклеточных контактов как ведущую причину ГКС-индуцированной эндотоксинемии в данной выборке, указывая на превалирование функциональных или метаболических путей транслокации бактериальных компонентов.

Медиационный анализ медиаторного влияния эндотоксинемии на косвенную ассоциацию между ГКС-терапией и структурным повреждением суставов. В рамках проведенного исследования была создана и патофизиологически обоснована многоступенчатая последовательная медиационная модель, описывающая влияние длительной терапии ГКС на прогрессирование ССЦ через механизмы системной эндотоксинемии и ангиогенеза (рис. 1, табл. 3). Установлено, что системный прием ГКС имеет значимую положительную ассоциацию с уровнем бактериального ЛПС ($\beta_std = 0,463$; $p < 0,001$), что свидетельствует о вкладе стероидной терапии в нарушение барьерной функции и формирование лекарственной эндотоксинемии. В данной патогенетической цепи ЛПС выступает мощным стимулятором экспрессии VEGF ($\beta_std = 0,492$; $p < 0,001$), подтверждая роль эндотоксинов в активации ангиогенного ответа в синовиальной ткани. Повышение уровня VEGF, в свою очередь, оказывает значимое положительное влияние на рентгенографический показатель ССЦ ($\beta_std = 0,295$; $b = 1,232$; $p = 0,014$), поскольку индуцированная неоваскуляризация способствует формированию инвазивного паннуса и продукции протеолитических ферментов, ведущих к постепенной деградации и утрате гиалинового хряща. Принципиально важным является тот факт, что прямой путь влияния ГКС на

positive association with bacterial LPS levels ($\beta_std = 0,463$; $p < 0,001$), indicating that steroid therapy contributes to barrier dysfunction and the development of drug-induced endotoxemia. In this pathogenetic cascade, LPS acts as a potent stimulator of VEGF expression ($\beta_std = 0,492$; $p < 0,001$), confirming the role of endotoxins in activating the angiogenic response in synovial tissue. Elevated VEGF levels, in turn, exert a significant positive effect on the radiographic JSN score ($\beta_std = 0,295$; $b = 1,232$; $p = 0,014$), as induced neovascularization promotes the formation of invasive pannus and the production of proteolytic enzymes, leading to progressive degradation and loss of hyaline cartilage. Of fundamental importance is the fact that the direct pathway of influence of GCs on JSN was statistically non-significant ($p = 0,112$), as well as the direct pathway from LPS to JSN ($p = 0,520$), whereas the indirect mediator effect of the entire cascade GCs → LPS → VEGF → JSN reached statistical significance (LPS_VEGF_JSN = 2,933; $p = 0,049$). The total effect of GCs on JSN, summing all pathways of influence, was statistically significant (total_effect = 9,651; $p = 0,023$). Thus, the negative impact of long-term GC therapy on the structural status of the joints is mediated predominantly through indirect pathways, pointing to the “medicinal paradox of GCs”: effective relief of clinical symptoms may be accompanied by hidden progression of cartilage destruction driven by activation of endotoxin-mediated angiogenic mechanisms.

DISCUSSION

The results of this study provide a new perspective on the role of GCs in RA progression, reaffirming the concept of the “medicinal paradox of GCs”. The findings obtained indicate that long-term steroid therapy, while effectively reversing clinical symptoms, may simultaneously act as a trigger of hidden pathophysiological cascades leading to irreversible joint destruction.

The key finding of our study was a more than threefold increase in bacterial LPS levels in patients on long-term GC therapy (151,92 vs. 49,25 ng/ml in controls; $p < 0,001$). This substantial difference points to a the systemic effect of therapy on bacterial translocation processes. Notably, zonulin levels did not differ between groups, ruling out classical tight junction disruption as the primary mechanism of metabolic endotoxemia. This suggests that GC-associated endotoxemia is metabolic in nature, possibly driven by microbiota composition changes [15] or functional alterations in epithelial transport systems [16]. Our findings differ from the previously

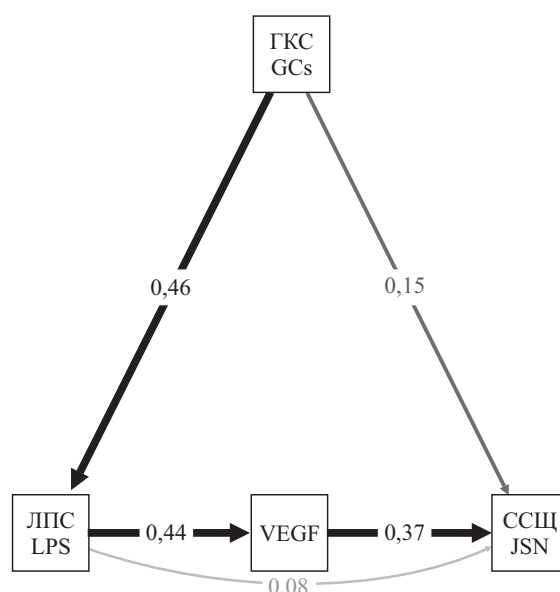


Рис. 1. Медиационная модель, описывающая влияние длительной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) на прогрессирование сужения суставной щели (ССЩ), реализуемое через механизмы системной эндотоксинемии и ангиогенеза (ЛПС – липополисахарид)

Fig. 1. Mediation model describing the effect of long-term glucocorticoid therapy on joint space narrowing (JSN) progression which is realized through systemic endotoxemia and angiogenesis (LPS – lipopolysaccharide; GCs – glucocorticoids)

Таблица 3. Данные медиационной модели
Table 3. Mediation model data

Путь / эффект Pathway / effect	Нестандартизованный коэффициент (b) Unstandardized coefficient (b)	Стандартная ошибка Standard error	z	p	β_std	Интерпретация Interpretation
ЛПС ~ ГКС LPS ~ GCs	75,204	17,292	4,349	0,000	0,463	ГКС значительно повышает эндотоксинемию GCs significantly increase endotoxemia
ВЕГФ ~ ЛПС VEGF ~ LPS	0,032	0,008	3,985	0,000	0,492	Эндотоксинемия стимулирует продукцию VEGF Endotoxemia stimulates VEGF production
ССЩ ~ VEGF JSN ~ VEGF	1,232	0,502	2,455	0,014	0,295	VEGF способствует ССЩ VEGF promotes JSN
ССЩ ~ ЛПС JSN ~ LPS	0,024	0,038	0,644	0,520	0,091	Прямой эффект ЛПС, оказываемый на ССЩ, незначим The direct effect of LPS on JSN is not significant
ССЩ ~ ГКС JSN ~ GCs	6,719	4,227	1,589	0,112	0,154	Прямой эффект ГКС, оказываемый на ССЩ, незначим The direct effect of GCs on JSN is not significant
Косвенный эффект ГКС → ЛПС → ВЕГФ → ССЩ Indirect effect of GCs → LPS → VEGF → JSN	2,933	1,493	1,965	0,049	0,067	ГКС опосредованно влияет на ССЩ через ЛПС и VEGF GCs indirectly affect JSN through LPS and VEGF
Общий эффект ГКС, оказываемый на ССЩ Total effect of GCs on JSN	9,651	4,239	2,277	0,023	0,221	Совокупное влияние ГКС на ССЩ Overall effect of GCs on JSN

П р и м е ч а н и е . ЛПС – липополисахарид; ГКС – глюкокортикостероиды; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; ССЩ – сужение суставных щелей.

A b b r e v i a t i o n s . LPS – lipopolysaccharide; GCs – glucocorticoids; VEGF – vascular endothelial growth factor; JSN – joint space narrowing.

ССЩ оказался статистически незначимым ($p = 0,112$), как и прямой путь от ЛПС к СЩЩ ($p = 0,520$), тогда как косвенный медиаторный эффект всего каскада ГКС $\rightarrow$ ЛПС $\rightarrow$ VEGF $\rightarrow$ СЩЩ достиг статистической значимости (ЛПС $\rightarrow$ VEGF $\rightarrow$ СЩЩ = 2,933; $p = 0,049$). Общий эффект, оказываемый ГКС на СЩЩ, суммирующий все пути влияния, оказался статистически достоверным (total_effect = 9,651; $p = 0,023$). Таким образом, негативное влияние длительной терапии ГКС на структурное состояние суставов реализуется преимущественно опосредованно, что свидетельствует о «лекарственном парадоксе ГКС»: эффективное купирование клинических симптомов может сопровождаться «скрытым» прогрессированием деструкции хряща за счет активации эндотоксин-ангиогенных механизмов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют по-новому взглянуть на роль ГКС в прогрессировании РА, вновь подтверждая концепцию «лекарственного парадокса ГКС». Полученные данные свидетельствуют о том, что длительная стероидная терапия, эффективно купируя клиническую симптоматику, может одновременно выступать индуктором скрытых патофизиологических каскадов, ведущих к необратимому разрушению суставов.

Ключевой находкой нашего исследования стало более чем трехкратное повышение уровня бактериального ЛПС у пациентов, длительно получающих ГКС (151,92 против 49,25 нг/мл в группе контроля; $p < 0,001$). Столь значительная разница указывает на системное влияние терапии на процессы транслокации бактериальных компонентов. Примечательно, что уровни зонулина между группами не различались, что исключает классический механизм «размыкания» плотных контактов кишечника как ведущую причину метаболической эндотоксинеми. Это позволяет предположить, что ГКС-ассоциированная эндотоксинемия носит метаболический характер, вероятно, за счет модификации состава микробиоты [15] или функциональных изменений транспортных систем эпителия [16]. Описанная нами ситуация отличается от наблюдаемого в литературе позитивного влияния ГКС, выражающегося в подавлении провоспалительных эффектов септической эндотоксинеми [17].

У пациентов, принимающих ГКС, фиксировался значимо более высокий уровень системного воспаления (всСРБ: 3,35 против 2,25 мг/л в группе контроля; $p = 0,003$) и ангиогенной активности

reported beneficial effects of GCs in suppressing pro-inflammatory responses in septic endotoxemia [17].

Patients receiving GCs had significantly higher levels of systemic inflammation (hsCRP: 3,35 vs. 2,25 mg/l in controls; $p = 0,003$) and angiogenic activity (VEGF: 122,0 vs. 118,0 pg/ml in controls; $p = 0,010$). This confirms that GCs create a “silent” inflammatory background that is not detected by conventional clinical tools but may serve as the potential driver of radiographic progression in RA.

The central position in the interpretation of our results is the mediation model of the influence of GCs on JSN constructed. The direct effect of GCs on JSN was not statistically significant ($p = 0,112$), whereas the total effect of therapy was significant (total_effect = 9,651; $p = 0,023$). This proves that the negative effect of steroids on cartilage tissue is mediated indirectly through the cascade involving two intermediate steps: LPS $\rightarrow$ VEGF. GCs emerged as the significant predictor of severity of endotoxemia ($\beta_{std} = 0,463$) in our analysis, which is in line with published data [18]. LPS, in turn, acts as a potent stimulator of VEGF expression ($\beta_{std} = 0,492$), most likely through the induction of chronic systemic inflammation [19]. Elevated VEGF-dependent angiogenesis promotes the formation of invasive pannus and the production of proteolytic enzymes, leading to hyaline cartilage loss and joint space narrowing [20].

The severity of structural damage in the GC-treated group was significantly higher: the total Sharp-van der Heijde JSN score was 42,0 vs. 27,0 ($p = 0,003$), and the median of EJS score was 4,7 times higher than in GCs-naïve patients, which is consistent with findings reported in [21]. The identified indirect pathway of destruction via the endotoxin-angiogenesis axis explains why patients on long-term GC therapy have less favorable radiographic outcomes.

CONCLUSION

Systemic GC therapy in RA is associated with the development of drug-induced metabolic endotoxemia, which, through activation of VEGF-dependent angiogenesis, promotes progression of JSN and erosion. This necessitates minimization of GCs doses and closer monitoring of biological markers of inflammation and angiogenesis, as subjective clinical improvement during GC therapy may mask active joint tissue destruction.

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

(VEGF: 122,0 против 118,0 пг/мл в группе контроля; $p = 0,010$). Это подтверждает, что ГКС создают «тихий» воспалительный фон, который не детектируется стандартными клиническими инструментами, но является потенциальным фактором рентгенологической прогрессии при РА.

Центральное место в интерпретации результатов занимает построенная медиационная модель влияния ГКС на ССЦ. Установлено, что прямой эффект, оказываемый ГКС на показатель ССЦ, статистически незначим ($p = 0,112$), однако общий эффект терапии является достоверным (total effect = 9,651; $p = 0,023$). Это доказывает, что негативное влияние стероидов на хрящевую ткань реализуется опосредованно через каскад, включающий два промежуточных звена: ЛПС → VEGF. ГКС выступают значимым предиктором титра эндотоксинемии ($\beta_std = 0,463$) в нашем анализе, что согласуется с данными литературы [18]. ЛПС, в свою очередь, является мощным стимулятором экспрессии VEGF ($\beta_std = 0,492$), вероятно через индукцию хронического системного воспаления [19]. Повышенный уровень VEGF-зависимого ангиогенеза способствует формированию инвазивного паннуса и продукции протеолитических ферментов, что ведет к утрате гиалинового хряща и сужению щелей [20].

Тяжесть структурных повреждений в группе приема ГКС оказалась существенно выше: общий балл ССЦ по Sharp – van der Heijde составил 42,0 против 27,0 ($p = 0,003$), а медиана балла ЭСП была в 4,7 раза выше, чем у пациентов без стероидной поддержки, что также показано в [21]. Выявленный косвенный путь деструкции через эндотоксин-ангиогенную ось объясняет, почему пациенты, длительно принимающие ГКС, имеют менее удовлетворительные рентгенологические показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системная терапия ГКС при РА ассоциирована с формированием лекарственной метаболической эндотоксинемии, которая через активацию VEGF-зависимого ангиогенеза способствует прогрессирующему ССЦ и эрозированию. Это диктует необходимость минимизации доз ГКС и более тщательного мониторинга биологических маркеров воспаления и ангиогенеза, поскольку субъективное клиническое улучшение на фоне ГКС может маскировать активную деструкцию суставных тканей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jahid M., Khan K.U., Rehan-Ul-Haq, Ahmed R.S. Overview of rheumatoid arthritis and scientific understanding of the disease // *Mediterr. J. Rheumatol.* 2023;34(3):284-291. DOI: 10.31138/mjr.20230801.00.
2. Brandt L.L.N., Schulze-Koops H., Hügler T. et al. Radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission or low disease activity: Results from a Swiss National Registry (SCQM) // *J. Clin. Med.* 2024;13(23):7424. DOI: 10.3390/jcm13237424.
3. McWilliams D.F., Thankaraj D., Jones-Diette J. et al. The efficacy of systemic glucocorticosteroids for pain in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis // *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):76-89. DOI: 10.1093/rheumatology/keab503.
4. Paulus H.E., Di Primeo D., Sanda M. et al. Progression of radiographic joint erosion during low dose corticosteroid treatment of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2000;27(7):1632-1637.
5. Kirwan J.R. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995;333(3):142-146. DOI: 10.1056/NEJM199507203330302.
6. Boers M., Hartman L., Opris-Belinski D. et al.; GLORIA Trial consortium. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis

REFERENCES

1. Jahid M., Khan K.U., Rehan-Ul-Haq, Ahmed R.S. Overview of rheumatoid arthritis and scientific understanding of the disease // *Mediterr. J. Rheumatol.* 2023;34(3):284-291. DOI: 10.31138/mjr.20230801.00.
2. Brandt L.L.N., Schulze-Koops H., Hügler T. et al. Radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission or low disease activity: Results from a Swiss National Registry (SCQM). *J. Clin. Med.* 2024;13(23):7424. DOI: 10.3390/jcm13237424.
3. McWilliams D.F., Thankaraj D., Jones-Diette J. et al. The efficacy of systemic glucocorticosteroids for pain in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):76-89. DOI: 10.1093/rheumatology/keab503.
4. Paulus H.E., Di Primeo D., Sanda M. et al. Progression of radiographic joint erosion during low dose corticosteroid treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2000;27(7):1632-1637.
5. Kirwan J.R. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(3):142-146. DOI: 10.1056/NEJM199507203330302.
6. Boers M., Hartman L., Opris-Belinski D. et al.; GLORIA Trial consortium. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2022;81(7):925-936. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221957.

- aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2022;81(7):925-936. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221957.
7. Sagara M., Majjad A., Toufik H., Ahmed B. Impact of long-term glucocorticoid therapy on the response to biologic agents in rheumatoid arthritis: A prospective observational study // *Cureus.* 2025;17(12):e98824. DOI: 10.7759/cureus.98824.
8. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия. М.: Наука, 2021. 184 с.
9. Chen L., Ni Z., Huang J. et al. Long term usage of dexamethasone accelerating the initiation of osteoarthritis via enhancing chondrocyte apoptosis and the extracellular matrix calcification and apoptosis of chondrocytes // *Int. J. Biol. Sci.* 2021;17(15):4140-4153. DOI: 10.7150/ijbs.64152.
10. MacLeod C., Hadoke P.W.F., Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the fire of atherosclerosis or therapeutic extinguishers? // *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7622. DOI: 10.3390/ijms22147622.
11. Lyu L., Fan Y., Bryrup T. et al. Glucocorticoid-induced changes of the gut microbiota and metabolic markers in healthy young men: Outcome of a randomized controlled trial // *Cell. Rep. Med.* 2025;6(11):102426. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.102426.
12. Verhoeven F., Prati C., Maguin-Gaté K. et al. Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2016;18(1):258. DOI: 10.1186/s13075-016-1157-0.
13. Hartmann K., Koenen M., Schauer S. et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy // *Physiol. Rev.* 2016;96(2):409-447. DOI: 10.1152/physrev.00011.2015.
14. Sanmartí R., Gómez-Centeno A., Ercilla G. et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two-year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids // *Clin. Rheumatol.* 2007;26(7):1111-1118. DOI: 10.1007/s10067-006-0462-4.
15. Chasov V., Gilyazova E., Ganeeva I. et al. Gut microbiota modulation: A novel strategy for rheumatoid arthritis therapy // *Biomolecules.* 2024;14(12):1653. DOI: 10.3390/biom14121653.
16. Heidt C., Kämmerer U., Fobker M. et al. Assessment of intestinal permeability and inflammation bio-markers in patients with rheumatoid arthritis // *Nutrients.* 2023;15(10): 2386. DOI: 10.3390/nu15102386.
17. Boscolo A., Sella N., Pettenuzzo T., Navalesi P. Clinical management of endotoxemia: Corticosteroids. In: S. De Rosa, G. Villa (eds.) (2023). *Endotoxin Induced-Shock: a Multidisciplinary Approach in Critical Care.* Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-031-18591-5_8.
18. Tena-Garitaonaindia M., Arredondo-Amador M., Mascaraque C. et al. Modulation of intestinal barrier function by glucocorticoids: Lessons from preclinical models // *Pharmacol. Res.* 2022;177:106056. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106056.
19. Wang M., Feng J., Zhou D., Wang J. Bacterial lipopolysaccharide-induced endothelial activation and dysfunction: a new predictive and therapeutic paradigm for sepsis. *Eur. J. Med. Res.* 2023;28(1):339. DOI: 10.1186/s40001-023-01301-5.
20. Kim J., Kong J.S., Lee S. et al. Angiogenic cytokines can reflect the synovitis severity and treatment response to
7. Sagara M., Majjad A., Toufik H., Ahmed B. Impact of long-term glucocorticoid therapy on the response to biologic agents in rheumatoid arthritis: A prospective observational study. *Cureus.* 2025;17(12):e98824. DOI: 10.7759/cureus.98824.
8. Yakovlev M.Yu. (2021). *Systemic Endotoxinemia.* Moscow: Science. 184 p. (In Russ.)
9. Chen L., Ni Z., Huang J. et al. Long term usage of dexamethasone accelerating the initiation of osteoarthritis via enhancing chondrocyte apoptosis and the extracellular matrix calcification and apoptosis of chondrocytes. *Int. J. Biol. Sci.* 2021;17(15):4140-4153. DOI: 10.7150/ijbs.64152.
10. MacLeod C., Hadoke P.W.F., Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the fire of atherosclerosis or therapeutic extinguishers? *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7622. DOI: 10.3390/ijms22147622.
11. Lyu L., Fan Y., Bryrup T. et al. Glucocorticoid-induced changes of the gut microbiota and metabolic markers in healthy young men: Outcome of a randomized controlled trial. *Cell. Rep. Med.* 2025;6(11):102426. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.102426.
12. Verhoeven F., Prati C., Maguin-Gaté K. et al. Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2016;18(1):258. DOI: 10.1186/s13075-016-1157-0.
13. Hartmann K., Koenen M., Schauer S. et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. *Physiol. Rev.* 2016;96(2):409-447. DOI: 10.1152/physrev.00011.2015.
14. Sanmartí R., Gómez-Centeno A., Ercilla G. et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two-year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin. Rheumatol.* 2007;26(7):1111-1118. DOI: 10.1007/s10067-006-0462-4.
15. Chasov V., Gilyazova E., Ganeeva I. et al. Gut microbiota modulation: A novel strategy for rheumatoid arthritis therapy. *Biomolecules.* 2024;14(12):1653. DOI: 10.3390/biom14121653.
16. Heidt C., Kämmerer U., Fobker M. et al. Assessment of intestinal permeability and inflammation bio-markers in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrients.* 2023;15(10): 2386. DOI: 10.3390/nu15102386.
17. Boscolo A., Sella N., Pettenuzzo T., Navalesi P. Clinical management of endotoxemia: Corticosteroids. In: S. De Rosa, G. Villa (eds.) (2023). *Endotoxin Induced-Shock: a Multidisciplinary Approach in Critical Care.* Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-031-18591-5_8.
18. Tena-Garitaonaindia M., Arredondo-Amador M., Mascaraque C. et al. Modulation of intestinal barrier function by glucocorticoids: Lessons from preclinical models. *Pharmacol. Res.* 2022;177:106056. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106056.
19. Wang M., Feng J., Zhou D., Wang J. Bacterial lipopolysaccharide-induced endothelial activation and dysfunction: a new predictive and therapeutic paradigm for sepsis. *Eur. J. Med. Res.* 2023;28(1):339. DOI: 10.1186/s40001-023-01301-5.
20. Kim J., Kong J.S., Lee S. et al. Angiogenic cytokines can reflect the synovitis severity and treatment response to

- for sepsis // *Eur. J. Med. Res.* 2023;28(1):339. DOI: 10.1186/s40001-023-01301-5.
20. Kim J., Kong J.S., Lee S. et al. Angiogenic cytokines can reflect the synovitis severity and treatment response to biologics in rheumatoid arthritis // *Exp. Mol. Med.* 2020; 52(5):843-853. DOI: 10.1038/s12276-020-0443-8.
21. Rossini M., Adami G., Viapiana O. et al. Osteoporosis: an independent determinant of bone erosions in rheumatoid arthritis? // *J. Bone Miner. Res.* 2017;32(10):2142-2143. DOI: 10.1002/jbmr.3209.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Горлов Александр Александрович – ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0001-6597-8550.

Белоглазов Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0001-9640-754X.

Яцков Игорь Анатольевич – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0002-5486-7262.

Агеева Елизавета Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-4590-3580.

biologics in rheumatoid arthritis. *Exp. Mol. Med.* 2020; 52(5):843-853. DOI: 10.1038/s12276-020-0443-8.

21. Rossini M., Adami G., Viapiana O. et al. Osteoporosis: an independent determinant of bone erosions in rheumatoid arthritis? *J. Bone Miner. Res.* 2017;32(10):2142-2143. DOI: 10.1002/jbmr.3209.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander A. Gorlov – Assistant, Departments of Internal Medicine No. 2, S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0001-6597-8550.

Vladimir A. Beloglazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Departments of Internal Medicine No. 2, S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0001-9640-754X.

Igor A. Yatskov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Departments of Internal Medicine No. 2, S.I. Georgievsky Medical Institute No. 2, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-5486-7262.

Elizaveta S. Ageeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Medical Biology, S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-4590-3580.