

ISSN 2542-1174



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

Vol. 10
2026 **3**

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Том 10, № 3 (2026)Выходит 4 раза в год
Издается с 2017 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала «Медицина и образование в Сибири» (год издания 2006). Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 от 28 февраля 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ, зарегистрирован в CrossRef с 2018 г., все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Редакция журнала соблюдает принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics — COPE).

Статьи, представленные к публикации в журнале, проходят независимое рецензирование и проверяются на оригинальность. При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences ссылка на источник обязательна.

Журнал распространяется бесплатно. Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны. Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Поспелова Т.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по научной работе, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Кузнецова В.Г., д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Захарова К.Л., редактор Издательско-полиграфического центра, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Воевода М.И., д-р мед. наук, проф., директор Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Громб С., д-р медицины, проф., руководитель департамента судебной медицины университета Сегален (Бордо, Франция)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52. Тел./факс: +7 (383) 222-32-04.
E-mail: rector@ngmu.ru, Web: www.ngmu.ru

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Жданов В.В., д-р мед. наук, проф., директор НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск)

Локишин В.Н., д-р мед. наук, проф., академик НАН РК, президент Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии PERSONA (Казахстан, Алматы)

Пузырев В.П., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики, зав. кафедрой медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета (Томск)

Ружичка Т., д-р медицины, проф., руководитель департамента дерматологии и аллергологии Мюнхенского университета имени Людвига и Максимилиана (Мюнхен, Германия)

Семенов В.М., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, Витебск)

Федерико М., д-р медицины, проф., руководитель кафедры медицинской онкологии, отдел диагностической медицины, клиники и общественного здравоохранения, Университет Модены и Реджо-Эмилии (Италия, Модена)

Шкурупий В.А., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., 52. Тел./факс: +7 (383) 229-10-82.
E-mail: mos@ngmu.ru, Web: <http://jsms.ngmu.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Абрамович С.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой физиотерапии и курортологии, Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Биттер И., д-р медицины, проф. департамента психиатрии и психотерапии, Университет Земмельвейса (Венгрия, Будапешт)

Евстропов А.Н., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Карбышева Н.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Коваленко А.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, Кемеровский государственный медицинский университет (Кемерово)

Кулешов В.М., д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Курушина О.В., д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой неврологии, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)

Молчанова Е.Е., д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Амурская государственная медицинская академия (Благовещенск)

Момот А.П., д-р мед. наук, проф. кафедры сестринского дела, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Мордык А.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Нильсон П., д-р медицины, проф. департамента клинических наук, Лундский университет (Швеция, Лунд)

Охлопков В.А., д-р мед. наук, проф., ректор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва)

Сагитова Г.Р., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань)

Самойлова Ю.Г., д-р мед. наук, проф., руководитель Центра клинических исследований, зав. кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, проф. кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Селятицкая В.Г., д-р биол. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории эндокринологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Сенькевич О.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Смагина И.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Трофименко И.Н., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Федоров И.А., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Филинчук О.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хардинова С.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хохлова З.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Новокузнецк)

Хрянин А.А., д-р мед. наук, проф. кафедры дерматологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Цхай В.Б., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Шапошник И.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Яхонтов Д.А., д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

3.3. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Алябьев Ф.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой судебной медицины, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Казачков Е.Л., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Логвинов С.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Надеев А.П., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Петрек М., д-р медицины, проф., руководитель департамента патологической физиологии Университета Полацкого (Чехия, Оломоуц)

Савченко С.В., д-р мед. наук, проф. кафедры судебной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Сазонова Е.Н., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, проректор по научной работе, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Шевела А.И., д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

3.4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Белоусов М.В., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтического анализа, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Жариков А.Ю., д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии им. проф. В.М. Брюханова, проректор по научной работе и инновациям, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Каракулова Е.В., д-р фарм. наук, проф. кафедры управления и экономики фармации, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Лаврентьева Л.И., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль)

Мадонов П.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Фоминых С.Г., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Шертаева К.Д., д-р фарм. наук, проф., зав. кафедрой организации и управления фармацевтического дела, Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Казахстан)

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Vol. 10, No. 3 (2026)

Quarterly
Founded in 2017

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is a successor to the "Medicine and Education in Siberia" online media that has been published since 2006. By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the List of periodicals recommended for the publication of works by applicants for scientific degrees.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor). Registration certificate PI No. FS 77-72398 dated Febr. 28, 2018.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is indexed in the RSCI, registered in CrossRef since 2018, all articles are indexed using a DOI digital identifier.

The editors of the journal observe the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Articles submitted for publication in the journal are independently reviewed and checked for originality. When reprinting materials from the Journal of Siberian Medical Sciences, reference to the source is required.

The magazine is distributed free of charge. Distribution area: Russian Federation, CIS countries, foreign countries. The electronic version (annotated content) is available at: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

EDITORIAL COUNCIL

CHAIRMAN

Marinkin I.O., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EDITOR-IN-CHIEF

Pospelova T.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kuznetsova V.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EXECUTIVE SECRETARY

Zakharova X.L., editor of the Publishing and Printing Center, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Voevoda M.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Gromb S., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Bordeaux Segalen University (France, Bordeaux)

Davidovich I.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy with a Course of Endocrinology, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Zhdanov V.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (RAS) (Tomsk)

Lokshin V.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, General Director of International Clinical Center for Reproductology PERSONA (Kazakhstan, Almaty)

Puzyrev V.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Scientific Research Institute of Medical Genetics, Head of the Department of Medical Genetics (Tomsk)

Ruzicka Thomas, MD, PhD, Prof., Head of Department of Dermatology and Allergy, Ludwig-Maximilian University of Munich (Germany, Munich)

Semyonov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Infectious Diseases, Vitebsk State Medical University (Republic of Belarus)

Federico M., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Medical Oncology, Department of Diagnostic Medicine, Clinical and Public Health Care of the University of Modena and Reggio Emilia (Italy, Modena)

Shkurupiy V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

FOUNDER

Novosibirsk State Medical University:
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru, Web: www.ngmu.ru

EDITORIAL OFFICE AND PUBLISHER ADDRESS

Novosibirsk State Medical University:
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82.
e-mail: mos@ngmu.ru, web: <http://jsms.ngmu.ru>

EDITORIAL BOARD

3.1. CLINICAL MEDICINE

Abramovich S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Physiotherapy and Balneology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Bitter Istvan, MD, PhD, Prof., Chair Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University (Hungary, Budapest)

Evtropov A.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Microbiology, Virusology and Immunology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Karbyшева N.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

Kovalenko A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo State Medical University (Kemerovo)

Kuleshov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Kurushina O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Volgograd State Medical University (Volgograd)

Molchanova E.E., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk)

Momot A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Nursing, Altai State Medical University (Barnaul)

Mordyk A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University (Omsk)

Nilsson Peter M., MD, Prof., Department of Clinical Sciences, Lund University (Lund, Sweden)

Okhlopov V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector of the Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitology (Moscow)

Sagitova G.R., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University (Astrakhan)

Samoilova J.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Research Center, Head of the Department of Pediatrics with a course of Endocrinology, Prof. of the Department of Faculty Therapy with a course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Selyatitskaya V.G., MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Chief Researcher, Laboratory of Endocrinology,

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Senkevich O.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology with the Course of Emergency Medicine, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Smagina I.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Neurosurgery with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

Trofimenko I.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Clinical Allergy and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Fedorov I.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Faculty Pediatrics named after N.S. Tyurina, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Filyuk O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Khaidikova S.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Khokhlova Z.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Novokuznetsk)

Khryanin A.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Tskhay V.B., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Shaposhnik I.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Yahontov D.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

3.3. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Alyabev F.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Kazachkov E.L., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological

Anatomy and Forensic Medicine named after prof. V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Logvinov S.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice Rector for Study, Head of the Department of Histology, Fetology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Nadeev A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Petrek Martin, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Pathological Physiology, Palacký University of Olomouc (Czech Republic, Olomouc)

Savchenko S.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Sazonova E.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Vice-Rector for Research, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Shevela A.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk)

3.4. PHARMACEUTICAL SCIENCES

Belousov M.V., MD, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University (Tomsk)

Zharikov A.Yu., Dr. Sci. (Biol.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology named after professor V.M. Bryukhanov, Vice-Rector for Research and Innovation, Altai State Medical University (Barnaul)

Karakulova E.V., Dr. Sci. (Pharm.), Prof. of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Siberian State Medical University (Tomsk)

Lavrenteva L.I., Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Dean of the Faculty of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl)

Madonov P.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Fominykh S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University (Omsk)

Shertaeva K.D., Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Head of the Department of Organization and Management of Pharmaceutical Affairs, South Kazakhstan Medical Academy (Kazakhstan, Shymkent)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Воропаева Е.Н., Серезина О.Б., Войтко М.С., Бабаева Т.Н., Максимов В.Н., Поспелова Т.И.**
Ген *MIR142* при лимфомах: комплексный анализ cBioPortal for Cancer Genomics database
и собственных данных 7
- Демидова Ю.С., Пикалов И.В., Яковлева Г.Е., Степанова Е.Г., Куликова Д.С., Стахнёва А.В.,
Вохминцева Л.В., Паламарчук М.В., Дорн О.Ю., Цикаленко Е.А.** Оценка концентрации
холеглицина и общих желчных кислот для диагностики внутрипеченочного холестаза беременных 34
- Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., Кондакова Н.А., Селятицкая В.Г.** Особенности суточной динамики
гликемии у пациентов мужского пола с различными биоритмологическими профилями 44
- Филинюк О.В., Янова Г.В., Аллилуев А.С., Кабанец Н.Н., Логинова Ю.А., Шнайдер Е.Е.**
Динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Томской области и пути повышения
эффективности противотуберкулезных мероприятий 58
- Круглов Д.С., Богданов А.В., Величко В.В.** Фармакогностическое исследование подземных и надземных
органов *Echium vulgare* (L.). 71
- Горлов А.А., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Агеева Е.С.** Роль эндотоксинемии в повреждении суставов
при ревматоидном артрите 82
- Федченко С.Н., Бибик Е.Ю.** Морфометрическая характеристика ультраструктуры эндокриноцитов
слизистой оболочки желудка крыс при хронической интоксикации толуолом 95
- Нежкина Н.Н., Чистякова Ю.В., Кулигин О.В., Шниткова Е.В., Казакова В.Д.** Оценка физического
развития и функциональных показателей у студентов-первокурсников 2025/26 учебного года в возрасте
16–17 лет в сравнении с данными 11-летней давности 113

ОБЗОРЫ

- Одинцова Н.Ф., Николаева А.В.** Современные подходы к терапевтическому ведению пациентов
после бариатрических операций (обзор литературы) 123
- Изможерова Н.В., Попов А.А., Кадников Л.И., Алимбеков М.В., Мальцева Д.А.**
Депрескрайбинг антигипертензивной терапии у лиц со старческой астенией 141

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- Коваренко М.А., Рухаткина Л.А., Самойлова Ю.Г.** Метаболическая гетерогенность синдрома
поликистозных яичников: от патофизиологии к фенотипической стратификации 157

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

- Voropaeva E.N., Seregina O.B., Voytko M.S., Babaeva T.N., Maksimov V.N., Pospelova T.I.** The *MIR142* gene in lymphomas: a comprehensive analysis of data from cBioPortal for Cancer Genomics and our own findings 7
- Demidova Yu.S., Pikalov I.V., Yakovleva G.E., Stepanova E.G., Kulikova D.S., Stakhneva A.V., Vokhmintseva L.V., Palamarchuk M.V., Dorn O.Yu., Tsikalenko E.A.** Assessment of cholyglycine and total bile acids concentration for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy 34
- Pinkhasov B.B., Sorokin M.Yu., Kondakova N.A., Selyatitskaya V.G.** Features of diurnal glycemic dynamics in male patients with different chronotypes 44
- Filinyuk O.V., Yanova G.V., Alliluyev A.S., Kabanets N.N., Loginova Yu.A., Schnaider E.E.** Dynamics of epidemiological indicators of tuberculosis in the Tomsk region and ways to improve the effectiveness of anti-tuberculosis measures 58
- Kruglov D.S., Bogdanov A.V., Velichko V.V.** Pharmacognostic study of underground and aboveground organs of *Echium vulgare* (L.). 71
- Gorlov A.A., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Ageeva E.S.** The role of endotoxemia in joint damage in rheumatoid arthritis. 82
- Fedchenko S.N., Bibik E.Yu.** Morphometric characteristics of the ultrastructure of endocrine cells in the rat gastric mucosa during chronic toluene intoxication. 95
- Nezhkina N.N., Chistyakova Yu.V., Kuligin O.V., Shnitkova E.V., Kazakova V.D.** Assessment of physical development and functional parameters in first-year students of the 2025/26 academic year aged 16–17 in comparison with data from 11 years ago 113

REVIEWS

- Odintsova N.F., Nikolaeva A.V.** Modern approaches to the management of patients after bariatric surgery (literature review) 123
- Izmozherova N.V., Popov A.A., Kadnikov L.I., Alimbekov M.V., Maltseva D.A.** Deprescribing antihypertensive medication in older people with frailty. 141

POINT OF VIEW

- Kovarenko M.A., Ruyatkina L.A., Samoylova Yu.G.** Metabolic heterogeneity of polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to phenotypic stratification 157

Ген *MIR142* при лимфомах: комплексный анализ cBioPortal for Cancer Genomics database и собственных данных

Е.Н. Воропаева^{1,2}, О.Б. Серегина¹, М.С. Войтко¹, Т.Н. Бабаева¹, В.Н. Максимов^{1,2}, Т.И. Поспелова¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

² НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. МикроРНК miR-142 на многих уровнях вовлечена в пути патогенеза диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ): зрелые цепи являются онкосупрессорными и нацелены на ряд важнейших для лимфоогенеза проонкогенов.

Цель. Выполнить сравнительный анализ частоты и спектра aberrаций (мутаций, статуса метилирования и нарушения копийности) в гене *MIR142* в опухолевой ткани пациентов с системной ДВККЛ и первичной лимфомой центральной нервной системы (ПЛЦНС), а также провести анализ их клинического значения.

Материалы и методы. Исследованы биоптаты 137 пациентов с системной ДВККЛ, 35 больных ПЛЦНС и 11 пациентов с реактивной лимфаденопатией (контроль). Анализировались мутации и метилирование гена *MIR142*. Для проверки изменения копийности локуса расположения гена *MIR142* проанализированы результаты профилирования с применением микрочипов Affymetrix SNP 6.0 опухолевого материала 364 больных системной ДВККЛ и 43 – ПЛЦНС, представленные в базе данных cBioPortal for Cancer Genomics.

Результаты. Показаны большая частота выявления мутаций в *MIR142* ($p = 0,010$) и отличный спектр их расположения при ПЛЦНС в сравнении с системной ДВККЛ. При ПЛЦНС подгруппа пациентов с мутациями в *MIR142* характеризовалась достоверно более высоким пролиферативным потенциалом опухолевого субстрата ($p = 0,021$). При системной ДВККЛ мутационный статус *MIR142* ассоциирован с более ранним дебютом заболевания ($p = 0,025$), а также большей частотой вовлечения в опухолевый процесс нелимфатических органов ($p = 0,046$). Сравнительный анализ показал наибольшую гетерогенность представленности метилированного аллеля гена *MIR142* в опухолевой лимфоидной ткани пациентов с системной ДВККЛ. В 43,6 % случаев системной ДВККЛ и 30,0 % ПЛЦНС имело место полное деметилирование анализируемого гена, что не встречалось в группе контрольных образцов ($p = 0,007$ и $p = 0,040$ соответственно). Отмечен больший уровень метилирования анализируемого гена у пациентов старше 60 лет как при ПЛЦНС ($p = 0,042$), так и при системной ДВККЛ ($p = 0,077$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что основным механизмом нарушения копийности *MIR142* являются микроделеционные/микродупликационные события, более частые при ПЛЦНС. Благоприятное значение для общей выживаемости при изученных лимфомах имело снижение копийности гена. Так, показатели 5-летней общей выживаемости больных ПЛЦНС составили 71,4 % в подгруппе с делециями, 56,3 % в подгруппе с дупликациями и 25 % при отсутствии изменений.

Заключение. В нашем исследовании впервые выполнен сравнительный анализ частоты и спектра aberrаций (мутаций, статуса метилирования и нарушения копийности) в гене *MIR142* в опухолевой ткани пациентов с системной ДВККЛ и ПЛЦНС, а также анализ их ассоциации с особенностями клинического течения данных заболеваний. В целом полученные данные в отношении отдаленных результатов терапии как системной ДВККЛ, так и ПЛЦНС косвенно согласуются с результатами более ранних работ, в которых показана ассоциация высокой экспрессии miR-142 с ухудшением показателей выживаемости пациентов с лимфомами.

Ключевые слова: *MIR142*, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС), регуляция микроРНК, экспрессия генов, мутационный профиль, секвенирование.

Образец цитирования: Воропаева Е.Н., Серегина О.Б., Войтко М.С., Бабаева Т.Н., Максимов В.Н., Поспелова Т.И. Ген *MIR142* при лимфомах: комплексный анализ cBioPortal for Cancer Genomics database и собственных данных // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(3):7-33. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-7-33

Поступила в редакцию 27.05.2026
Прошла рецензирование 29.06.2026
Принята к публикации 10.08.2026

Автор, ответственный за переписку
Воропаева Елена Николаевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: vena.81@mail.ru

Received 27.05.2026
Revised 29.06.2026
Accepted 10.08.2026

Corresponding author
Elena N. Voropaeva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: vena.81@mail.ru

The *MIR142* gene in lymphomas: a comprehensive analysis of data from cBioPortal for Cancer Genomics and our own findings

E.N. Voropaeva^{1,2}, O.B. Seregina¹, M.S. Voytko¹, T.N. Babaeva¹, V.N. Maksimov^{1,2}, T.I. Pospelova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. MicroRNA miR-142 is involved at multiple levels in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): mature chains are oncosuppressive and target a number of pro-oncogenes that are essential for lymphomagenesis.

Aim. To perform a comparative analysis of the frequency and spectrum of aberrations (mutations, methylation status, and copy number alterations) in the *MIR142* gene in the tumor tissue of patients with systemic DLBCL and primary central nervous system lymphoma (PCNSL), and to analyze their clinical significance.

Materials and methods. Biopsies from 137 patients with systemic DLBCL, 35 patients with PCNSL, and 11 patients with reactive lymphadenopathy (controls) were examined. Mutations and methylation of the *MIR142* gene were analyzed. To verify changes in the copy number of the *MIR142* gene locus, the results of profiling, using Affymetrix SNP 6.0 microarrays, of tumor samples from 364 patients with systemic DLBCL and 43 patients with PCNSL, presented in the cBioPortal for Cancer Genomics database, were analyzed.

Results. A higher frequency of mutations in the *MIR142* gene ($p = 0,010$) and a different spectrum of their location in PCNSL compared to systemic DLBCL were demonstrated. In PCNSL, the subgroup of patients with *MIR142* mutations was characterized by a significantly higher proliferative potential of the tumor substrate ($p = 0,021$). In systemic DLBCL, the *MIR142* mutation status was associated with an earlier disease onset ($p = 0,025$), as well as a higher frequency of non-lymphatic organ tumor involvement ($p = 0,046$). Comparative analysis revealed the greatest heterogeneity in the representation of the methylated allele of the *MIR142* gene in the tumor lymphoid tissue of patients with systemic DLBCL. Complete demethylation of the analyzed gene was found in 43,6% of systemic DLBCL and 30,0% of PCNSL patients, which was not observed in the control group ($p = 0,007$ and $p = 0,040$, respectively). A higher methylation level of the analyzed gene was noted in patients over 60 years of age in both PCNSL ($p = 0,042$) and systemic DLBCL ($p = 0,077$). The results obtained indicate that the main mechanism of alterations in *MIR142* copy number is the occurrence of microdeletion/microduplication events, which are more frequent in PCNSL. A decrease in the gene copy number had a favorable effect on overall survival in the patients with lymphomas studied. Thus, the 5-year overall survival rates of patients with PCNSL were 71,4% in the group with deletions, 56,3% – in the group with duplications, and 25% – in the absence of changes.

Conclusion. Our study is the first to compare the frequency and spectrum of aberrations (mutations, methylation status, and copy number alterations) in the *MIR142* gene in tumor tissue from patients with systemic DLBCL and PCNSL, as well as to analyze their association with the clinical course of these diseases. In general, the obtained data on long-term treatment outcomes for both systemic DLBCL and PCNSL are indirectly consistent with the results of previous studies showing an association between high miR-142 expression and decreased survival in lymphoma patients.

Keywords: *MIR142*, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), primary central nervous system lymphoma (PCNSL), microRNA regulation, gene expression, mutational profile, sequencing.

Citation example: Voropaeva E.N., Seregina O.B., Voytko M.S., Babaeva T.N., Maksimov V.N., Pospelova T.I. The *MIR142* gene in lymphomas: a comprehensive analysis of data from cBioPortal for Cancer Genomics and our own findings. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(3):7-33. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-7-33

ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК – важнейшее звено регуляции экспрессии генов. Механизм их работы основан на комплементарном связывании с целевыми матричными РНК, что препятствует синтезу кодируемого ими белка. До недавнего времени было мало что известно об изменениях в кодирующих микроРНК участках генома при злокачественных новообразованиях [1–3].

INTRODUCTION

MicroRNAs are a key component in the regulation of gene expression. Their action is based on complementary binding to target messenger RNAs, which inhibits the synthesis of the protein they encode. Until recently, little was known about changes in the microRNA-encoding regions of the genome in malignant neoplasms [1–3].

In 2020, as part of The Cancer Genome Atlas (TCGA) project, high-throughput sequencing was

В 2020 г. в рамках проекта «Атлас генома рака» (The Cancer Genome Atlas – TCGA) методами высокопроизводительного секвенирования выполнен анализ последовательности около 2 тыс. генов микроРНК при 33 типах злокачественных новообразований. В исследование вошло более 10 тыс. парных образцов опухолевой и здоровой ткани пациентов, в том числе биоматериал 37 больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ). По результатам работы ДВККЛ оказалась на втором месте по частоте соматических мутаций в генах микроРНК, сразу после меланомы, при этом около трети всех мутаций при данном варианте лимфомы приходилось на один единственный ген *MIR142*, кодирующей miR-142 [4].

Уникальность микроРНК miR-142 состоит также в том, что обычно регуляторные взаимодействия микроРНК являются сложным разветвленными сетями. По этой причине нарушение работы одной микроРНК не имеет фенотипических последствий, ее функция дублируется другими участниками сети [5, 6]. Однако нокаут единственного гена *MIR142* приводит к полному отсутствию формирования плюрипотентных стволовых гемопоэтических клеток в период эмбриогенеза; во взрослом же организме – к развитию тяжелой тромбоцитопении, анемии, функциональных и количественных дефектов иммунных клеток. Более того, показано, что единственной мутации в гене *MIR142* достаточно для развития лимфопролиферативного заболевания, тогда как для развития острого миелоидного лейкоза требуется синергичное взаимодействие с другими драйверами опухолевого процесса, например, мутациями *IDH2* [7].

Опубликованный ранее обзор литературы показал, что данная микроРНК на многих уровнях вовлечена в пути патогенеза ДВККЛ: зрелые цепи miR-142 являются онкосупрессорными и нацелены на ряд важнейших для лимфогенеза проонкогенов, участников сигнальных путей выживания и пролиферации В-лимфоцитов, ингибиторы апоптоза, ферменты метаболического перепрограммирования, молекулы, способствующие созданию иммуносупрессивной микросреды и др. [7].

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЦНС) – это редкий вариант экстранодальных неходжкинских лимфом, который изолированно возникает в головном мозге, лептоменингеальных оболочках, спинном мозге или глазах без признаков системного заболевания [8, 9]. Гистологический тип ДВККЛ является

used to analyze the sequences of approximately 2000 microRNA genes in 33 types of malignancies. The study included over 10 000 pairs of tumor and healthy tissue samples from patients, involving samples from 37 patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). The study revealed that DLBCL had the second-highest frequency of somatic mutations in microRNA genes, just behind melanoma. Interestingly, approximately one-third of all mutations in this lymphoma variant were in a single gene, *MIR142*, encoding miR-142 [4].

The uniqueness of miR-142 also lies in the fact that usually the regulatory interactions of microRNAs are complex, branched networks. For this reason, alteration of the function of a single microRNA does not have phenotypic consequences; its function is duplicated by other network participants [5, 6]. However, knockout of a single *MIR142* gene leads to a complete breakdown of the production of pluripotent hematopoietic stem cells during embryogenesis; in an adult organism, it leads to the development of severe thrombocytopenia, anemia, and functional and quantitative defects of immune cells. Moreover, it has been shown that a single mutation in the *MIR142* gene is sufficient for the development of lymphoproliferative disease, whereas acute myeloid leukemia requires synergistic interaction with other tumor drivers, for example, *IDH2* mutations [7].

A previously published literature review showed that this microRNA is involved at many levels in the pathogenesis of DLBCL: mature chains of miR-142 are oncosuppressive and target a number of proto-oncogenes that are essential for lymphomagenesis, participants in signaling pathways for the survival and proliferation of B-lymphocytes, inhibitors of apoptosis, metabolic reprogramming enzymes, molecules that contribute to the formation of an immunosuppressive microenvironment, etc. [7].

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare variant of extranodal non-Hodgkin lymphomas that occurs isolated in the brain, leptomeninges, spinal cord, or eyes without evidence of systemic disease [8, 9]. The histologic type of DLBCL is the most common (approximately 95%) in PCNSL. Although the tumor is morphologically indistinguishable from systemic disease, DLBCL with primary CNS involvement is characterized by high aggressiveness, rapid progression, extremely poor prognosis, and differs from systemic DLBCL at molecular and genetic levels, as well as at the proteomic level [8, 10–13]. PCNSL exhibits a distinct microRNA pattern compared to systemic DLBCL, suggesting the involvement of different molecular mechanisms in the pathogenesis of these two lymphomas.

наиболее распространенным (около 95 %) при ПЛЦНС. Несмотря на то, что морфологически опухоль не отличима от системного заболевания, ДВККЛ с первичной локализацией в ЦНС характеризуется высокой агрессивностью, быстрым прогрессированием, крайне плохим прогнозом и отличается от системной ДВККЛ молекулярно-генетически, включая протеомный уровень [8, 10–13]. ПЛЦНС демонстрирует особый паттерн микроРНК по сравнению с системной ДВККЛ, что свидетельствует об участии различных молекулярных механизмов в патогенезе этих двух типов лимфом. В то же время профиль экспрессии микроРНК при ДВККЛ, наряду с мутационным профилем, может служить предиктором риска рецидива системной опухоли в ЦНС [11, 12, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ частоты и спектра aberrаций (мутаций, статуса метилирования и нарушения копийности) в гене *MIR142* в опухолевой ткани пациентов с системной ДВККЛ и ПЛЦНС, а также провести анализ их клинического значения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биоматериал для исследования. В собственную группу исследования вошли 137 пациентов с системной ДВККЛ и 35 больных ПЛЦНС с морфологически подтвержденным вариантом ДВККЛ. Группу контроля составили 11 пациентов с реактивной поликлональной В-клеточной пролиферацией в лимфоузлах.

С блоков с диагностическим биоматериалом – фиксированных формалином и парафинизированных биоптатов – брали 3–4 среза толщиной 10–12 мкм и выделяли геномную ДНК. Оценка концентрации и чистоты выделенных нуклеиновых кислот проводилась путем определения отношения спектрофотометрического поглощения образца при длине волны 260 и 280 нм (A260/A280) на аппарате Epoch (BioTek).

Анализ мутаций в гене *MIR142*. Секвенирование гена *MIR142* в образцах опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ и биоинформационный анализ выявленных мутаций проводили описанным ранее методом [15]. Исследовалась вся последовательность первичного транскрипта miR-142 вместе с фланкирующими областями длиной около 25 пар нуклеотидов (п.н.).

Анализ метилирования гена *MIR142*. По 250 нг каждого образца ДНК подвергали бисульфитной конверсии с применением наборов EZ DNA

phoma types. At the same time, the microRNA expression profile in DLBCL, along with the mutational profile, can serve as a predictor of the risk of systemic CNS tumor recurrence [11, 12, 14].

AIM OF THE RESEARCH

To perform a comparative analysis of the frequency and spectrum of aberrations (mutations, methylation status and copy number alterations) in the *MIR142* gene in the tumor tissue of patients with systemic DLBCL and PCNSL and to analyze their clinical significance.

MATERIALS AND METHODS

Samples for research. The main (study) group included 137 patients with systemic DLBCL and 35 patients with PCNSL with a morphologically confirmed variant of DLBCL. The control group consisted of 11 patients with reactive polyclonal B-cell proliferation in the lymph nodes.

Three to four 10- to 12-µm-thick sections were taken from formalin-fixed, paraffin-embedded blocks of tissue samples, and genomic DNA was isolated. The concentration and purity of the isolated nucleic acids were assessed by determining the spectrophotometric absorbance ratio of the sample at a wavelength of 260 and 280 nm (A260/A280) using an Epoch spectrophotometer (BioTek).

Mutation analysis of the *MIR142* gene. Sequencing of the *MIR142* gene in tumor tissue samples from patients with DLBCL and *in silico* analysis of the identified mutations were performed using the method described previously [15]. The entire sequence of the primary miR-142 transcript was analyzed, along with flanking regions of approximately 25 base pairs (bp).

Methylation analysis of the *MIR142* gene. A 250 ng of each DNA sample was subjected to bisulfite conversion using an EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research, USA), according to the manufacturer's protocol. A Human Methylated and Unmethylated DNA Control Kit (Zymo Research, USA) served as a negative and positive control, as well as a control for complete conversion.

The methylation status of the *MIR142* gene was determined by methylation-specific polymerase chain reaction (PCR) using a TherCyc DNA amplifier (DNA-Technology, Russia) in two test tubes: one with primers for the methylated allele and one with primers for the unmethylated allele [16]. Electrophoretic analysis of the PCR results was performed in a 5% polyacrylamide gel, onto which 8 µl of each sample were applied; a 100 bp molecular weight marker was used. After electrophoresis, the gel was incu-

Methylation Kit (Zymo Research, США), согласно протоколу производителя. В качестве отрицательного и положительного контроля и контроля полноты конверсии применяли набор контрольных ДНК Human Methylated and Unmethylated DNA Control Kit (Zymo Research, США).

Определение статуса метилирования гена *MIR142* проводили методом метилспецифичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК-амплификаторе «Терцик» (ДНК-Технология, Россия) в двух пробирках: с праймерами, комплементарными к метилированному и неметилированному аллелю [16]. Электрофоретический анализ результатов ПЦР выполняли в 5% полиакриламидном геле, на который наносили по 8 мкл каждого образца, использовался маркер молекулярной массы 100 п.н. После электрофореза гель выдерживали в буфере, содержащем интеркалирующий краситель – бромид этидия в концентрации 0,5 мкг/мл. Далее выполнялась цифровая съемка свежеокрашенного геля.

Методом оценки соотношения в биоматериале метилированного и неметилированного аллеля служила аналитическая цифровая денситометрия гелей с помощью программного обеспечения ImageJ (рис. 1) [17]. Суть метода заключается в реализации алгоритма для устранения перенасыщенности пикселей, вычитания фона и

батов в буфере, содержащем интеркалирующий краситель, ethidium bromide, at a concentration of 0,5 µg/ml. Digital imaging of the freshly stained gel was then performed.

The method for assessing the ratio of methylated and unmethylated alleles in the samples was analytical digital densitometry of gels using ImageJ software (Fig. 1) [17]. The essence of the method lies in the implementation of an algorithm for eliminating pixel overabundance, background subtraction, and subsequent semi-automated quantitative determination of nucleic acids in the gel. Since the amount of bound ethidium bromide is proportional to the amount and length of DNA, the nucleic acid content in a certain area of the gel is proportional to the pixel intensity in the corresponding area of the image [18]. Unlike other methods, such as spectrophotometry and colorimetric analysis, digital densitometry of gels allows for both qualitative and quantitative assessment of the DNA isolated [19].

Analysis of copy number alterations in the *MIR142* gene. To check for changes in the copy number of the chromosome region, the location of the *MIR142* gene, the results of profiling tumor samples from lymphoma patients, presented in the cBioPortal for Cancer Genomics database, using Affymetrix SNP 6.0 microarrays, were analyzed.

The copy number of the *MIR142* gene region (chr17:56,408,593-56,408,679 in the GRCh37/hg19

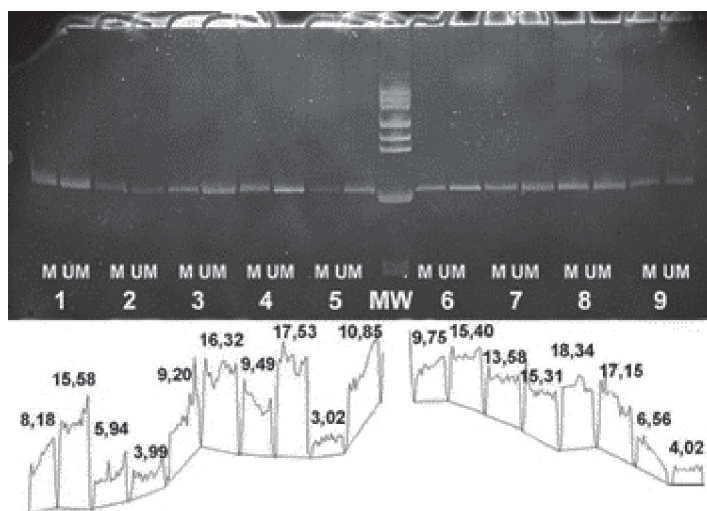


Рис. 1. Результаты метилспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения статуса метилирования гена *MIR142* (вверху) и цифровой денситометрии геля с результатами метилспецифической ПЦР гена *MIR142* (внизу) (М – ПЦР с праймерами, специфичными к метилированному аллелю; UM – ПЦР с праймерами, специфичными к неметилированному аллелю; 1–9 – контрольные образцы; MW – маркер молекулярной массы 100 п.н.)

Fig. 1. Results of methylation-specific polymerase chain reaction (PCR) for determining the *MIR142* methylation status (at the top) and digital densitometry of the gel with the results of *MIR142* methylation-specific PCR (at the bottom) (M – PCR with primers for the methylated allele; UM – PCR with primers for the unmethylated allele; 1–9 – control samples; MW – marker of molecular weight of 100 base pairs)

последующего полуавтоматического количественного определения нуклеиновых кислот в геле. Поскольку количество связанного бромистого этидия пропорционально количеству и длине ДНК, содержание нуклеиновой кислоты в определенной области геля соответствует интенсивности пикселя в соответствующей области изображения [18]. В отличие от других методов, таких как спектрофотометрия и колориметрический анализ, цифровая денситометрия гелей позволяет получить как качественную, так и количественную оценку препарата ДНК [19].

Анализ нарушения копийности гена *MIR142*. Для проверки изменения копийности участка хромосомы – места расположения гена *MIR142* – проанализированы содержащиеся в базе данных cBioPortal for Cancer Genomics результаты профилирования с применением микрочипов Affymetrix SNP 6.0 опухолевого материала больных лимфомами. Оценка копийности региона расположения гена *MIR142* (chr17:56,408,593-56,408,679 в сборке GRCh37/hg19) выполнена в 364 образцах системной ДВККЛ и 43 образцах ПЛЦНС [20].

Анализ мутации p.L265P в гене *MYD88*. В подгруппе ПЛЦНС проводился скрининг рекуррентной мутации p.L265P в гене *MYD88* методом ПЦР-ПДРФ (ПЦР и анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) с использованием эндонуклеазы рестрикции *HinfI* с последующим подтверждением методом прямого секвенирования по Сэнгеру (рис. 2).

Статистическая обработка. Анализ сочетанности изучаемых молекулярно-генетических нарушений проводился путем вычисления Log2 соотношения шансов (Log2 Odds Ratio) и точного критерия Фишера (p -value). Поправка на множе-

assembly) was assessed in 364 systemic DLBCL and 43 PCNSL samples [20].

Analysis of the p.L265P mutation in the *MYD88* gene. In the PCNS group, screening for the recurrent mutation p.L265P in the *MYD88* gene was performed by PCR-RFLP (PCR and restriction fragment length polymorphism analysis) using the restriction endonuclease *HinfI*, followed by confirmation by direct Sanger sequencing (Fig. 2).

Statistical processing. The co-occurrence of the studied molecular and genetic abnormalities was analyzed using the Log2 Odds Ratio and Fisher's exact test (p -value). False Discovery Rate (FDR) control was performed using the Benjamini-Hochberg procedure (q -value). Using the OncoPrinter online service, a picture of the combined detection and mutual exclusion of mutations and methylation of the analyzed microRNA gene was obtained.

The distribution of variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. The median, 25th, and 75th percentiles (Q25; Q75) were used. Calculations were performed using the Mann-Whitney test. ROC analysis, based on the area under the curve, assessed the quality of the proposed classification models; for each model, a search was performed for threshold values with comparable sensitivity and specificity values. The Spearman rank correlation coefficient was calculated. Differences were considered significant at $p < 0,05$. SPSS version 16.0 (SPSS Inc., USA) was used for statistical analysis.

RESULTS

Mutations in the *MIR142* gene in the tumor tissue of systemic DLBCL and PCNSL patients. The mutation status of *MIR142* was successfully analyzed in tumor tissue samples from 125 patients with systemic DLBCL and 35 patients with PCNSL (Fig. 3).

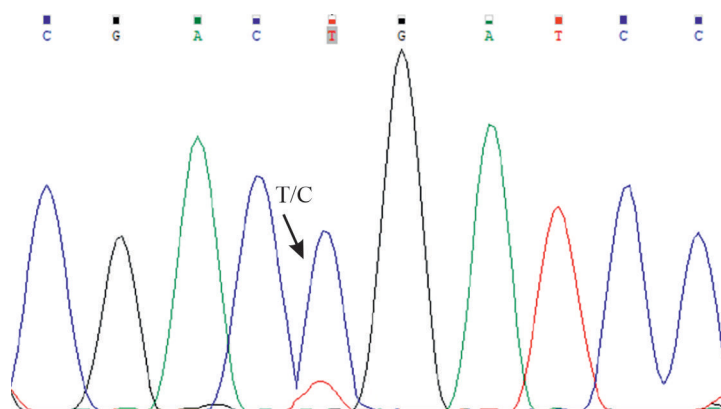


Рис. 2. Хроматограмма секвенса с прямого праймера образца с мутацией p.L265P в гене *MYD88*
Fig. 2. The chromatogram of the sequence from the forward primer of the sample with the p.L265P mutation in the *MYD88* gene

ственность сравнений (False Discovery Rate – FDR) проводилась с помощью процедуры Бенджамини – Хохберга (q -value). С помощью онлайн-сервиса OncoPrinter получена картина совместного выявления и взаимного исключения мутаций и метилирования анализируемого гена микроРНК.

Нормальность распределения параметров проверяли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Использовались значения медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Q_{25} ; Q_{75}). Расчеты проводились с применением теста Манна – Уитни. В ходе ROC-анализа по площади под кривой оценивалось качество предлагаемых классификационных моделей, для каждой модели проведен поиск пороговых значений со сравнимыми значениями чувствительности и специфичности. Рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SPSS версии 16.0 (SPSS Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мутации в гене *MIR142* в опухолевой ткани системной ДВККЛ и ПЛЦНС. Мутационный статус *MIR142* успешно проанализирован в образцах опухолевой ткани 125 пациентов с системной ДВККЛ и 35 больных ПЛЦНС (рис. 3). Частота мутаций составила 21/125 (16,8 %) против 13/35 (37,1 %) при $p = 0,010$ соответственно. В случаях с мутациями в 28,6 % образцов ДВККЛ и 30,8 % – ПЛЦНС выявлены множественные мутации в анализируемом гене.

При системной ДВККЛ выявленные мутации были рассеяны по последовательности гена *MIR142*, тогда как при ПЛЦНС – обогащены в области, кодирующей зрелую цепь miR-142-5p, и в основании шпильки микроРНК-предшественника (рис. 4). Изменения в «ключевых» областях зрелых микроРНК в обеих подгруппах были одинаково редки: 11,5 % при системной ДВККЛ и 5,6 % при ПЛЦНС. При этом в 5/21 (23,8 %) случаев системной ДВККЛ и 3/13 (23,1 %) случаев ПЛЦНС выявлены мутации в первичном транскрипте микроРНК за пределами микроРНК-предшественника.

Предсказанная нами с помощью UNAFold Web Server (<https://www.unafold.org/>) нормальная структура шпильки pri-miR-142 содержала ключевые элементы, необходимые для обработки комплексом Drosha-DGCR8 (рис. 5). Как видно из табл. 1, в подавляющем большинстве случаев мутации в *MIR142*, выявленные в опухо-

ле, частота мутаций была 21/125 (16,8%) versus 13/35 (37,1%) at $p = 0,010$, respectively. Multiple mutations in the analyzed gene were detected in 28,6% of DLBCL and 30,8% of PCNSL samples with mutations.

In systemic DLBCL, the mutations were scattered throughout the *MIR142* gene sequence, whereas in PCNSL, they were accumulated in the region encoding the mature miR-142-5p chain and at the base of the microRNA precursor hairpin (Fig. 4). Changes in the “key” regions of mature microRNAs were equally rare in both groups: 11,5% in systemic DLBCL and 5,6% in PCNSL. Moreover, in 5/21 (23,8%) cases of systemic DLBCL and 3/13 (23,1%) cases of PCNSL, mutations were detected in the primary microRNA transcript outside the microRNA precursor.

The normal structure of pri-miR-142 hairpin predicted using the UNAFold Web Server (<https://www.unafold.org/>) contained key elements required for processing by the Drosha-DGCR8 complex (Fig. 5). As can be seen from Table 1, in the overwhelming majority of cases, mutations in *MIR142* identified in systemic DLBCL and PCNSL tumor tissue led to changes in stem length, the appearance of additional unstructured elements (such as nucleotide mismatches and bubbles on the stem), as well as to disruption of key functional motifs required for miRNA processing: in 13/13 versus 5/21 cases ($p = 0,057$), respectively.

Association of *MIR142* gene mutations with clinical features of lymphoma. In PCNSL, the group with mutations in the analyzed gene was characterized by a significantly higher level of ki-67 expression by tumor cells ($p = 0,021$) and a tendency toward higher erythrocyte sedimentation rate (ESR) values ($p = 0,077$). Multiple foci of CNS lesions were observed 1,6 times more often in cases of mutations in *MIR142*, although the differences with the group without mutations did not reach the significance level ($p = 0,332$), which may be due to the small number of the sample (Table 2).

Data were obtained on the earlier onset of systemic DLBCL in patients with mutations in *MIR142* ($p = 0,025$), as well as a higher frequency of non-lymphatic organ tumor involvement ($p = 0,046$) in this subgroup. Differences in the level of ki-67 expression between the groups with and without *MIR142* mutations did not reach significance ($p = 0,114$) (Table 2).

Associated analysis of mutations in the *MIR142* gene and p.L265P in the *MYD88* gene in PCNSL. The detection rate of p.L265P in the *MYD88* gene in PCNSL was 18/35 (51,4%). The data obtained indicate the independence of mutations in

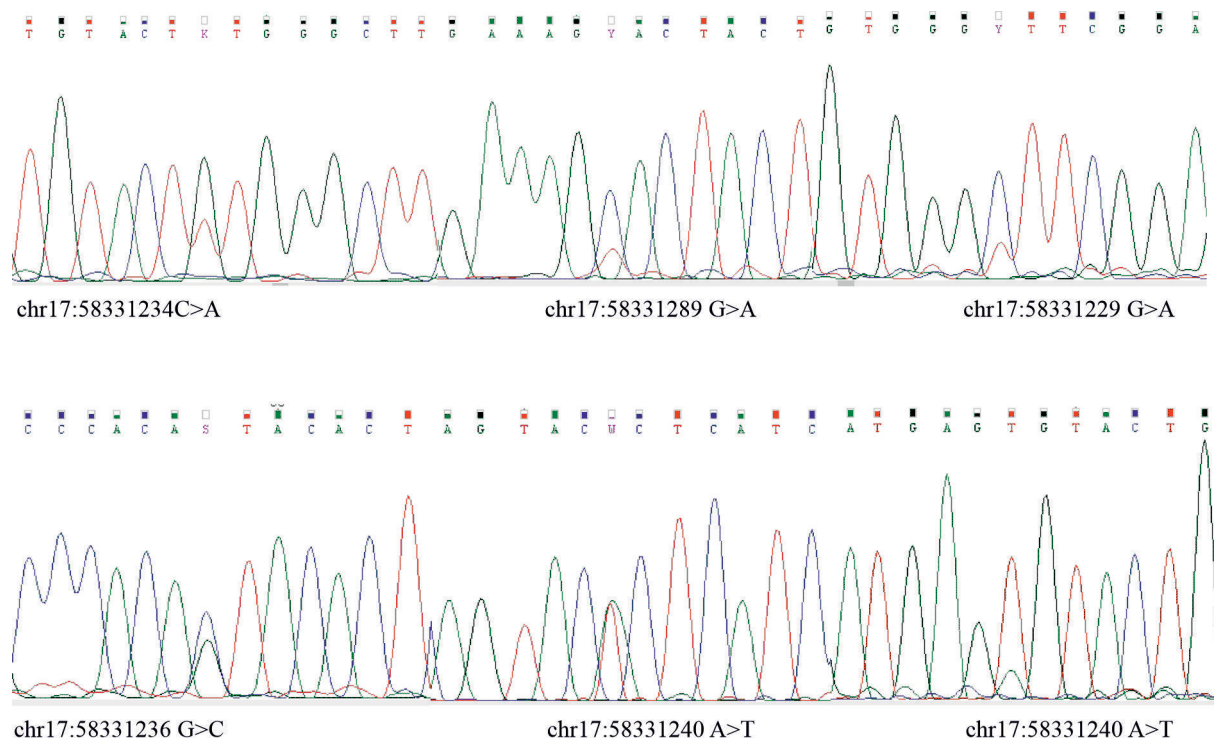


Рис. 3. Хроматограммы сиквенсов с обратного праймера образцов с мутацией в гене *MIR142*
Fig. 3. Chromatograms of sequences from the reverse primer of samples with the mutation in the *MIR142* gene

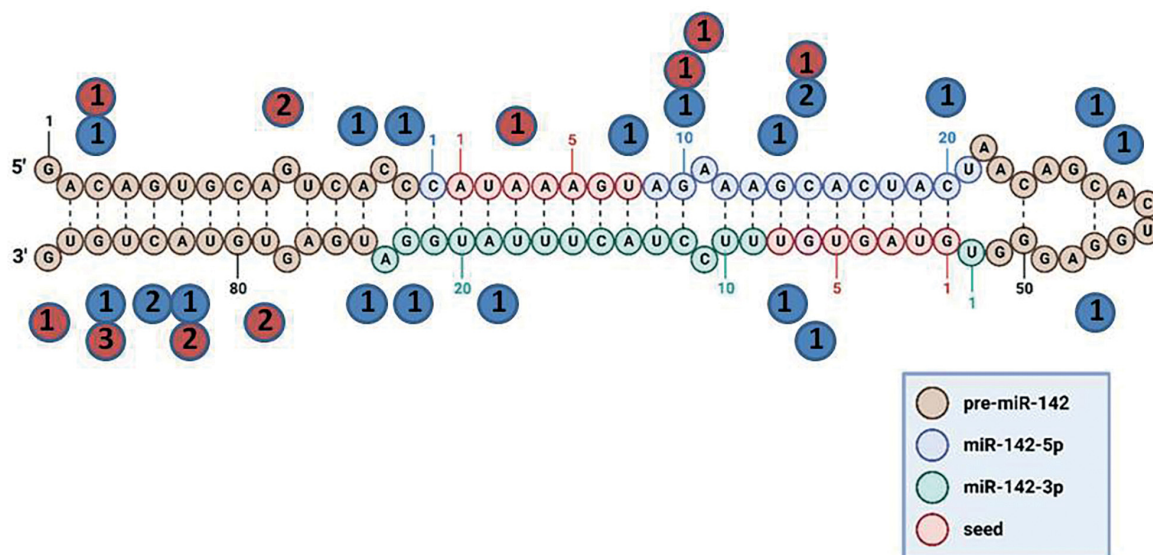


Рис. 4. Распределение мутаций по последовательности предшественника микроРНК miR-142 в исследованных образцах диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы (кружками красного цвета обозначено расположение мутаций в исследованных образцах пациентов с первичной лимфомой центральной нервной системы, кружками синего цвета – больных системной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой; цифра в кружках указывает на число случаев с мутациями)

Fig. 4. The distribution of mutations throughout the miR-142 precursor sequence in the studied samples of diffuse large B-cell lymphoma and primary central nervous system lymphoma (red circles indicate the location of mutations in the studied samples of patients with primary lymphoma of the central nervous system, blue circles indicate patients with systemic diffuse large B-cell cell lymphoma; the number in the circles is represented the number of cases with mutations)

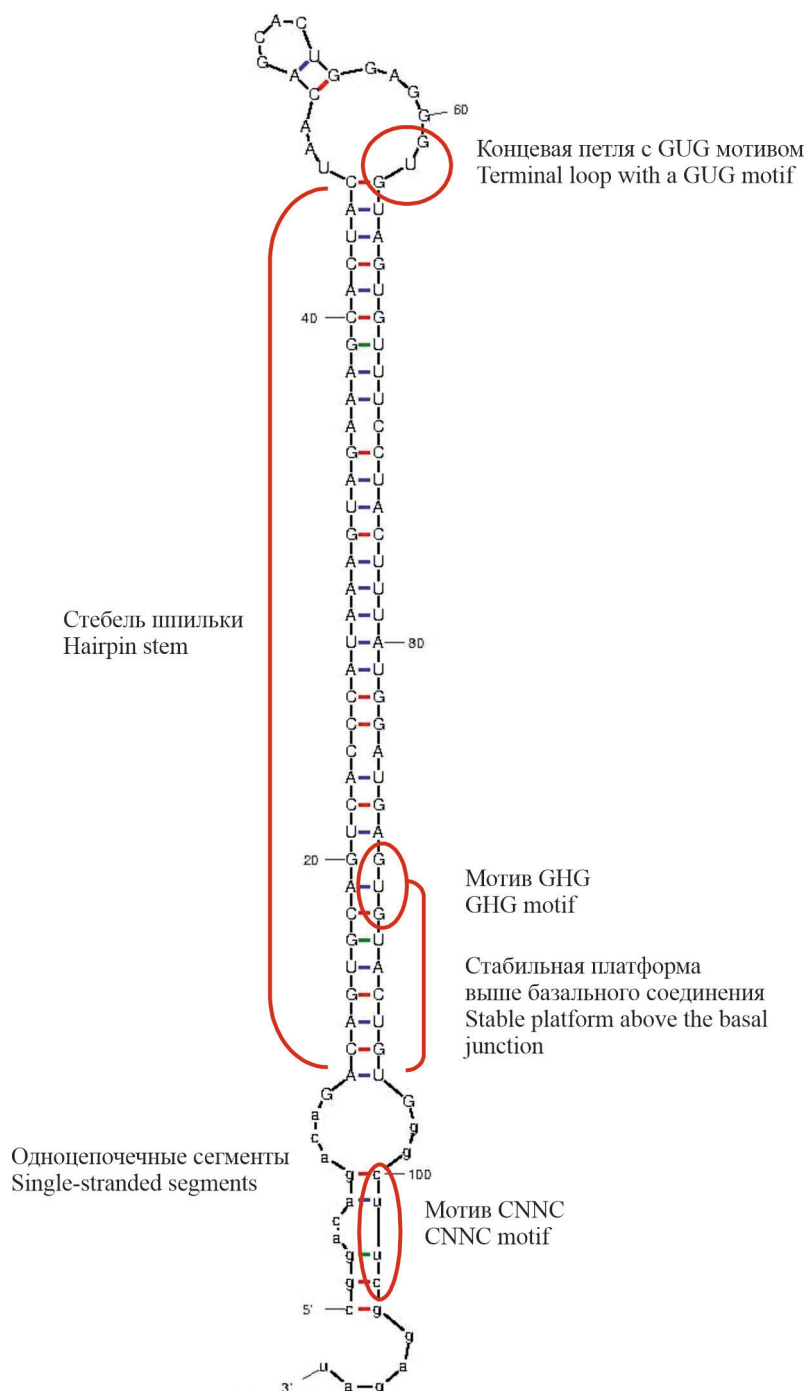


Рис. 5. Вторичная структура шпильки предшественника микроРНК с основными элементами, необходимыми для первичной обработки комплексом Drosha-DGCR8

Fig. 5. The secondary structure of the microRNA precursor hairpin with key elements required for primary processing by the Drosha-DGCR8 complex

левой ткани системной ДВККЛ и ПЛЦНС, приводили к изменению длины стебля, появлению дополнительных неструктурированных элементов (таких как несовпадения нуклеотидов и «пузыри» на стебле), а также нарушению основных функциональных мотивов, необходимых для

the *MIR142* gene and p.L265P in the *MYD88* gene in PCNSL ($p = 0.467$) (Fig. 6).

Methylation of the *MIR142* gene in the tumor tissue of patients with lymphomas and lymph nodes of patients with reactive polyclonal B-cell proliferation. For method-

Таблица 1. Ключевые изменения во вторичной структуре шпильки предшественника микроРНК в результате мутаций в гене *MIR142***Table 1.** Key changes in the secondary structure of the microRNA precursor hairpin due to the mutations in the *MIR142* gene

Образец с мутацией Sample with mutation	Ключевое структурное изменение Key structural change
ДВККЛ (DLBCL) 1 n.33U/A	Изменение в «ключевой» последовательности miR-142-5p Change in the “key” sequence miR-142-5p
ДВККЛ (DLBCL) 2 n.13C/U n.68G/A	Изменение в «ключевой» последовательности miR-142-3p Change in the “key” sequence miR-142-3p
ДВККЛ (DLBCL) 3 n.69U/C	Изменение в «ключевой» последовательности miR-142-3p Change in the “key” sequence miR-142-3p
ДВККЛ (DLBCL) 4 n.35G/A n.39G/A n.52C/U	Дополнительное несоответствие нуклеотидов Additional nucleotide mismatch
ДВККЛ (DLBCL) 5 n.45C/U	Укорочение длины стебля за счет изменения расположения, формы и размера концевой петли шпильки с утратой GUG мотива Shortening of stem length due to changes in the location, shape and size of the terminal loop of the hairpin with GUG motif loss
ДВККЛ (DLBCL) 6 n.40C/G	Дополнительное несоответствие нуклеотидов / Additional nucleotide mismatch
ДВККЛ (DLBCL) 7 n.40C/U	Дополнительное несоответствие нуклеотидов / Additional nucleotide mismatch
ДВККЛ (DLBCL) 8 n.83G/U	Разрушение 5'-сайта расщепления DROSHA / Degradation of the 5' DROSHA cleavage site
ДВККЛ (DLBCL) 9 n.80A/C	Дополнительное несоответствие нуклеотидов / Additional nucleotide mismatch
ДВККЛ (DLBCL) 10 n.95G/A	Укорочение длины стебля за счет изменения расположения базального соединения с изменением вторичной структуры в мотиве CNNC Shortening of stem length due to change in the location of the basal junction with a change in the secondary structure in CNNC motif
ДВККЛ (DLBCL) 11 n.57G/C	Нет данных / No data
ДВККЛ (DLBCL) 12 n.53A/G	Нет данных / No data
ДВККЛ (DLBCL) 13 n.93C/G	Разрушение стабильной платформы в основании шпильки Degradation of the stable platform at the hairpin base
ДВККЛ (DLBCL) 14 n.92A/U	Укорочение длины стебля за счет изменения расположения базального соединения, утрата мотива GHG на 3'-конце выше базального соединения Shortening of stem length due to change in the location of the basal junction, GHG motif loss at the 3' end above the basal junction
ДВККЛ (DLBCL) 15 n.93C/U	Разрушение стабильной платформы в базальном отделе стебля шпильки Degradation of a stable platform in the basal part of the hairpin stem
ДВККЛ (DLBCL) 16 n.85U/C	Дополнительное несоответствие нуклеотидов / Additional nucleotide mismatch
ДВККЛ (DLBCL) 17 n.23A/U n.25C/U	Разрушение 5'-сайта расщепления DROSHA Degradation of the 5' DROSHA cleavage site
ДВККЛ (DLBCL) 18 n.5C/U	Нет данных / No data
ДВККЛ (DLBCL) 19 n.100C/U	Увеличение длины стебля за счет изменения расположения базального соединения Increase in stem length due to change in the location of the basal junction
ДВККЛ (DLBCL) 20 n.109+4G/A	Нет данных / No data
ДВККЛ (DLBCL) 21 n.8A/C n.1-18C/U	Нет данных / No data
ПЛЦНС (PCNSL) 1 n.13C/U n.29A/G n.36A/G	Изменение в «ключевой» последовательности miR-142-5p Change in the “key” sequence of miR-142-5p
ПЛЦНС (PCNSL) 2 n.20G/C n.35G/A	Утрата мотива GHG на 3'-конце выше базального соединения GHG motif loss at the 3' end above the basal junction
ПЛЦНС (PCNSL) 3 n.95G/A n.97G/A	Укорочение стебля за счет изменения расположения базального соединения Shortening of the stem due to a change in the location of the basal junction
ПЛЦНС (PCNSL) 4 n.95G/U n.113C/G	Укорочение стебля шпильки, изменение места базального соединения и вторичной структуры в области мотива CNNC Shortening of the hairpin stem, change in the basal junction site and secondary structure in the CNNC motif region

Окончание табл. 1 / End of Table 1

Образец с мутацией Sample with mutation	Ключевое структурное изменение Key structural change
ПЛЦНС (PCNSL) 5 n.40C/U	Дополнительное несоответствие нуклеотидов Additional nucleotide mismatch
ПЛЦНС (PCNSL) 6 n.20G/C	Утрата мотива GHG на 3'-конце выше базального соединения GHG motif loss at the 3' end above the basal junction
ПЛЦНС (PCNSL) 7 n.100C/U	Удлинение стебля шпильки, укорочение одноцепочечных сегментов ниже базального соединения с утратой мотива CNNC Elongation of the hairpin stem, shortening of single-stranded segments below the basal junction with CNNC motif loss
ПЛЦНС (PCNSL) 8 n.93C/G	Разрушение стабильной платформы в основании шпильки Degradation of the stable platform at the hairpin base
ПЛЦНС (PCNSL) 9 n.93C/G	Разрушение стабильной платформы в основании шпильки Degradation of the stable platform at the hairpin base
ПЛЦНС (PCNSL) 10 n.89U/A	Изменение вторичной структуры в области мотива GHG на 3'-конце выше базального соединения Change in the secondary structure in the GHG motif region at the 3' end above the basal junction
ПЛЦНС (PCNSL) 11 n.89U/A	Изменение вторичной структуры в области мотива GHG на 3'-конце выше базального соединения Change in the secondary structure in the GHG motif region at the 3' end above the basal junction
ПЛЦНС (PCNSL) 12 n.95G/U	Укорочение стебля за счет изменения расположения базального соединения и вторичной структуры в области мотива CNNC Shortening of the stem due to changes in the location of the basal junction and secondary structure in the CNNC motif region
ПЛЦНС (PCNSL) 13 n.101U/G	Укорочение одноцепочечных сегментов ниже базального соединения и изменение вторичной структуры в области мотива CNNC Shortening of single-stranded segments below the basal junction and a change in the secondary structure in the CNNC motif region

П р и м е ч а н и е . ДВБКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы.

A b b r e v i a t i o n s : DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNS – primary central nervous system lymphoma.

процессинга микроРНК: в 13/13 против 5/21 случаев ($p = 0,057$) соответственно.

Ассоциация мутаций гена *MIR142* с особенностями клинического течения лимфомы. При ПЛЦНС подгруппа с мутациями в анализируемом гене характеризовалась достоверно более высоким уровнем экспрессии опухолевыми клетками ki-67 ($p = 0,021$) и тенденцией к более высоким показателям скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ($p = 0,077$). Множественные очаги поражения ЦНС отмечались в 1,6 раза чаще в случае выявления мутантного статуса *MIR142*, хотя различия с подгруппой без мутаций не достигали уровня значимости ($p = 0,332$), что может быть связано с малым числом наблюдений (табл. 2).

Получены данные о более раннем дебюте системной ДВБКЛ у пациентов с мутантным статусом *MIR142* ($p = 0,025$), а также большей частоте вовлечения в опухолевый процесс нелимфатических органов ($p = 0,046$) в данной под-

group. For biological reasons, the analysis of *MIR142* gene methylation was only performed in 101 DLBCL, 30 PCNSL, and 11 reactive lymph node samples (Table 3). The Kolmogorov-Smirnov test revealed an irregular distribution of the *MIR142* methylated allele level in samples. Therefore, the median, 25th, and 75th percentile (Me (25; 75)) values were used for calculations.

When analyzing the representation of the methylated allele of the *MIR142* gene in DNA samples isolated from lymph nodes, it was found that the tumor tissue samples from patients with reactive polyclonal B-cell proliferation exhibited greater homogeneity compared to the samples from patients with systemic DLBCL (Fig. 7).

The median values of the proportion of the methylated allele in systemic DLBCL and PCNSL were statistically significantly lower than in reactive lymph nodes: Me = 3,75% (0,0; 39,37) and Me = 16,11% (0,0; 27,60) versus Me = 47,01% (22,68; 59,37) at $p = 0,002$ and $p = 0,001$, respectively (Table 1).

Таблица 2. Ассоциация мутаций в гене *MIR142* с особенностями клинического течения ДВБКЛ и ПЛЦНС
Table 2. The association of mutations in the *MIR142* gene with clinical features of DLBCL and PCNSL

Системная ДВККЛ (Systemic DLBCL)		ПЛИНС (PCNSL)	
с мутациями в гене <i>MIR142</i> with <i>MIR142</i> mutations	без мутаций в гене <i>MIR142</i> without <i>MIR142</i> mutations	с мутациями в гене <i>MIR142</i> with <i>MIR142</i> mutations	без мутаций в гене <i>MIR142</i> without <i>MIR142</i> mutations
Возраст, лет / Age, years, Me (25; 75)			
45,0 (28,0; 58,5)	58,5 (46,0; 71,0)	61,5 (49,5; 68,0)	65,0 (55,0; 70,0)
<i>p</i> = 0,025		<i>p</i> = 0,674	
Частота вовлечения нелимфатических органов, абс. (%) Frequency of non-lymphatic organ involvement, abs. (%)		Множественные очаги поражения, абс. (%) Multiple lesions, abs. (%)	
14/14 (100,0)	29/38 (76,3)	5/11 (45,5)	5/18 (27,8)
<i>p</i> = 0,046		<i>p</i> = 0,332	
Экспрессия ki-67 / Expression of ki-67, Me (25; 75), %			
76,0 (50,0; 78,5)	66,50 (66,0; 81,3)	90,0 (70,5; 90,0)	55,0 (50,0; 70,0)
<i>p</i> = 0,114		<i>p</i> = 0,021	
СОЭ / ESR, %, Me (25; 75)			
26,0 (18,0; 36,5)	23,1 (17,3; 32,4)	20,0 (18,5; 30,2)	11,5 (6,1; 18,5)
<i>p</i> = 0,972		<i>p</i> = 0,077	

Примечание. ДВБКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.
 Abbreviations: DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNS – primary central nervous system lymphoma; ESR – erythrocyte sedimentation rate.

группе. Различия в уровне экспрессии ki-67 между подгруппами с и без мутаций в анализируемом гене не достигали значимости ($p = 0,114$) (табл. 2).

Сочетанный анализ мутаций в гене *MIR142* и p.L265P в гене *MYD88* при ПЛЦНС. Частота выявления p.L265P в гене *MYD88* при ПЛЦНС составила 18/35 (51,4 %). Полученные данные свидетельствуют о независимости мутаций в гене *MIR142* и p.L265P гена *MYD88* при ПЛЦНС ($p = 0,467$) (рис. 6).

Метилирование гена *MIR142* в опухолевой ткани пациентов с лимфомами и лимфоузлах больных с реактивной поликлональной В-клеточной пролиферацией. Анализ метилирования гена *MIR142* по методическим

Moreover, in the tumor tissue of patients with systemic DLBCL and PCNSL, complete *MIR142* demethylation was observed in 44/101 (43,6%) and 9/30 (30,0%) cases, respectively (Fig. 8), which was not revealed in the group of control samples ($p = 0,007$ and $p = 0,040$, respectively).

ROC analysis was used to determine the cutoff value for the proportion of the methylated alleles in lymph node samples. This cutoff value was selected based on the requirement for maximum overall sensitivity and specificity of the model. It was found that a methylated allele proportion of less than 10,97% allows for the differentiation of DLBCL patient samples from reactive ones with a sensitivity of 90,9% and a specificity of 49,4% ($p = 0,002$). The area under the ROC curve was 0,780, 95% confidence

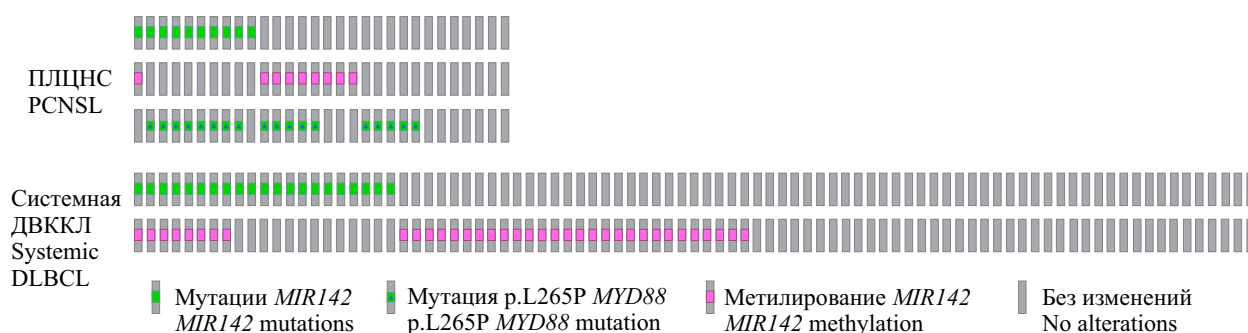


Рис. 6. Сочетанный анализ изучаемых aberrаций при системной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (ДВБКЛ) и первичной лимфоме центральной нервной системы (ПЛЦНС) в каждом из изученных образцов
Fig. 6. The associated analysis of the studied aberrations in systemic diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in each of the samples

Таблица 3. Доля метилированного аллеля гена *MIR142* (%) в лимфоузлах пациентов с реактивной лимфаденопатией и в опухолевой ткани пациентов с системной ДВККЛ и ПЛЦНС**Table 3.** The proportion of the *MIR142* methylated allele (%) in the lymph nodes of patients with reactive lymphadenopathy and in the tumor tissue of patients with systemic DLBCL and PCNSL

Показатель Parameter	Me (25; 75)	Уровень значимости различий Significance level
Реактивные лимфоузлы / Reactive lymph nodes ($n = 11$)	47,01 (22,68; 59,37)	$p_{1-2} = 0,002$
Системная ДВККЛ / Systemic DLBCL ($n = 101$)	3,75 (0,0; 39,37)	$p_{1-3} = 0,001$
ПЛЦНС / PCNSL ($n = 30$)	16,11 (0,0; 27,60)	$p_{2-3} = 0,959$

П р и м е ч а н и е . ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы.

A b b r e v i a t i o n s : DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNS – primary central nervous system lymphoma.

причинам удалось выполнить в 101 образце ДВККЛ, 30 – ПЛЦНС и 11 образцах реактивных лимфоузлов (табл. 3). Тест Колмогорова – Смирнова свидетельствовал о неправильности распределения уровня метилированного аллеля гена *MIR142* в биоматериале. По этой причине для расчетов использовались значения медианы, 25-го и 75-го процентилей (Me (25; 75)).

При анализе представленности метилированного аллеля гена *MIR142* в образцах ДНК, выделенной из лимфатических узлов, установлено, что в биоматериале пациентов с реактивной поликлональной В-клеточной пролиферацией имела место большая однородность, чем в биоматериале опухолевой ткани больных системной ДВККЛ (рис. 7).

Медианные значения доли метилированного аллеля при системной ДВККЛ и ПЛЦНС были статистически значимо ниже, чем в реактивных лимфоузлах: Me = 3,75 % (0,0; 39,37) и Me = 16,11 % (0,0; 27,60) против Me = 47,01 % (22,68; 59,37) при $p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно (см. табл. 1). При этом в опухолевой ткани больных системной ДВККЛ и ПЛЦНС в 44/101 (43,6%) и 9/30 (30,0%) случаев соответственно имело место полное деметилирование анализируемого гена (рис. 8), что не встречалось в группе контрольных образцов ($p = 0,007$ и $p = 0,040$ соответственно).

Методом ROC-анализа определено значение порога отсечения доли метилированного аллеля в биоматериале лимфатических узлов, которое выбиралось исходя из требования максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Установлено, что значение доли метилированного аллеля менее 10,97 % позволяет с чувствительностью 90,9 % и специфичностью 49,4 % отличать образцы пациентов с ДВККЛ от реактивных ($p = 0,002$). Площадь под ROC-кривой составила 0,780, 95% доверительный интервал – 0,670; 0,891, что соответствует модели хорошего качества (рис. 9).

interval – 0,670; 0,891, which corresponds to a good-quality model (Fig. 9).

No significant difference was found between the groups of systemic DLBCL and PCNSL in terms of the methylated allele proportion (Table 3) or the frequency of detection of complete demethylation of the gene under study ($p = 0,239$).

At the same time, a higher level of *MIR142* methylation was noted in patients of the older age group (over 60 years) both with PCNSL ($p = 0,042$) and with systemic DLBCL ($p = 0,077$) (Table 4).

A strong negative correlation was observed between the levels of *MIR142* methylation and serum lactate dehydrogenase (LDH) in patients with PCNSL ($r = -0,72$ at $p = 0,045$).

The presence of a moderate negative correlation was shown between the levels of *MIR142* methylation level and blood leukocytes in patients with systemic DLBCL ($r = -0,51$ at $p = 0,021$).

Associated analysis of methylation and mutations in the *MIR142* gene. An associated analysis of mutations and methylation status of *MIR142* was performed in 89 samples of systemic DLBCL and 30 – PCNSL. Groups with and without mutations in *MIR142* did not differ in the methylated allele proportion or the frequency of complete demethylation (Table 5).

It was shown that 49/89 (55,0%) samples of systemic DLBCL and 12/30 (40,0%) samples of PCNSL had mutations and/or demethylation in the *MIR142* gene, and the aberrations analyzed were independent events in tumor lymphoid tissue ($p = 1,000$ and $p = 0,611$, respectively) (Fig. 6).

Alteration in the copy number of the *MIR142* gene locus in tumor lymphoma tissue. To check for loss of the copy number in the region chr17:56,408,593-56,408,679 (GRCh37/hg19 assembly), where the *MIR142* gene is located, the results of the Affymetrix SNP 6.0 microarray analysis of tumor tissue samples from 364 patients with systemic DLBCL and 43 patients with PCNSL were assessed.

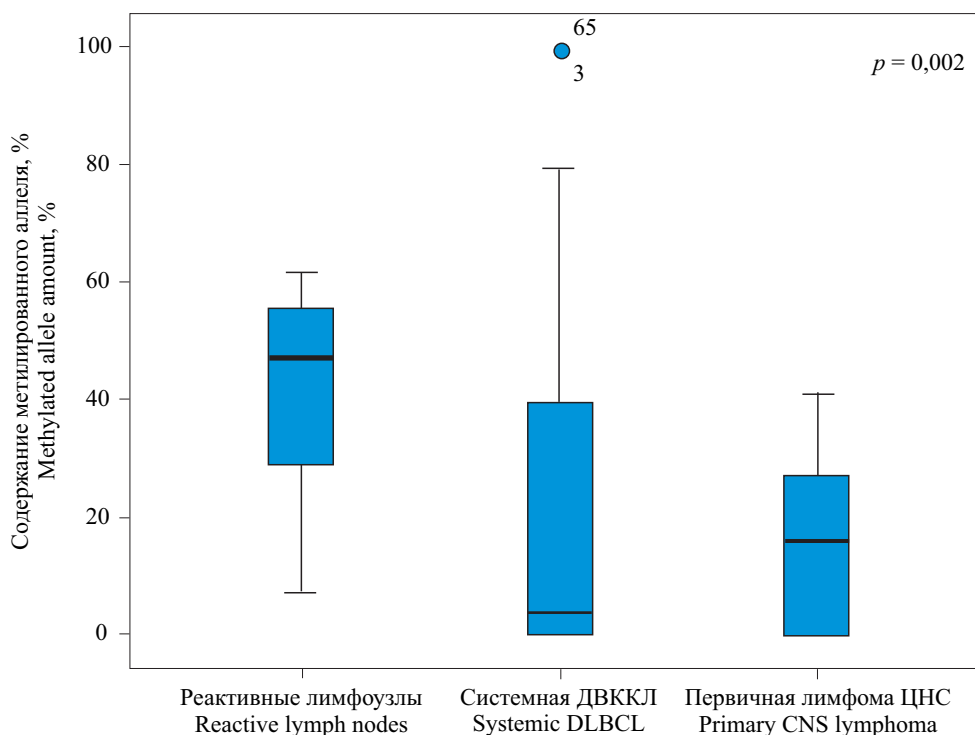


Рис. 7. Доля метилированного аллеля гена *MIR142* в изученных образцах (ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома)

Fig. 7. The proportion of the *MIR142* methylated allele in the studied samples (DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; CNS – central nervous system)

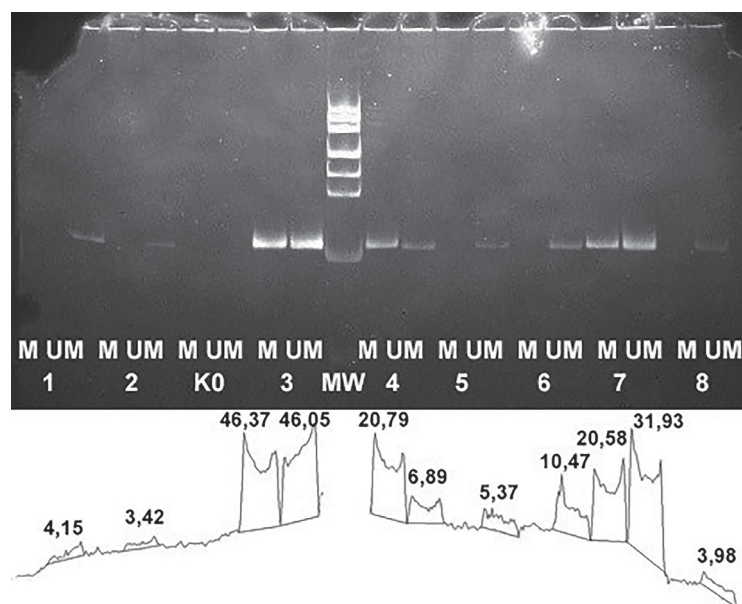


Рис. 8. Результаты метилспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения статуса метилирования гена *MIR142* (вверху) и цифровой денситометрии геля с результатами метилспецифической ПЦР гена *MIR142* (внизу) (М – ПЦР с праймерами, специфичными к метилированному аллелю; УМ – ПЦР с праймерами, специфичными к неметилированному аллелю; 1–8 – образцы лимфомной ткани; К0 – отрицательный контроль; MW – маркер молекулярной массы 100 пар нуклеотидов)

Fig. 8. Results of methylation-specific polymerase chain reaction (PCR) for determining the *MIR142* methylation status (at the top) and digital densitometry of the gel with the results of *MIR142* methylation-specific PCR (at the bottom)

(M – PCR with primers for the methylated allele; UM – PCR with primers for the unmethylated allele;

1–8 – lymphoma tissue samples; Ko – negative control; MW – marker of molecular weight of 100 base pairs)

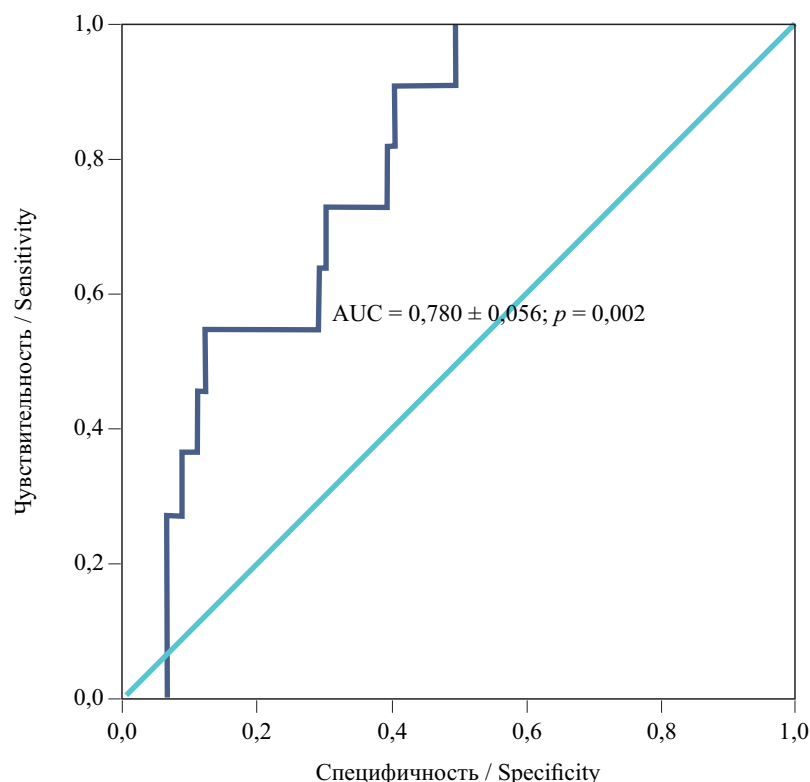


Рис. 9. Результаты ROC-анализа соотношения чувствительности и специфичности определения доли метилированного аллеля гена *MIR142* в лимфоидной ткани у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой и больных реактивными лимфаденопатиями (AUC – площадь под ROC-кривой)

Fig. 9. Results of the ROC analysis of the sensitivity and specificity ratio for determining the proportion of the *MIR142* methylated allele in the lymphoid tissue in patients with diffuse large B-cell lymphoma and patients with reactive lymphadenopathies (AUC – area under the ROC curve)

Не выявлено достоверной разницы между подгруппами системной ДВККЛ и ПЛЦНС как по доле метилированного аллеля (табл. 3), так и по частоте выявления полного деметилирования изучаемого гена ($p = 0,239$).

Вместе с тем отмечен больший уровень метилирования анализируемого гена у пациентов старшей возрастной группы (старше 60 лет) как при ПЛЦНС ($p = 0,042$), так и при системной ДВККЛ ($p = 0,077$) (табл. 4).

In systemic DLBCL, gene deletions were observed in 18/364 cases (4,9%), while an increase in copy number – in another 53/364 cases (14,6%). In PCNSL, the deletion rate was 7/46 (15,2%, $p = 0,007$), while an increase in copy number – in 16/46 cases (34,8%, $p < 0,001$).

The analysis of the association between the copy number alterations in the *MIR142* gene and the clinical characteristics of systemic DLBCL and PCNSL was carried out (Table 6).

Таблица 4. Ассоциация метилирования гена *MIR142* с особенностями клинического течения ДВККЛ и ПЛЦНС
Table 4. The association of *MIR142* methylation with clinical features of DLBCL and PCNSL

Показатель Parameter	ПЛЦНС / PCNSL		Системная ДВККЛ / Systemic DLBCL	
	до 60 лет <60 years	после 60 лет >60 years	до 60 лет <60 years	после 60 лет >60 years
Метилирование / Methylation, % Me (25;75)	10,8 (0; 21)	28,8 (16,5; 39,7)	0,0 (0,0; 35,0)	20,0 (0,0; 38,2)
<i>p</i>	0,042		0,077	

Примечание. ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы.

Abbreviations: DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNS – primary central nervous system lymphoma.

Таблица 5. Статус метилирования в биоматериале пациентов с системной ДВККЛ и ПЛЦНС в зависимости от мутаций в гене *MIR142*

Table 5. The methylation status in tissue samples of patients with systemic DLBCL and PCNSL depending on mutations in the *MIR142* gene

Системная ДВККЛ (Systemic DLBCL)		ПЛЦНС (PCNSL)	
с мутациями в гене <i>MIR142</i> with <i>MIR142</i> mutations	без мутаций в гене <i>MIR142</i> without <i>MIR142</i> mutations	с мутациями в гене <i>MIR142</i> with <i>MIR142</i> mutations	без мутаций в гене <i>MIR142</i> without <i>MIR142</i> mutations
Доля метилированного аллеля (Proportion of the methylated allele), % Me (25; 75)			
8,28 (0,0; 47,24)	3,75 (0,0; 39,36)	16,31 (5,50; 27,20)	14,61 (0,0; 25,25)
<i>p</i> = 0,773		<i>p</i> = 0,422	
Частота полного деметилирования, абс. (Frequency of complete demethylation, abs.) (%)			
8/14 (57,1)	38/75 (50,7)	1/10 (10,0)	8/20 (40,0)
<i>p</i> = 0,657		<i>p</i> = 0,091	

П р и м е ч а н и е . ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы.

A b b r e v i a t i o n s : DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNSL – primary central nervous system lymphoma.

Отмечена сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем метилирования гена *MIR142* и уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови больных ПЛЦНС ($r = -0,72$ при $p = 0,045$).

Показано наличие умеренной отрицательной корреляционной связи между уровнем метилирования гена *MIR142* и уровнем лейкоцитов крови больных системной ДВККЛ ($r = -0,51$ при $p = 0,021$).

Сочетанный анализ метилирования и мутаций в гене *MIR142*. В 89 образцах системной ДВККЛ и 30 образцах ПЛЦНС проведен сочетанный анализ мутаций и статуса метилирования изучаемого гена. Подгруппы заболевания с мутациями в *MIR142* и без таковых по доле метилированного аллеля и частоте выявления полного деметилирования изучаемого гена не различались (табл. 5).

Показано, что 49/89 (55,0 %) образцов системной ДВККЛ и 12/30 (40,0 %) образцов ПЛЦНС имели мутации и/или деметилирование гена *MIR142*, при этом анализируемые абберации являлись независимыми событиями в опухолевой лимфоидной ткани ($p = 1,000$ и $p = 0,611$ соответственно) (см. рис. 6).

Изменение копийности локуса расположения гена *MIR142* в опухолевой лимфотканной ткани. Для проверки потери копийности региона chr17:56,408,593-56,408,679 (в сборке GRCh37/hg19), где расположен ген *MIR142*, рассмотрены результаты анализа на микрочипах Affymetrix SNP 6.0 образцов опухолевой ткани 364 пациентов с системной ДВККЛ и 43 – с ПЛЦНС.

In the group with *MIR142* deletion, the median age of diagnosis of PCNSL was 80,0 (71,0; 87,0) years, compared with 64,0 (56,5; 69,0) and 68,5 (62,3; 75,0) years in the groups with duplication and without copy number alteration ($p = 0,015$ and $p = 0,022$, respectively). Also, the group of patients with *MIR142* deletion was characterized by the predominance of the GCB subtype ($p = 0,036$ and $p = 0,005$, respectively) and a clear trend towards the higher frequency of the overall response to therapy: 100% versus 64,3% ($p = 0,071$) and 72,2% ($p = 0,119$) in the case of duplication and the absence of copy number alterations in the region of gene location, respectively. This was combined with the best 5-year overall survival rates of patients in the group with deletion (Table 6, Fig. 10), which achieved significant differences compared to patients in the group without copy number alteration in *MIR142*: 71,4% versus 25% with a median overall survival of 13 months ($p = 0,029$). The median follow-up was 19 months.

In systemic DLBCL, the group of patients with deletion of the region on chromosome 17, where the *MIR142* gene is located, was characterized by the lowest frequency of stage IV disease: 16,7% versus 52,4% ($p = 0,021$) and 57,4% ($p = 0,094$) with duplication and without copy number alteration, as well as a two-fold lower frequency of liver tumor involvement (22,2% versus 45,1%, $p = 0,088$) compared with patients with duplication. The overall 5-year survival (with a median follow-up of 39 months) in patients with systemic DLBCL tended to a decrease in the group with duplication of the *MIR142* gene ($p = 0,090$) (Table 6, Fig. 11).

Таблица 6. Ассоциация нарушения копийности гена *MIR142* и клинических характеристик системной ДВККЛ и ПЛЦНС
Table 6. The association of copy number alterations in the *MIR142* gene with clinical characteristics of systemic DLBCL and PCNSL

Системная ДВККЛ / Systemic DLBCL				ПЛЦНС / PCNSL			
С делецией гена <i>MIR142</i> With <i>MIR142</i> deletion	С дупликацией гена <i>MIR142</i> With <i>MIR142</i> duplication	Без нарушения копийности гена <i>MIR142</i> Without <i>MIR142</i> copy number alteration	Уровень значимости различий Significance level	С делецией гена <i>MIR142</i> With <i>MIR142</i> deletion 1	С дупликацией гена <i>MIR142</i> With <i>MIR142</i> duplication	Без нарушения копийности гена <i>MIR142</i> Without <i>MIR142</i> copy number alteration	Уровень значимости различий Significance level
1	2	3		1	2	3	
Возраст, лет / Age, years, Me (25; 75)							
62,0 (55,7; 79,0)	70,0 (63,0; 81,0)	69,0 (60,0; 77,0)	$p_{1-2} = 0,358$ $p_{1-3} = 0,382$ $p_{2-3} = 0,844$	80,0 (71,0; 87,0)	64,0 (56,5; 69,0)	68,5 (62,3; 75,0)	$p_{1-2} = 0,015$ $p_{1-3} = 0,022$ $p_{2-3} = 0,102$
Мутаций на образец / Mutations per sample, Me (25; 75)							
14,5 (7,8; 20,5)	10,0 (5,5; 25,6)	11,0 (7,0; 18,0)	$p_{1-2} = 0,179$ $p_{1-3} = 0,378$ $p_{2-3} = 0,247$	16,5 (8,8; 27,3)	18,0 (15,0; 27,3)	19,5 (13,3; 42,0)	$p_{1-2} = 0,617$ $p_{1-3} = 0,385$ $p_{2-3} = 0,642$
Частота стадии IV, абс. (%) Frequency of stage IV, abs. (%)				Частота ABC-подтипа, абс. (%) Frequency of ABC subtype, abs. (%)			
3/18 (16,7)	11/21 (52,4)	58/101 (57,4)	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{1-3} = 0,094$ $p_{2-3} = 0,159$	2/7 (28,6)	12/16 (75,0)	17/20 (85,0)	$p_{1-2} = 0,036$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,452$
Частота поражения печени, абс. (%) Frequency of liver damage, abs. (%)				Ответ на терапию, CR + PR/SD + PD Treatment response, CR + PR/SD + PD			
4/18 (22,2)	23/51 (45,1)	101/286 (35,3)	$p_{1-2} = 0,088$ $p_{1-3} = 0,181$ $p_{2-3} = 0,340$	7/0 (100,0/0,0)	9/5 (64,3/35,7)	13/5 (72,2/27,8)	$p_{1-2} = 0,071$ $p_{1-3} = 0,119$ $p_{2-3} = 0,631$
5-летняя общая выживаемость, абс. (%) / 5-year overall survival, abs. (%)							
12/18 (66,7)	29/53 (54,7)	193/289 (66,8)	$p_{1-2} = 0,376$ $p_{1-3} = 0,992$ $p_{2-3} = 0,091$	5/7 (71,4)	9/16 (56,3)	5/20 (25,0)	$p_{1-2} = 0,493$ $p_{1-3} = 0,056$ $p_{2-3} = 0,029$

П р и м е ч а н и е . ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы; ABC-подтип – подтип из активированных В-клеток; CR – полные ремиссии; PR – частичные ремиссии; SD – стабилизация заболевания; PD – прогрессия заболевания.

A b b r e v i a t i o n s : DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PCNS – primary central nervous system lymphoma; ABC – activated B-cell subtype; CR – complete remission; PR – partial remission; SD – stabilization of disease; PD – progression of disease.

При системной ДВККЛ в 18/364 (4,9 %) случаев имела место делеция гена, тогда как еще в 53/364 (14,6 %) – увеличение числа копий гена. При ПЛЦНС частота делеций составила 7/46 (15,2 %, $p = 0,007$), тогда как увеличение числа копий встречалось с частотой 16/46 (34,8 %, $p < 0,001$).

Проведен анализ ассоциации нарушения копийности гена *MIR142* и клинических характеристик системной ДВККЛ и ПЛЦНС (табл. 6).

В подгруппе с делецией анализируемого гена медиана возраста диагностики ПЛЦНС составила 80,0 (71,0; 87,0) года в сравнении с 64,0 (56,5; 69,0) и 68,5 (62,3; 75,0) года в подгруппах с дупликацией и без нарушения копийности гена

DISCUSSION

The *MIR142* gene encodes a key tumor-suppressive microRNA that is important in the pathogenesis of cancers [21]. At the same time, various authors have demonstrated high levels of miR-142 in tumor tissue of patients with B-, T-, and NK-cell neoplasms, such as DLBCL, MALT lymphoma, NK-cell lymphoma, and T- and B-lymphoblastic lymphoma/leukemia [22–26].

The literature data indicate that miR-142 overexpression plays a role in lymphomagenesis and is associated with the activation of the pro-oncogenic transcription factor MYC and the CCND3 protein. The latter is essential for the maturation of B- and T-lymphocytes and the proliferation of germinal cen-

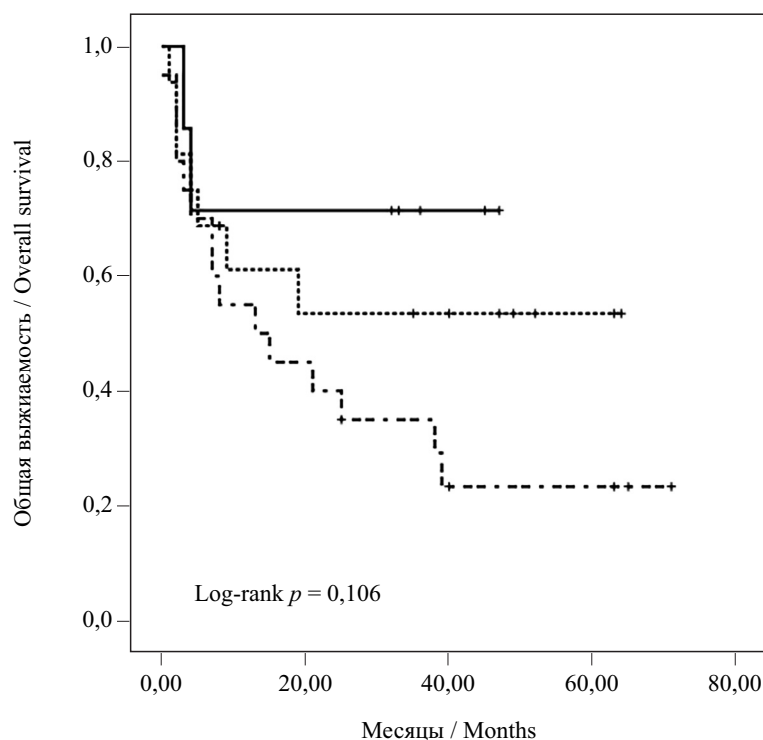


Рис. 10. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с первичной лимфомой центральной нервной системы (сплошная линия – подгруппа с делецией; пунктирная – с дупликацией; пунктирная с точкой – без нарушения копийности гена *MIR142*)

Fig. 10. The overall 5-year survival of patients with primary central nervous system lymphoma (solid line – group with deletion; dash line – with duplication; dash and dot line – without copy number alterations in the *MIR142* gene)

($p = 0,015$ и $p = 0,022$ соответственно). Также подгруппа пациентов с делецией *MIR142* характеризовалась преобладанием GCB-подтипа опухоли ($p = 0,036$ и $p = 0,005$ соответственно) и четкой тенденцией к большей частоте общего ответа на терапию: 100 % против 64,3 % ($p = 0,071$) и 72,2 % ($p = 0,119$) в случае дупликации и отсутствия изменения копийности генома в области расположения гена соответственно. Это сочеталось с наилучшими показателями 5-летней общей выживаемости больных подгруппы с делецией (табл. 6, рис. 10), которые достигали значимых различий с пациентами подгруппы без нарушения копийности *MIR142*: 71,4 % против 25 % при медиане общей выживаемости 13 мес ($p = 0,029$). Медиана наблюдения составила 19 мес.

При системной ДВККЛ подгруппа пациентов с делецией региона хромосомы 17, где расположен ген *MIR142*, характеризовалась наименьшей частотой IV стадии заболевания: 16,7 % против 52,4 % ($p = 0,021$) и 57,4 % ($p = 0,094$) при дупликации и в отсутствии изменения копийности, а также в два раза меньшей частотой вовлечения в опухолевый процесс печени (22,2 % против 45,1 %, $p = 0,088$) в сравнении с пациентами с

ter B-cells and is the regulatory subunit of the cyclin kinases CDK4 and CDK6, which mediate the G1 to S transition during the cell cycle [27]. The mechanisms of this phenomenon have not been studied. It is assumed that this may be associated with mutations of the *MIR142* gene [27]. However, additional studies of molecular and genetic abnormalities in the *MIR142* gene in lymphoproliferative diseases are needed.

In our study, we performed the comparative analysis of the frequency and spectrum of aberrations (mutations, methylation status, and copy number alterations) in the *MIR142* gene in tumor tissue of patients with systemic DLBCL and PCNSL, as well as the analysis of their association with the clinical course of these diseases.

According to the literature, the mutation frequency in the analyzed gene in DLBCL is 12–20% [22, 23, 28, 29]. The value for the mutation frequency in the *MIR142* gene in systemic DLBCL (16,8%) we obtained falls within this range. Moreover, mutations in the *MIR142* gene and p.L265P of the *MYD88* gene in PCNSL were independent.

In addition to the higher frequency of *MIR142* mutations in PCNSL (37,1%, $p = 0,010$), the distinct

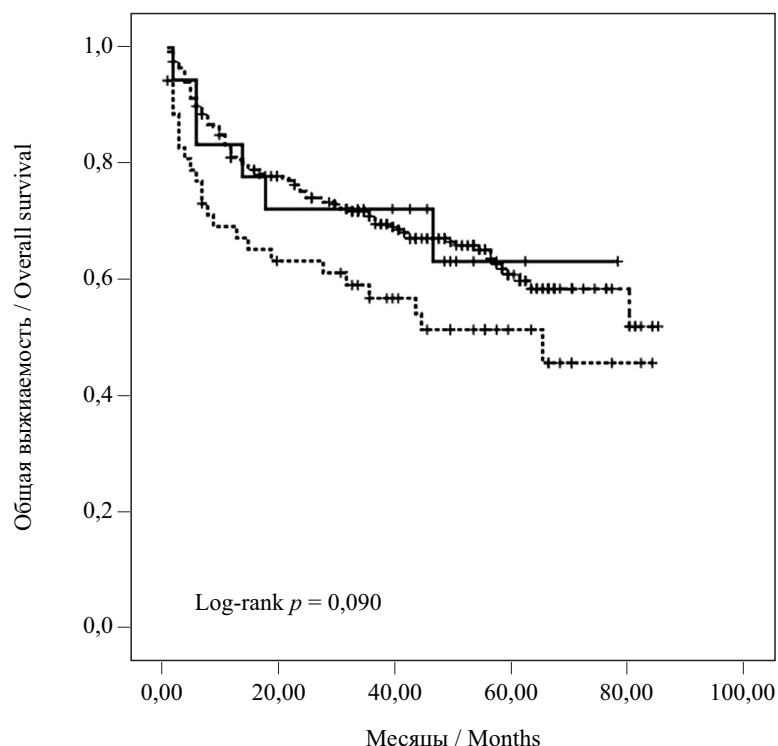


Рис. 11. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с системной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (сплошная линия – подгруппа с делецией; пунктирная – с дупликацией; пунктирная с точкой – без нарушения копийности гена *MIR142*)

Fig. 11. The overall 5-year survival of patients with systemic diffuse large B-cell lymphoma (solid line – subgroup with deletion; dash line – with duplication; dash and dot line – without copy number alterations in the *MIR142* gene)

дупликацией. Общая 5-летняя выживаемость (при медиане наблюдения 39 мес) у пациентов с системной ДВККЛ имела тенденцию к снижению в подгруппе с дупликацией анализируемого гена ($p = 0,090$) (табл. 6, рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *MIR142* кодирует ключевую онкосупрессорную микроРНК, имеющую важное значение в патогенезе онкозаболеваний [21]. В то же время различными авторами показан факт высокого уровня *miR-142* в опухолевой ткани больных В-, Т- и НК-клеточными новообразованиями, такими как ДВККЛ, MALT-лимфома, НК-клеточная лимфома и Т- и В-лимфобластная лимфома/лейкемия [22–26].

Литературные данные свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия *miR-142* имеет значение в лимфогенезе и ассоциирована с активацией проонкогенного транскрипционного фактора МЫС и белка *CCND3*. Последний играет незаменимую роль в созревании В- и Т-лимфоцитов и пролиферации В-клеток зародышевого центра и является регуляторной субъединицей циклинкиназ *CDK4* и *CDK6*, обеспечивающих переход кле-

spectrum of their locations was also noteworthy. The selectivity of the location of *MIR142* mutations in various hematological malignancies has been confirmed in other studies. Thus, all mutations described to date in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome are localized exclusively within the key *miR-142-3p* sequence [7].

According to the data obtained, in systemic DLBCL, the changes are uniformly distributed throughout the gene, whereas in PCNSL, they are localized only in the region of the mature *miR-142-5p* chain and the base of the precursor microRNA hairpin, the sequence of which plays a key role in recognizing the DROSHA cleavage site. Moreover, in both PCNSL and systemic DLBCL, changes in the “key” regions of mature microRNAs are rare.

According to the studies conducted, the normal structure of the *miRNA* precursor hairpin should contain key functional elements required for processing of mature strands, such as a stem of approximately 33–35 nucleotides in length, an apical loop of 10–15 nucleotides in length with a GUG motif, single-stranded segments at the base of the stem, a CNNC motif below the basal junction, an unpaired GHG motif on the 3' strand at a distance of 7–9 nucle-

ток от G1 к S фазе цикла [27]. Механизмы данного явления не изучены. Предполагается, что это может быть связано с мутантным статусом гена *MIR142* [27]. Вместе с тем необходимы дополнительные исследования молекулярно-генетических нарушений в гене *MIR142* при лимфопролиферативных заболеваниях.

В нашем исследовании выполнен сравнительный анализ частоты и спектра aberrаций (мутаций, статуса метилирования и нарушения копийности) в гене *MIR142* в опухолевой ткани пациентов с системной ДВБКЛ и ПЛЦНС, а также анализ их ассоциации с особенностями клинического течения данных заболеваний.

Частота мутаций в анализируемом гене при ДВБКЛ по данным литературы составляет 12–20 % [22, 23, 28, 29]. Полученное нами значение частоты мутаций в гене *MIR142* при системной ДВБКЛ (16,8 %) укладывается в этот диапазон. При этом мутации в гене *MIR142* и p.L265P гена *MYD88* при ПЛЦНС носили независимый характер.

Помимо большей частоты выявления мутаций в *MIR142* при ПЛЦНС (37,1 %, $p = 0,010$), обращал на себя внимание и отличный спектр их расположения. Избирательность локализации мутаций в гене *MIR142* при том или ином гемобластозе находит подтверждение и в других исследованиях. Так, все описанные к настоящему моменту мутации при остром миелоидном лейкозе и миелодиспластическом синдроме локализованы исключительно в области ключевой последовательности miR-142-3p [7].

Согласно полученным данным, при системной ДВБКЛ изменения равномерно рассредоточены по гену, тогда как при ПЛЦНС затрагивают только область зрелой цепи miR-142-5p и основание шпильки предшественника микроРНК, последовательность которой играет ключевое значение для распознавания сайта расщепления DROSHA. При этом как при ПЛЦНС, так и при системной ДВБКЛ изменения в «ключевых» областях зрелых микроРНК редки.

Согласно проведенным исследованиям, нормальная структура шпильки предшественника микроРНК должна содержать ключевые функциональные элементы, необходимые для процессинга зрелых цепей, такие как стебель длиной около 33–35 нуклеотидов, апикальная петля длиной 10–15 нуклеотидов с мотивом GUG, одноцепочечные сегменты у основания стебля, мотив CNNC ниже базального соединения, неспаренный мотив GHG на 3'-цепи на расстоянии 7–9 нуклеотидов от базального соединения (где

otides from the basal junction (where H is any nucleotide except G), a stable platform featuring paired base arrangement in the basal stem, and a cleavage site at the 14th–15th nucleotide positions from the basal junction (Fig. 5). The primary sequence of all these motifs has an additive effect on processing efficiency [30].

Thus, analysis of the predicted structures in pri-miR-142 hairpins in normal conditions and under mutations showed that in PCNSL, in all cases with mutations, and in systemic DLBCL – in 76,2% of cases ($p = 0,057$), they led to alterations in key elements required for processing by the Drosha-DGCR8 complex, namely: a change in stem length, the appearance of additional unstructured elements (such as nucleotide mismatches and bulges), as well as disruption of the main functional motifs that are needed for microRNA processing (Table 1).

A common feature of both PCNSL and systemic DLBCL is our detection of multiple substitutions in a third of cases with mutations in the *MIR142* gene, which indicates the phenomenon of somatic hypermutation at this locus, the mechanism of which is probably kataegis – the occurrence of clusters of somatic mutations such as C>T (G>A) transitions within one of the DNA strands under the action of DNA deaminases AID/APOBEC [31]. The basis for this assumption is the results of an earlier study that established an extremely high frequency of kataegis in the *MIR142* region in DLBCL [32]. There are also data indicating sustained expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) in some cases of PCNSL [33]. Additional extended analysis of the samples studied using NGS methods to assess the density of mutations per 1000 base pairs at the *MIR142* locus would strengthen this assumption.

The comparative analysis revealed the most pronounced heterogeneity in the representation of the *MIR142* methylated allele in the tumor lymphoid tissue of patients with systemic DLBCL. It was also noteworthy that the median values of the methylated allele proportion in systemic DLBCL and PCNSL were statistically significantly lower than in reactive lymph nodes ($p = 0,002$ and $p = 0,001$, respectively); in 43,6% and 30,0% of cases, respectively, in these diseases, complete demethylation of the analyzed gene occurred, which was not observed in the group of control samples ($p = 0,007$ and $p = 0,040$, respectively).

Using ROC analysis, we determined the cutoff value for the methylated allele proportion in lymph node samples to be less than 10,9%, which allows to distinguish samples of patients with DLBCL from

Н – любой нуклеотид, кроме G), стабильная платформа с парным расположением оснований в базальном стебле и сайт расщепления в 14–15-й нуклеотидной позиции от базального соединения (см. рис. 5). Первичная последовательность всех этих мотивов оказывает аддитивный эффект на эффективность обработки [30].

Так, анализ предсказанных структур шпилек pri-miR-142 в норме и в случае мутаций показал, что при ПЛЦНС во всех случаях с мутациями, а при системной ДВККЛ в 76,2 % случаев ($p = 0,057$) они приводили к нарушению ключевых элементов, необходимых для обработки комплексом Drosha-DGCR8, а именно: изменению длины стебля, появлению дополнительных неструктурированных элементов (таких как несовпадения нуклеотидов и «пузыри» на стебле), а также нарушению основных функциональных мотивов, необходимых для процессинга микроРНК (см. табл. 1).

Общим как при ПЛЦНС, так и при системной ДВККЛ является обнаружение нами множественных замен в трети случаев с мутациями в гене *MIR142*, что свидетельствует о явлении соматической гипермутации в данном локусе, механизмом которого, вероятно, является катаэгиз – возникновение под действием ДНК-деаминаз AID/АРОВЕС кластеров соматических мутаций типа транзиций C>T (G>A) в пределах одной из цепочек нити ДНК [31]. Основанием так считать являются результаты более ранней работы, установившей чрезвычайно высокую частоту катаэгиза в области расположения гена *MIR142* при ДВККЛ [32]. Также имеются данные, свидетельствующие об устойчивой экспрессии цитидиндеаминазы (AID) в части случаев ПЛЦНС [33]. Дополнительный расширенный анализ методами NGS исследованных нами образцов для оценки плотности мутаций на 1000 пар оснований в локусе расположения *MIR142* укрепил бы это предположение.

Сравнительный анализ показал наиболее выраженную гетерогенность представленности метилированного аллеля гена *MIR142* в опухолевой лимфоидной ткани пациентов с системной ДВККЛ. Обращало на себя внимание также то, что медианные значения доли метилированного аллеля при системной ДВККЛ и ПЛЦНС были статистически значимо ниже, чем в реактивных лимфоузлах ($p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно); в 43,6 и 30,0 % случаев соответственно при данных заболеваниях имело место полное деметилирование анализируемого гена, что не встречалось в группе контрольных образцов ($p = 0,007$ и $p = 0,040$ соответственно).

samples of patients with reactive polyclonal B-cell proliferation with a sensitivity of 90,9% and a specificity of 49,4% ($p = 0,002$).

It was also shown that mutations and/or demethylation in the *MIR142* gene were independent events in tumor lymphoid tissue in systemic DLBCL and PCNSL and occurred in 55,0 and 40,0% of samples, respectively.

In addition to mutations, the *MIR142* gene, as was shown by our study, is a target for chromosomal rearrangements that are more frequent in PCNSL. Thus, the results of the Affymetrix SNP 6.0 microarrays analysis of copy number of the genetic material in the chr17:56,408,593-56,408,679 region, where the *MIR142* gene is located, presented in the cBioPortal for Cancer Genomics database, showed that the frequency of deletions in PCNSL is three times higher than in systemic DLBCL (15,2% versus 4,9%, $p = 0,007$), and an increase in copy number occurs in every third case (34,8% versus 15,2%, $p < 0,001$).

The data on a standard karyotyping analysis of systemic DLBCL tumor tissue samples presented in the Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer were previously published [7] and indicated a low frequency of copy number alterations at the *MIR142* locus as a result of gross chromosomal aberrations. Our results may indicate that the primary mechanism for *MIR142* copy number alteration is microdeletion/microduplication events, which are more common in PCNSL.

The analysis of the association of molecular and genetic abnormalities in the *MIR142* gene with clinical features of systemic DLBCL and PCNSL revealed a number of interesting findings.

In particular, a higher level of *MIR142* methylation was noted in patients over 60 years of age both with PCNSL ($p = 0,042$) and systemic DLBCL ($p = 0,077$), which is consistent with the data on solid neoplasms indicating a higher proportion of hypermethylated tumor suppressor genes in elderly patients [34, 35].

In PCNSL, the group of patients with *MIR142* mutations was characterized by a significantly higher proliferative potential of the tumor substrate ($p = 0,021$), while the methylation level of the gene analyzed had a strong negative correlation with the serum LDH level ($r = -0,72$ at $p = 0,045$). Deletions in the *MIR142* region, compared with duplications and natural copy number of the gene, are associated with an older age at tumor onset ($p = 0,015$ and $p = 0,022$, respectively), a favorable GCB subtype of DLBCL ($p = 0,036$ and $p = 0,005$, respectively), and

Методом ROC-анализа нами было определено значение порога отсечения доли метилированного аллеля в биоматериале лимфатических узлов – менее 10,9 %, которое позволяет с чувствительностью 90,9 % и специфичностью 49,4 % отличать образцы пациентов с ДВККЛ от образцов пациентов с реактивной поликлональной В-клеточной пролиферацией ($p = 0,002$).

Показано также, что мутации и/или деметилирование гена *MIR142* являлись независимыми событиями в опухолевой лимфоидной ткани при системной ДВККЛ и ПЛЦНС и имели место в 55,0 и 40,0 % образцов соответственно.

Помимо мутаций, ген *MIR142*, как было показано в данной работе, является мишенью для хромосомных перестроек, более частых при ПЛЦНС. Так, анализ результатов исследования на микрочипах Affymetrix SNP 6.0 копийности генетического материала в регионе chr17:56,408,593-56,408,679, где расположен анализируемый ген, представленных в базе данных cBioPortal for Cancer Genomics, показал, что частота делеций при ПЛЦНС в три раза выше, чем при системной ДВККЛ (15,2 % против 4,9 %, $p = 0,007$), а увеличение числа копий встречается в каждом третьем случае (34,8 % против 15,2 %, $p < 0,001$).

Ранее были опубликованы данные анализа результатов стандартного кариотипирования образцов опухолевой ткани системной ДВККЛ, представленных в Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer [7], свидетельствующие о низкой частоте изменения копийности локуса расположения *MIR142* в результате грубых хромосомных поломок. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о том, что основным механизмом нарушения копийности *MIR142* являются микроделеционные/микродупликационные события, более частые при ПЛЦНС.

Анализ ассоциации молекулярно-генетических нарушений в гене *MIR142* с особенностями клинического течения системной ДВККЛ и ПЛЦНС выявил ряд интересных находок.

В частности, отмечен больший уровень метилирования анализируемого гена у пациентов старше 60 лет как при ПЛЦНС ($p = 0,042$), так и при системной ДВККЛ ($p = 0,077$), что согласуется с данными исследований солидных новообразований, свидетельствующих о более высокой доле гиперметилированных генов-онкосупрессоров у пациентов пожилого возраста [34, 35].

better overall response rates (complete and partial remissions) and long-term treatment outcomes. Thus, in the subgroup with deletions, all patients responded to therapy, compared to 64,3% ($p = 0,071$) in those with duplications and 72,2% ($p = 0,119$) in those without changes in genome copy number alteration in the gene region. The 5-year overall survival rates for patients in the analyzed groups were 71,4%, 56,3%, and 25%, respectively.

In systemic DLBCL, the *MIR142* mutation status is associated with an earlier disease onset ($p = 0,025$) and a higher incidence of non-lymphatic organ involvement in the tumor process ($p = 0,046$). The group of patients with the deletion of the region on chromosome 17 where the *MIR142* gene is located was characterized by the lowest incidence of stage IV lymphoma diagnosis: 16,7% versus 52,4% ($p = 0,021$) and 57,4% ($p = 0,094$) with duplication and without copy number alteration, as well as a two-fold lower incidence of liver involvement in the tumor process (22,2% versus 45,1%, $p = 0,088$) compared with patients with duplication. In the group with *MIR142* duplication, there was a tendency towards a decrease in the overall 5-year survival of patients ($p = 0,090$). In general, the obtained data regarding the long-term results of therapy for both systemic DLBCL and PCNSL are indirectly consistent with the findings of Roehle et al. [36] and Lawrie et al. [37], which showed an association of high expression of miR-142 with worsening overall and event-free survival in patients with DLBCL.

CONCLUSION

In this study, we performed the first comprehensive comparative analysis of mutations, methylation status, and copy number alterations in the *MIR142* gene in the tumor tissue from patients with systemic DLBCL and PCNSL, as well as an analysis of their association with the features of the clinical course of these diseases. In general, the data obtained indicate a higher frequency of these aberrations in PCNSL. Regarding the long-term treatment outcomes for both systemic DLBCL and PCNSL, the data are indirectly consistent with the results of previous studies showing an association between high miR-142 expression and worsening survival rates in patients with lymphomas.

Authors' contributions

E.N. Voropaeva: development of the study design and structure, data collection and processing, writing, editing, and final approval of the article.

O.B. Seregina, T.N. Babaeva: data collection and processing, writing and editing the article.

При ПЛЧНС подгруппа пациентов с мутациями в *MIR142* характеризовалась достоверно более высоким пролиферативным потенциалом опухолевого субстрата ($p = 0,021$), тогда как уровень метилирования анализируемого гена имел сильную отрицательную корреляционную связь с уровнем ЛДГ в сыворотке крови больных ($r = -0,72$ при $p = 0,045$). Делеционные события в области расположения *MIR142* в сравнении с дупликациями и сохраненной копийностью гена ассоциированы с более старшим возрастом развития опухоли ($p = 0,015$ и $p = 0,022$ соответственно), благоприятным GCB-подтипом ДВККЛ ($p = 0,036$ и $p = 0,005$ соответственно) и лучшими показателями по частоте общего ответа (полные и частичные ремиссии) и отдаленным результатам лечения. Так, в подгруппе с делециями все пациенты ответили на терапию в сравнении с 64,3 % ($p = 0,071$) при дупликации и 72,2 % ($p = 0,119$) при отсутствии изменения копийности генома в области расположения гена. Показатели 5-летней общей выживаемости больных в анализируемых подгруппах составили 71,4, 56,3 и 25 % соответственно.

При системной ДВККЛ мутационный статус *MIR142* ассоциирован с более ранним дебютом заболевания ($p = 0,025$), а также большей частотой вовлечения в опухолевый процесс нелимфатических органов ($p = 0,046$). Подгруппа пациентов с делецией региона хромосомы 17, где расположен ген *MIR142*, характеризовалась наименьшей частотой диагностики лимфомы в IV стадии: 16,7 % против 52,4 % ($p = 0,021$) и 57,4 % ($p = 0,094$) при дупликации и в отсутствии изменения копийности, а также в два раза меньшей частотой вовлечения в опухолевый процесс печени (22,2 % против 45,1 %, $p = 0,088$) в сравнении с пациентами с дупликацией. В подгруппе с дупликацией анализируемого гена имела место тенденция к снижению общей 5-летней выживаемости больных ($p = 0,090$). В целом полученные данные в отношении отдаленных результатов терапии как системной ДВККЛ, так и ПЛЧНС косвенно согласуются с результатами работ A. Roehle et al. [36] и C.H. Lawrie et al. [37], в которых показана ассоциация высокой экспрессии miR-142 с ухудшением показателей общей и бессобытийной выживаемости пациентов с ДВККЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании нами впервые выполнено комплексное сравнительное исследование мутаций, статуса метилирования и

M.S. Voytko: database analysis, writing and editing the article.

V.N. Maksimov: analysis of intellectual content, writing, editing, and final approval of the article.

T.I. Pospelova: development of the study concept, design and structure, analysis of intellectual content, editing, and final approval of the article.

Funding. This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 25-25-00068.

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

нарушения копийности в гене *MIR142* в опухолевой ткани пациентов с системной ДВККЛ и ПЛЧНС, а также анализ их ассоциации с особенностями клинического течения данных заболеваний. В целом полученные данные свидетельствуют о большей частоте данных аберраций при ПЛЧНС. В отношении отдаленных результатов терапии как системной ДВККЛ, так и ПЛЧНС данные косвенно согласуются с результатами более ранних работ, в которых показана ассоциация высокой экспрессии miR-142 с ухудшением показателей выживаемости пациентов с лимфомами.

Вклад авторов

Е.Н. Воропаева: разработка дизайна и структуры исследования, сбор и обработка данных, написание, редактирование и окончательное утверждение статьи.

О.Б. Серегина, Т.Н. Бабаева: сбор и обработка данных, написание и редактирование статьи.

М.С. Войтко: анализ базы данных, написание и редактирование статьи.

В.Н. Максимов: анализ интеллектуального содержания, написание, редактирование и окончательное утверждение статьи.

Т.И. Поспелова: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, анализ интеллектуального содержания, редактирование и окончательное утверждение статьи.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств гранта Российского научного фонда № 25-25-00068.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar S., Warrell J., Li S. et al. Passenger mutations in more than 2500 cancer genomes: overall molecular functional impact and consequences // *Cell*. 2020;180(5):915-927. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.032.
2. Воропаева Е.Н., Пospelova Т.И., Березина О.В. и др. Метилирование генов p53-респонзивных онкосупрессорных микроРНК при гемобластозах // *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(2):130-142. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-130-142.
3. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Orlov Y.L. et al. The methylation of the p53 targets the genes MIR-203, MIR-129-2, MIR-34A and MIR-34B/C in the tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma // *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1401. DOI: 10.3390/genes13081401.
4. Urbanek-Trzeciak M.O., Galka-Marciniak P., Nawrocka P.M. et al. Pan-cancer analysis of somatic mutations in miRNA genes // *EBioMedicine*. 2020;61:103051. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103051.
5. Langschie F., Leisegang M.S., Günther S. et al. Loss of multiple micro-RNAs uncovers multi-level restructuring of gene regulation in rodents // *BMC Genomics*. 2025;26(1):800. DOI: 10.1186/s12864-025-11815-3.
6. Fischer S., Handrick R., Aschrafi A., Otte K. Unveiling the principle of microRNA-mediated redundancy in cellular pathway regulation // *RNA Biol*. 2015;12(3):238-247. DOI: 10.1080/15476286.2015.1017238.
7. Воропаева Е.Н., Сeregina О.Б., Войтко М.С. и др. Значение miR-142 в опухолевой прогрессии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы // *Онкогематология*. 2025;20(2):87-103. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-2-87-103.
8. Roschewski M., Hodson D.J. Diffuse large B-cell lymphoma involving the central nervous system: biologic rationale for targeted therapy // *Haematologica*. 2024;109(2):388-400. DOI: 10.3324/haematol.2021.278613.
9. Пospelova Т.И., Воропаева Е.Н., Карпова В.С. и др. Поражение центральной нервной системы при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):112-132. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-112-132.
10. Guo X., Bi L., Zhou D., Ling J. Differences between primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma and intra-lymph node diffuse large B-cell lymphoma based on proteomic research // *Blood*. 2024;144(1):6248. DOI: 10.1182/blood-2024-204461.
11. Severson E.A., Haberberger J., Hemmerich A. et al. Genomic profiling reveals differences in primary central nervous system lymphoma and large B-cell lymphoma, with subtyping suggesting sensitivity to BTK inhibition // *Oncologist*. 2023;28(1):e26-e35. DOI: 10.1093/oncolo/oyac190.
12. Воропаева Е.Н., Пospelova Т.И., Карпова В.С. и др. Мутационный профиль диффузной В-крупноклеточной лимфомы с рецидивами в центральной нервной системе // *Успехи молекулярной онкологии*. 2022;9(3):69-84. DOI: 10.17650/2313-805X-2022 9 3 69 84.
13. Воропаева Е.Н., Гуражева А.А., Пospelova Т.И. и др. Эпидемиология и клинικο-демографическая

REFERENCES

1. Kumar S., Warrell J., Li S. et al. Passenger mutations in more than 2500 cancer genomes: overall molecular functional impact and consequences. *Cell*. 2020;180(5):915-927. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.032.
2. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Berezina O.V. et al. Methylation of p53-responsive oncosuppressive microRNA genes in hemoblastosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(2):130-142. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-130-142. (In Russ.)
3. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Orlov Y.L. et al. The methylation of the p53 targets the genes MIR-203, MIR-129-2, MIR-34A and MIR-34B/C in the tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma. *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1401. DOI: 10.3390/genes13081401.
4. Urbanek-Trzeciak M.O., Galka-Marciniak P., Nawrocka P.M. et al. Pan-cancer analysis of somatic mutations in miRNA genes. *EBioMedicine*. 2020;61:103051. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103051.
5. Langschie F., Leisegang M.S., Günther S. et al. Loss of multiple micro-RNAs uncovers multi-level restructuring of gene regulation in rodents. *BMC Genomics*. 2025;26(1):800. DOI: 10.1186/s12864-025-11815-3.
6. Fischer S., Handrick R., Aschrafi A., Otte K. Unveiling the principle of microRNA-mediated redundancy in cellular pathway regulation. *RNA Biol*. 2015;12(3):238-247. DOI: 10.1080/15476286.2015.1017238.
7. Voropaeva E.N., Seregina O.B., Voytko M.S. et al. The significance of miR-142 in tumor progression of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncohematology*. 2025;20(2):87-103. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-2-87-103. (In Russ.)
8. Roschewski M., Hodson D.J. Diffuse large B-cell lymphoma involving the central nervous system: biologic rationale for targeted therapy. *Haematologica*. 2024;109(2):388-400. DOI: 10.3324/haematol.2021.278613.
9. Pospelova T.I., Voropaeva E.N., Karpova V.S. et al. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):112-132. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-112-132.
10. Guo X., Bi L., Zhou D., Ling J. Differences between primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma and intra-lymph node diffuse large B-cell lymphoma based on proteomic research. *Blood*. 2024;144(1):6248. DOI: 10.1182/blood-2024-204461.
11. Severson E.A., Haberberger J., Hemmerich A. et al. Genomic profiling reveals differences in primary central nervous system lymphoma and large B-cell lymphoma, with subtyping suggesting sensitivity to BTK inhibition. *Oncologist*. 2023;28(1):e26-e35. DOI: 10.1093/oncolo/oyac190.
12. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Karpova V.S. et al. Mutation profile of diffuse large B-cell lymphoma with relapses in the central nervous system. *Advances in Molecular Oncology*. 2022;9(3):69-84. DOI: 10.17650/2313-805X-2022 9 3 69 84. (In Russ.)
13. Voropaeva E.N., Gurazheva A.A., Pospelova T.I. et al. Epidemiology and clinicodemographic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in the Novosibirsk

- характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы на территории г. Новосибирска // Сибирский онкологический журнал. 2021;20(1):5-15. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-5-15.
14. Pillar N., Bairey O., Goldschmidt N. et al. MicroRNAs as predictors for CNS relapse of systemic diffuse large B-cell lymphoma // *Oncotarget*. 2017;8(49):86020-86030. DOI: 10.18632/oncotarget.20902.
15. Воропаева Е.Н., Серегина О.Б., Войтко М.С. и др. Частота, спектр и функциональное значение мутаций в гене MIR-142 при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме // Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(4):607-627. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-4-0-2.
16. Ding M., Hu J., Ni J. et al. Demethylation of microRNA-142 induced by demethylation agents plays a suppressive role in osteosarcoma cells // *Oncol. Lett.* 2015;9(5):2261-2267. DOI: 10.3892/ol.2015.3036.
17. Schneider C., Rasband W., Eliceiri K. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis // *Nat. Methods*. 2012;9(7):671-675. DOI: 10.1038/nmeth.2089.
18. Rehbein P., Schwalbe H. Integrated protocol for reliable and fast quantification and documentation of electrophoresis gels // *Protein Expr. Purif.* 2015;110:1-6. DOI: 10.1016/j.pep.2014.12.006.
19. Hendry P., Hannan G. Detection and quantitation of unlabeled nucleic acids in polyacrylamide gels // *Biotechniques*. 1996;20(2):258-264. DOI: 10.2144/96202rr03.
20. Cerami E., Gao J., Dogrusoz U. et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data // *Cancer Discov.* 2012;2(5):401-404. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095.
21. Kawano S., Araki K., Bai J. et al. A gain-of-function mutation in microRNA 142 is sufficient to cause the development of T-cell leukemia in mice // *Cancer Sci.* 2023;114(7):2821-2834. DOI: 10.1111/cas.15794.
22. Hezaveh K., Kloetgen A., Bernhart S.H. et al. Alterations of microRNA and microRNA-regulated messenger RNA expression in germinal center B-cell lymphomas determined by integrative sequencing analysis // *Haematologica*. 2016;101(11):1380-1389. DOI: 10.3324/haematol.2016.143891.
23. Soltani S., Zakeri A., Tabibzadeh A. et al. A review on EBV encoded and EBV-induced host microRNAs expression profile in different lymphoma types // *Mol. Biol. Rep.* 2021;48(2):1801-1817. DOI: 10.1007/s11033-021-06152-z.
24. PLOS ONE Editors. Expression of concern: Overexpression of miR-142-5p and miR-155 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma resistant to *Helicobacter pylori* eradication // *PLoS One*. 2023;18(1):e0278797. DOI: 10.1371/journal.pone.0278797.
25. Bellon M., Lepelletier Y., Hermine O., Nicot C. Deregulation of microRNA involved in hematopoiesis and the immune response in HTLV-I adult T-cell leukemia // *Blood*. 2009;113(20):4914-4917. DOI: 10.1182/blood-2008-11-189845.
26. Lv M., Zhang X., Jia H. et al. An oncogenic role of miR-142-3p in human T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) by targeting glucocorticoid receptor- α and cAMP/PKA pathways. *Leukemia*. 2012;26(4):769-777. DOI: 10.1038/leu.2011.273.
- city. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(1):5-15. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-5-15. (In Russ.)
14. Pillar N., Bairey O., Goldschmidt N. et al. MicroRNAs as predictors for CNS relapse of systemic diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2017;8(49):86020-86030. DOI: 10.18632/oncotarget.20902.
15. Voropaeva E.N., Seregina O.B., Voytko M.S. et al. Frequency, spectrum, and functional significance of mutations in the MIR-142 gene in diffuse large B-cell lymphoma. *Research Results in Biomedicine*. 2025;11(4):607-627. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-4-0-2. (In Russ.)
16. Ding M., Hu J., Ni J. et al. Demethylation of microRNA-142 induced by demethylation agents plays a suppressive role in osteosarcoma cells. *Oncol. Lett.* 2015;9(5):2261-2267. DOI: 10.3892/ol.2015.3036.
17. Schneider C., Rasband W., Eliceiri K. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat. Methods*. 2012;9(7):671-675. DOI: 10.1038/nmeth.2089.
18. Rehbein P., Schwalbe H. Integrated protocol for reliable and fast quantification and documentation of electrophoresis gels. *Protein Expr. Purif.* 2015;110:1-6. DOI: 10.1016/j.pep.2014.12.006.
19. Hendry P., Hannan G. Detection and quantitation of unlabeled nucleic acids in polyacrylamide gels. *Biotechniques*. 1996;20(2):258-264. DOI: 10.2144/96202rr03.
20. Cerami E., Gao J., Dogrusoz U. et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov.* 2012;2(5):401-404. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095.
21. Kawano S., Araki K., Bai J. et al. A gain-of-function mutation in microRNA 142 is sufficient to cause the development of T-cell leukemia in mice. *Cancer Sci.* 2023;114(7):2821-2834. DOI: 10.1111/cas.15794.
22. Hezaveh K., Kloetgen A., Bernhart S.H. et al. Alterations of microRNA and microRNA-regulated messenger RNA expression in germinal center B-cell lymphomas determined by integrative sequencing analysis. *Haematologica*. 2016;101(11):1380-1389. DOI: 10.3324/haematol.2016.143891.
23. Soltani S., Zakeri A., Tabibzadeh A. et al. A review on EBV encoded and EBV-induced host microRNAs expression profile in different lymphoma types. *Mol. Biol. Rep.* 2021;48(2):1801-1817. DOI: 10.1007/s11033-021-06152-z.
24. PLOS ONE Editors. Expression of concern: Overexpression of miR-142-5p and miR-155 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma resistant to *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One*. 2023;18(1):e0278797. DOI: 10.1371/journal.pone.0278797.
25. Bellon M., Lepelletier Y., Hermine O., Nicot C. Deregulation of microRNA involved in hematopoiesis and the immune response in HTLV-I adult T-cell leukemia. *Blood*. 2009;113(20):4914-4917. DOI: 10.1182/blood-2008-11-189845.
26. Lv M., Zhang X., Jia H. et al. An oncogenic role of miR-142-3p in human T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) by targeting glucocorticoid receptor- α and cAMP/PKA pathways. *Leukemia*. 2012;26(4):769-777. DOI: 10.1038/leu.2011.273.

- cAMP/PKA pathways // *Leukemia*. 2012;26(4):769-777. DOI: 10.1038/leu.2011.273.
27. Kuriyama K., Enomoto Y., Suzuki R. et al. Enforced expression of MIR142, a target of chromosome translocation in human B-cell tumors, results in B-cell depletion // *Int. J. Hematol.* 2018;107(3):345-354. DOI: 10.1007/s12185-017-2360-8.
 28. Kwanhian W., Lenze D., Alles J. et al. MicroRNA-142 is mutated in about 20% of diffuse large B-cell lymphoma // *Cancer Med.* 2012;1(2):141-155. DOI: 10.1002/cam4.29.
 29. Hornshøj H., Nielsen M.M., Sinnott-Armstrong N.A. et al. Pan-cancer screen for mutations in non-coding elements with conservation and cancer specificity reveals correlations with expression and survival // *NPJ Genom. Med.* 2018;3:1. DOI: 10.1038/s41525-017-0040-5.
 30. Creugny A., Fender A., Pfeffer S. Regulation of primary microRNA processing // *FEBS Lett.* 2018;592(12):1980-1996. DOI: 10.1002/1873-3468.13067.
 31. Casellas R., Basu U., Yewdell W.T. et al. Mutations, kataegis and translocations in B cells: understanding AID promiscuous activity // *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(3):164-176. DOI: 10.1038/nri.2016.2.
 32. Radke J., Ishaque N., Koll R. et al. The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma // *Nat. Commun.* 2022;13(1):2558. DOI: 10.1038/s41467-022-30050-y.
 33. Montesinos-Rongen M., Schmitz R., Courts C. et al. Absence of immunoglobulin class switch in primary lymphomas of the central nervous system // *Am. J. Pathol.* 2005;166(6):1773-1779. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62487-X.
 34. Maugeri A., Barchitta M., Magnano San Lio R. et al. Epigenetic aging and colorectal cancer: state of the art and perspectives for future research // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;22(1):200. DOI: 10.3390/ijms22010200.
 35. Müller H.M., Oberwalder M., Fiegl H. et al. Methylation changes in faecal DNA: a marker for colorectal cancer screening? // *Lancet.* 2004;363(9417):1283-1285. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16002-9.
 36. Roehle A., Hoefig K.P., Repsilber D. et al. MicroRNA signatures characterize diffuse large B-cell lymphomas and follicular lymphomas // *Br. J. Haematol.* 2008;142(5):732-744. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07237.x.
 37. Lawrie C.H., Chi J., Taylor S. et al. Expression of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma is associated with immunophenotype, survival and transformation from follicular lymphoma // *J. Cell Mol. Med.* 2009;13(7):1248-1260. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00628.x.
 27. Kuriyama K., Enomoto Y., Suzuki R. et al. Enforced expression of MIR142, a target of chromosome translocation in human B-cell tumors, results in B-cell depletion. *Int. J. Hematol.* 2018;107(3):345-354. DOI: 10.1007/s12185-017-2360-8.
 28. Kwanhian W., Lenze D., Alles J. et al. MicroRNA-142 is mutated in about 20% of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2012;1(2):141-155. DOI: 10.1002/cam4.29.
 29. Hornshøj H., Nielsen M.M., Sinnott-Armstrong N.A. et al. Pan-cancer screen for mutations in non-coding elements with conservation and cancer specificity reveals correlations with expression and survival. *NPJ Genom. Med.* 2018;3:1. DOI: 10.1038/s41525-017-0040-5.
 30. Creugny A., Fender A., Pfeffer S. Regulation of primary microRNA processing. *FEBS Lett.* 2018;592(12):1980-1996. DOI: 10.1002/1873-3468.13067.
 31. Casellas R., Basu U., Yewdell W.T. et al. Mutations, kataegis and translocations in B cells: understanding AID promiscuous activity. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(3):164-176. DOI: 10.1038/nri.2016.2.
 32. Radke J., Ishaque N., Koll R. et al. The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma. *Nat. Commun.* 2022;13(1):2558. DOI: 10.1038/s41467-022-30050-y.
 33. Montesinos-Rongen M., Schmitz R., Courts C. et al. Absence of immunoglobulin class switch in primary lymphomas of the central nervous system. *Am. J. Pathol.* 2005;166(6):1773-1779. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62487-X.
 34. Maugeri A., Barchitta M., Magnano San Lio R. et al. Epigenetic aging and colorectal cancer: state of the art and perspectives for future research. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;22(1):200. DOI: 10.3390/ijms22010200.
 35. Müller H.M., Oberwalder M., Fiegl H. et al. Methylation changes in faecal DNA: a marker for colorectal cancer screening? *Lancet.* 2004;363(9417):1283-1285. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16002-9.
 36. Roehle A., Hoefig K.P., Repsilber D. et al. MicroRNA signatures characterize diffuse large B-cell lymphomas and follicular lymphomas. *Br. J. Haematol.* 2008;142(5):732-744. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07237.x.
 37. Lawrie C.H., Chi J., Taylor S. et al. Expression of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma is associated with immunophenotype, survival and transformation from follicular lymphoma. *J. Cell Mol. Med.* 2009;13(7):1248-1260. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00628.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воропаева Елена Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Acute Myeloid Leukemia, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований острых миелоидных лейкозов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Серегина Ольга Борисовна – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6110-4351.

Войтко Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5429-4011.

Бабеева Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-2708-1133.

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Olga B. Seregina – Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6110-4351.

Maria S. Voytko – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5429-4011.

Tatyana N. Babaeva – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2708-1133.

Vladimir N. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk State Medical University; Head, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Оценка концентрации холеглицина и общих желчных кислот для диагностики внутрипеченочного холестаза беременных

Ю.С. Демидова¹, И.В. Пикалов^{2,3}, Г.Е. Яковлева¹, Е.Г. Степанова², Д.С. Куликова³,
А.В. Стахнёва³, Л.В. Вохминцева², М.В. Паламарчук², О.Ю. Дорн², Е.А. Цикаленко²

¹АО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., р.п. Кольцово, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

³ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – обратимое дистрофическое поражение печени, обусловленное повышенной чувствительностью гепатоцитов и билиарных канальцев к половым гормонам, а также генетически детерминированными энзимопатиями. Данная патология потенциально опасна для плода. Желчные кислоты в крови являются наиболее чувствительным маркером диагностики ВХБ. При определении концентрации общих желчных кислот ферментативным методом возможна интерференция с лекарственными препаратами урсодезоксихолевой кислоты. В связи с этим интерес представляет оценка возможности применения набора для определения (методом латексной иммунотурбидиметрии) концентрации основного компонента желчи – конъюгата холевой кислоты с глицином (холеглицина) – для диагностики ВХБ.

Ц е л ь . Оценить возможность использования концентрации холеглицина в качестве маркера для диагностики и мониторинга ВХБ.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование включены 40 пациенток с диагнозом ВХБ (основная группа) и 28 небеременных здоровых пациенток (группа контроля). Под наблюдением в динамике находились 6 пациенток, получавших медикаментозное лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты. У пациенток обеих групп измерялась концентрация холеглицина, общих желчных кислот, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего и прямого билирубина.

Р е з у л ь т а т ы . У пациенток с ВХБ выявлено повышение концентрации холеглицина по сравнению с контрольной группой небеременных женщин. Наряду с этим наблюдалось увеличение уровня общих желчных кислот, АЛТ и АСТ с характерным уменьшением коэффициента де Ритиса. Установлена динамическая связь между концентрацией холеглицина и общих желчных кислот. У 6 пациенток с ВХБ, получавших медикаментозное лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты в течение одной или двух недель с момента госпитализации, концентрация холеглицина характеризовалась более выраженной динамикой снижения или стабилизировалась на фоне лечения. Одновременно с этим в ряде случаев наблюдался рост общих желчных кислот, что, вероятно, обусловлено интерференцией с урсодезоксихолевой кислотой.

З а к л ю ч е н и е . Продемонстрирована возможность использования набора для определения (методом латексной иммунотурбидиметрии) концентрации холеглицина в *in vitro* диагностике ВХБ и оценки эффективности лечения этой патологии на фоне терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, общие желчные кислоты, холеглицин, урсодезоксихолевая кислота.

Образец цитирования: Демидова Ю.С., Пикалов И.В., Яковлева Г.Е., Степанова Е.Г., Куликова Д.С., Стахнёва А.В., Вохминцева Л.В., Паламарчук М.В., Дорн О.Ю., Цикаленко Е.А. Оценка концентрации холеглицина и общих желчных кислот для диагностики внутрипеченочного холестаза беременных // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(3):34-43. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-34-43

Поступила в редакцию 14.01.2026
Прошла рецензирование 11.03.2026
Принята к публикации 06.04.2026

Автор, ответственный за переписку
Демидова Юлия Сергеевна: АО «Вектор-Бест», 630117, р.п. Кольцово,
Новосибирская обл., а/я 492.
E-mail: demidova@vector-best.ru

Received 14.01.2026
Revised 11.03.2026
Accepted 06.04.2026

Corresponding author
Yulia S. Demidova: Vector-Best, PO box 492, Novosibirsk, 630117, Russia.
E-mail: demidova@vector-best.ru

Assessment of cholyglycine and total bile acids concentration for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Yu.S. Demidova¹, I.V. Pikalov^{2,3}, G.E. Yakovleva¹, E.G. Stepanova², D.S. Kulikova³, A.V. Stakhneva³, L.V. Vokhmintseva², M.V. Palamarchuk², O.Yu. Dorn², E.A. Tsikalenko²

¹ Vector-Best, Novosibirsk region, Koltsovo, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a reversible degenerative liver disorder caused by the increased sensitivity of hepatocytes and biliary ducts to sex hormones, as well as genetically determined enzymopathies. This condition poses a potential risk to the fetus. Blood bile acids are the most sensitive diagnostic marker for ICP. In enzymatic quantification total bile acids concentration, interference with ursodeoxycholic acid (UDCA) preparations is possible. Therefore, it is of interest to evaluate the feasibility of using a diagnostic kit for measuring (using latex immunoturbidimetric assay) the concentration of the main bile component, cholic acid-glycine conjugate (cholyglycine), for ICP diagnosis.

A i m . To assess the feasibility of using cholyglycine concentration as a marker for ICP diagnosis and monitoring.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The study included 40 patients diagnosed with ICP (the main group) and 28 non-pregnant healthy patients (the control group). Six patients receiving therapy with UDCA were followed-up. Cholyglycine, total bile acids, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), as well as total and direct bilirubin concentrations were measured in both groups.

R e s u l t s . Patients with ICP had elevated cholyglycine compared to controls. An increase in total bile acids, ALT, and AST values were observed, along with a characteristic decrease in the De Ritis ratio. A dynamic relationship between cholyglycine and total bile acid concentrations was established. In six patients with ICP who received ursodeoxycholic acid for one or two weeks after hospitalization, the cholyglycine concentration showed a more pronounced decrease or stabilized during treatment. Simultaneously, an increase in the total bile acids concentration was observed in some cases, likely due to interference with UDCA preparations.

C o n c l u s i o n . The feasibility of using a kit for measurement (with latex immunoturbidimetric method) of the cholyglycine concentration during *in vitro* diagnostics of ICP and the assessment of the effectiveness of treatment of this pathology during UDCA therapy was demonstrated.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, total bile acids, cholyglycine, ursodeoxycholic acid.

Citation example: Demidova Yu.S., Pikalov I.V., Yakovleva G.E., Stepanova E.G., Kulikova D.S., Stakhneva A.V., Vokhmintseva L.V., Palamarchuk M.V., Dorn O.Yu., Tsikalenko E.A. Assessment of cholyglycine and total bile acids concentration for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(3):34-43. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-34-43

ВВЕДЕНИЕ

Желчные кислоты играют значимую роль во многих физиологических процессах в организме человека: энтерогепатической циркуляции, функциональной активности гепатоцитов, углеводном и липидном обмене [1, 2]. Они представляют собой группу органических соединений с различными физико-химическими свойствами. Ключевым свойством желчных кислот является их амфифильность.

Конечным продуктом метаболизма холестерина в митохондриях гепатоцитов являются пер-

INTRODUCTION

Bile acids play a significant role in many physiological processes in the human body: enterohepatic circulation, hepatocyte function, and carbohydrate and lipid metabolism [1, 2]. They are a group of organic compounds with diverse physicochemical properties. A key property of bile acids is their amphiphilicity.

The end products of cholesterol metabolism in hepatocyte mitochondria are the primary bile acids: cholic and chenodeoxycholic. Under physiological conditions, primary bile acids are not found; instead,

вичные желчные кислоты: холевая и хенодезоксихолевая. В физиологических условиях первичные желчные кислоты не встречаются, а подвергаются конъюгации с глицином и таурином и далее секретируются с желчью в тонкий кишечник. Под действием кишечной микрофлоры первичные желчные кислоты переходят во вторичную форму: деоксихолевую, литохолевую и 7-кетолитохолевую кислоты. Последующее превращение вторичных желчных кислот под действием бактерий кишечника или после обратного всасывания в печень при помощи гепатоцитов приводит к образованию третичных желчных кислот: сульfolитохолевой и урсodeоксихолевой.

В желчи здорового человека содержание холевой, хенодезоксихолевой и деоксихолевой кислот составляет около 35, 35 и 25 % соответственно. Среди них на долю конъюгатов с глицином приходится 75 %, а с таурином – 25 % [1]. Доля третичных желчных кислот не превышает 4–5 %.

Эффективность непрерывной энтерогепатической циркуляции желчных кислот в норме у человека достаточно высока и достигает 90–95 %, с фекалиями выделяется лишь до 5–10 % компонента. Желчные кислоты, возвращаясь в печень, подавляют новый синтез до необходимого уровня за счет ингибирования фермента холестерин-7 α -гидроксилазы. Повышенный уровень желчных кислот в крови может указывать на различные заболевания и состояния организма: цирроз печени, гепатит, дисбактериоз кишечника, внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ), неправильное питание, прием лекарственных препаратов и др.

Во время беременности дистрофическое поражение печени обусловлено повышенной чувствительностью гепатоцитов и билиарных канальцев к половым гормонам, а также генетически детерминированными энзимопатиями. В результате развиваются нарушения обмена холестерина и желчных кислот, процессов образования/оттока желчи по билиарным канальцам и чрезмерное поступление компонентов желчи в кровь.

Концентрация желчных кислот в крови – наиболее чувствительный маркер ВХБ. В настоящее время в лабораторной практике определяют концентрацию общих желчных кислот в сыворотке и плазме крови преимущественно с использованием ферментативного циклического метода. Оценка концентрации отдельных кислот возможна с применением газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии, однако в связи с трудоемкостью данные методы в

they undergo conjugation with glycine and taurine, and are then secreted with bile into the small intestine. Under the influence of intestinal microflora, primary bile acids are converted into secondary forms: deoxycholic, lithocholic, and 7-ketolithocholic acids. Subsequent transformation of secondary bile acids by intestinal bacteria or after reabsorption in the liver by hepatocytes leads to the formation of tertiary bile acids: sulfolithocholic and ursodeoxycholic.

In healthy human bile, the content of cholic, chenodeoxycholic, and deoxycholic acids is approximately 35%, 35%, and 25%, respectively. Of these, conjugates with glycine account for 75%, and conjugates with taurine – for 25% [1]. The proportion of tertiary bile acids does not exceed 4–5%.

The effectiveness of continuous enterohepatic circulation of bile acids in healthy humans is quite high, reaching 90–95%; only 5–10% is excreted in feces. Bile acids, returning to the liver, suppress new synthesis to the required level by inhibiting such enzyme as cholesterol-7 α -hydroxylase. Elevated serum levels of bile acids may indicate various diseases and conditions, including liver cirrhosis, hepatitis, intestinal dysbiosis, intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), unhealthy diet, medication use, etc.

During pregnancy, degenerative liver changes are caused by increased sensitivity of hepatocytes and biliary ducts to sex hormones, as well as by genetically determined enzymopathies. This leads to the disturbances in cholesterol and bile acid metabolism, bile formation and outflow through the biliary ducts, and excessive release of bile components into the blood.

Blood bile acid concentration is the most sensitive marker of ICP. Currently, in laboratory practice, the total bile acids concentration in serum and plasma is determined primarily using the enzymatic cycling method. Concentrations of individual acids can be measured using gas-liquid and high-performance liquid chromatography; however, due to their labor-intensive nature, these methods are primarily used in research practice.

The recommended pharmacological treatment for ICP includes ursodeoxycholic acid preparations at a daily dose of 10–15 mg/kg [3]. Daily administration of ursodeoxycholic acid preparations increases the total bile acid concentration, reducing the level and toxic effect of endogenous bile components on hepatocytes and improving bile circulation [4–6]. As previously shown, the administration of ursodeoxycholic acid can affect the enzymatic quantification of total serum bile acids [7, 8].

большей степени применяются в научно-исследовательской практике.

Рекомендованное медикаментозное лечение ВХБ включает препараты урсодезоксихолевой кислоты в суточной дозе 10–15 мг/кг [3]. Ежедневный прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты приводит к повышению ее концентрации в общем пуле желчных кислот, снижая концентрацию и токсическое воздействие эндогенных компонентов желчи на гепатоциты и улучшая ее циркуляцию [4–6]. Как было показано ранее, прием урсодезоксихолевой кислоты может оказывать влияние на определение концентрации общих желчных кислот в сыворотке крови ферментативным методом [7, 8].

В данной работе проведена оценка возможности использования набора для определения (методом латексной иммунотурбидиметрии) концентрации основного компонента желчи – конъюгата холевой кислоты с глицином (холеглицина) – для диагностики ВХБ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность использования концентрации холеглицина в качестве маркера для диагностики и мониторинга ВХБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, которое проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории Новосибирской областной клинической больницы, приняли участие 40 пациенток с диагнозом ВХБ (средний возраст – 32,6 года) (группа исследования) и 28 небеременных здоровых пациенток (средний возраст – 34,1 года) (контрольная группа). Под наблюдением в динамике находились 6 пациенток из группы ВХБ, получавших медикаментозное лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Всем участникам проведено стандартное общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза и физикальный осмотр.

У пациенток обеих групп измерялась концентрация общих желчных кислот, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего и прямого билирубина. Оценка активности щелочной фосфатазы в крови не проводилась в связи с низкой информативностью этого показателя во время беременности и присутствием многочисленных плацентарных изоформ [3]. Концентрацию холеглицина определяли методом латексной иммунотурбидиметрии на автоматическом биохимическом анализаторе AU 680 (Beckman Coulter) с использованием наборов производства АО «Вектор-Бест».

In this work, we assessed the feasibility of using a kit for measurement (using latex immunoturbidimetric assay) of the concentration of the main component of bile, cholic acid-glycine conjugate (cholyglycine), for ICP diagnostics.

AIM OF THE RESEARCH

To assess the feasibility of using cholyglycine concentration as a marker for ICP diagnostics and monitoring.

MATERIALS AND METHODS

The study, performed at the clinical diagnostic laboratory of the Novosibirsk Regional Clinical Hospital, involved 40 patients diagnosed with ICP (mean age 32,6 years) (main group) and 28 non-pregnant healthy patients (mean age 34,1 years) (control group). Six patients from the main group receiving ursodeoxycholic acid were followed-up.

All participants underwent a standard clinical examination, including history taking and physical examination.

In patients of both groups, concentrations of total bile acids, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total and direct bilirubin were measured. Blood alkaline phosphatase concentration was not determined due to a low predictive value of this indicator during pregnancy and the presence of numerous placental isoforms [3]. Cholyglycine concentration was determined by latex immunoturbidimetry using an automatic clinical chemical analyzer AU 680 (Beckman Coulter) and diagnostic kits manufactured by Vector-Best (Russia).

All study participants signed voluntary informed consent to participate in the study.

Statistical data processing was performed using the Analyze-it software for MS Excel. Quantitative data are presented as median and interquartile range (Me [Q1; Q3]) given the small sample size.

RESULTS AND DISCUSSION

An increase in the concentration of total serum bile acids is a diagnostic criterion for ICP. It is known that, along with this, serum transaminases (ALT, AST) can elevate and reach values of more than 1000 U/l [3]. The De Ritis (AST/ALT) ratio is characterized by a decrease, which is associated with hepatocyte damage [6]. The mean De Ritis ratio in ICP is 0,965, in the most severe forms it decreases to 0,23–0,35 [6]. An increase in bilirubin levels indi-

Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения Analyze-it для MS Excel. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [Q1; Q3]) с учетом небольшого объема выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение концентрации общих желчных кислот в сыворотке крови является критерием диагностики ВХБ. Известно, что наряду с этим сывороточные трансаминазы (АЛТ, АСТ) могут повышаться и достигать значения более 1000 Ед/л [3]. Для коэффициента де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) характерно уменьшение, что связано с поражением гепатоцитов [6]. Средний уровень коэффициента де Ритиса при ВХБ составляет 0,965, при наиболее тяжелых формах он снижается до 0,23–0,35 [6]. Повышение уровня билирубина указывает на тяжелые формы заболевания и встречается у 10–20 % беременных [3, 9].

При исследовании сыворотки крови у пациентов с ВХБ наблюдалось увеличение концентрации общих желчных кислот, АЛТ и АСТ с характерным сдвигом коэффициента де Ритиса (табл. 1). Медиана значений общего и прямого билирубина соответствовала норме, при этом более 25 % образцов характеризовались повышенной концентрацией прямого билирубина. Уровень прямого билирубина в крови обусловлен нарушением оттока и циркуляции желчи [3]. В контрольной группе концентрация общих желчных кислот, АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина соответствовала нормальным значениям.

Медиана концентраций холеглицина в сыворотке крови у группы ВХБ составила 8,2 [5,3; 15,9] мг/л в сравнении с контрольной группой – 1,5 [1,2; 2,0] мг/л (рис. 1). Референсный интервал концентрации холеглицина, измеряемой методом латексной иммунотурбидиметрии, согласно инструкции производителя, составляет до 2,7 мг/л. Повышение концентрации холеглицина в группе ВХБ коррелировало с концентрацией общих желчных кислот. Значение коэффициента корреляции Спирмена составило 0,901 (95% ДИ 0,811–0,949), что свидетельствует о сильной статистически значимой ($p < 0,0001$) прямой связи между концентрацией холеглицина и общих желчных кислот (рис. 2).

с severe forms of the disease and occurs in 10–20% of pregnant women [3, 9].

In patients with ICP, we revealed elevated concentrations of total serum bile acids, ALT, and AST, with a characteristic shift in the De Ritis ratio (Table 1). The median total and direct bilirubin were within the reference range; at the same time, in 25% of cases, direct bilirubin concentration was elevated. Direct blood bilirubin levels are due to impaired bile outflow and circulation [3]. In the control group, concentrations of total bile acids, ALT, AST, and of total and direct bilirubin were within the reference range.

The median serum cholyglycine concentrations in the ICP group was 8,2 [5,3; 15,9] mg/l compared to 1,5 [1,2; 2,0] mg/l in the control group (Fig. 1). The reference range for the cholyglycine concentration measured by latex immunoturbidimetry, according to the manufacturer's instructions, is 2,7 mg/l. The increase in the cholyglycine concentration in the ICP group correlated with the concentration of total bile acids. The Spearman's correlation coefficient was 0,901 (95% CI: 0,811–0,949), indicating a strong statistically significant ($p < 0,0001$) direct relationship between the concentration of cholyglycine and total bile acids (Fig. 2).

Six patients with ICP receiving ursodeoxycholic acid for one or two weeks from the date of hospitalization were followed-up. The start of the study corresponded to the date of hospitalization. The dynamics of changes in cholyglycine and total bile acids concentrations are shown in Fig. 3. It should be noted that the cholyglycine concentration was characterized by a more pronounced decrease or subsequent stabilization during treatment. Simultaneously, an increase in total bile acid concentrations was observed in some cases, likely due to interference with ursodeoxycholic acid.

The effect of ursodeoxycholic acid preparations on the change in the ratio of individual bile acids was studied in more detail using high-performance liquid chromatography by Manna et al. [7] who showed that the level of blood ursodeoxycholic acid during treatment increases from 0,3 to 60%. Along with this, the concentration of cholic acid derivatives decreased most significantly (by 65%) after the first week of ICP treatment, then the value stabilized with fluctuations in an insignificant range [7]. In general, during weekly follow-up of 13-week duration, the mean concentration of total bile acids in patients with ICP, taking the ursodeoxycholic acid preparation, did not change significantly, but a non-systemic increase was observed periodically [7].

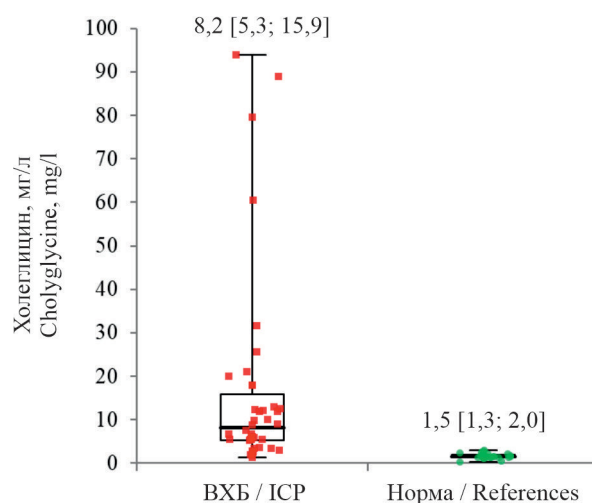
Таблица 1. Биохимические показатели у пациенток с диагнозом внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ) ($n = 40$) и в контрольной группе ($n = 28$)**Table 1.** Biochemical parameters in patients diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) ($n = 40$) and in the control group ($n = 28$)

Показатель Parameter	Референсные значения Reference values	ВХБ / ICP Me [Q1; Q3]	Контрольная группа Control group Me [Q1; Q3]
Общие желчные кислоты, мкмоль/л Total bile acids, $\mu\text{mol/l}$	$\leq 10,0$	26,7 [16,4; 64,7]	2,7 [1,5; 3,9]
Холеглицин, мг/л Cholyglycine, mg/l	$\leq 2,7$	8,2 [5,3; 15,9]	1,5 [1,3; 2,0]
Аланинаминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, U/l	≤ 31	171 [107; 282]	13 [9; 16]
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л Aspartate aminotransferase, U/l	≤ 31	73 [44; 119]	17 [15; 20]
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	$\leq 20,5$	7,6 [5,1; 10,5]	7,4 [5,9; 8,8]
Билирубин прямой, мкмоль/л Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	$\leq 5,1$	3,3 [2,7; 5,6]	2,0 [1,5; 2,6]

Под наблюдением в динамике находились 6 пациенток с ВХБ, получавших медикаментозное лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты в течение одной или двух недель с момента госпитализации. Начало исследования соответствовало дате госпитализации. Динамика изменения концентрации холеглицина и общих желчных кислот представлена на рис. 3. Следует отметить, что концентрация холеглицина характеризовалась более выраженной динамикой снижения или последующей стабилизацией на фоне лечения. Одновременно с этим в ряде случаев наблюдался рост концен-

This trend demonstrates the possibility of additional use of cholyglycine as a marker for assessing the condition of patients with ICP and the effectiveness of treatment of this pathology in therapy with ursodeoxycholic acid preparations.

However, further study of the use of a latex immunoturbidimetry-based kit for measuring cholyglycine concentration in the diagnosis of ICP is necessary, involving a larger sample size to reduce error and improve the significance of the results. Along with ICP, groups of patients with other liver pathologies receiving treatment with ursodeoxy-

**Рис. 1.** Концентрация холеглицина (медиана измеренных значений и межквартильный размах [Q1; Q3]) в образцах сыворотки крови пациенток с диагнозом внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ) ($n = 40$) и в контрольной группе ($n = 28$)**Fig. 1.** Cholyglycine concentration (the median and interquartile range [Q1; Q3]) in serum samples from patients diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) ($n = 40$) and in the control group ($n = 28$)

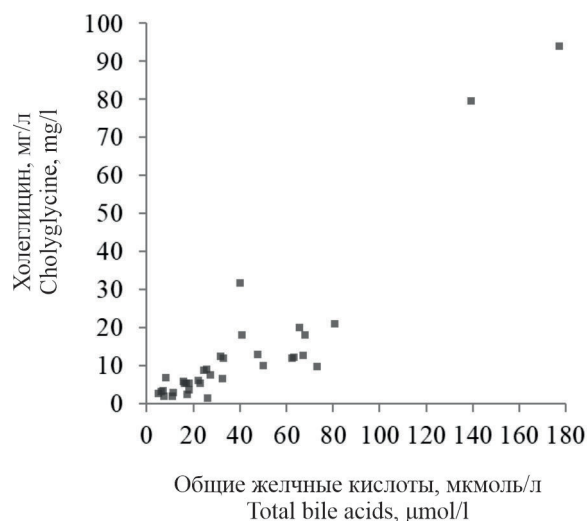


Рис. 2. График зависимости концентрации холеглицина и общих желчных кислот в группе пациенток с диагнозом внутрипеченочного холестаза беременных (коэффициент корреляции Спирмена – 0,901; $p < 0,0001$; 95% доверительный интервал 0,811–0,949)

Fig. 2. Cross-plot of the concentration of serum choleglycine and total bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (Spearman's correlation coefficient: 0,901; $p < 0,0001$; 95% confidence interval: 0,811–0,949)

трации общих желчных кислот, что, вероятно, обусловлено интерференцией с урсодезоксихолевой кислотой.

Более детально влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на изменение соотношения отдельных желчных кислот с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии изучено L.B. Manna et al. [7], показавшими, что уровень урсодезоксихолевой кислоты в крови в процессе лечения возрастает с 0,3 до 60 %. Наряду с этим концентрация производных холевой кислоты снижалась наиболее значительно (на 65 %) после первой недели лечения ВХБ, далее значение стабилизировалось с колебаниями в незначительном диапазоне [7]. В целом усредненная концентрация общих желчных кислот у пациентов с ВХБ в еженедельной динамике в течение 13 недель на фоне приема препаратов урсодезоксихолевой кислоты изменялась не существенно, однако периодически наблюдалось несистемное увеличение [7].

Данная тенденция показывает возможность дополнительного использования холеглицина в качестве маркера для оценки состояния пациенток с ВХБ и эффективности лечения этой патологии на фоне применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Вместе с тем необходимо дальнейшее изучение применения набора для определения (методом латексной иммунотурбидиметрии) концентрации холеглицина при диагностике ВХБ с использованием большей выборки для снижения

cholic acid should also be compared with a control group.

CONCLUSION

Our study allows to draw the following conclusions:

1. A significant increase in the concentration of choleglycine was revealed in patients diagnosed with ICP compared with the control group of non-pregnant women.

2. A dynamic relationship between the concentrations of choleglycine and total bile acids was established. The Spearman's correlation coefficient was 0,901 (95% CI: 0,811–0,949), indicating a highly statistically significant ($p < 0,0001$) direct correlation between the concentration of choleglycine and total bile acids.

3. The feasibility of using the latex immunoturbidimetric assay to measure the concentration of choleglycine in the *in vitro* diagnosis of ICP, and the effectiveness of treatment of this pathology during therapy with ursodeoxycholic acid preparations were demonstrated. When enzymatic quantification of total bile acids, an interference with other medicines is possible.

Study limitations. The study has limitations due to the small sample size.

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

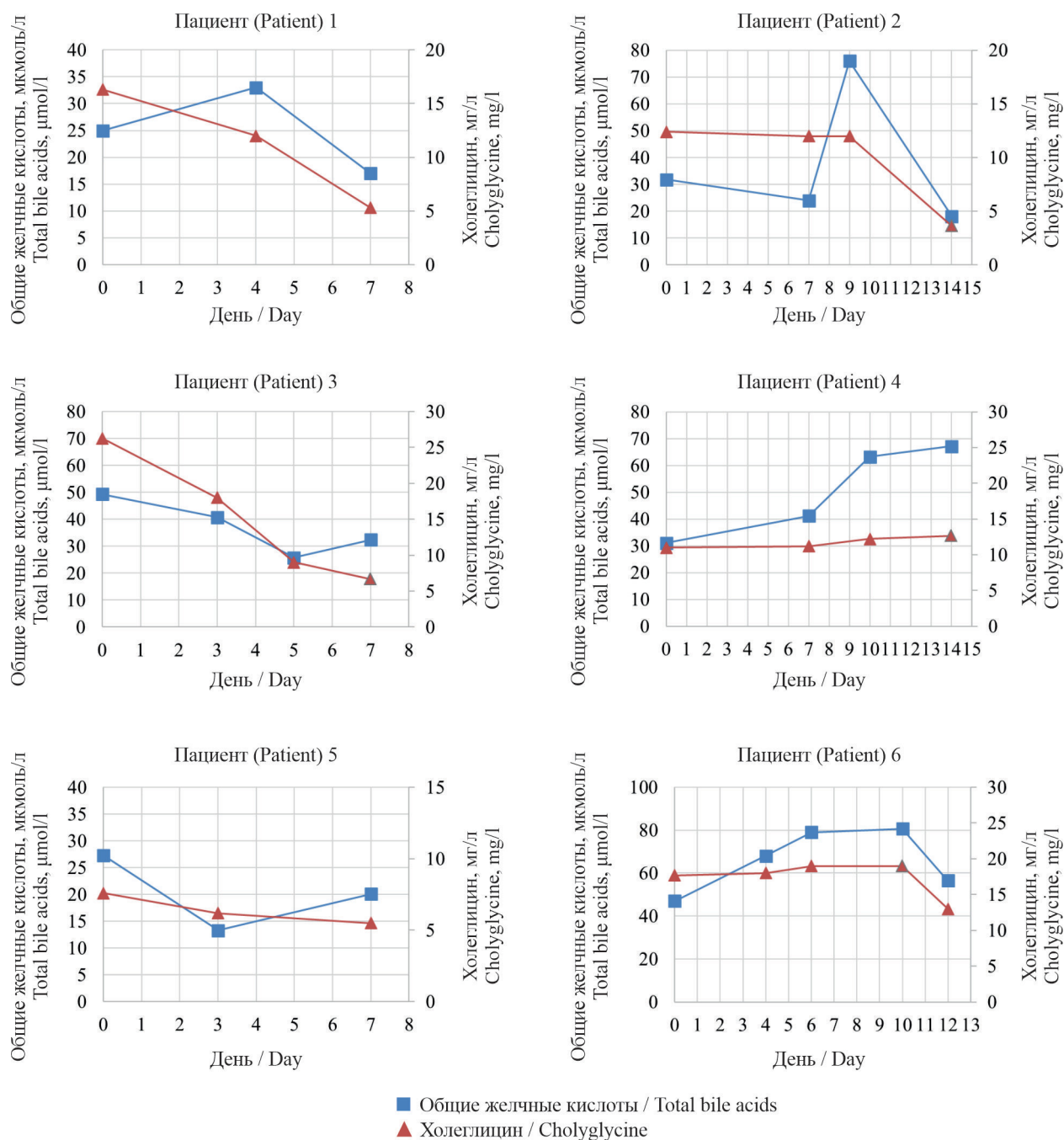


Рис. 3. Динамика изменения концентрации общих желчных кислот и холеглицина у 6 пациенток с диагнозом внутрипеченочного холестаза беременных на фоне медикаментозного лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты в течение одной или двух недель

Fig. 3. Concentration-time patterns of total bile acids and cholyglycine in 6 patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with ursodeoxycholic acid for one or two weeks

ошибки и улучшения достоверности результатов. Наряду с ВХБ также следует рассмотреть группы пациентов с другими патологиями печени, получающих медикаментозное лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты, в сравнении с контрольной группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Выявлено достоверное повышение концентрации холеглицина у пациенток с диагнозом

ВХБ по сравнению с контрольной группой небеременных женщин.

2. Установлена динамическая связь между концентрацией холеглицина и общих желчных кислот. Значение коэффициента корреляции Спирмена составило 0,901 (95% ДИ 0,811–0,949), что свидетельствует о высокой статистически значимой ($p < 0,0001$) прямой связи между концентрацией холеглицина и общих желчных кислот.

3. Продемонстрирована возможность использования метода латексной иммунотурбидиметрии для определения концентрации холеглицина

цина в *in vitro* диагностике ВХБ и эффективности лечения этой патологии на фоне терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. При определении концентрации общих желчных кислот ферментативным методом возможна интерференция с лекарственными препаратами.

Ограничения исследования. Исследование имеет ограничения вследствие небольшого объема выборки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;4:3-13.
2. Houten S.M., Watanabe M., Auwerx J. Endocrine functions of bile acids // *EMBO J.* 2006; 25(7):1419-1425. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601049.
3. Внутривеночный холестаз при беременности. Клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. 2024. URL: https://nokpc53.gosuslugi.ru/netcat_files/8/9/Vnutriphechenochnyy_holestaz_pri_beremennosti.pdf (дата обращения: 23.04.2026)
4. Маевская М.В. Урсодезоксихолевая кислота: уникальные свойства и клиническое применение // Медицинский совет. 2023;17(8):96-105. DOI: 10.21518/ms2023-136.
5. Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта // Медицинский совет. 2017;15:112-116. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-112-116.
6. Вороник Ю.Н., Мацюк Я.Р. Холестаз беременных: этиопатогенез, лечение и прогноз (обзор) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018;17(3):75-82.
7. Manna L.B., Ovadia C., Lövgren-Sandblom A. et al. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study // *BJOG.* 2019;126(13):1633-1640. DOI: 10.1111/1471-0528.15926.
8. Antonelli G., Visentin S., Tasinato A. et al. Cholyglycine determination by an automated chemiluminescence immunoassay: preliminary results in the intrahepatic cholestasis of pregnancy // *JLPM.* 2019;4:35. DOI: 10.21037/jlpm.2019.09.01.
9. Morton A., Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Obstet. Med.* 2019;12(2):76-78. DOI: 10.1177/1753495X18795979.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Юлия Сергеевна – канд. хим. наук, старший научный сотрудник АО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., р.п. Кольцово, Россия. ORCID: 0000-0001-9534-5535.

REFERENCES

1. Ilchenko A.A. Bile acids in health and diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2010;4:3-13. (In Russ.)
2. Houten S.M., Watanabe M., Auwerx J. Endocrine functions of bile acids. *EMBO J.* 2006; 25(7):1419-1425. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601049.
3. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clinical guidelines. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2024. URL: https://nokpc53.gosuslugi.ru/netcat_files/8/9/Vnutriphechenochnyy_holestaz_pri_beremennosti.pdf (accessed 23.04.2026)
4. Maevskaya M.V. Ursodeoxycholic acid: unique properties and clinical applications. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):96-105. DOI: 10.21518/ms2023-136. (In Russ.)
5. Makhov V.M., Ugryumova L.N., Balakhonov A.A., Mamieva Z.A. Ursodeoxycholic acid: therapist's view. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;15:112-116. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-112-116. (In Russ.)
6. Voronik Yu.N., Matcuk Ya.R. Cholestasis of pregnancy: etiology and pathogenesis, treatment and prognosis (review). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2018;17(3):75-82. (In Russ.)
7. Manna L.B., Ovadia C., Lövgren-Sandblom A. et al. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study. *BJOG.* 2019;126(13):1633-1640. DOI: 10.1111/1471-0528.15926.
8. Antonelli G., Visentin S., Tasinato A. et al. Cholyglycine determination by an automated chemiluminescence immunoassay: preliminary results in the intrahepatic cholestasis of pregnancy. *JLPM.* 2019;4:35. DOI: 10.21037/jlpm.2019.09.01.
9. Morton A., Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet. Med.* 2019;12(2):76-78. DOI: 10.1177/1753495X18795979.

ABOUT THE AUTHORS

Yulia S. Demidova – Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, Vector-Best, Novosibirsk region, Koltsovo, Russia. ORCID: 0000-0001-9534-5535.

Ilya V. Pikalov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Consultant on Clinical Laboratory Diagnostics of the

Пикалов Илья Викторович – д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Сибирского федерального округа; заведующий отделом лабораторной диагностики ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Яковлева Галина Евгеньевна – канд. биол. наук, начальник отдела биохимии АО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., р.п. Кольцово, Россия.

Степанова Елена Георгиевна – канд. медицинских наук, доцент, заведующий учебной частью кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Куликова Дарья Сергеевна – врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Стахнёва Анастасия Викторовна – врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Вохминцева Лариса Вениаминовна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Паламарчук Марина Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Дорн Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Цикаленко Елена Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Siberian Federal District; Head, Laboratory Diagnostics Department, Novosibirsk Regional Clinical Hospital; Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Galina E. Yakovleva – Cand. Sci. (Biol.), Head, Biochemistry Department, Vector-Best, Novosibirsk region, Koltsovo, Russia.

Elena G. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of Teaching, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Daria S. Kulikova – Clinical Laboratory Physician, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Anastasia V. Stakhneva – Clinical Laboratory Physician, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Larisa V. Vokhmintseva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Marina V. Palamarchuk – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Olga Yu. Dorn – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Elena A. Tsikalenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Особенности суточной динамики гликемии у пациентов мужского пола с различными биоритмологическими профилями

Б.Б. Пинхасов^{1, 2}, М.Ю. Сорокин², Н.А. Кондакова², В.Г. Селятицкая²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Присущая конкретному человеку специфика циркадной организации физиологических отправок, обозначаемая термином «хронотип», обуславливается не только чередованием периодов отдыха и активности, но и особенностями пищевого поведения. Вместе с тем недостаточно изученными остаются аспекты, касающиеся корреляций между биоритмологическим профилем и пищевыми предпочтениями, объемом и составом рациона у взрослых, в частности – каким образом хронотип сопряжен с механизмами, обеспечивающими постоянство поддержания уровня глюкозы в организме.

Ц е л ь . Анализ параметров вариабельности гликемии (ВГ) у мужчин с разными хронотипами в условиях сохранения привычного для них режима питания.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование включены 43 добровольца мужского пола в возрасте 25–65 лет. Для определения биоритмологического паттерна (хронотипа) применяли опросник Хорна – Остберга. Характер отклонений в пищевом поведении (ПП) и степень их выраженности устанавливали посредством опросника DEBQ. Выраженность тревожно-депрессивной симптоматики оценивали с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS. В течение 5–6 сут проводили непрерывную регистрацию уровня глюкозы, причем для интерпретации брали данные за двое полных суток, на протяжении которых испытуемый придерживался своего обычного рациона.

Р е з у л ь т а т ы . Распределение хронотипов в пределах сформированной выборки было следующим: утренний хронотип диагностирован у 51,2 % участников, промежуточный – у 25,6 %, вечерний – у 23,3 %. У мужчин с вечерним хронотипом показатели эмоционального ПП были статистически значимо выше, чем в группах с утренним и промежуточным хронотипами. В то же время выраженность экстерналистического ПП у лиц с вечерним хронотипом оказалась значимо ниже по сравнению с двумя другими группами. Сравнительная оценка параметров и индексов, отражающих ВГ в дневные и ночные часы, показала, что мужчины с утренним и вечерним хронотипами по целому ряду критериев достоверно отличались от носителей промежуточного хронотипа. В частности, для промежуточного хронотипа были свойственны статистически значимо меньшие величины средней концентрации глюкозы, стандартного отклонения гликемии, индекса CONGA и J-индекса. Величины параметров, характеризующих ВГ в ночные часы, также показали существенные различия между группой промежуточного хронотипа и группами утреннего и вечернего хронотипов.

З а к л ю ч е н и е . Персональный хронотип выступает в качестве одного из факторов, детерминирующих специфику регуляторных механизмов углеводного метаболизма. Следовательно, данный признак необходимо принимать во внимание при стратификации риска манифестации сахарного диабета 2 типа, который, согласно полученным в настоящей работе данным, возрастает в следующей последовательности хронотипов: промежуточный → утренний → вечерний.

Ключевые слова: вариабельность гликемии, ожирение, циркадный ритм, хронотип.

Образец цитирования: Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., Кондакова Н.А., Селятицкая В.Г. Особенности суточной динамики гликемии у пациентов мужского пола с различными биоритмологическими профилями // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(3):44-57. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-44-57

Поступила в редакцию 16.03.2026
Прошла рецензирование 05.05.2026
Принята к публикации 27.07.2026

Автор, ответственный за переписку
Пинхасов Борис Борисович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: pin71nsk@mail.ru

Received 16.03.2026
Revised 05.05.2026
Accepted 27.07.2026

Corresponding author
Boris B. Pinkhasov: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: pin71nsk@mail.ru

Features of diurnal glycemic dynamics in male patients with different chronotypes

B.B. Pinkhasov^{1, 2}, M.Yu. Sorokin², N.A. Kondakova², V.G. Selyatitskaya²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. The specific arrangement of circadian rhythms of physiological functions inherent to a given individual, referred to as chronotype, is determined not only by the alternation of cycles of rest and activity but also by the characteristics of eating behavior. However, aspects concerning the correlations between chronotype and food preferences, diet volume and contents in adults remain insufficiently studied, in particular, how chronotype is linked to the mechanisms that maintain glucose levels in the body.

Aim. Analysis of glycemic variability (GV) parameters in men with different chronotypes while maintaining their regular diet.

Materials and methods. The study included 43 male volunteers aged 25–65 years. The Horne and Östberg Morningness-Eveningness Questionnaire was used to determine the chronotype. The nature and severity of eating behavior (EB) disorders were assessed using the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). The severity of anxiety and depressive symptoms was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Glucose levels were continuously monitored for 5–6 days, with data from two full days, during which the research subjects maintained their regular diet, were used for interpretation.

Results. The distribution of chronotypes within the sample was as follows: 51,2% of participants had morning chronotype, 25,6% – intermediate chronotype, and 23,3% – evening chronotype. Men with evening chronotype had statistically significantly higher emotional EB scores than those with morning and intermediate chronotypes. Meanwhile, the severity of external EB in those with evening chronotype was significantly lower than in the other two groups. A comparative assessment of the parameters and indices reflecting GV during the day and night hours showed that men with the morning and evening chronotypes differed significantly from those with intermediate chronotype across a number of criteria. Specifically, intermediate chronotype was characterized by statistically significantly lower values of the mean glucose concentration, standard deviation of glycemia, CONGA, and J-index. The values of the parameters of GV characterizing GV during the night hours also showed significant differences between the intermediate chronotype group and the morning and evening chronotype groups.

Conclusion. Personal chronotype is one of the factors determining the specific regulatory mechanisms of carbohydrate metabolism. Therefore, this characteristic must be taken into account when stratifying the risk of type 2 diabetes, which, according to the data obtained in this study, increases in the following sequence of chronotypes: intermediate type → morning type → evening type.

Keywords: glycemic variability, obesity, circadian rhythm, chronotype.

Citation example: Pinkhasov B.B., Sorokin M.Yu., Kondakova N.A., Selyatitskaya V.G. Features of diurnal glycemic dynamics in male patients with different chronotypes. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(3):44–57. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-44-57

ВВЕДЕНИЕ

Организму человека присуща эндогенная система хронометража, способствующая его приспособлению к 24-часовому циклу чередования светлого и темного времени суток, что принято обозначать понятием циркадного ритма [1, 2]. Центральный генератор данного ритма анатомически локализован в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамической области [3]. Интенсивность освещения представляет собой главный внешний сигнал, настраивающий работу цен-

INTRODUCTION

The human body has an endogenous timekeeping system that facilitates its adaptation to the 24-hour cycle of alternating light and dark, commonly referred to as the circadian rhythm [1, 2]. The central generator of this rhythm is anatomically localized in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamic region [3]. Light intensity is the main external signal that regulates the functioning of the central circadian clock. In turn, peripheral tissues, combining impulses from the SCN with environmental sig-

тральных циркадных часов. В свою очередь, ткани периферии, комбинируя импульсы, поступающие от СХЯ, с сигналами окружающей среды, особенностями поведенческих актов (режимом приема пищи, ее количеством и составом), а также собственными автономными колебательными процессами, обеспечивают циркадную упорядоченность энергетического метаболизма. Показано, что абсолютное большинство клеток организма экспрессируют молекулярные компоненты циркадного осциллятора, причем цикл «голод – насыщение» признается одним из ведущих синхронизирующих стимулов для периферических часовых механизмов [4–7]. Экспрессия генов, отвечающих за работу периферических часов, оказывает модулирующее воздействие на эффективность пищеварительных процессов, абсорбцию питательных субстратов, метаболические превращения нутриентов, гормональную регуляцию, последующий прием пищи, аппетит и связанные с ним поведенческие паттерны [6, 8].

Циркадный ритм можно оценить с помощью физиологических маркеров, таких как мелатонин, кортизол, температура тела и др. Начало секреции мелатонина в условиях слабого освещения является наиболее надежным методом измерения циркадного ритма у человека [9, 10]. Однако это довольно сложный и дорогостоящий метод исследования. В этой связи наиболее часто используют анкетирование, как более простой и менее затратный способ оценки циркадного ритма. Опросники оценивают поведенческие модели, например цикл «сон – бодрствование», время которого различается у разных людей и характеризует тот или иной хронотип: утренний, промежуточный или вечерний [11–13]. Показано, что у лиц с разными хронотипами, определенными путем анкетирования, время секреции мелатонина значимо различалось [14].

Хронотип, или циркадная типология, является генетически обусловленным отражением суточных физиологических способностей человека, связанных с различными биологическими и психологическими функциями, включая сон и бодрствование, умственные и физические нагрузки и др. [13]. Хронотип также связывают и с особенностями режима питания. Показано, что лица с вечерним хронотипом наименее привержены здоровому питанию [15], они часто не завтракают [16], меньше потребляют фруктов и овощей [17] и проявляют склонность к сладкой пище/напиткам и алкоголю [18]. Нередко более высокое потребление калорий во время ужина и сдвиг времени приема пищи на более поздние

nals, behavioral patterns (dietary pattern, amount and composition of food) and their own autonomous oscillatory processes ensure circadian ordering of energy metabolism. It has been shown that the vast majority of cells in the body express molecular components of the circadian oscillator, and the hunger-satiety cycle is recognized as one of the leading synchronizing stimuli for peripheral clock mechanisms [4–7]. Expression of genes responsible for the functioning of the peripheral clock has a modulating effect on the efficiency of digestive processes, absorption of nutrient substrates, metabolic transformations of nutrients, hormonal regulation, subsequent food intake, appetite and associated behavioral patterns [6, 8].

The circadian rhythm can be assessed using physiological markers such as the level of melatonin, cortisol, body temperature, etc. The onset of melatonin secretion under dim light conditions is the most reliable method for measuring the circadian rhythm in humans [9, 10]. However, this is a rather complex and expensive research method. In this regard, questionnaires are most often used as a simpler and less expensive way to assess the circadian rhythm. Questionnaires assess behavioral patterns, such as the sleep-wake cycle, the timing of which varies among individuals and characterizes the particular chronotype: morning, intermediate, or evening [11–13]. It has been shown that in individuals with different chronotypes determined by questionnaires, the timing of melatonin secretion varied significantly [14].

Chronotype, or circadian typology, is the genetically determined reflection of person's daily physiological abilities associated with various biological and psychological functions, including sleep and wakefulness, mental and physical activity, etc. [13]. Chronotype is also associated with dietary patterns. It has been shown that individuals with evening chronotype are less committed to a healthy diet [15], often skip breakfast [16], consume fewer fruits and vegetables [17], and show a tendency toward sweet foods/drinks and alcohol [18]. Often, consuming higher caloric intake at dinner and a shift in meal-times to later hours are associated with an increased risk of obesity [19]. Frequent breakfast skipping in individuals with evening chronotype affects postprandial insulin concentrations and compromises long-term glucose homeostasis [20].

Scientific research over the last decade has revealed significant relationships between circadian rhythm disruption and the occurrence of a spectrum of dysmetabolic conditions, accompanied by the development of excess body weight, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus (T2DM) [21].

часы связаны с повышенной вероятностью развития ожирения [19]. Частое отсутствие завтрака у лиц с вечерним хронотипом влияет на концентрацию инсулина после приема пищи и ставит под угрозу в долгосрочной перспективе гомеостаз глюкозы [20].

Научные исследования последнего десятилетия выявляют значимые взаимосвязи между расстройством циркадной ритмики и возникновением целого спектра дисметаболических состояний, сопровождающихся развитием избыточной массы тела, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа (СД2) [21]. Десинхронизация циркадного ритма углеводного метаболизма связывается с дисфункцией ключевых регуляторных стимулов, настраивающих биологические часы, а именно: характера освещения, времени приема пищи, режима труда и отдыха, уровня двигательной активности и иных факторов. В этом контексте одним из патогенетических механизмов нарушения углеводного баланса может служить рассогласование суточных ритмов энергетического гомеостаза в современных условиях жизни, связанных с использованием яркой фоновой подсветки экранов портативных электронных устройств в вечернее и ночное время, избытком искусственного освещения в уличной и домашней обстановке либо, напротив, недостаточностью инсоляции в светлое время суток (особенно в зимний период), а также отсутствием адекватной физической нагрузки и несоблюдением режима питания [22, 23].

Помимо сказанного, сохраняется много неразрешенных вопросов относительно сопряженности хронотипа с особенностями пищевого поведения (ПП), которое в существенной мере предопределяет количественно-качественный состав рациона человека, а значит, и уровень в крови важнейшего метаболита энергетического обмена – глюкозы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ параметров вариабельности гликемии у мужчин с разными хронотипами в условиях сохранения привычного для них режима питания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 43 мужчины в возрасте от 25 до 65 лет. Протокол исследования получил одобрение локального Комитета по биомедицинской этике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск) (выписка

Desynchronization of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism is associated with dysfunction of key regulatory stimuli that set the biological clock, namely: the nature of lighting, meal time, work and rest pattern, level of physical activity, and other factors. In this context, one of the pathogenetic mechanisms of carbohydrate balance disorders may be a desynchronization of the circadian rhythms of energy homeostasis in modern living conditions associated with the use of bright background lighting on portable electronic devices in the evening and at night, excess artificial lighting outdoors and at home, or, conversely, insufficient insolation during daylight hours (especially in winter), as well as lack of adequate physical activity and non-compliance with a healthy diet [22, 23].

In addition to the above, many unresolved questions remain regarding the relationship between chronotype and eating behavior (EB) characteristics, which largely determine the quantitative and qualitative composition of a person's diet, and therefore, the blood level of the most important product of energy metabolism – glucose.

AIM OF THE RESEARCH

To analyze the parameters of glycemic variability in men with different chronotypes while maintaining their regular diet.

MATERIALS AND METHODS

A study included 43 men aged 25 to 65 years. The study protocol was approved by the local Biomedical Ethics Committee of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk) (Abstract No. 23/1 dated December 9, 2021). Each potential participant was informed of the study's goals and objectives and then signed a voluntary informed consent form.

Selection criteria. Inclusion criteria: male subjects with normal, overweight or obese body weight, aged 25–65 years, who confirmed their intention to exclude alcohol for the entire study period.

Exclusion criteria: secondary forms of obesity, previously diagnosed type 1 or 2 diabetes mellitus, concomitant endocrine diseases, use of hypoglycemic or hormonal agents, shift work.

Settings and design. The study was performed at the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine clinic from September 2021 to May 2022. Design: a single-center, interventional, cross-sectional study on a single population. All participants underwent anthropometric examination.

Definition of chronotypes. Individual chronotypes were determined using the Horne and Öst-

№ 23/1 от 09.12.2021). Каждому потенциальному участнику разъяснялись цели и задачи исследования, после чего подписывалось добровольное информированное согласие на участие в нем.

Критерии отбора. Критерии включения: лица мужского пола с нормальной массой тела, ее избытком или ожирением, возраст 25–65 лет, подтвердившие намерение исключить алкоголь на весь период исследования.

Критерии исключения: вторичные формы ожирения, ранее установленный сахарный диабет 1 или 2 типа, сопутствующие эндокринные заболевания, прием сахароснижающих или гормональных средств, работа по сменному графику.

Место проведения и дизайн. Исследование проводилось на базе клиники Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины в период с сентября 2021 по май 2022 г. Дизайн: одноцентровое, интервенционное, одномоментное (поперечное) исследование на одной популяции. Всем участникам проводилось антропометрическое обследование.

Определение хронотипов. Индивидуальные биоритмологические паттерны оценивали по опроснику Дж. Хорна и О. Остберга [13]. Сумма баллов позволяла отнести респондента к одному из трех хронотипов:

- менее 20 баллов – жаворонок (утренний хронотип);
- 21–27 баллов – голубь (промежуточный хронотип);
- более 28 баллов – сова (вечерний хронотип).

Соответственно сформировали три группы: 1-я – с утренним хронотипом ($n = 22$), 2-я – с промежуточным ($n = 11$), 3-я – с вечерним ($n = 10$).

Оценка ПП и психоэмоционального статуса. Тип нарушений ПП и его выраженность в баллах определялись по Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), позволяющему выделить эмоциогенный, компульсивный, экстернальный и ограничительный типы ПП [23]. Уровень тревоги и депрессии оценивался с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [24].

Мониторирование глюкозы. Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) проводился с использованием системы iPro2 с программным обеспечением CareLink® iPro (Medtronic, США). Длительность регистрации составляла 5–6 сут, причем для анализа вариабельности гликемии в условиях привычного рациона использовались данные, полученные на вторые и третьи сутки.

berg Morningness-Eveningness Questionnaire [13]. The total score allowed the respondent to be classified into one of three chronotypes:

- less than 20 points – early bird (morning chronotype);
- 21–27 points – intermediate chronotype;
- more than 28 points – night owl (evening chronotype).

Accordingly, three groups were formed: 1st – men with morning chronotype ($n = 22$), 2nd – with intermediate chronotype ($n = 11$), 3rd – with evening chronotype ($n = 10$).

Assessment of EB and psycho-emotional status. The type of EB disorders and their severity in points were determined using the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), which allows for the identification of emotional, compulsive, external, and restrained types of EB [23]. The level of anxiety and depression was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [24].

Glucose monitoring. Continuous glucose monitoring (CGM) was conducted using the iPro2 system with CareLink® iPro software (Medtronic, USA). Recordings lasted 5–6 days, with data collected on the second and third days used to analyze glycemic variability under habitual dietary conditions. Diet, physical activity, and work schedules were unchanged during the study days. Participants received instructions on sensor calibration, which was performed using OneTouch Verio® Pro+ glucometers and corresponding test strips.

Glycemic parameters calculated. Based on the CGM data, we calculated:

- Mean glucose level;
- Standard Deviation (SD);
- Coefficient of Variation (CV);
- Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE);
- 2-hour Continuous Overall Net Glycemic Action (CONGA);
- Lability Index (LI);
- J-index;
- Mean Absolute Glucose Rate of Change (MAG);
- M-value;
- High Blood Glucose Index (HBGI);
- Low Blood Glucose Index (LBGI).

SD and CV reflect the range of values, MAGE – the amplitude of fluctuations, MAG – the rate of glucose change, LBGI and HBGI – the risks of hypo- and hyperglycemia, respectively. CONGA, J-index, LI and M-value are integral indicators of the quality of glycemic control. The calculation was performed using an EasyGV v.9.0 calculator (Hill et al. [25]). All

В дни исследования режим питания, физической активности и работы не менялся. Участники получали инструкции по калибровке датчика, которая выполнялась с помощью глюкометров OneTouch Verio® Pro+ и соответствующих тест-полосок.

Рассчитываемые параметры гликемии.

На основе данных НМГ вычисляли:

- средний уровень глюкозы;
- стандартное отклонение (Standard Deviation, SD);
- коэффициент вариабельности (Coefficient of Variation, CV)
- среднюю амплитуду колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions, MAGE);
- 2-часовой индекс длительного повышения гликемии (Continuous Overall Net Glycemic Action, CONGA);
- индекс лабильности (Lability Index, LI);
- J-индекс;
- среднюю абсолютную скорость изменения глюкозы (Mean Absolute Glucose rate of change, MAG);
- M-value;
- индекс риска гипергликемии (High Blood Glucose Index, HBGI);
- индекс риска гипогликемии (Low Blood Glucose Index, LBGI).

SD и CV отражают разброс значений, MAGE – амплитуду колебаний, MAG – скорость изменения глюкозы, LBGI и HBGI – риски соответственно гипо- и гипергликемии. CONGA, J-индекс, LI и M-value служат интегральными показателями качества контроля гликемии. Расчет выполнен в калькуляторе EasyGV v.9.0 (N.R. Hill et al. [25]). Все показатели оценивались за сутки в целом, в дневные (6:00–23:59) и ночные (0:00–5:59) часы.

Лабораторный анализ. В сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов определяли уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ).

Статистическая обработка. Проводилась в программе STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения проверялась критерием Колмогорова – Смирнова. Ввиду небольшого объема выборки распределение большинства признаков отличалось от нормального, поэтому применялись непараметрические методы. Сравнение независимых групп проводилось по критерию Манна – Уитни, внутригрупповые различия определялись по критерию Вилкоксона. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

indicators were assessed for the whole day, during daytime (6:00–23:59) and night (0:00–5:59) hours.

Laboratory analysis. Serum immunoreactive insulin (IRI) levels were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and commercial kits.

Statistical analysis was performed using STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA). The normal distribution was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. Due to the small sample size, the distribution of most variables was non-normal; therefore, non-parametric methods were used. Comparison of independent groups was performed using the Mann-Whitney test, and differences between groups were determined using the Wilcoxon test. The null hypothesis was rejected at a significance level of $p < 0,05$.

RESULTS

In the examined sample, the distribution of chronotypes was as follows: morning chronotype was recorded in 51,2% of men, intermediate chronotype – in 25,6%, and evening chronotype – in 23,3%. A comparison of age and key anthropometric parameters between the groups is presented in Table 1. I Statistically significant differences between groups for age or most parameters reflecting fat accumulation were not found. The exception was the waist-to-hip ratio which characterizes fat distribution. The highest values for this parameter were recorded in individuals with morning chronotype.

An analysis of EB types in the study groups (Table 2) showed that men with evening chronotype demonstrated statistically significantly higher scores on the emotional EB scale compared to men in the EB group with morning and intermediate chronotypes. Moreover, the severity of external EB in men with evening chronotype was statistically significantly lower than in men with morning and intermediate chronotypes. No statistically significant differences between groups were found when comparing restrained and compulsive EB. Emotional EB in men of the evening chronotype group was associated with the highest level of anxiety-depressive disorders, assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale, with the main contribution coming from elevated anxiety levels.

An assessment of key GV indices during daytime and at night revealed that the largest number of statistically significant differences occurred when comparing the intermediate chronotype group with the morning and evening chronotype groups (Table 3). A significant difference between morning and evening chronotypes was found only for HBGI during daytime hours.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обследованной выборке распределение хронотипов оказалось следующим: утренний тип зафиксирован у 51,2 % мужчин, промежуточный – у 25,6 %, вечерний – у 23,3 %. Сравнение возраста и основных антропометрических параметров между группами представлено в табл. 1. Установлено, что по возрасту и большинству показателей, отражающих накопление жировой ткани, статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. Исключение составило отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), характеризующее распределение жира. Наибольшие значения этого показателя зафиксированы у лиц с утренним хронотипом.

Анализ типов ПП в исследуемых группах (табл. 2) показал, что мужчины с вечерним хронотипом демонстрируют статистически значимо более высокие баллы по шкале эмоциогенного типа ПП относительно мужчин из групп с утренним и промежуточным хронотипами. При этом выраженность экстернального типа ПП у мужчин с вечерним хронотипом была статистически значимо ниже, чем у мужчин с утренним и промежуточным хронотипами. При сравнении ограничительного и компульсивного типов ПП статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было. Эмоциогенный тип ПП у муж-

Overall, men with intermediate chronotype showed lower daytime GV values than the other two groups, namely: mean glucose level, SD, and CONGA (reflecting the value of dispersion). They also had the lowest J-index, which in normal condition ranges from 10 to 30; values above 30 are interpreted as poor glycemic control, and values above 40 as its loss. Regarding risk indices, men with intermediate chronotype had statistically significantly higher LBG1 (risk of hypoglycemia), and significantly lower HBG1 (risk of hyperglycemia), compared to the morning and evening chronotype groups. No differences between groups were found for LI, MAG, and M-value indices (usually used in patients receiving insulin therapy); all were within the reference ranges.

At night, significant differences were also found between the intermediate chronotype and morning and evening chronotypes: in terms of mean glucose levels, SD, CV, LI, CONGA, J-index, as well as LBG1 and HBG1.

Thus, in men with intermediate chronotype, most of GV parameters are within the reference range throughout the day, although they have an increased risk of hypoglycemia. Conversely, individuals with morning and evening chronotypes exhibit more significant deviations in GV parameters, as well as a higher risk of hyperglycemia.

Таблица 1. Сравнительная характеристика возраста и основных антропометрических показателей у мужчин с разными хронотипами, Ме [LQ–UQ]

Table 1. Comparative characteristics of age and main anthropometric parameters in men with different chronotypes, Me [LQ–UQ]

Показатель Parameter	Группа мужчин с утренним хронотипом, Group of men with morning chronotype, n = 22	Группа мужчин с промежуточным хронотипом, Group of men with intermediate chronotype, n = 11	Группа мужчин с вечерним хронотипом, Group of men with evening chronotype, n = 10	p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
Возраст, лет Age, years	40,0 [35,0–51,0]	50,0 [25,0–60,0]	33,0 [30,0–60,0]	0,927	0,108	0,398
Масса тела, кг Body weight, kg	90,0 [79,0–114,0]	98,0 [89,0–107,0]	104,5 [88,5–107,0]	0,568	0,695	0,916
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	31,2 [29,8–36,8]	31,6 [30,2–35,8]	31,6 [29,7–35,8]	0,854	0,938	0,972
Объем талии, см Waist, cm	101,0 [90,0–120,0]	104,5 [97,0–108,0]	99,5 [96,0–108,5]	0,740	0,681	0,833
Объем бедер, см Hips, cm	109,0 [98,0–117,0]	114,0 [106,0–116,0]	109,3 [104,0–116,0]	0,397	0,652	0,622
Объем талии / объем бедер, усл. ед. Waist/hips, arbitrary units	0,97 [0,94–1,0]	0,91 [0,85–0,94]	0,92 [0,89–0,94]	0,022	0,051	0,860
Жир, % / Fat, %	27,5 [17,5–34,0]	23,3 [22,0–26,5]	21,8 [21,0–26,5]	0,279	0,414	0,685
Жир, кг / Fat, kg	25,4 [12,8–37,4]	24,6 [20,9–27,1]	22,5 [19,3–27,1]	0,637	0,565	0,862

Таблица 2. Сравнительная характеристика типов пищевого поведения и психоэмоционального состояния у мужчин с разными хронотипами (баллы), Ме [LQ-UQ]**Table 2.** Comparative characteristics of types of eating behavior and psycho-emotional state in men with different chronotypes (points), Me [LQ-UQ]

Показатель Parameter	Группа мужчин с утренним хронотипом, Group of men with morning chronotype, n = 22	Группа мужчин с промежуточным хронотипом, Group of men with intermediate chronotype, n = 11	Группа мужчин с вечерним хронотипом, Group of men with evening chronotype, n = 10	p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Эмоциогенное ПП Emotional EB	0,7 [0,4–1,6]	0,6 [0,1–1,3]	1,8 [0,8–2,9]	0,377	0,049	0,032
Компульсивное ПП Compulsive EB	1,7 [0,9–2,0]	1,3 [0,5–1,7]	1,8 [0,7–2,0]	0,277	0,906	0,439
Экстернальное ПП External EB	2,2 [2,0–2,6]	1,8 [1,1–2,2]	1,6 [1,6–1,8]	0,039	0,069	0,944
Ограничительное ПП Restrained EB	1,7 [1,1–3,1]	1,7 [0,9–2,5]	2,3 [0,9–2,5]	0,531	0,860	0,647
Тревога / Anxiety	8,0 [5,0–8,0]	3,0 [1,0–7,0]	9,5 [8,0–13,0]	0,045	0,044	0,007
Депрессия / Depression	4,0 [2,0–6,0]	2,0 [2,0–7,0]	5,0 [2,0–8,0]	0,606	0,814	0,725
Оценка по ГШТД HADS score	11,0 [10,0–13,0]	4,0 [3,0–14,0]	15,0 [13,0–19,0]	0,127	0,055	0,041

П р и м е ч а н и е . ПП – пищевое поведение; ГШТД – Госпитальная шкала тревоги и депрессии.
 A b b r e v i a t i o n s : EB – eating behavior; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale.

чин в группе с вечерним хронотипом был ассоциирован с наиболее высоким уровнем тревожно-депрессивных нарушений, оцененных по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, причем основной вклад приходился на повышенный уровень тревожности.

Оценка ключевых индексов ВГ в дневное и ночное время выявила, что максимальное число статистически значимых различий приходится на сравнение группы с промежуточным хронотипом с группами утреннего и вечернего типов (табл. 3). Между утренним и вечерним хронотипами достоверная разница обнаружена только по индексу HbG1 в дневные часы.

В целом у мужчин с промежуточным хронотипом по сравнению с двумя другими группами в дневное время регистрируются более низкие значения показателей ВГ, а именно: среднего уровня глюкозы, SD и индекса CONGA (отражающего величину дисперсии). Также у них наиболее низок J-индекс, который в норме составляет 10–30; значения выше 30 трактуются как слабый контроль гликемии, а выше 40 – как его утрата. Что касается индексов риска, то у носителей промежуточного хронотипа LBG1 (риск гипогликемии) оказался статистически значимо выше, а HbG1 (риск гипергликемии) – значимо ниже, чем в группах утреннего и вечернего хронотипов. По индексам LI, MAG и M-value

Within each of the groups, the values of most of GV indicators during daytime hours were statistically significantly higher than those at night (Table 3).

The most significant GV disturbances in men with evening chronotype were manifested by higher fasting insulin levels in the morning. The blood serum insulin concentration increased in the following order: intermediate chronotype → morning chronotype → evening chronotype, amounting to 3,2 [1,6; 7,4], 5,7 [2,0; 9,8] and 8,5 [8,3; 21,7] mmol/l, respectively. A statistically significant difference was recorded between evening and intermediate chronotype groups ($p < 0,026$).

DISCUSSION

Our study showed that half of the men in the examined population belonged to morning chronotype, while intermediate and evening chronotypes each made up approximately one-quarter of the cohort. This distribution does not meet the results of most studies, which usually indicates different proportions: morning chronotype – 13–15%, evening chronotype – 20–25%, intermediate chronotype – 60–65% [26, 27]. The frequency of chronotypes can vary depending on age and geographic latitude of residence [27], however, in our case, we attribute the differences observed to the relatively small sample size.

Таблица 3. Показатели, характеризующие вариабельность глюкозы в течение суток в группах мужчин с разными хронотипами, Ме [LQ; UQ]**Table 3.** Diurnal parameters of glucose variability in groups of men with different chronotypes, Me [LQ; UQ]

Показатель Parameter	Группа мужчин с утренним хронотипом, Group of men with morning chronotype, n = 22	Группа мужчин с промежуточным хронотипом, Group of men with intermediate chronotype, n = 11	Группа мужчин с вечерним хронотипом, Group of men with evening chronotype, n = 10	p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
<i>Дневные часы / Daytime hours</i>						
Средний уровень глюкозы, ммоль/л Mean glucose level, mmol/l	6,0 [5,5; 6,5]	5,6 [5,3; 6,0]	6,4 [5,9; 6,9]	0,077	0,131	0,010
SD, ммоль/л (mmol/l)	0,7 [0,5; 1,1]	0,5 [0,4; 0,7]	1,1 [0,4; 1,2]	0,060	0,706	0,005
MAGE, ммоль/л (mmol/l)	1,6 [1,4; 2,3]	1,1 [0,8; 1,6]	1,3 [1,0; 3,0]	0,077	0,572	0,425
CONGA, ммоль/л (mmol/l)	5,3 [5,1; 5,8]	5,0 [4,9; 5,6]	5,6 [5,2; 6,7]	0,113	0,102	0,023
LI, (ммоль/л) ² /ч (mmol/l) ² /h	0,6 [0,3; 1,4]	0,4 [0,3; 0,6]	1,4 [0,2; 2,0]	0,151	0,801	0,494
J-индекс, (ммоль/л) ² J-index, (mmol/l) ²	15,2 [11,4; 19,1]	11,9 [10,5; 14,4]	17,2 [16,0; 20,1]	0,039	0,121	0,005
LBGI, усл. ед. (arbitrary units)	1,0 [0,3; 1,5]	1,4 [0,4; 1,7]	0,8 [0,0; 1,1]	0,224	0,121	0,033
HBGI, усл. ед. (arbitrary units)	0,6 [0,1; 1,3]	0,2 [0,0; 0,5]	1,7 [0,5; 2,4]	0,098	0,036	0,004
M-value, усл. ед. (arbitrary units)	1,0 [0,5; 1,6]	1,5 [0,4; 2,1]	1,1 [0,8; 1,5]	0,508	1,000	0,494
MAG, ммоль/л/ч (mmol/l/h)	1,1 [0,8; 1,6]	0,9 [0,6; 1,0]	1,3 [0,6; 1,6]	0,462	0,967	0,403
<i>Ночные часы / Nighttime hours</i>						
Средний уровень глюкозы, ммоль/л Mean glucose level, mmol/l	5,7 [5,6; 6,2] [#]	5,2 [5,0; 5,6] [*]	6,0 [5,2; 6,4] [*]	0,018	0,451	0,058
SD, ммоль/л (mmol/l)	0,4 [0,3; 0,5] ^{**}	0,2 [0,2; 0,3] ^{**}	0,3 [0,3; 0,5] ^{**}	0,030	0,867	0,040
MAGE, ммоль/л (mmol/l)	0,8 [0,5; 1,1] ^{**}	0,5 [0,0; 1,0] ^{**}	0,6 [0,5; 0,8] ^{**}	0,146	0,675	0,305
CONGA, ммоль/л (mmol/l)	5,3 [5,1; 5,7]	4,9 [4,8; 5,5] [#]	5,4 [4,9; 6,1] [#]	0,047	0,476	0,224
LI, (ммоль/л) ² /ч (mmol/l) ² /h	0,2 [0,2; 0,6] ^{**}	0,1 [0,0; 0,2] ^{**}	0,3 [0,1; 0,6] [*]	0,007	0,900	0,023
J-индекс, (ммоль/л) ² J-index, (mmol/l) ²	12,7 [11,4; 14,5] ^{**}	9,7 [8,7; 11,2] ^{**}	13,9 [9,8; 14,3] [*]	0,009	0,645	0,040
LBGI, усл. ед. (arbitrary units)	0,7 [0,5; 1,2] [*]	1,6 [0,6; 2,3] [*]	0,4 [0,1; 1,6]	0,131	0,335	0,081
HBGI, усл. ед. (arbitrary units)	0,08 [0,01–0,60] ^{**}	0,01 [0,00–0,01] ^{**}	0,10 [0,02–0,47] [*]	0,009	0,706	0,011
M-value, усл. ед. (arbitrary units)	0,8 [0,5; 1,8]	1,9 [0,6; 2,8] [*]	1,0 [0,4; 2,2]	0,151	0,586	0,595
MAG, ммоль/л/ч (mmol/l/h)	0,7 [0,45; 1,0] ^{**}	0,4 [0,3; 0,6] ^{**}	0,8 [0,5; 1,2] [*]	0,045	0,737	0,058

П р и м е ч а н и е . SD – стандартное отклонение; MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии; CONGA – 2-часовой индекс длительного повышения гликемии; LI – индекс лабильности; LBGI – индекс риска гипогликемии; HBGI – индекс риска гипергликемии; MAG – скорость изменений уровня глюкозы.

A b b r e v i a t i o n s : SD – standard deviation; MAGE – mean amplitude of glycemic excursions; CONGA – 2-hour continuous overall net glycemic action; LI – lability index; LBGI – low blood glucose index; HBGI – high blood glucose index; MAG – mean absolute glucose rate of change.

[#] p < 0,08.

^{*} p < 0,05.

^{**} p < 0,005.

(обычно используемым у пациентов на инсулинотерапии) межгрупповых различий не выявлено; все они находились в пределах референсных значений.

В ночные часы также установлены значимые различия между промежуточным хронотипом и утренним и вечерним хронотипами: по среднему уровню глюкозы, SD, CV, индексам LI, CONGA, J-индексу, а также LBGI и HBGI.

Analyzing the characteristics of EB in men with different chronotypes, it is worth noting that in men with evening chronotype, the indicators of emotional EB were a statistically significantly higher than in the groups with morning and intermediate chronotypes. At the same time, external EB in individuals with evening chronotype was pronounced significantly substantially lower compared to the other two groups. These data are consistent with the results of

Таким образом, у мужчин с промежуточным хронотипом большинство параметров ВГ в течение суток находятся в референсном диапазоне, хотя у них повышен риск гипогликемических состояний. Напротив, у лиц с утренним и вечерним хронотипами наблюдаются более выраженные отклонения показателей ВГ от нормы, а также высокий риск гипергликемии.

Внутри каждой из групп величины большинства показателей ВГ в дневные часы были статистически значимо выше аналогичных в ночное время (см. табл. 3).

Наиболее выраженные нарушения ВГ у мужчин с вечерним хронотипом проявлялись более высоким уровнем инсулина натощак в утренние часы. Концентрация инсулина в сыворотке крови возрастала в ряду: промежуточный хронотип → утренний → вечерний, составляя соответственно 3,2 [1,6; 7,4], 5,7 [2,0; 9,8] и 8,5 [8,3; 21,7] ммоль/л. Статистически достоверная разница зафиксирована между группами вечернего и промежуточного хронотипов ($p < 0,026$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего исследования установлено, что половина мужчин обследованной выборки относилась к утреннему хронотипу, тогда как на промежуточный и вечерний типы пришлось примерно по одной четверти. Это распределение расходится с результатами большинства работ, в которых обычно указываются иные пропорции: утренний тип – 13–15 %, вечерний – 20–25 %, промежуточный – 60–65 % [26, 27]. Частота встречаемости хронотипов может меняться в зависимости от возраста и географической широты проживания [27], однако в нашем случае мы связываем наблюдаемые отличия с относительно небольшим объемом выборки.

Анализируя особенности ПП у носителей разных хронотипов, стоит отметить, что у мужчин с вечерним хронотипом показатели эмоциогенного ПП были статистически значимо выше, чем в группах с утренним и промежуточным хронотипами. В то же время выраженность экстерналичного ПП у лиц с вечерним хронотипом оказалась значимо ниже по сравнению с двумя другими группами. Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых у лиц с вечерним хронотипом также часто выявлялись следующие нарушения ПП: употребление больших порций, усиленная тяга к еде, эмоциональное и стрессовое переживание [28]. Выявленная связь между эмоциогенным ПП и повышенной тревожностью давно известна и наблюдается как у мужчин, так и у женщин с жи-

other studies, in which the following EB disorders were also frequently detected in individuals with evening chronotype: consumption of a large amount of food, increased food craving, emotional and stress-related overeating [28]. The association between emotional EB and increased anxiety has long been known, and is observed in both men and women with obesity [29, 30]. High-anxiety patients often use simple carbohydrate-rich foods for reducing anxiety, which can lead to weight gain: increased consumption of simple carbohydrates is accompanied by an increase in caloric intake, excessive appetite, and has a significant impact on glucose homeostasis.

There is evidence in the literature indicating an association between chronotype and biomarkers of carbohydrate and lipid metabolism [31, 32]. During an analysis of differences in lipid profile and glucose homeostasis, Lázár et al. found that individuals with evening chronotype had higher triglyceride concentrations and lower levels of high density lipoproteins compared to those with morning chronotype [33]. In addition, individuals with evening chronotype had higher levels of fasting insulin and HOMA-IR than those with morning chronotype. In our study, men with evening chronotype also had the highest insulin levels, which were statistically significantly higher than those in the intermediate chronotype group, where the insulin level was the lowest.

According to several publications, individuals with evening chronotype have a higher risk of obesity, prediabetes, and T2DM [27]. Notably, individuals with the intermediate chronotype, due to their better adaptation to the ambient time structure, are considered less vulnerable [34]. Our study confirms that chronotype is a significant factor in the regulation of glucose homeostasis. The assessment of GV indicators demonstrated that in individuals with intermediate chronotype, even with obesity, parameters reflecting GV and, consequently, carbohydrate metabolism regulation are within the reference range.

There is a growing body of reports about an increase in the number and severity of the factors that disrupt the natural sleep-wake cycle. These include: light pollution in large cities, shift work, late meals, irregular physical activity, excessive use of light-emitting devices in daytime and nighttime hours, and a change one's social niche. The impact of these factors may not correspond to a person's internal chronotype, which leads to a desynchronization of internal and external rhythms and contribute to the development of pathological conditions [35].

Thus, a deeper understanding of the chronotype role in carbohydrate metabolism regulation is neces-

рением [29, 30]. Нередко пациенты с высоким уровнем тревоги используют пищу, богатую простыми углеводами, в качестве средства для снижения тревожности, что чревато увеличением массы тела: повышенное потребление простых углеводов сопровождается ростом калорийности рациона, повышением аппетита и оказывает существенное влияние на гомеостаз глюкозы.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о связи хронотипа с биомаркерами углеводно-жирового обмена [31, 32]. При анализе различий липидного профиля и гомеостаза глюкозы A.S. Lázár et al. обнаружили, что у лиц с вечерним хронотипом по сравнению с лицами с утренним хронотипом наблюдаются более высокие концентрации триглицеридов и более низкие уровни липопротеидов высокой плотности [33]. Кроме того, у лиц с вечерним хронотипом зафиксированы более высокие значения инсулина натощак и индекса HOMA-IR, чем у носителей утреннего хронотипа. В нашем исследовании у мужчин с вечерним хронотипом также отмечен самый высокий уровень инсулина, который статистически значимо превышал показатели в группе промежуточного хронотипа, где уровень инсулина был наименьшим.

Согласно ряду публикаций, люди с вечерним хронотипом имеют более высокую вероятность развития ожирения, предиабета и СД2 [27]. При этом лица с промежуточным хронотипом, благодаря лучшей адаптации к временной структуре среды, считаются наименее уязвимыми [34]. Проведенное нами исследование подтверждает, что хронотип служит значимым фактором регуляции гомеостаза глюкозы. Оценка показателей ВГ продемонстрировала, что у людей с промежуточным хронотипом, даже при наличии ожирения, параметры, отражающие ВГ и, следовательно, регуляцию углеводного обмена, находятся в границах референсного интервала.

В литературе все чаще сообщается о росте числа и выраженности факторов, нарушающих естественный цикл «сон – бодрствование». Среди них: «световое загрязнение» в крупных городах, сменная работа, поздние приемы пищи, нерегулярная физическая активность, чрезмерное использование гаджетов со световым излучением в вечерние и ночные часы, а также смена собственной «социальной ниши». Воздействие перечисленных факторов может не соответствовать внутреннему хронотипу человека, что ведет к рассогласованию внутренних и внешних ритмов и способствует развитию патологических состояний [35].

sary, especially in obese individuals with morning or evening chronotype. It is possible that individuals with carbohydrate metabolism disorders may have significant potential for correcting glycemic abnormalities through lifestyle modification. Implementing a tailored dietary regimen based on chronotype could be a highly effective approach to the prevention and treatment of obesity, diabetes, and dyslipidemia.

CONCLUSION

Personal chronotype is one of the factors determining specific regulatory mechanisms of carbohydrate metabolism. Therefore, this characteristic should be taken into account when stratifying the risk of T2DM, which, according to the data obtained in this study, increases in the following sequence of chronotypes: intermediate type → morning type → evening type.

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

Таким образом, представляется необходимым углубленное понимание роли хронотипа в регуляции углеводного обмена, особенно у лиц с ожирением, имеющих утренний или вечерний хронотип. Не исключено, что у людей с нарушениями углеводного обмена существует значительный потенциал для коррекции гликемических нарушений путем изменения образа жизни. Подбор индивидуализированного режима питания с учетом хронотипа может стать крайне эффективным подходом в профилактике и лечении ожирения, сахарного диабета и дислипидемий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персональный хронотип выступает в качестве одного из факторов, детерминирующих специфику регуляторных механизмов углеводного метаболизма. Следовательно, данный признак имеет смысл принимать во внимание при стратификации риска манифестации СД2, который, согласно полученным в настоящей работе данным, возрастает в следующей последовательности хронотипов: промежуточный → утренний → вечерний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Walker W.H. 2nd, Walton J.C., DeVries A.C., Nelson R.J. Circadian rhythm disruption and mental health // *Transl. Psychiatry*. 2020;10(1):28. DOI: 10.1038/s41398-020-0694-0.
2. Mazri F.H., Manaf Z.A., Shahar S., Mat Ludin A.F. The association between chronotype and dietary pattern among adults: a scoping review // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;17(1):68. DOI: 10.3390/ijerph17010068.
3. Cagampang F.R., Bruce K.D. The role of the circadian clock system in nutrition and metabolism // *Brit. J. Nutr.* 2012;108(3):381-392. DOI: 10.1017/S0007114512002139.
4. Van der Merwe C., Münch M., Kruger R. Chronotype differences in body composition, dietary intake and eating behavior outcomes: A scoping systematic review // *Adv. Nutr.* 2022;13(6):2357-2405. DOI: 10.1093/advances/nmac093.
5. Youngstedt S.D., Kline C.E., Elliott J.A. et al. Circadian phase-shifting effects of bright light, exercise, and bright light + exercise // *J. Circadian Rhythms*. 2016;14:2. DOI: 10.5334/jcr.137.
6. Jiang P., Turek F.W. Timing of meals: when is as critical as what and how much // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2017;312(5):E369-E380. DOI: 10.1152/ajpendo.00295.2016.
7. Manoogian E.N., Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging // *Ageing Res. Rev.* 2017;39:59-67. DOI: 10.1016/j.arr.2016.12.006.
8. Bass J. Circadian topology of metabolism // *Nature*. 2012;491(7424):348-356. DOI: 10.1038/nature11704.
9. Burgess H.J., Wyatt J.K., Park M., Fogg L.F. Home circadian phase assessments with measures of compliance yield accurate dim light melatonin onsets // *Sleep*. 2015;38(6):889-897. DOI: 10.5665/sleep.4734.
10. Kantermann T., Sung H., Burgess H.J. Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the dim light melatonin onset // *J. Biol. Rhythms*. 2015;30(5):449-453. DOI: 10.1177/0748730415597520.
11. Wirz-Justice A. How to measure circadian rhythms in humans // *Medicographia*. 2007;29:84-90.
12. Patterson F., Malone S.K., Lozano A. et al. Smoking, screen-based sedentary behavior, and diet associated with habitual sleep duration and chronotype: Data from the UK Biobank // *Ann. Behav. Med.* 2016;50(5):715-726. DOI: 10.1007/s12160-016-9797-5.
13. Horne J.A., Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms // *Int. J. Chronobiol.* 1976;4(2):97-110.
14. Kitamura S., Hida A., Aritake S. et al. Validity of the Japanese version of the Munich ChronoType Questionnaire // *Chronobiol. Int.* 2014;31(7):845-850. DOI: 10.3109/07420528.2014.914035.
15. Maukonen M., Kanerva N., Partonen T. et al. The associations between chronotype, a healthy diet and obesity // *Chronobiol. Int.* 2016;33(8):972-981. DOI: 10.1080/07420528.2016.1183022.
16. Reutrakul S., Hood M.M., Crowley S.J. et al. The relationship between breakfast skipping, chronotype, and glycemic control in type 2

REFERENCES

1. Walker W.H. 2nd, Walton J.C., DeVries A.C., Nelson R.J. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl. Psychiatry*. 2020;10(1):28. DOI: 10.1038/s41398-020-0694-0.
2. Mazri F.H., Manaf Z.A., Shahar S., Mat Ludin A.F. The association between chronotype and dietary pattern among adults: a scoping review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;17(1):68. DOI: 10.3390/ijerph17010068.
3. Cagampang F.R., Bruce K.D. The role of the circadian clock system in nutrition and metabolism. *Brit. J. Nutr.* 2012;108(3):381-392. DOI: 10.1017/S0007114512002139.
4. Van der Merwe C., Münch M., Kruger R. Chronotype differences in body composition, dietary intake and eating behavior outcomes: A scoping systematic review. *Adv. Nutr.* 2022;13(6):2357-2405. DOI: 10.1093/advances/nmac093.
5. Youngstedt S.D., Kline C.E., Elliott J.A. et al. Circadian phase-shifting effects of bright light, exercise, and bright light + exercise. *J. Circadian Rhythms*. 2016;14:2. DOI: 10.5334/jcr.137.
6. Jiang P., Turek F.W. Timing of meals: when is as critical as what and how much. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2017;312(5):E369-E380. DOI: 10.1152/ajpendo.00295.2016.
7. Manoogian E.N., Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Res. Rev.* 2017;39:59-67. DOI: 10.1016/j.arr.2016.12.006.
8. Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature*. 2012;491(7424):348-356. DOI: 10.1038/nature11704.
9. Burgess H.J., Wyatt J.K., Park M., Fogg L.F. Home circadian phase assessments with measures of compliance yield accurate dim light melatonin onsets. *Sleep*. 2015;38(6):889-897. DOI: 10.5665/sleep.4734.
10. Kantermann T., Sung H., Burgess H.J. Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the dim light melatonin onset. *J. Biol. Rhythms*. 2015;30(5):449-453. DOI: 10.1177/0748730415597520.
11. Wirz-Justice A. How to measure circadian rhythms in humans. *Medicographia*. 2007;29:84-90.
12. Patterson F., Malone S.K., Lozano A. et al. Smoking, screen-based sedentary behavior, and diet associated with habitual sleep duration and chronotype: Data from the UK Biobank. *Ann. Behav. Med.* 2016;50(5):715-726. DOI: 10.1007/s12160-016-9797-5.
13. Horne J.A., Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.* 1976;4(2):97-110.
14. Kitamura S., Hida A., Aritake S. et al. Validity of the Japanese version of the Munich ChronoType Questionnaire. *Chronobiol. Int.* 2014;31(7):845-850. DOI: 10.3109/07420528.2014.914035.
15. Maukonen M., Kanerva N., Partonen T. et al. The associations between chronotype, a healthy diet and obesity. *Chronobiol. Int.* 2016;33(8):972-981. DOI: 10.1080/07420528.2016.1183022.
16. Reutrakul S., Hood M.M., Crowley S.J. et al. The relationship between breakfast skipping, chronotype, and glycemic control in type 2 diabe-

- diabetes // *Chronobiol. Int.* 2014;31(1):64-71. DOI: 10.3109/07420528.2013.821614.
17. Kanerva N., Kronholm E., Partonen T. et al. Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits // *Chronobil. Int.* 2012;29(7):920-927. DOI: 10.3109/07420528.2012.699128.
 18. Bo S., Musso G., Beccuti G. et al. Consuming more of daily caloric intake at dinner predisposes to obesity. A 6-year population-based prospective cohort study // *PloS One.* 2014;9(9):e108467. DOI: 10.1371/journal.pone.0108467.
 19. Nas A., Mirza N., Hägele F. et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk // *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105(6):1351-1361. DOI: 10.3945/ajcn.116.151332.
 20. Raji O., Kyeremah E.B., Sears D.D. et al. Chrononutrition and cardiometabolic health: an overview of epidemiological evidence and key future research directions // *Nutrients.* 2024;16(14):2332. DOI: 10.3390/nu16142332.
 21. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г. и др. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении // *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):112-124. DOI: 10.14341/omet12279.
 22. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Нелаева Ю.В., Губин Д.Г. Использование амплитудно-фазовых параметров циркадианных ритмов в качестве диагностических маркеров нарушений углеводного обмена // *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(1):83-91. DOI: 10.14341/omet12781.
 23. Van Strein T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A., Van Defares P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior // *Int. J. Eat. Disord.* 1986;5(2):295-315. DOI: 10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T.
 24. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* 1983;67(6):361-370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 25. Hill N.R., Oliver N.S., Choudhary P. et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups // *Diabetes Technol. Ther.* 2011;13(9):921-928. DOI: 10.1089/Dia.2010.0247.
 26. Montaruli A., Castelli L., Mulè A. et al. Biological rhythm and chronotype: New perspectives in health // *Biomolecules.* 2021;11(4):487. DOI: 10.3390/biom11040487.
 27. Нелаева Ю.В., Рымар О.Д., Петров И.М. и др. Роль индивидуальной организации суточных ритмов в формировании нарушений углеводного обмена // *Сахарный диабет.* 2023;26(3):224-235. DOI: 10.14341/DM12909.
 28. Vera B., Dashti H.S., Gómez-Abellán P. et al. Modifiable lifestyle behaviors, but not a genetic risk score, associate with metabolic syndrome in evening chronotypes // *Sci. Rep.* 2018;8(1):945. DOI: 10.1038/s41598-017-18268-z.
 29. Мохова И.Г., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Гендерные особенности нарушений пищевого поведения. *Chronobiol. Int.* 2014;31(1):64-71. DOI: 10.3109/07420528.2013.821614.
 17. Kanerva N., Kronholm E., Partonen T. et al. Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits. *Chronobil. Int.* 2012;29(7):920-927. DOI: 10.3109/07420528.2012.699128.
 18. Bo S., Musso G., Beccuti G. et al. Consuming more of daily caloric intake at dinner predisposes to obesity. A 6-year population-based prospective cohort study. *PloS One.* 2014;9(9):e108467. DOI: 10.1371/journal.pone.0108467.
 19. Nas A., Mirza N., Hägele F. et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105(6):1351-1361. DOI: 10.3945/ajcn.116.151332.
 20. Raji O., Kyeremah E.B., Sears D.D. et al. Chrononutrition and cardiometabolic health: an overview of epidemiological evidence and key future research directions. *Nutrients.* 2024;16(14):2332. DOI: 10.3390/nu16142332.
 21. Tsvetkova E.S., Romantsova T.I., Poluektov M.G. et al. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(2):112-124. DOI: 10.14341/omet12279. (In Russ.)
 22. Yuzhakova A.E., Nelaeva A.A., Nelaeva Yu.V., Gubin D.G. Using amplitude-phase parameters of circadian rhythms as diagnostic markers of carbohydrate metabolism disorders. *Obesity and Metabolism.* 2022;19(1):83-91. DOI: 10.14341/omet12781. (In Russ.)
 23. Van Strein T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A., Van Defares P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int. J. Eat. Disord.* 1986;5(2):295-315. DOI: 10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T.
 24. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983;67(6):361-370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 25. Hill N.R., Oliver N.S., Choudhary P. et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol. Ther.* 2011;13(9):921-928. DOI: 10.1089/Dia.2010.0247.
 26. Montaruli A., Castelli L., Mulè A. et al. Biological rhythm and chronotype: New perspectives in health. *Biomolecules.* 2021;11(4):487. DOI: 10.3390/biom11040487.
 27. Nelaeva Y.V., Rymar O.D., Petrov I.M. et al. The role of individual organization of circadian rhythms in the formation of carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(3):224-235. DOI: 10.14341/DM12909. (In Russ.)
 28. Vera B., Dashti H.S., Gómez-Abellán P. et al. Modifiable lifestyle behaviors, but not a genetic risk score, associate with metabolic syndrome in evening chronotypes. *Sci. Rep.* 2018;8(1):945. DOI: 10.1038/s41598-017-18268-z.
 29. Mokhova I.G., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G. Gender features of eating behavior disorders in persons

- дения у лиц с избыточной массой тела и ожирением // Сибирский научный медицинский журнал. 2017;37(6):86-91.
30. Мохова И.Г., Пинхасов Б.Б., Шилина Н.И. и др. Особенности психоэмоционального состояния, пищевого поведения и показателей гормонально-адипокиновой регуляции метаболизма у мужчин с подкожным и абдоминальным типами распределения жира // Ожирение и метаболизм. 2020;17(2):156-163. DOI: 10.14341/omet12100.
 31. Muñoz J.S., Gallego M.G., Soler I.D. et al. Effect of a chronotype-adjusted diet on weight loss effectiveness: A randomized clinical trial // Clin. Nutr. 2020;39(4):1041-1048. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.05.012.
 32. Lucassen E.A., Zhao X., Rother K.I. et al. Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals // PLoS One. 2013;8(3):e56519. DOI: 10.1371/journal.pone.0056519.
 33. Lázár A.S., Slak A., Lo J.C.Y et al. Sleep, diurnal preference, health, and psychological well-being: a prospective single-allelic-variation study // Chronobiol. Int. 2012;29(2):131-146. DOI: 10.3109/07420528.2011.641193.
 34. Lane J.M., Vlasac I., Anderson S.G. et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank // Nat. Commun. 2016;7:10889. DOI: 10.1038/ncomms10889.
 35. Хронобиология и хрономедицина / под ред. С.М. Чибисова, С.И. Рапопорта, М.Л. Благоднарова. М.: РУДН, 2018. 828 с.
 - with overweight and obesity. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2017;37(6):86-91. (In Russ.)
 30. Mokhova I.G., Pinkhasov B.B., Shilina N.I. et al. The features of psychological state, eating behavior, hormonal and adipokine regulation of metabolism in men with subcutaneous and abdominal fat distribution. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(2):156-163. DOI: 10.14341/omet12100. (In Russ.)
 31. Muñoz J.S., Gallego M.G., Soler I.D. et al. Effect of a chronotype-adjusted diet on weight loss effectiveness: A randomized clinical trial. *Clin. Nutr*. 2020;39(4):1041-1048. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.05.012.
 32. Lucassen E.A., Zhao X., Rother K.I. et al. Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PLoS One*. 2013;8(3):e56519. DOI: 10.1371/journal.pone.0056519.
 33. Lázár A.S., Slak A., Lo J.C.Y et al. Sleep, diurnal preference, health, and psychological well-being: a prospective single-allelic-variation study. *Chronobiol. Int*. 2012;29(2):131-146. DOI: 10.3109/07420528.2011.641193.
 34. Lane J.M., Vlasac I., Anderson S.G. et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nat. Commun*. 2016;7:10889. DOI: 10.1038/ncomms10889.
 35. Chibisov S.M., Rapoport S.I., Blagodarov M.L. (eds.) (2018). *Chronobiology and Chronomedicine*. Moscow: RUDN University. 828 p. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пинхасов Борис Борисович – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории эндокринологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4579-425X.

Сорокин Максим Юрьевич – канд. мед наук, аспирант лаборатории эндокринологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2384-3759.

Кондакова Наталия Андреевна – аспирант лаборатории эндокринологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4155-9727.

Селятицкая Вера Георгиевна – д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией эндокринологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4534-7289.

ABOUT THE AUTHORS

Boris B. Pinkhasov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher, Endocrinology Laboratory, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4579-425X.

Maksim Yu. Sorokin – Cand. Sci. (Med.), Post-graduate Student, Endocrinology Laboratory, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2384-3759.

Nataliya A. Kondakova – Post-graduate Student, Endocrinology Laboratory, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4155-9727.

Vera G. Selyatitskaya – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head, Endocrinology Laboratory, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4534-7289.

Динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Томской области и пути повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий

О.В. Филинюк¹, Г.В. Янова¹, А.С. Аллилуев², Н.Н. Кабанец¹, Ю.А. Логинова¹, Е.Е. Шнайдер^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

²ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», Томск, Россия

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . В Российской Федерации отмечается снижение эпидемиологических показателей по туберкулезу (ТБ), однако в Сибирском федеральном округе (СФО) сохраняется наиболее напряженная ситуация, что требует проведения регионального анализа.

Ц е л ь . Комплексный эпидемиологический анализ динамики основных показателей по ТБ в Томской области за 2014–2025 гг.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Выполнен ретроспективный анализ данных официальной статистической отчетности о больных ТБ (формы № 8, 30 и 33) и материалов государственных докладов. Оценка трендов проводилась с использованием методов линейной регрессии.

Р е з у л ь т а т ы . Зарегистрировано значимое снижение заболеваемости ТБ (с 66,2 до 25,6 на 100 тыс., темп убыли 61,3 %) и его распространенности (с 88,2 до 22,3, темп убыли 74,7 %). Смертность от ТБ снизилась на 43,8 % (до 2,7). Выявлены проблемные области: низкая выявляемость при скрининге (0,09 на 1000 осмотренных против 0,36 в СФО), рост бактериовыделителей среди впервые выявленных больных ТБ (до 83,1 %), высокий уровень ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) (33,2 %), недостаточный охват химиопрофилактикой ТБ ВИЧ-инфицированных с иммунодефицитом (28,1 %). Эффективность лечения впервые выявленных больных ТБ составила 79,2 % (выше среднего по СФО – 75,3%), при МЛУ-ТБ – 57,6 %.

З а к л ю ч е н и е . Устойчивое снижение основных эпидемиологических показателей в Томской области подтверждает результативность реализуемой противотуберкулезной стратегии. Точками роста остаются скрининг групп риска, терапия МЛУ-ТБ и работа с коинфекцией ТБ/ВИЧ, что определяет направления дальнейших организационных и клинических решений.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиология, заболеваемость, распространенность, смертность, туберкулез и ВИЧ-инфекция, МЛУ туберкулез, эффективность лечения, рецидив.

Образец цитирования: Филинюк О.В., Янова Г.В., Аллилуев А.С., Кабанец Н.Н., Логинова Ю.А., Шнайдер Е.Е. Динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Томской области и пути повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(3):58-70. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-58-70

Поступила в редакцию 18.03.2026
Прошла рецензирование 22.05.2026
Принята к публикации 06.07.2026

Автор, ответственный за переписку
Логинова Юлия Александровна: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: julyaprk@mail.ru

Received 18.03.2026
Revised 22.05.2026
Accepted 06.07.2026

Corresponding author
Yulia A. Loginova: Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia.
E-mail: julyaprk@mail.ru

Dynamics of epidemiological indicators of tuberculosis in the Tomsk region and ways to improve the effectiveness of anti-tuberculosis measures

O.V. Filinyuk¹, G.V. Yanova¹, A.S. Alliluyev², N.N. Kabanets¹, Yu.A. Loginova¹, E.E. Schnaider^{2, 3}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Medical Center for Phthisiology and Pulmonology, Tomsk, Russia

³Tomsk State University, Tomsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . In the Russian Federation, tuberculosis (TB) epidemiological indicators are decreasing; however, the Siberian Federal District (SFD) continues to face the most challenging situation, necessitating regional analysis.

A i m . Comprehensive epidemiological analysis of trends in the main TB indicators in the Tomsk region over the period 2014–2025.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A retrospective analysis of the official statistical reports on TB patients (forms No. 8, 30, and 33) and data from state reports was performed. Trends were assessed using linear regression methods.

R e s u l t s . A significant decrease was registered in the incidence of TB (from 66,2 to 25,6 per 100 000 population, a decrease rate of 61,3%) and its prevalence (from 88,2 to 22,3, a decrease rate of 74,7%). TB mortality decreased by 43,8% (to 2,7 per 100 000). Problem areas were identified: low detection rate during screening (0,09 per 1 000 examined versus 0,36 in the SFD), an increase in the proportion of TB-positive subjects among newly diagnosed TB patients (up to 83,1%), a high rate of multidrug-resistant TB (MDR-TB) (33,2%), and insufficient coverage of chemoprophylaxis for TB among HIV-infected individuals with immunodeficiency (28,1%). The effectiveness of treatment for newly diagnosed TB patients was 79,2% (above the median in the SFD of 75,3%), and for MDR-TB it was 57,6%.

C o n c l u s i o n . The sustained decrease in the key epidemiological indicators in the Tomsk region confirms the effectiveness of the strategy for TB control being implemented. Priority areas for further improvement include screening of risk groups, treatment of MDR-TB patients, and management of TB and HIV co-infection, which determines the directions for subsequent organizational and clinical decisions.

Keywords: tuberculosis, epidemiology, morbidity, prevalence, mortality, tuberculosis and HIV-infection, MDR tuberculosis, treatment effectiveness, relapse.

Citation example: Filinyuk O.V., Yanova G.V., Alliluyev A.S., Kabanets N.N., Loginova Yu.A., Schnaider E.E. Dynamics of epidemiological indicators of tuberculosis in the Tomsk region and ways to improve the effectiveness of anti-tuberculosis measures. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(3):58-70. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-58-70

ВВЕДЕНИЕ

В актуальном докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечается, что туберкулез в 2024 г. диагностирован примерно у 10,7 млн новых пациентов (в 2023 г. – у 7,5 млн). Это самый высокий показатель с 1995 г., когда ВОЗ начала глобальный мониторинг заболеваемости туберкулезом [1]. В Российской Федерации (РФ) в течение последних 10 лет отмечается устойчивое снижение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу (заболеваемости, распространенности и смертности) [2–8]. Специалисты отмечают, что за этими усредненными показателями скрывается значительная региональная гетерогенность. Сибирский федеральный округ (СФО) остается на сегодняшний

INTRODUCTION

The current World Health Organization (WHO) report notes that in 2024, tuberculosis was diagnosed in approximately 10,7 mln new patients (compared to 7,5 mln in 2023). This is the highest value since 1995, when WHO began global monitoring of tuberculosis incidence. In the Russian Federation (RF), a sustained decrease in key tuberculosis epidemiological indicators (incidence, prevalence, and mortality) has been observed over the past 10 years [2–8]. Experts note that behind these averaged figures lies significant regional heterogeneity. To this day, the Siberian Federal District (SFD) remains the territory with the most severe epidemiological situation [9, 10]. Modern studies indicate that the effectiveness of the epidemiological management of

день территорией с наиболее напряженной эпидемиологической ситуацией [9, 10]. Как показывают современные исследования, эффективность управления эпидемиологической ситуацией по туберкулезу зависит от совокупности факторов, которые необходимо учитывать при разработке оптимальных стратегий управления как в стране в целом, так и в отдельных регионах. При значительных различиях между регионами стратегии управления должны основываться прежде всего на конкретных значениях динамики изучаемых факторов внутри каждого региона, а не на обобщенных показателях по стране в целом. Особую значимость эпидемиологическому анализу придает тот факт, что туберкулез относится к числу социально значимых инфекций, влияние которых на качество общественного здоровья требует системного мониторинга и оценки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести комплексный эпидемиологический анализ динамики основных показателей по туберкулезу в Томской области за период 2014–2025 гг. с оценкой качественных характеристик эпидемического процесса, выявлением скрытых неблагоприятных тенденций и обоснованием приоритетных направлений совершенствования противотуберкулезной помощи в регионе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование, охватывающее период 2014–2025 гг. Объектом исследования стали данные официальной статистической отчетности о больных туберкулезом, состоящих на учете в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» (ТФМЦ). Источниками информации послужили: форма федерального статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом»; форма № 30 «Сведения о медицинской организации»; форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом». Для углубленного качественного анализа использовались статистические данные из ежегодных сборников «Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах» за 2020–2025 гг., публикуемые Новосибирским научно-исследовательским институтом туберкулеза [9–11], и «Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации» за 2024–2025 гг., публикуемые Национальным медицинским исследовательским центром фтизиопуль-

tuberculosis depends on a combination of factors that must be taken into account when developing optimal management strategies both in the country as a whole and in individual regions. Given the significant differences between regions, management strategies should be based primarily on the specific values of the dynamics of the studied factors within each region, rather than on generalized indicators for the country as a whole. Of particular significance to the epidemiological analysis is the fact that tuberculosis is classified as a major infection, whose impact on public health quality requires consistent monitoring and assessment.

AIM OF THE RESEARCH

To carry out a comprehensive epidemiological analysis of the dynamics of the main tuberculosis indicators in the Tomsk region over the period 2014–2025, with an assessment of the qualitative characteristics of the epidemic process, identification of underlying unfavorable trends, and justification of priority areas for improving tuberculosis control in the region.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective epidemiological study was performed, covering the period from 2014 to 2025. The object of the study was the data from official statistical records on tuberculosis patients registered at the Tomsk Medical Center for Phthisiology and Pulmonology (TMCPP). The sources of information were: Federal Statistical Observation Form No. 8 “Data on Active Tuberculosis”; Form No. 30 “Data on the Medical Organization”; and Form No. 33 “Data on Tuberculosis Patients”. For in-depth qualitative analysis, statistical data were used from the annual collections of materials “Key Indicators of Anti-Tuberculosis Activities in the Siberian and Far Eastern Federal Districts for 2020–2025”, published by the Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis [9–11], and “Resources and Activities of Anti-Tuberculosis Organizations of the Russian Federation for 2024–2025”, published by the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia [12].

Indicators analyzed. The following indicators were analyzed in this study: tuberculosis incidence, the number of newly diagnosed cases of active tuberculosis during a calendar year per 100 000 of the annual mid-year population (AMP); prevalence, the number of patients with active tuberculosis, that are followed-up, by the end of a fiscal year per 100 000 population; tuberculosis mortality, the number of

монологии и инфекционных заболеваний Минздрава России [12].

Анализируемые показатели. В работе анализировались следующие показатели: заболеваемость туберкулезом (число впервые выявленных случаев активного туберкулеза в течение календарного года на 100 тыс. среднегодовой численности населения (СГЧН); распространенность (болезненность) – число больных активным туберкулезом, состоящих на учете на конец отчетного года, на 100 тыс. населения на конец года; смертность от туберкулеза – число умерших от туберкулеза в течение года на 100 тыс. СГЧН; доля бактериовыделителей – удельный вес пациентов с положительным результатом микроскопии или посева мокроты среди впервые выявленных больных; эффективность лечения, оцениваемая по критериям «прекращение бактериовыделения» и «закрытие полостей распада»; доля больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) среди всех больных с бактериовыделением; охват профилактическими осмотрами – доля населения, обследованного на туберкулез (рентгенологические методы, иммунодиагностика, микроскопия) от СГЧН; частота ранних рецидивов (среди пациентов III группы диспансерного учета – клинически излеченных); доля посмертно диагностированных случаев; летальность среди контингентов больных туберкулезом.

Статистическая обработка данных. Расчет основных эпидемиологических показателей проводился с использованием стандартных эпидемиологических методов. Для оценки многолетней динамики заболеваемости, распространенности и смертности применен метод линейного регрессионного анализа с построением уравнения тренда $y = a + bt$, где y – выравненный уровень показателя; a – свободный член уравнения; b – коэффициент регрессии; t – порядковый номер года ($t = 1$ соответствует начальному году наблюдения). Коэффициент регрессии b интерпретировался как среднее абсолютное ежегодное изменение показателя (при $b < 0$ – снижение, при $b > 0$ – рост). Для определения направленности и интенсивности тенденции рассчитывался среднегодовой темп изменения (снижения или прироста) T по формуле

$$T = \frac{|b|}{\bar{y}} \cdot 100\%,$$

где $\bar{y}$ – средняя арифметическая фактических уровней временного ряда за исследуемый период.

deaths from tuberculosis during the year per 100 000 AMP at the end of the year; the proportion of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) shedding patients, the specific weight of smear/culture-positive patients among newly diagnosed tuberculosis patients; effectiveness of treatment, assessed by the criteria of smear/culture conversion and cavity closure; the proportion of patients with multidrug-resistant (MDR) strains of MBT among all MBT shedding patients; screening coverage, the proportion of the population screened for tuberculosis (using radiological methods, immunodiagnostics, and microscopy) relative to the AMP; the rate of early relapse (among the patients of the III follow-up care group, clinically cured); the proportion of postmortem tuberculosis diagnoses; and the lethality among the cohorts of tuberculosis patients.

Statistical data processing. The calculation of the main epidemiological indicators was performed using standard epidemiological methods. To assess the long-term dynamics of incidence, prevalence, and mortality, linear regression analysis was applied, with the construction of a trend equation $y = a + bt$, where y is the adjusted level of the indicator; a is the intercept term; b is the regression coefficient; and t is the sequential number of a year ($t = 1$ corresponds to the initial year of follow-up). The regression coefficient b was considered as the mean absolute annual change of the indicator ($b < 0$ indicates a decrease and $b > 0$ indicate an increase). To determine the direction and intensity of the trend, the mean annual rate of change (reduction or growth) T was calculated using the following formula:

$$T = \frac{|b|}{\bar{y}} \cdot 100\%,$$

where $\bar{y}$ is the arithmetic mean of the actual levels of the time series over the period studied.

The statistical significance of the trend was assessed using Student's t -test for the regression coefficient; differences were deemed statistically significant at $p < 0,05$. The coefficient of determination R^2 was used to evaluate the quality of approximation of the model. Due to the descriptive nature of the study, methods of variation statistics for comparing sample populations were not applied; the analysis was performed on the basis of the general sample of officially registered tuberculosis cases in the Tomsk region. Data processing was carried out using Microsoft Excel.

RESULTS

Fig. 1 presents the long-term dynamics of the main epidemiological indicators for tuberculosis in the Tomsk region over the period 2014–2025. Dur-

Статистическая значимость тенденции оценивалась с помощью t -критерия Стьюдента для коэффициента регрессии; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки качества аппроксимации модели использовался коэффициент детерминации R^2 . В связи с описательным характером исследования методы вариационной статистики для сравнения выборочных совокупностей не применялись; анализ выполнен на основе генеральной совокупности данных официальной регистрации случаев туберкулеза в Томской области. Обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлена многолетняя динамика по основным эпидемиологическим показателям по туберкулезу на территории Томской области за 2014–2025 гг. За анализируемый период в регионе зарегистрировано статистически значимое снижение показателей заболеваемости (с 66,2 до 25,6) и распространенности (с 88,2 до 22,3), темп убыли составил 61,3 и 74,7 % соответственно. Наиболее интенсивное снижение наблюдалось в последние 6 лет: по заболеваемости с 41,9 (2020 г.) до 25,6 (2025 г.), что составило 38,9 %; по распространенности с 53,8 в 2020 г. до 22,3 в 2025 г., что составило 58,6 %.

Расчеты линейных трендов по заболеваемости и распространенности описываются следующими уравнениями $y = 77,14 - 4,44t$ и $y = 108,27 - 7,74t$, где t – порядковый номер года ($t = 1$ соответствует 2014 г.), коэффициенты регрессии $b = -4,44$ и $b = -7,74$ свидетельствуют о среднегодовом абсолютном снижении показателей на 4,44 и 7,74 на 100 тыс. населения соответственно. Среднегодовой темп снижения, рассчитанный относительно среднего уровня ряда ($\bar{y} = 48,25$ и $\bar{y} = 65,29$), составил 9,20 и 11,86 % соответственно. Коэффициенты детерминации ($R^2 = 0,92$ и $R^2 = 0,94$) и t -статистики ($t = 11,2$ и $t = 9,6$) подтверждают статистическую значимость выявленных тенденций ($p < 0,001$). При этом в СФО и РФ прослеживается аналогичная ситуация по данным показателям. За период 2014–2024 гг. заболеваемость в СФО снизилась с 98,8 до 46,8 на 100 тыс. населения (темп убыли 52,6 %), в РФ – с 59,5 до 26,9 на 100 тыс. населения (темп убыли 54,8 %), тренды линейные с аналогичной динамикой (см. рис. 1).

За 12 лет наблюдения смертность от туберкулеза в Томской области снизилась почти в два раза (43,8 %): с 4,8 на 100 тыс. населения

в течение вышеуказанного периода, регион зарегистрировал статистически значимое снижение заболеваемости (с 66,2 до 25,6) и распространенности (с 88,2 до 22,3), с темп убыли 61,3% и 74,7%, соответственно. Наибольшее снижение было отмечено в последние 6 лет: по заболеваемости, с 41,9 (2020) до 25,6 (2025), что составило 38,9%; по распространенности, с 53,8 в 2020 до 22,3 в 2025, что составило 58,6%.

Линейные тренды для заболеваемости и распространенности описываются следующими уравнениями: $y = 77,14 - 4,44t$ и $y = 108,27 - 7,74t$, где t – порядковый номер года ($t = 1$ соответствует 2014). Коэффициенты регрессии $b = -4,44$ и $b = -7,74$ указывают на среднегодовое абсолютное снижение показателей на 4,44 и 7,74 на 100 000, соответственно. Среднегодовой темп снижения, рассчитанный относительно среднего уровня ряда ($\bar{y} = 48,25$ и $\bar{y} = 65,29$), составил 9,20% и 11,86%, соответственно. Коэффициенты детерминации ($R^2 = 0,92$ и $R^2 = 0,94$) и t -статистики ($t = 11,2$ и $t = 9,6$) подтверждают статистическую значимость выявленных тенденций ($p < 0,001$). В то же время, аналогичные тенденции для этих показателей наблюдаются в СФО и РФ в целом. За период 2014–2024 гг. заболеваемость в СФО снизилась с 98,8 до 46,8 на 100 000 (на 52,6% темп снижения), а в РФ – с 59,5 до 26,9 на 100 000 (на 54,8% темп снижения), с линейными трендами, показывающими аналогичную динамику (рис. 1).

За 12-летний период наблюдения смертность от туберкулеза в Томской области снизилась почти в два раза (43,8 %): с 4,8 на 100 тыс. населения. В течение вышеуказанного периода, регион зарегистрировал статистически значимое снижение заболеваемости (с 66,2 до 25,6) и распространенности (с 88,2 до 22,3), с темп убыли 61,3% и 74,7%, соответственно. Наибольшее снижение было отмечено в последние 6 лет: по заболеваемости, с 41,9 (2020) до 25,6 (2025), что составило 38,9%; по распространенности, с 53,8 в 2020 до 22,3 в 2025, что составило 58,6%.

Традиционно, в Томской области относительно низкие показатели заболеваемости туберкулезом среди детей и подростков по сравнению со взрослым населением [9]. Среди детей в возрасте 0–14 лет, самый высокий уровень заболеваемости был зафиксирован в 2022 – 12,5 на 100 000 детского населения (24 случая), что было связано с ростом эпидемического процесса после снятия ограничений, связанных с COVID-19. В последующие два года, уровень колебался от 7,5 в 2023 (14 случаев) до 8,7 в 2024 (16 случаев). В 2025, самый низкий уровень за пятилетний период был

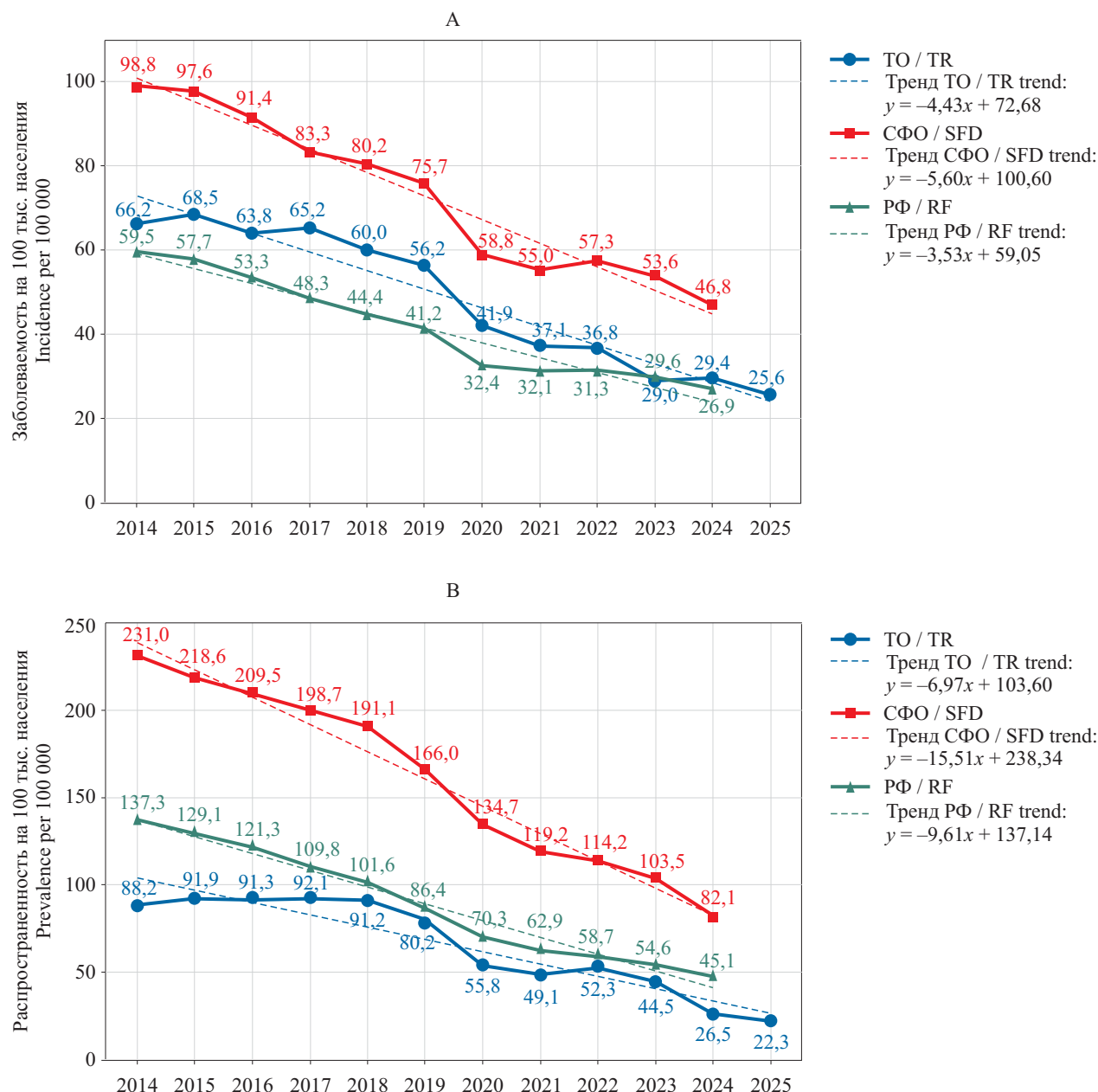


Рис. 1. Динамика заболеваемости (А) и распространенности (В) туберкулеза в Томской области (ТО), Сибирском федеральном округе (СФО) и Российской Федерации (РФ) в 2014–2025 гг. (на 100 тыс. населения)
Fig. 1. Dynamics of the incidence (A) and prevalence (B) of tuberculosis in the Tomsk region (TR), the Siberian Federal District (SFD), and the Russian Federation (RF) from 2014 to 2025 (per 100 000)

(2014 г.) до 2,7 на 100 тыс. населения (2025 г.) (рис. 2). Минимальное значение было зафиксировано в 2023 г. (2,5 на 100 тыс. населения). Уравнение линейного тренда: $y = 4,37 - 0,16t$. Среднегодовое абсолютное снижение составило 0,16 на 100 тыс., среднегодовой темп снижения – 4,47% (рассчитан относительно среднего уровня ряда 3,58). Коэффициент детерминации $R^2 = 0,70$, $p < 0,001$. В СФО показатель смертности уменьшился с 18,3 до 5,8 на 100 тыс. насе-

Reached – 7,2 per 100 000 child population (13 cases), which is 17,2% lower than the previous year.

Among adolescents aged 15–17 years, the situation with tuberculosis incidence in the region was less stable. In 2020–2021, the incidence was 9,2 and 12,0 per 100 000, respectively, then decreased to 8,9 in 2022, rose again to 11,4 in 2023, and reached a peak in 2024 – 16,7 per 100 000 (6 cases), after which it declined again in 2025 to 8,1 per 100 000 (3 cases).

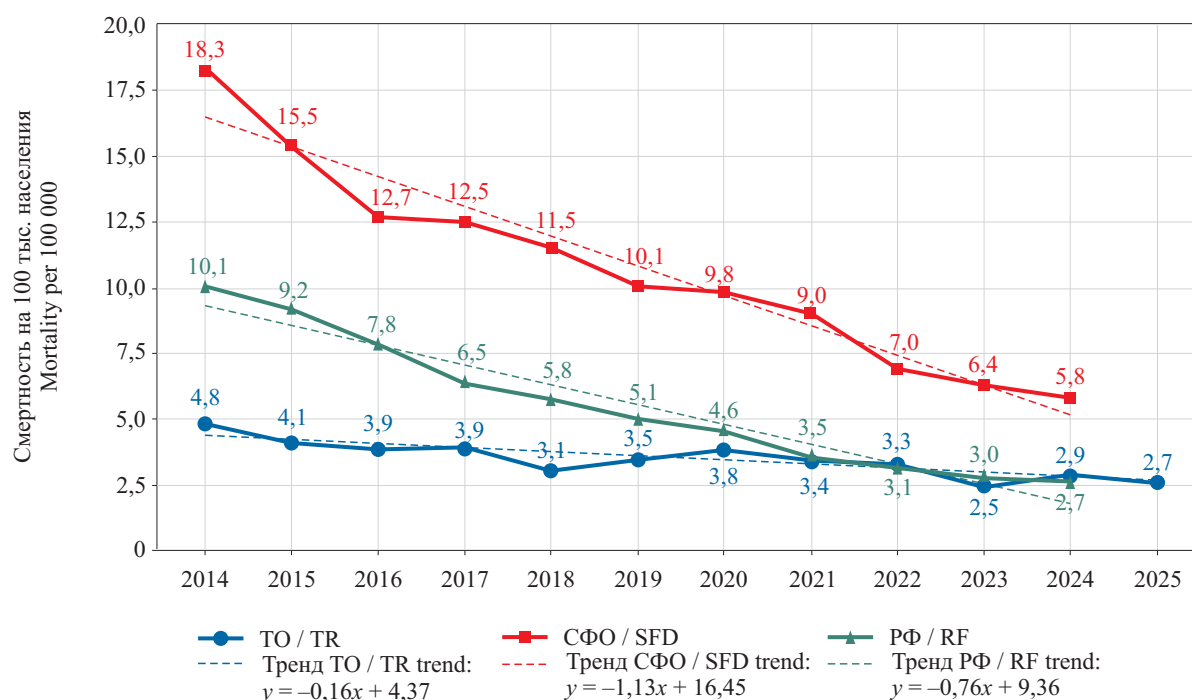


Рис. 2. Динамика смертности от туберкулеза в Томской области (ТО), Сибирском федеральном округе (СФО) и Российской Федерации РФ в 2014–2025 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 2. Dynamics of the tuberculosis mortality in the Tomsk region (TR), the Siberian Federal District (SFD), and the Russian Federation (RF) from 2014 to 2025 (per 100 000)

ния (темп убыли 68,3 %), в РФ данный показатель уменьшился в 3,7 раза – с 10,1 до 2,7 на 100 тыс. населения (темп убыли 73,3 %).

Традиционно Томская область отличается относительно невысокими показателями заболеваемости у детей и подростков по сравнению со взрослым населением [9]. Среди детей в возрасте 0–14 лет максимальный уровень заболеваемости был зарегистрирован в 2022 г. – 12,5 на 100 тыс. детского населения (24 случая), что было связано, вероятно, с активизацией эпидемического процесса после снятия ограничений, связанных с пандемией COVID-19. В последующие два года показатель колебался с 7,5 в 2023 г. (14 случаев) до 8,7 в 2024 г. (16 случаев). В 2025 г. достигнут минимальный за пятилетие уровень – 7,2 на 100 тыс. населения (13 случаев), что на 17,2 % ниже предыдущего года.

У подростков 15–17 лет в регионе ситуация по заболеваемости туберкулезом была менее стабильной. В 2020–2021 гг. показатель заболеваемости составил 9,2 и 12,0 на 100 тыс. населения соответственно, затем снизился до 8,9 в 2022 г., вновь вырос до 11,4 в 2023 г. и достиг пика в 2024 г. – 16,7 на 100 тыс. (6 случаев), затем снова в 2025 г. пошел на убыль – до 8,1 на 100 тыс. населения (3 случая).

According to the report of the Chief Pediatric Tuberculosis Consultant of the Department of Health of the Tomsk region, the coverage of vaccination against tuberculosis for newborns in maternity hospitals in 2025 was 85,1%, and with additional vaccination in outpatient clinics – 95,6%, which corresponds to the level recommended. The number of unvaccinated children (291) was mainly due to medical contraindications (65,2%) and parental refusals (34,7%). These reasons should be given special attention by specialists, and educational activities should be intensified.

Delving deeper into the analysis, it is necessary to note regional challenges. Despite the sustained downward trend in the main epidemiological indicators, the qualitative characteristics of the epidemic process in the Tomsk Region point to issues that require attention.

Preventive screening for tuberculosis. In 2025, the tuberculosis detection rate during preventive fluorography in the region was 0,09 per 1000 individuals examined, which is lower than the mean for the SFD (0,36). This is attributed both to objective difficulties in covering socially disadvantaged groups of the population and to the insufficient sensitivity of screening in patients with comorbidities, in whom clinical and radiological manifestations of

Из доклада главного внештатного специалиста – детского фтизиатра Департамента здравоохранения Томской области следует, что охват вакцинацией против туберкулеза новорожденных в родильных домах в 2025 г. составил 85,1 %, а с учетом довакцинации в поликлиниках – 95,6 %, что соответствует рекомендуемому уровню. Количество непривитых детей (291) обусловлено в основном медицинскими противопоказаниями (65,2 %) и отказами родителей (34,7%). На эти причины следует обратить особое внимание специалистов и активизировать разъяснительную работу.

Углубляясь в анализ, необходимо отметить региональные проблемы. Несмотря на устойчивую тенденцию к снижению основных эпидемиологических показателей, качественные характеристики эпидемического процесса в Томской области указывают на вопросы, требующие внимания.

Профилактическое обследование населения на туберкулез. В 2025 г. показатель выявляемости туберкулеза в регионе при прохождении флюорографического обследования составил 0,09 на 1000 осмотренных, что ниже среднего по СФО (0,36). Это связано как с объективными трудностями охвата социально дезадаптированных групп населения, так и с недостаточной чувствительностью скрининга у пациентов с коморбидной патологией, у которых клиничко-рентгенологические проявления туберкулеза нередко маскируются симптомами основных заболеваний. Доля впервые выявленных больных при профилактических осмотрах, составляющая в среднем 30–40 % за последние годы, указывает на необходимость оптимизации мероприятий по раннему выявлению туберкулеза в первичном звене с особым вниманием к группам риска. Для улучшения ситуации в регионе главным специалистом усилен контроль за проведением профилактических осмотров в группах медико-биологического и социального риска, проводятся обучающие семинары для врачей первичного звена по вопросам ранней диагностики туберкулеза, а также усилено межведомственное взаимодействие для привлечения к обследованию лиц, длительно не проходивших флюорографию.

Высокая доля бактериовыделителей. За последние пять лет зарегистрирован рост удельного веса бактериовыделителей среди впервые выявленных больных с 50,8 % в 2020 г. до 83,1 % в 2025 г. Эти изменения подтверждают, что заболевание у пациентов выявляется, когда процесс

tuberculosis are often masked by the symptoms of their underlying diseases. The proportion of patients with newly diagnosed infection during preventive examinations, averaging 30–40% in recent years, indicates the need to optimize early activities for tuberculosis detection in primary care settings, with special attention to risk groups. To improve the situation in the region, the Chief Specialist has strengthened control over preventive examinations in groups of medical and social risk; mobile fluorography units are regularly sent to remote areas; training workshops for primary care physicians on early diagnosis of tuberculosis are being held, and interagency cooperation is enhanced to involve individuals who had not made fluorography for a long time.

High proportion of tuberculosis-positive patients. Over the past five years, the proportion of MBT-positive cases among newly diagnosed patients has increased from 50,8% in 2020 to 83,1% in 2025. These changes confirm that the disease is detected at a stage when the process has already become epidemiologically dangerous; in addition, they may indirectly indicate improved performance of the laboratory service of the specialized facility in detecting tuberculosis-positive individuals. Among the cohorts of the TMCPP, at the end of 2025, the proportion of tuberculosis-positive patients was 84,1%.

The problem of multidrug and extensive drug resistance of MBT. The proportion of MDR MBT among newly diagnosed patients with respiratory system tuberculosis and MBT shedding, in 2025 was 33,2% (62 cases), which is slightly higher than in 2024 (31,5%). The incidence of MDR tuberculosis was recorded at a level of 6,0 per 100 000, which corresponds to the values of previous years (6,4 in 2024, 5,8 in 2023).

At the end of 2025, the number of patients with MDR MBT among the cohorts of patients with pulmonary diseases was 93, of which 12 cases were extensively drug-resistant (XDR). Along with this, the prevalence of MDR tuberculosis decreased from 11,4 to 8,9 per 100 000, however, the proportion of patients with MDR tuberculosis among tuberculosis MBT-positive subjects that are followed up reached 50,3%. It is noteworthy that the coverage of drug susceptibility testing before the start of treatment in 2025 was maximal – 99,1% (98,9% in 2024). The main reasons for the persistence of the high level of MDR remain primary infection with resistant strains and treatment interruption by patients (14,1% among patients with MDR in 2025, 22,9% in 2024).

Tuberculosis and HIV-infection. The situation regarding tuberculosis and HIV co-infection in

уже приобретает эпидемически опасный характер, кроме этого, возможно, косвенно указывают на улучшение работы лабораторной службы специализированного учреждения по выявлению бактериовыделителей. Среди контингентов ТФМЦ на конец 2025 г. доля больных с бактериовыделением составила 84,1 %.

Проблема множественной и широкой лекарственной устойчивости МБТ. Удельный вес МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением в 2025 г. составил 33,2 % (62 случая), что несколько выше показателя 2024 г. (31,5 %). Показатель заболеваемости туберкулезом с МЛУ зарегистрирован на уровне 6,0 на 100 тыс. населения, что соответствует значениям предыдущих лет (6,4 – в 2024 г., 5,8 – в 2023 г.).

На конец 2025 г. число пациентов с МЛУ МБТ среди контингентов легочных больных составило 93 чел., из них 12 случаев – с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Вместе с этим распространенность туберкулеза с МЛУ возбудителя снизилась с 11,4 до 8,9 на 100 тыс. населения, однако доля больных с МЛУ среди бактериовыделителей, состоящих на учете, достигла 50,3 %. Примечательно, что охват обследованием на лекарственную чувствительность до начала лечения в 2025 г. был максимальным – 99,1 % (98,9 % в 2024 г.). Основными причинами сохранения высокого уровня МЛУ остаются первичное инфицирование устойчивыми штаммами и прерывание пациентами курса лечения (14,1 % в 2025 г. среди пациентов с МЛУ, 22,9 % в 2024 г.).

Туберкулез и ВИЧ-инфекция. Нельзя не отметить и ситуацию по сочетанной патологии ТБ и ВИЧ в регионе. В целом она характеризуется положительным трендом. Наиболее показательным для оценки динамики является период 2019–2025 гг., захватывающий и постковидное время, когда произошло снижение заболеваемости сочетанной инфекцией с 22,1 до 8,4 на 100 тыс. населения. Темп убыли за 7 лет составил 62,0 %, среднегодовой темп снижения – 14,9 %. Линейный тренд соответствует $y = 22,086 - 2,0429t$, коэффициент регрессии $b = -2,0429$, $R^2 = 0,91$, $p < 0,01$. Показатель распространенности туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в 2025 г. составил 10,0 на 100 тыс. населения (в 2024 г. – 12,6).

На ВИЧ-инфекцию в 2025 г. были обследованы 98,2 % впервые зарегистрированных больных туберкулезом, взятых на учет (в 2024 г. – 94,2 %), что соответствует целевым показателям. Всего в Томской области по состоянию на 2025 г. зарегистрировано 9672 лица, которые живут с

the region is also noteworthy. In general, it is characterized by a positive trend. The most indicative for assessing the dynamics is the period 2019–2025, covering the post-COVID time as well, when the incidence of combined infection decreased from 22,1 to 8,4 per 100 000. The rate of decrease over 7 years was 62,0%, the mean annual rate of reduction – 14,9%. The linear trend equation was $y = 22,086 - 2,0429t$, the regression coefficient $b = -2,0429$, $R^2 = 0,91$, $p < 0,01$. The prevalence of tuberculosis and HIV co-infection in 2025 was 10,0 per 100 000 (in 2024 – 12,6).

In 2025, 98,2% of newly diagnosed tuberculosis patients which were followed up underwent HIV testing (in 2024 – 94,2%), which meets the target indicators. In total, in the Tomsk region as of 2025, 9672 individuals living with HIV were registered. Of these, 6536 subjects underwent preventive X-ray examination for tuberculosis (67,6% of the total number of HIV-infected patients). In 2024, this indicator was 6432 subjects (66,5%). Thus, more than 3100 HIV-infected subjects (about one third of the total number) do not undergo the routine screening twice a year, which creates a risk of untimely detection of tuberculosis and the spread of infection.

Despite the positive dynamics of the incidence of tuberculosis and HIV co-infection, the proportion of patients with combined pathology in the cohorts of the TMCPP remains high, although it shows a tendency to decline (44,8% – 104 people in 2025 versus 47,5% – 131 people in 2024 and 49,6% – 288 people in 2020). This indicates the persistence of a major reservoir of co-infection, requiring the continuation of preventive activities, which have been significantly strengthened over the past three years. In 2025, preventive treatment (PT) for tuberculosis was started by 1 235 patients, which amounted to 89,0% of the number in need (in 2024 – 1574 patients, or 74,4%). The proportion of patients who refused PT decreased from 28,9% in 2023 to 11,0% in 2025. 944 patients completed the full course of PT (76,4% of those who started, or 68,0% of the number in need). The effectiveness of the above activities is confirmed by the indicator of the absence of tuberculosis among those who received PT at a level of 98,9%.

Special attention is paid to patients with immunodeficiency (CD4+ count <350 cells/μl). In 2025, the number of such patients was 2587, of whom 677 people (28,1%) received PT, which is higher than in 2024 (24,8%). Despite the positive dynamics, this indicator remains inappropriate and further enhancement of the efforts is required to encourage patients to undergo preventive treatment. It is necessary to note that in the region, the difficulties in interaction between the

ВИЧ. Из них прошли профилактическое рентгенологическое обследование на туберкулез 6536 чел. (67,6 % от общего числа ВИЧ-инфицированных). В 2024 г. данный показатель составлял 6432 чел. (66,5 %). Таким образом, более 3100 ВИЧ-инфицированных (около трети от общего числа) не проходят положенный скрининг 2 раза в год, что создает риск несвоевременного выявления туберкулеза и распространения инфекции.

Несмотря на позитивную динамику заболеваемости ТБ/ВИЧ, доля больных с сочетанной патологией среди контингентов ТФМЦ остается высокой, хотя и демонстрирует тенденцию к снижению (44,8 % – 104 чел. в 2025 г. против 47,5 % – 131 чел. в 2024 г. и 49,6 % – 288 чел. в 2020 г.) Это указывает на сохранение значительного резервуара коинфекции, требующего продолжения активных профилактических мероприятий, которые за последние три года были значительно усилены. В 2025 г. превентивное лечение (ПЛ) туберкулеза начали 1235 пациентов, что составило 89,0 % от числа нуждающихся (в 2024 г. – 1574 пациента, или 74,4 %). Доля пациентов, отказавшихся от профилактики, снизилась с 28,9 % в 2023 г. до 11,0 % в 2025 г. Завершили полный курс ПЛ 944 пациента (76,4 % от начавших, или 68,0 % от числа нуждающихся). Эффективность проводимых мероприятий подтверждается показателем отсутствия заболевания туберкулезом среди получивших профилактику на уровне 98,9 %.

Особое внимание уделяется пациентам с иммунодефицитом, с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 350 кл./мкл. В 2025 г. число таких пациентов составило 2587 чел., из них охвачены ПЛ 677 чел. (28,1 %), что выше показателя 2024 г. (24,8 %). Несмотря на положительную динамику, данный показатель остается недостаточным и требует дальнейшего совершенствования работы по привлечению пациентов к профилактическому лечению. Необходимо отметить, что в регионе постепенно преодолеваются трудности по взаимодействию фтизиатрической службы с Центром по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями (Центр СПИД). Организация кабинета по приему ВИЧ-инфицированных пациентов в ТФМЦ с разделением потоков пациентов, принцип обследования «здесь и сейчас», ежемесячный мониторинг скрининга и охвата ПЛ позволили не только улучшить выявляемость туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов, но и повысить приверженность лечению. Среди направленных на обследование в ТФМЦ лиц с ВИЧ из Центра

anti-tuberculosis service and the Center for the Prevention and Control of AIDS and other infectious diseases (AIDS Center) are gradually being overcome. The organization of the office for the appointment of HIV-infected patients at the TMCP with the separation of patient flows; the principle of examination on-the-spot diagnosis, monthly monitoring of the course and coverage of PT have made it possible not only to improve the detection of tuberculosis in HIV-infected patients, but also to increase adherence to treatment. Among HIV-infected patients referred for examination to the TMCP from the AIDS Center, the proportion of those who visited doctors and underwent examinations (history taking, physical examination, complete blood count and urinalysis, chest X-ray, sputum microscopy and culture) increased from 78% in 2024 to 93% in 2025.

Effectiveness of treatment of tuberculosis patients. The effectiveness of treatment of tuberculosis patients is an integral indicator of the quality of anti-tuberculosis care, reflecting both timely diagnosis and appropriateness of therapy, adherence to treatment, and effectiveness of follow-up. In the Tomsk region, a raft of organizational measures aimed at improving treatment outcomes has been implemented in recent years, which has been reflected in the dynamics of the main indicators.

According to Form No. 8-TB (cohort of subjects registered for treatment in 2023), among newly diagnosed patients with smear-positive pulmonary tuberculosis, the proportion of successful treatment (effective anti-tuberculosis chemotherapy) in the Tomsk region was 79,2%. This is higher than the mean value for the SFD (75,3%) and significantly exceeds the results of previous years (in 2022, for the cohort of 2021 the effectiveness was approximately 69,0%) [11]. Positive dynamics is also noted in the indicators of smear/culture conversion in newly diagnosed tuberculosis patients by 12 months of treatment – 84,6% (compared to 79,6% in 2024); similarly, in recurrent pulmonary tuberculosis-positive patients (cohort of 2024), the treatment effectiveness in the Tomsk region reached 76,5%, which is significantly higher than the mean level in the SFD (55,4%). In patients with MDR/XDR tuberculosis (cohort of 2023) who received therapy according to the appropriate regimens, the treatment effectiveness reached 57,6% (102 out of 177 cases) compared to 51,4% in the previous year.

Among newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis registered in 2024, the proportion of cavity closure by the end of the follow-up in the Tomsk region was 63,4%, while in the cohort of the previous year it was 60,2%, which is higher than the mean for the SFD (52,9%). Thus, the analysis revealed positive

СПИД доля дошедших до врачей пациентов, которым были проведены исследования (выяснение жалоб, осмотр, общеклинические анализы крови и мочи, рентген легких, микроскопия и посев мокроты), выросла с 78 % в 2024 г. до 93 % в 2025 г.

Эффективность лечения больных туберкулезом. Эффективность лечения больных туберкулезом является интегральным показателем качества противотуберкулезной помощи, отражающим как своевременность диагностики, так и адекватность терапии, приверженность пациентов лечению и эффективность диспансерного наблюдения. В Томской области в последние годы реализуется комплекс организационных мер, направленных на повышение результативности лечения, что нашло отражение в динамике основных индикаторов.

Согласно данным формы № 8-ТБ (когорты лиц, зарегистрированных для прохождения лечения в 2023 г.), у впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, подтвержденным микроскопией, доля успешного лечения (эффективный курс химиотерапии) в Томской области составила 79,2 %. Это выше среднего показателя по СФО (75,3 %) и значительно превышает результаты предыдущих лет (в 2022 г. для когорты 2021 г. эффективность составляла около 69,0 %) [11]. Положительная динамика отмечается также по показателям прекращения бактериовыделения у впервые выявленных больных к 12 мес лечения – 84,6 % (против 79,6 % в 2024 г.); аналогично – у больных с рецидивами туберкулеза легких с бактериовыделением (когорты 2024 г.) эффективность лечения в Томской области достигла 76,5 %, что значительно выше среднего уровня по СФО (55,4 %). У пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ (когорты 2023 г.), получавших лечение по соответствующим режимам, эффективность терапии достигла 57,6 % (102 из 177 случаев) против 51,4 % в предыдущем году.

У впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2024 г., доля закрытия полостей к концу наблюдения в Томской области составила 63,4 %, у когорты предыдущего года – 60,2 %, что выше среднего по СФО (52,9 %). Таким образом, анализ выявил положительную динамику в индикаторах эффективности лечения больных туберкулезом. Прекращение бактериовыделения за пять последних лет выросло на 7,4 % (2021 г. – 77,2 %, 2025 г. – 84,6 %), закрытие полостей – на 5,6 % (2021 г. – 57,8 %, 2025 г. – 63,4 %), абациллирование увеличилось более чем в 2 раза. Особенно выраженный

динамика в индикаторах эффективности лечения туберкулезом. The smear/culture conversion over the past five years increased by 7,4% (2021 – 77,2%, 2025 – 84,6%), cavity closure – by 5,6% (2021 – 57,8%, 2025 – 63,4%), abacillation demonstrated more than 2-fold increase. Particularly pronounced dynamic shift was noted in 2023–2024, which coincides with the intensification of organizational measures in the institution.

The increase in treatment effectiveness in the Tomsk region is due to a raft of measures implemented:

- almost complete provision of patients with testing for drug susceptibility of MBT (99,1% in 2025);
- 100% availability of anti-tuberculosis drugs for the treatment of patients with MDR TB;
- introduction of video-monitored treatment (coverage of 18% of patients in 2025), which increases adherence to therapy;

- establishment and operation of commission to review cases of treatment interruption, thereby reducing the proportion of patients who discontinued treatment, especially among those with MDR MBT, from 22,9% in 2024 (cohort of 2022) to 14,1% in 2025 (cohort of 2023).

At the same time, a number of indicators do not reach the target values, and thus require special attention and further improvement in the quality of tuberculosis control, namely:

- the effectiveness of treatment for MDR-TB (cohort of 2023) was 57,6%, which is below the global mean level (71% according to WHO data) and the targets of the Ministry of Health of the Russian Federation (at least 75% by 2024);

- the persistence of a high mortality rate among patients with tuberculosis and HIV co-infection (69,6% among deaths of other causes);

- the proportion of relapses from group III of the follow-up care was 42,1%, which indicates possible shortcomings in the criteria for clinical cure (data for 2024).

CONCLUSION

In the Tomsk region, an effective system of anti-tuberculosis care has been established, allowing the achievement of targets for reducing tuberculosis incidence, prevalence and mortality. To consolidate positive trends and eliminate regional problems, the priority directions are improving the quality of screening at-risk groups, treatment of patients with tuberculosis, as well as the development and comprehensive interaction with the AIDS Center service.

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

динамический сдвиг был отмечен в 2023–2024 гг., что совпадает с активизацией организационных мероприятий в учреждении.

Рост эффективности лечения в Томской области обусловлен комплексом реализованных мер:

- почти полное обеспечение больных тестированием на лекарственную чувствительность МБТ (99,1 % в 2025 г.);

- 100% доступность противотуберкулезных препаратов для лечения пациентов с МЛУ ТБ;

- внедрение видеоконтролируемого лечения (охват 18 % пациентов в 2025 г.), повышающего приверженность лечению;

- создание и функционирование комиссии по разбору случаев отрывов, что способствовало снижению доли прервавших лечение среди пациентов, особенно с МЛУ МБТ, с 22,9 % в 2024 г. (когорта 2022 г.) до 14,1 % в 2025 г. (когорта 2023 г.).

Вместе с этим ряд показателей остается ниже целевых уровней и требует особого внимания и дальнейшего повышения качества противотуберкулезной работы, это:

- эффективность лечения МЛУ ТБ (когорта 2023 г.) составила 57,6%, что ниже среднемирового

уровня (71 % по данным ВОЗ) и целевых индикаторов Минздрава РФ (не менее 75 % к 2024 г.);

- сохранение высокой доли летальных исходов пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ (69,6 % среди умерших от других причин);

- доля рецидивов среди пациентов III группы диспансерного наблюдения – 42,1 %, что указывает на возможные дефекты в критериях клинического излечения (данные за 2024 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Томской области сформирована эффективная система противотуберкулезной помощи, позволяющая достигать целевых показателей по снижению заболеваемости, распространенности и смертности. Для закрепления позитивных тенденций и устранения региональных проблем приоритетными направлениями являются повышение качества скрининга групп риска, лечения больных туберкулезом, а также развитие и всестороннее взаимодействие со службой Центра СПИД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. World health statistics 2026: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization, 2026.
2. Русакова Л.И., Измайлова Т.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации // Болезни органов дыхания. Прил. к журн. Consilium Medicum. 2019;1:9-12. DOI: 10.26442/26190079.2019.190492.
3. Цыбикова Э.Б. Заболеваемость туберкулезом в субъектах Российской Федерации в 2020 году // Социальные аспекты здоровья населения. 2022;68(2):10. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-68-2-10.
4. Васильева И.А., Стерликов С.А., Галкин В.Б. Эпидемиология туберкулеза в Российской Федерации в 2015–2024 гг. // Туберкулез и болезни легких. 2026;104(2):8-17. DOI: 10.58838/2075-1230-2026-104-2-8-17.
5. Санников А.Л., Заглубоцкая А.С., Пономаренко М.А. и др. Эпидемиологический анализ проблемы туберкулеза в территориях Сибирского федерального округа // Международный научно-исследовательский журнал. 2023;12(138). DOI: 10.23670/IRJ.2023.138.128.
6. Куликова И.Б., Васильева И.А., Казаков А.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в Российской Федерации в период завершения пандемии COVID-19 // Туберкулез и болезни легких. 2025;103(3):8-16. DOI: 10.58838/2075-1230-2025-103-3-8-16.
7. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей

REFERENCES

1. World Health Organization. World health statistics 2026: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization, 2026.
2. Rusakova L.I., Izmailova T.V. Epidemiological situation of tuberculosis in the Russian Federation. *Respiratory Diseases. Suppl. to Consilium Medicum*. 2019;1:9-12. DOI: 10.26442/26190079.2019.190492. (In Russ.)
3. Tsybikova E.B. Incidence of tuberculosis in subjects of the Russian Federation in 2020. *Social Aspects of Population Health*. 2022;68(2):10. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-68-2-10. (In Russ.)
4. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Galkin V.B. Epidemiology of tuberculosis in the Russian Federation in 2015–2024. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2026;104(2):8-17. DOI: 10.58838/2075-1230-2026-104-2-8-17. (In Russ.)
5. Sannikov A.L., Zaglubotskaya A.S., Ponomarenko M.A. et al. An epidemiological analysis of the tuberculosis problem in the territories of the Siberian Federal District. *International Scientific Research Journal*. 2023;12(138). DOI: 10.23670/IRJ.2023.138.128. (In Russ.)
6. Kulikova I.B., Vasilyeva I.A., Kazakov A.V. et al. Tuberculosis situation in pediatric population of the Russian Federation upon the end of the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(3):8-16. DOI: 10.58838/2075-1230-2025-103-3-8-16. (In Russ.)
7. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A. et al. Tuberculosis situation in children in 2021 and the prospects of its change in 2022. *Tuberculosis and Lung*

- в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. // Туберкулез и болезни легких. 2022;100(11):13-19. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19.
8. Павленок И.В., Турсунова Н.В., Ставицкая Н.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу детского и подросткового населения Сибирского федерального округа в 2020–2022 гг. // Туберкулез и болезни легких. 2023;101(1S):6-12. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-1S-6-12.
 9. Павленок И.В., Турсунова Н.В., Лацких И.В. и др. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). Новосибирск, 2023. 120 с.
 10. Ставицкая Н.В., Немкова Е.К., Ташкова Г.В. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). Новосибирск, 2024. 158 с.
 11. Ставицкая Н.В., Немкова Е.К., Ташкова Г.В. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). Новосибирск, 2025. 158 с.
 12. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2024–2025 гг. / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов и др. М.: ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России, 2026. 92 с.
- СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**
- Филинук Ольга Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-5526-2513.
- Янова Галина Владимировна** – канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-2222-6281.
- Аллилуев Александр Сергеевич** – канд. мед. наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-4975-9280.
- Кабанец Надежда Николаевна** – старший преподаватель кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7725-4461.
- Логина Юлия Александровна** – ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-7483-7693.
- Шнайдер Екатерина Евгеньевна** – врач-статистик организационно-методического отдела ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр»; аспирант ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-1097-3140.
- Diseases*. 2022;100(11):13-19. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19. (In Russ.)
8. Pavlenok I.V., Tursunova N.V., Stavitskaya N.V. Tuberculosis situation in children and adolescents in the Siberian Federal District in 2020-2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(1S):6-12. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-1S-6-12. (In Russ.)
 9. Pavlenok I.V., Tursunova N.V., Latskikh I.V. et al. (2023). Key Indicators of Anti-tuberculosis Activities in the Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistical materials). Novosibirsk. 120 p. (In Russ.)
 10. Stavitskaya N.V., Nemkova E.K., Tashkova G.V. (2024). Key Indicators of Anti-tuberculosis Activities in the Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistical materials). Novosibirsk. 158 p. (In Russ.)
 11. Stavitskaya N.V., Nemkova E.K., Tashkova G.V. (2025). Key Indicators of Anti-tuberculosis Activities in the Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistical materials). Novosibirsk. 158 p. (In Russ.)
 12. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V. et al. (2026). Resources and Activities of Tuberculosis Control Organizations in the Russian Federation in 2024–2025. Moscow. National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. 92 p. (In Russ.)
- ABOUT THE AUTHORS**
- Olga V. Filinyuk** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5526-2513.
- Galina V. Yanova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2222-6281.
- Alexander S. Alliluyev** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Tomsk Medical Center for Phthisiology and Pulmonology, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4975-9280.
- Nadezhda N. Kabanets** – Senior Lecturer, Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7725-4461.
- Yulia A. Loginova** – Assistant, Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7483-7693.
- Ekaterina E. Schnaider** – Medical Statistician, Organizational and Methodological Department, Tomsk Medical Center for Phthisiology and Pulmonology; Postgraduate Student, Tomsk State University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1097-3140.

Фармакогностическое исследование подземных и надземных органов *Echium vulgare* (L.)

Д.С. Круглов, А.В. Богданов, В.В. Величко

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Растения рода *Echium* L. являются перспективным источником биологически активных соединений (БАС) фенольной и нафтохиноновой природы, однако их фармакогностические характеристики изучены недостаточно.

Ц е л ь . Установление диагностических признаков надземных и подземных органов *E. vulgare* и количественное определение содержания наиболее значимых групп БАС.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Объектами исследования служили подземные и надземные органы растения, заготовленные в Новосибирской области. Проведены микроскопические исследования анатомического строения растения с использованием светового и сканирующего электронного микроскопов, а также спектрофотометрическое и титриметрическое определение содержания флавоноидов, гидроксикоричных кислот, дубильных веществ, полисахаридов и нафтохинонов.

Р е з у л ь т а т ы . Установлены диагностические анатомические признаки корней, стеблей, листьев и генеративных органов. Показано, что надземные органы характеризуются высоким содержанием флавоноидов ($1,35 \pm 0,15$ %) и гидроксикоричных кислот ($1,85 \pm 0,2$ %), тогда как в корнях преобладают нафтохиноны (шиконин – $0,034 \pm 0,06$ %).

З а к л ю ч е н и е . *Echium vulgare* L. представляет собой перспективный источник фенольных соединений и нафтохинонов. Полученные данные могут быть использованы при разработке методов стандартизации и создании фитопрепаратов.

Ключевые слова: *Echium vulgare*, фармакогнозия, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, шиконин, морфолого-анатомический анализ.

Образец цитирования: Круглов Д.С., Богданов А.В., Величко В.В. Фармакогностическое исследование подземных и надземных органов *Echium vulgare* (L.) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(3):71-81. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-71-81

Pharmacognostic study of underground and aboveground organs of *Echium vulgare* (L.)

D.S. Kruglov, A.V. Bogdanov, V.V. Velichko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Plants of the genus *Echium* L. are a promising source of biologically active compounds (BACs), including phenols and naphthoquinones, however, their pharmacognostic characteristics have been insufficiently studied.

A i m . Determination of morphological and anatomical features of the aboveground and underground organs of *Echium vulgare* L. and quantification of the main groups of BACs.

Поступила в редакцию 15.12.2025
Прошла рецензирование 02.02.2026
Принята к публикации 19.02.2026

Автор, ответственный за переписку
Величко Виктория Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: velichkvik@rambler.ru

Received 15.12.2025
Revised 02.02.2026
Accepted 19.02.2026

Corresponding author
Victoria V. Velichko: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: velichkvik@rambler.ru

Materials and methods. The objects of the study were the underground and aboveground organs of the plant harvested in the Novosibirsk region. Microscopic examinations of the plant anatomy were carried out using light and scanning electron microscopes, as well as quantification of flavonoids, hydroxycinnamic acids, tannins, polysaccharides, and naphthoquinones was performed with spectrophotometry and titrimetry.

Results. Diagnostic anatomical features of the roots, stems, leaves, and reproductive organs were established. It was shown that the aboveground organs have a high content of flavonoids ($1,35 \pm 0,15\%$) and hydroxycinnamic acids ($1,85 \pm 0,2\%$), whereas naphthoquinones predominate in the roots (shikonin: $0,034 \pm 0,06\%$).

Conclusion. *Echium vulgare* L. represents a promising source of phenolic compounds and naphthoquinones. The data obtained can be used in the development of methods for standardization and herbal medicinal products.

Keywords: *Echium vulgare*, pharmacognosy, flavonoids, hydroxycinnamic acids, shikonin, morphological and anatomical analysis.

Citation example: Kruglov D.S., Bogdanov A.V., Velichko V.V. Pharmacognostic study of underground and aboveground organs of *Echium vulgare* (L.). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(3):71-81. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-71-81

ВВЕДЕНИЕ

Растения семейства *Boraginaceae* содержат разнообразные биологически активные соединения (БАС), в основном фенольной природы [1–3], обладающие широким спектром фармакологической активности, в частности противомикробной, противовирусной, противовоспалительной и антиагрегантной [4, 5]. В семействе выделяют несколько триб, в том числе трибу воробейниковых, для растений которой характерно наличие в составе соединений нафтохинонового ряда – например, шиконина. Нафтохиноны обладают выраженной биологической активностью, включая противоопухолевое действие [6].

В трибе воробейниковых можно выделить род *Echium* (E.) L., объединяющий, согласно последней классификации Angiosperm Phylogeny Group IV (APG IV), около 70 видов травянистых растений, широко распространенных в Европе, Средиземноморье и Западной Азии, обладающих высокой экологической пластичностью и значительной сырьевой продуктивностью, что определяет их потенциальную фармакогностическую ценность. Представители рода *Echium* издавна применялись в народной медицине Европы и Ближнего Востока. Настои из надземных и подземных органов растения использовали как противовоспалительное, седативное, ранозаживляющее и отхаркивающее средство при заболеваниях дыхательных путей, воспалениях кожи и желудочно-кишечных расстройствах [7].

Современные исследования подтверждают наличие у различных видов *Echium* антиоксидантной, антимикробной, противовоспалительной и цитопротекторной активности [6]. Экспери-

INTRODUCTION

Plants of the *Boraginaceae* family contain a variety of biologically active compounds (BACs), primarily of phenolic nature [1–3], possessing a broad spectrum of pharmacological activity, antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory, and antiplatelet in particular [4, 5]. Several tribes are distinguished within the family, including the tribe *Lithospermeae*, whose plants are characterized by the presence of naphthoquinone compounds, such as shikonin. Naphthoquinones exhibit pronounced biological activity, including antitumor effects [6].

Within the tribe *Lithospermeae*, the genus *Echium* (E.) L. can be distinguished, which, according to the latest of the Angiosperm Phylogeny Group IV (APG IV) classification, comprises about 70 species of herbaceous plants that are widely distributed in Europe, the Mediterranean, and Western Asia, and exhibit high ecological adaptability and significant raw material-based productivity, which determines their potential pharmacognostic value. Representatives of the genus *Echium* have long been used in folk medicine of Europe and the Middle East. Extracts from the aboveground and underground organs of the plant were used as anti-inflammatory, sedative, wound-healing, and expectorant agents for respiratory diseases, skin inflammations, and gastrointestinal disorders [7].

Modern studies confirm the presence of antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, and cytoprotective activities in various species of the genus *Echium* [6]. Experimental data show that extracts from *Echium amoenum* Fisch. & C.A. Mey. exhibit a pronounced anti-inflammatory effect in cell line models by inhibiting nitric oxide production by mac-

ментальные данные показывают, что извлечения из травы синяка приятного (*E. atoenum* Fisch. & С.А. Меу.) проявляют выраженное противовоспалительное действие на клеточных моделях за счет ингибирования продукции оксида азота макрофагами [8]. Фармакологическая активность растений рода напрямую связана с их вторичным метаболизмом, прежде всего с присутствием нафтохиноновых пигментов и фенольных соединений. Существенным фактором, ограничивающим медицинское применение растений семейства *Boraginaceae* в целом и рода *Echium* в частности, является присутствие пирролизидиновых алкалоидов, обладающих гепатотоксическими свойствами. Вместе с тем в нашем исследовании [9] показано, что содержание данной группы БАС в растениях трибы воробейниковых незначительно и не вызывает проявления острой токсичности при применении фитопрепаратов.

Следует отметить, что *E. plantagineum* L., считающийся дикорастущим видом [10], в России имеет заносный характер [11, 12] и, конечно, не может рассматриваться как источник лекарственного растительного сырья. В свою очередь, синяк русский (*E. rossicum* Gmel.), также рассматриваемый как вид рода *Echium* [10], по данным генетического анализа в рамках классификации APG IV определен как *Pontechium maculatum* (L.) Böhle & Hilger и выделен в отдельный род *Pontechium* Böhle & Hilger [13], поэтому в настоящее время к роду *Echium* отношения не имеет.

С учетом современных представлений, основанных на результатах молекулярно-генетических исследований [14], из представителей рода *Echium* на территории России произрастают только два вида синяка – синяк обыкновенный (*E. vulgare* L.) и синяк итальянский (*E. italicum* L.) (рис. 1).

Из этих двух видов только *E. vulgare* L. имеет необходимый ресурсный потенциал и является перспективным для проведения скрининга новых лекарственных растений.

Синяк обыкновенный (*E. vulgare* L.) – двулетнее травянистое растение высотой до 1 м, с прямым стеблем с линейно-ланцетными листьями и зигоморфными цветками синего цвета. Данные о химическом составе растения имеют разрозненный характер, при этом в большей степени исследована подземная часть растения.

Общий фитохимический анализ, проведенный ранее [16], позволил выделить в качестве определяющих фармакологический эффект гидроксикоричные кислоты, флавоноиды, нафтохиноны и их дериваты, а также дубильные вещества и полисахариды.

рофages [8]. The pharmacological activity of plants of the genus is directly related to their secondary metabolism, primarily due to the presence of naphthoquinone pigments and phenolic compounds. A significant factor limiting the medical use of plants of the *Boraginaceae* family on the whole and the genus *Echium* in particular is the presence of pyrrolizidine alkaloids with hepatotoxic properties. However, our study [9] has shown that the content of this group of BACs in plants of the tribe *Lithospermeae* is insignificant and does not cause acute toxicity when using herbal medicinal products.

It should be noted that *E. plantagineum* L., considered a wild species [10], is a stranger in Russia [11, 12] and, obviously, cannot be viewed as a source of medicinal raw materials. In turn, *E. rossicum* Gmel., also considered as a species of the genus *Echium* [10], according to genetic analysis within the framework of the APG IV classification, was identified as *Pontechium maculatum* (L.) Böhle & Hilger, and was allocated to a separate genus *Pontechium* Böhle & Hilger [13], therefore, it is not currently related to the genus *Echium*.

Considering current concepts based on the results of molecular genetic studies [14], only two species of the genus *Echium* grow up in Russia – *E. vulgare* L. and *E. italicum* L. (Fig. 1).

Of these two species, only *E. vulgare* L. has the necessary resource potential and is promising for screening new medicinal plants.

E. vulgare L. is a biennial herbaceous plant that can grow up to 1 m in height, with an erect stem, linear-lanceolate leaves, and zygomorphic blue flowers. Data on the chemical composition of the plant are fragmentary; moreover, the underground part of the plant being studied to a greater extent.

A general phytochemical analysis performed [16] made it possible to identify hydroxycinnamic acids, flavonoids, naphthoquinones and their derivatives as well as tannins and polysaccharides as the compounds determining the pharmacological effect.

AIM OF THE RESEARCH

Identification of morphological and anatomical features of the aboveground and underground organs of *Echium vulgare* L. and quantification of the main groups of BACs.

MATERIALS AND METHODS

The objects of the study were the underground and aboveground organs of *E. vulgare*, harvested in the summer of 2025 in the Novosibirsk region (steppe meadow in the vicinity of the village of Morozovo, Iskitimsky District, 54°77' N, 83°23' E). After

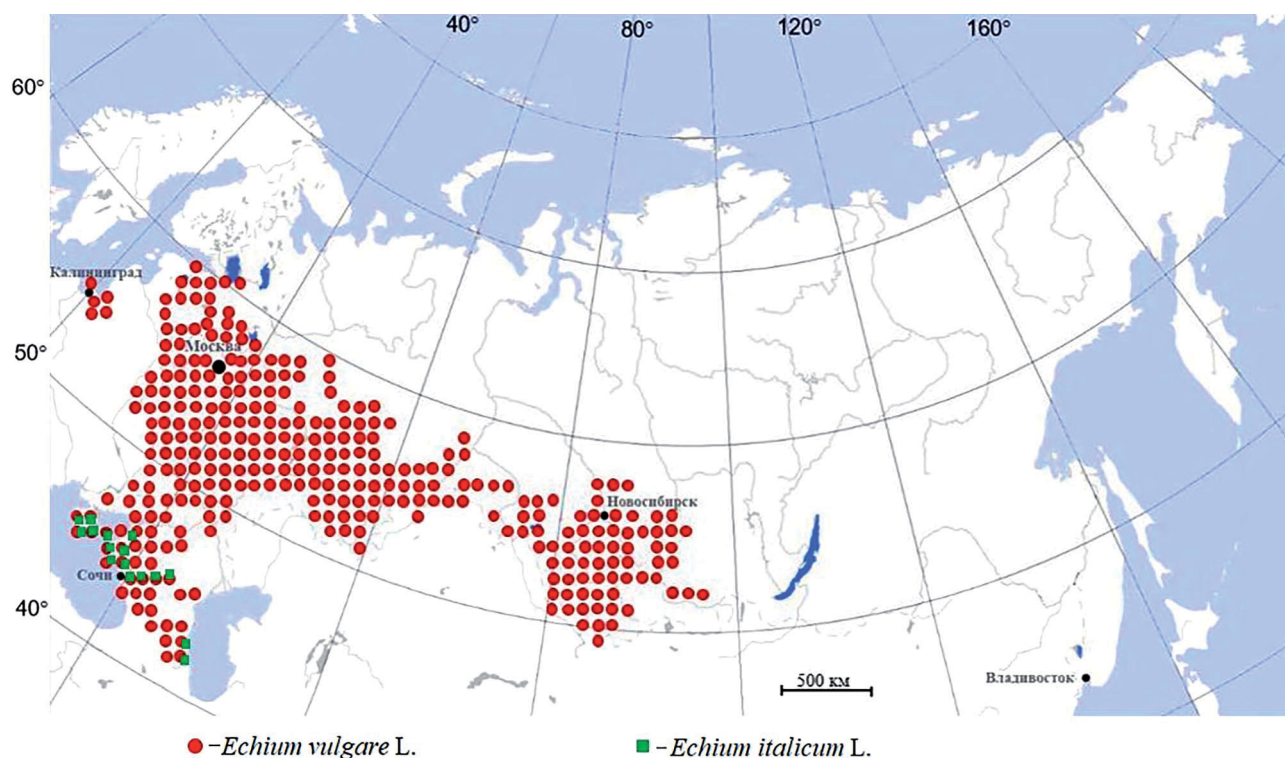


Рис. 1. Ареалы произрастания растений рода *Echium* L. на территории России (по [15])
Fig. 1. Habitats of plants of the genus *Echium* L. in the territory of Russia (according to [15])

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление диагностических признаков надземных и подземных органов *E. vulgare* и количественное определение содержания наиболее значимых групп БАС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования выступали подземные и надземные органы *E. vulgare*, заготовленные летом 2025 г. на территории Новосибирской области (остепненный луг в окрестностях с. Морозово Искитимского района 54°77' с.ш., 83°23' в.д.). После заготовки проводили первичную обработку сырья: надземные органы очищали от поврежденных частей, а корни быстро промывали в проточной воде и разрезали на куски длиной 2–3 см (части корней более 1 см в диаметре разрезали вдоль). Сырье сушили до воздушно-сухого состояния при комнатной температуре в помещении, исключая попадание на сырье прямого солнечного света.

Для определения микроморфологического строения листьев проводили предварительное размачивание объектов путем кипячения в течение одной минуты в 5% водном растворе натрия гидроксида. Анатомическое строение осевых органов исследовали на поперечных срезах кор-

harvesting, primary processing of the raw material was carried out: the aboveground organs were cleaned of damaged parts, and the roots were quickly washed in running water and cut into pieces 2–3 cm long (root parts more than 1 cm in diameter were cut lengthwise). The raw material was dried to an air-dry state at room temperature indoors, excluding exposure to direct sunlight.

To determine the micromorphological structure of the leaves, the objects were preliminarily macerated by boiling for one minute in a 5% aqueous solution of sodium hydroxide. The anatomical structure of the axial organs was examined on transversal sections of roots and stems, which were preliminarily exposed for 2 months to a the fixing solution of water : glycerin : 95% ethanol at a ratio of 1:1:1. A mixture of water and glycerin at a ratio of 1:1 was used as a mounting and clearing liquid. To identify lignified elements in the root structure, sections were stained with a 0,1% solution of paranitroaniline. Microscopic examination was carried out using a Zeiss Axio Scope.A1 microscope at magnifications ×25–400 in transmitted light. The obtained images were recorded using a Zeiss AxioCam 512 color digital camera. The ultrastructure of the fruits was examined using a MERLIN Compact scanning electron microscope (Carl Zeiss).

ней и стеблей, которые предварительно выдерживали в течение 2 мес в фиксирующем растворе вода : глицерин : 95% этанол в соотношении 1:1:1. В качестве заключающей и просветляющей жидкостей использовали смесь воды и глицерина в соотношении 1:1. Для выявления лигнифицированных элементов в структуре корней проводили окрашивание срезов 0,1% раствором паранитроанилина. Микроскопическое исследование проводили с использованием микроскопа Zeiss Axio Scope.A1 при увеличении 25–400 в проходящем свете. Полученные изображения фиксировали с помощью цифровой фотокамеры Zeiss AxioCam 512 color. Ультраструктуру плодов исследовали с помощью сканирующего электронного микроскопа MERLIN Compact (Carl Zeiss).

Для изучения компонентного и количественного состава сырья методом спектрофотометрии использовали суммарные извлечения. В качестве экстрагента для их получения использовали 70% этанол (для извлечения оксикоричных кислот и флавоноидов) и воду очищенную (для извлечения дубильных веществ и полисахаридов). Спектры поглощения определяли на спектрофотометре СФ-56 (АО «ЛОМО», Санкт Петербург, Россия) в диапазоне волн от 200 до 600 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. Для количественного определения флавоноидов использовали метод дифференциальной спектрофотометрии, который основан на поглощении света хромогенным комплексом, образованным в результате взаимодействия извлечения с 2% раствором алюминия хлорида в 95% этаноле при длине волны 410 нм. Количественное определение суммы оксикоричных кислот проводили методом прямой спектрофотометрии при длине волны 330 нм (характерный максимум поглощения розмариновой кислоты). Количественное определение дубильных веществ проводили методом титрования в соответствии с ОФС «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах растительного происхождения» в пересчете на катехин. Содержание полисахаридов определяли гравиметрически [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате морфо-анатомических исследований установлено следующее:

- корни *E. vulgare* имеют непучковое вторичное строение (рис. 2, А) с вместилищами схизогенной структуры в коровой части корня (рис. 2, В, С), в которых накапливается шиконин;

To carry out compositional assay and quantitative chemical assay of the raw material by spectrophotometry, total extracts were used. In order to obtain them, 70% ethanol (for extraction of hydroxycinnamic acids and flavonoids) and purified water (for extraction of tannins and polysaccharides) were used as extractants. Absorption spectra were determined on an SF-56 spectrophotometer (LOMO JSC, St. Petersburg, Russia) at a wavelength range from 200 to 600 nm in a cell with thickness of an absorbing layer of 10 mm. For quantitative determination of flavonoids, differential spectrophotometry method was used, which is based on the absorption of UV light by a chromogenic complex formed by the interaction of the extract with a 2% solution of aluminum chloride in 95% ethanol at a wavelength of 410 nm. Quantification of the sum of hydroxycinnamic acids was carried out by direct spectrophotometry at a wavelength of 330 nm (characteristic absorption maximum of rosmarinic acid). Quantification of tannins was carried out by titration in accordance with the General Pharmacopoeia Monograph "Determination of the content of tannins in medicinal plant raw materials and medicinal herbal products" in terms of catechin. The content of polysaccharides was determined gravimetrically [17].

RESULTS AND DISCUSSION

The morphological examination of plant organs showed the following:

- roots of *E. vulgare* have a non-fascicular secondary structure (Fig. 2, A) with schizogenous conceptacles in the bark layer of the root (Fig. 2, B, C), where shikonin accumulates;

- the stem morphology is secondary, non-fascicular; the covering layer of the epidermis and the pubescence are represented by rigid trichomes – emergences;

- leaves have an amphistomatic structure. The epidermis of the upper part is represented by straight-sided cells and is thickly pubescent with long (up to 3 mm) straight and curved hairs (Fig. 2, D); along the leaf veins, a crystal-bearing sheath (Fig. 2, E) consisting of prismatic crystals is located;

- epidermal cells of the lower side are characterized by sinuated walls, and stomata of anamocytic type (Fig. 2, F) located mainly on the lower side of the leaf as well.

The reproductive organs have a number of features:

- the pistil is two-forked, up to 1 mm of the style length (Fig. 3, A); the stigma has cells capturing pol-

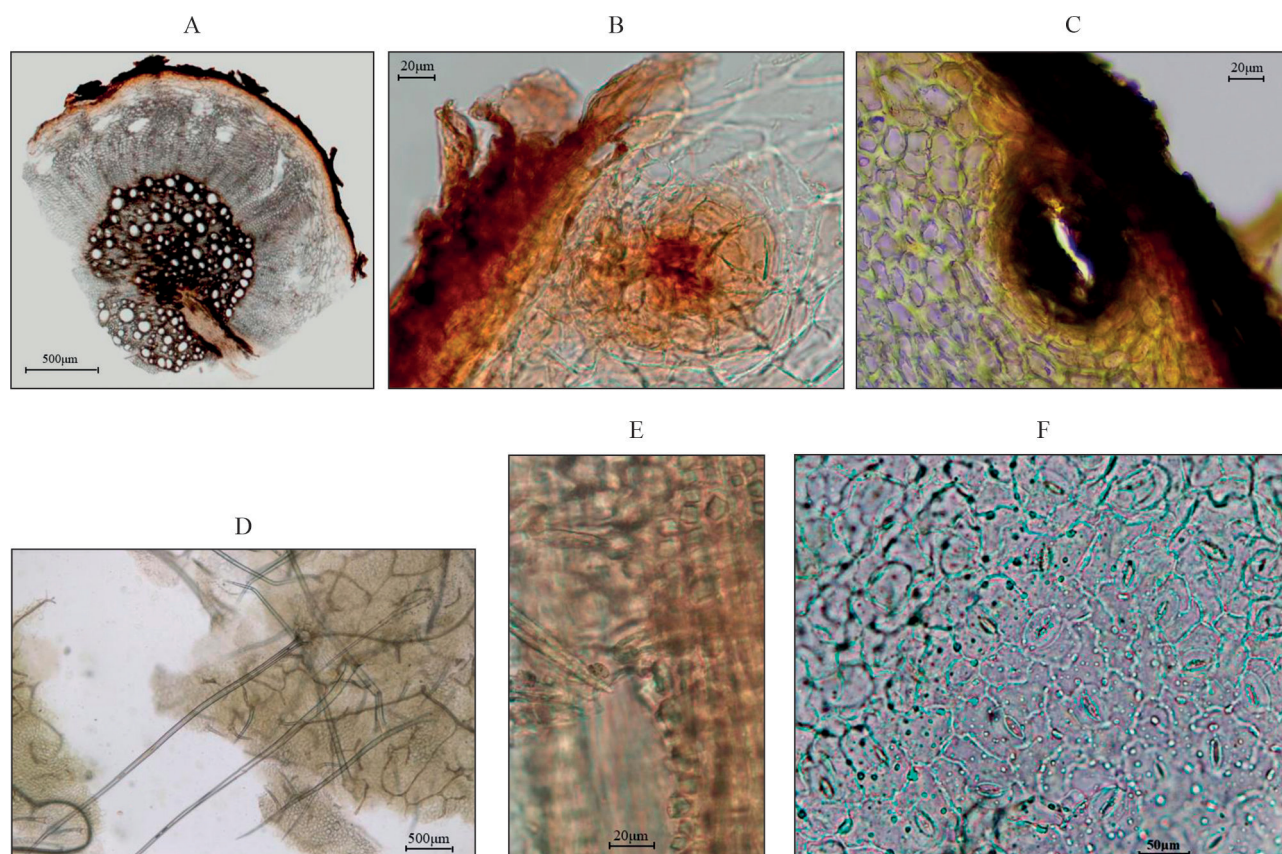


Рис. 2. Строение корня и листовой пластинки *E. vulgare*
Fig. 2. The structure of the root and leaf blade of *E. vulgare*

- строение стебля вторичное, непучковое; покровная ткань эпидерма, опушение представлено жесткими трихомами – эмергенциями;

- лист имеет амфистоматическое строение. Эпидерма верхней части представлена прямостенными клетками и густо опушена длинными (до 3 мм) прямыми и изогнутыми волосками (рис. 2, D), вдоль жилок листа располагается кристаллоносная обкладка (рис. 2, E), состоящая из призматических кристаллов;

- клетки эпидермы нижней стороны извилистостенные, устьица анамоцитного типа (рис. 2, F), также расположены преимущественно на нижней стороне листа;

Генеративные органы имеют ряд особенностей:

- пестик раздвоенный до 1 мм длины столбика (рис. 3, A), на рыльце имеются извилистостенные пыльцеуловительные клетки (рис. 3, B), пестик опушен одноклеточными волосками;

- тычинка состоит из двух пыльников округлой формы диаметром 0,5–0,7 мм (рис. 3, C), сама пыльца эллипсоидальной формы длиной до 20 мкм (рис. 3, D).

Плоды имеют вид неправильной треугольной пирамиды высотой около 3 мм, ширина у основа-

len with sinuated walls (Fig. 3, B), the pistil is pubescent with unicellular hairs;

- the stamen consists of two rounded anthers with a diameter of 0,5–0,7 mm (Fig. 3, C), the ellipsoid-shaped pollen is up to 20 μm long (Fig. 3, D).

The fruits have the shape of an irregular triangular pyramid approximately 3 mm in height, with a width at the base of approximately 1 mm (Fig. 3, E) and an indistinct cicatrix (Fig. 3, F).

Analysis of the spectrum obtained for extracts from roots and leaves (Fig. 4) shows that hydroxycinnamic acids are present in trace amounts in the roots, whereas the absorption spectrum of the grass extract exhibits a maximum at 330 nm, which corresponds to the spectrum of the standard sample of rosmarinic acid.

The absence of the bathochromic shift in the spectrum of the solution, formed after 2% solution of aluminum chloride was added to the extract, indicated trace amounts of flavonoids in the underground organs, whereas the spectrum of the grass extract, obtained under the same conditions, exhibited a shift in the absorption maximum from 360 to 410 nm, characteristic of rutin.

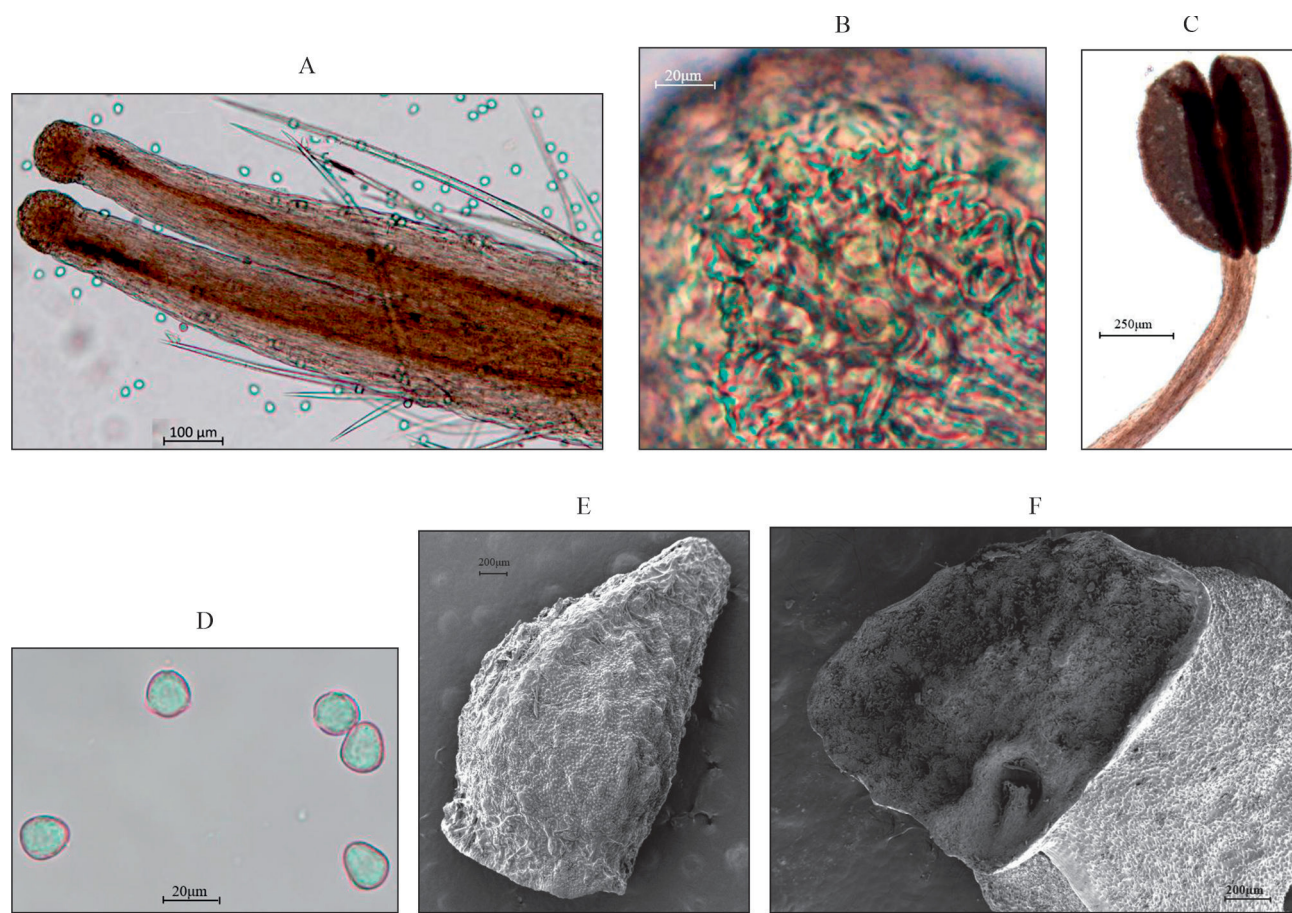


Рис. 3. Генеративные органы *E. vulgare*
Fig. 3. Reproductive organs of *E. vulgare*

ния около 1 мм (рис. 3, E), с неявно выраженным цикатриком (рис. 3, F).

Анализ спектра, полученного при исследовании извлечений из корней и листьев (рис. 4), показывает, что гидроксикоричные кислоты в корнях находятся в следовых количествах, в то время как на спектре извлечения из травы присутствует максимум поглощения при 330 нм, что соответствует спектру стандартного образца розмариновой кислоты.

Отсутствие батохромного сдвига в спектре раствора, образующегося при добавлении к извлечению 2% раствора алюминия хлорида, свидетельствует о следовых количествах флавоноидов в подземных органах, тогда как в спектре извлечения из травы в тех же условиях обнаруживался сдвиг максимума поглощения с 360 на 410 нм, что характерно для рутина.

Спектр в диапазоне 300–600 нм (см. рис. 4) показал наличие максимумов поглощения для извлечения из травы в диапазоне 420–430 и 460 нм, а для поглощения извлечения из корня – в диапазоне 485–495 и 520 нм.

The spectrum at a range of 300–600 nm (Fig. 4) showed the presence of absorption maximums for the grass extract at a range of 420–430 and 460 nm and for the root extract – at the ranges of 485–495 and 520 nm.

Such spectra are characteristic of shikonin (495 and 520 nm [18]) and geranylhydroquinone (420–460 nm [19]). It should be noted that shikonin biosynthesis [20] begins in the leaves, where geranyl-geranyl pyrophosphate, interacting with 4-hydroxybenzoic acid, forms geranylhydroquinone, which is then enzymatically transformed into shikonin in the roots. The shikonin that is obtaining accumulates in the bark layer of the root in schizogenous conceptacles.

The content of various BACs in the aboveground and underground organs of *E. vulgare* is shown in Table 1.

As expected, the content of tannins and polysaccharides in the aboveground organs was higher than in the underground ones. The phenolic complex, consisting of flavonoids and hydroxycinnamic acids, is virtually absent in the underground organs. It is noteworthy that the content of the shikonin

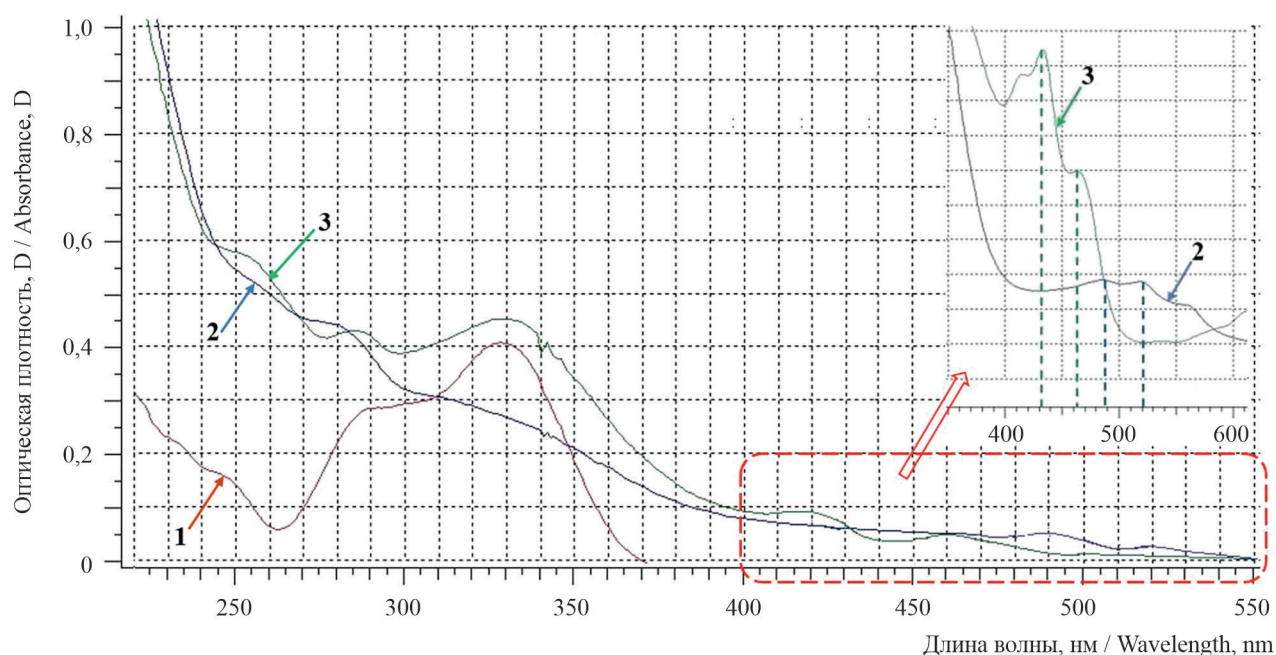


Рис. 4. УФ-спектр извлечений из корней (2), травы (3) *E. vulgare*;
1 – раствор стандартного образца розмариновой кислоты
Fig. 4. Ultraviolet spectra of extracts from roots (2), grass (3) of *E. vulgare*;
1 – solution of the standard sample of rosmarinic acid

Подобные спектры характерны для шиконина (495 и 520 нм [18]) и геранилгидрохинона 420–460 нм [19]. Следует обратить внимание, что биосинтез шиконина [20] начинается в листьях, где геранил-геранилпирофосфат, взаимодействуя с 4-гидроксibenзойной кислотой, образует геранилгидрохинон, который уже в корнях ферментативно переходит в шиконин. Образующийся шиконин накапливается в коровой части корня в склизгенных вместилищах.

Содержание различных БАС в надземных и подземных органах *E. vulgare* приведено в табл. 1.

precursor, geranylhydroquinone, in the grass was 0,29%, which is an order of magnitude higher than the content of shikonin formed from it in the roots – 0,034%.

CONCLUSION

The pharmacognostic study of the underground and aboveground organs of *E. vulgare* L. has made it possible to comprehensively characterize the morphological, anatomical, and phytochemical features of this species, important for the standardization of raw materials.

Таблица 1. Содержание основных групп биологически активных соединений в надземных и подземных органах *E. vulgare* (%)

Table 1. The content of the main groups of biologically active compounds in the aboveground and underground organs of *E. vulgare* (%)

Биологически активные соединения Biologically active compounds	Трава Grass	Корни Roots
Флавоноиды (в пересчете на рутин) Flavonoids (in terms of rutin)	1,35 ± 0,15	Не обнаружены / Not detected
Гидроксикоричные кислоты (в пересчете на розмариновую кислоту) Hydroxycinnamic acids (in terms of rosmarinic acid)	1,85 ± 0,2	0,08 ± 0,02
Геранилгидрохинон / Geranylhydroquinone	0,29 ± 0,04	Не обнаружен / Not detected
Шиконин / Shikonin	Не обнаружен / Not detected	0,034 ± 0,06
Дубильные вещества (в пересчете на катехин) Tannins (in terms of catechin)	7,2 ± 0,8	4,0 ± 0,4
Полисахариды / Polysaccharides	5,3 ± 0,5	1,26 ± 0,2

Содержание дубильных веществ и полисахаридов в надземных органах оказалось ожидаемо выше, чем в подземных. Фенольный комплекс, представленный флавоноидами и гидроксикоричными кислотами, практически отсутствует в подземных органах. Следует обратить внимание, что содержание предшественника шиконина – геранилгидрохинона – в траве составило 0,29 %, что на порядок больше содержания образующегося из него шиконина в корнях – 0,034%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное фармакогностическое исследование подземных и надземных органов *E. vulgare* L. позволило комплексно охарактеризовать морфолого-анатомические и фитохимические особенности данного вида, что имеет значение для стандартизации сырья.

Установлены диагностически значимые признаки: для корней характерно вторичное непучковое строение и наличие схизогенных вместилищ, служащих местом накопления нафтохинонов; стебель также имеет вторичное строение, а эпидерма покрыта жесткими трихомами; листья характеризуются амфистоматическим строением, выраженным опушением и наличием кристаллоносных клеток; генеративные органы (пестик, тычина и плоды) имеют специфическое строение.

Трава и корни *E. vulgare* L. существенно различаются по содержанию фенольных соединений: в подземных органах флавоноиды практически отсутствуют, а гидроксикоричные кислоты присутствуют в следовых количествах, при этом доминируют нафтохиноновые соединения (шиконин); в листьях преобладают БАС фенольной природы. Данные закономерности подтверждают органоспецифичность метаболизма.

Полученные данные согласуются с современными представлениями о биосинтезе производных нафтохинона: промежуточные соединения формируются в листьях и далее трансформируются в корнях с накоплением конечных продуктов, что подтверждает функциональную дифференцировку органов растения.

Полученные результаты обосновывают перспективность дальнейших фармакогностических и фармакологических исследований *Echium vulgare* L., так как трава этого растения может служить источником фенольных соединений с предполагаемой антиоксидантной активностью, а корни – источником нафтохинонов с противовоспалительным действием.

Diagnostically significant features have been established: the roots are characterized by a secondary non-fascicular structure and the presence of schizogenous conceptacles where naphthoquinone accumulates; the stem also has a secondary structure, and the epidermis is covered with rigid trichomes; the leaves are characterized by an amphistomatic structure, pronounced pubescence, and the presence of crystal-bearing cells; the reproductive organs (pistil, stamen, and fruits) have a specific structure.

The grass and roots of *E. vulgare* L. differ significantly in the content of phenolic compounds: in the underground organs, flavonoids are virtually absent, and hydroxycinnamic acids are present in trace amounts, while naphthoquinone compounds (shikonin) dominate. In the leaves, phenolic BACs prevail. These patterns confirm the organospecific character of metabolism.

The data obtained are consistent with the current concepts of the biosynthesis of naphthoquinone derivatives: intermediate compounds are formed in the leaves and then transformed in the roots accumulating final products, which confirms the functional differentiation of plant organs.

The results obtained substantiate further promising pharmacognostic and pharmacological research of *Echium vulgare* L., since the grass of this plant can serve as a source of phenolic compounds with suspected antioxidant activity, and the roots – as a source of naphthoquinones with anti-inflammatory effects.

Acknowledgements. The authors are grateful to the Center for Collective Use of Microscopic Analysis of Biological Objects of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) for the equipment provided, and to the Leading Engineer of the Center – T.E. Aleshina for her assistance in working with the Center's equipment.

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

Благодарности. Авторы благодарны Центру коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) за предоставленное оборудование и ведущему инженеру центра Т.Е. Алешиной за помощь при работе на оборудовании центра.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тамахина А.Я. Микроморфологические особенности эпидермы листьев и вторичные метаболиты перспективного лекарственного растения чернокорня лекарственного (*Cynoglossum officinale* L.) флоры Кабардино-Балкарии // Известия Горского государственного аграрного университета. 2023;60(2):118-128. DOI: 10.54258/20701047_2023_60_2_118.
2. Dresler S., Szymczak G., Wójcik M. Comparison of some secondary metabolite content in the seventeen species of the Boraginaceae family // *Pharm. Biol.* 2017;55(1):691-695. DOI: 10.1080/13880209.2016.1265986.
3. Chrzanowska E., Denisow B., Ekiert H., Pietrzyk Ł. Metabolites obtained from Boraginaceae plants as potential cosmetic ingredients – a review // *Molecules.* 2024;29(21):5088. DOI: 10.3390/molecules29215088.
4. Yan Y., Wei X., Qiu B. et al. Exploring pharmaphylogeny from multiple perspectives: a case study on Lithospermeae // *Sci. Reports.* 2023;13(1):7636. DOI: 10.1038/s41598-023-34830-4.
5. Kararenk A.C., Sönmez H.R., Asgarli T. et al. Comprehensive analysis of elemental and metabolite composition in Boraginaceae species from Türkiye // *Chem. Biodivers.* 2025;22(5):e202402331. DOI: 10.1002/cbdv.202402331.
6. Sheydaei P., Amaral M.E., Duarte A.P. Genus *Echium* L.: Phytochemical characterization and bioactivity evaluation for drug discovery // *Plants (Basel).* 2025;14(16):2548. DOI: 10.3390/plants14162548.
7. Terzieva S., Grozeva N., Tzanova M. A review of the main biologically active compounds of the genus *Echium* L., naturally distributed in Bulgaria, and their pharmacological potential // *Pharmaceuticals.* 2025;18(11):1618. DOI: 10.3390/ph18111618.
8. Naseri N., Kalantar K., Amirghofran Z. Anti-inflammatory activity of *Echium amoenum* extract on macrophages mediated by inhibition of inflammatory mediators and cytokines expression // *Res. Pharm. Sci.* 2018;13(1):73-81. DOI: 10.4103/1735-5362.220970.
9. Величко В.В., Оленников Д.Н., Олешко Е.Д. и др. Пирролизидиновые алкалоиды растений семейства Boraginaceae и оценка безопасности их применения по критерию острой токсичности // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2025;15(6):701-711. DOI: 10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711.
10. Дайронас Ж.В. Сравнительное исследование нафтохинонов трех видов рода синяк (*Echium*) семейства бурачниковых (Boraginaceae) // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. Пятигорск, 2012. Вып. 67. С. 30–31.
11. Шишкин Б.К. Род *Echium* L. // Флора СССР. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1953. Т. 19. С. 208–220.
12. Зернов А.С. Флора Северо-Западного Кавказа. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. 664 с.
13. Hilger H.H., Böhle U.-R. *Pontechium*: a new genus distinct from *Echium* and *Lobostemon* (Boraginaceae) // *Taxon.* 2000;49(4):737-746. DOI: 10.2307/1223974.
14. Chacón J., Luebert F., Hilger H.H. et al. The borage family (Boraginaceae s.str.): a revised infrafamilial classification based on new phylogenetic evidence, with

REFERENCES

1. Tamakhina A.Ya. Micromorphological features of the leaf epidermis and secondary metabolites of a promising medicinal plant hound's-tongue (*Cynoglossum officinale* L.) Flora of Kabardino-Balkaria. *Proceedings of Gorsky State Agrarian University.* 2023;60(2):118-128. DOI: 10.54258/20701047_2023_60_2_118. (In Russ.)
2. Dresler S., Szymczak G., Wójcik M. Comparison of some secondary metabolite content in the seventeen species of the Boraginaceae family. *Pharm. Biol.* 2017;55(1):691-695. DOI: 10.1080/13880209.2016.1265986.
3. Chrzanowska E., Denisow B., Ekiert H., Pietrzyk Ł. Metabolites obtained from Boraginaceae plants as potential cosmetic ingredients – a review. *Molecules.* 2024;29(21):5088. DOI: 10.3390/molecules29215088.
4. Yan Y., Wei X., Qiu B. et al. Exploring pharmaphylogeny from multiple perspectives: a case study on Lithospermeae. *Sci. Reports.* 2023;13(1):7636. DOI: 10.1038/s41598-023-34830-4.
5. Kararenk A.C., Sönmez H.R., Asgarli T. et al. Comprehensive analysis of elemental and metabolite composition in Boraginaceae species from Türkiye. *Chem. Biodivers.* 2025;22(5):e202402331. DOI: 10.1002/cbdv.202402331.
6. Sheydaei P., Amaral M.E., Duarte A.P. Genus *Echium* L.: Phytochemical Characterization and Bioactivity Evaluation for Drug Discovery. *Plants (Basel).* 2025;14(16):2548. DOI: 10.3390/plants14162548.
7. Terzieva S., Grozeva N., Tzanova M. A review of the main biologically active compounds of the genus *Echium* L., naturally distributed in Bulgaria, and their pharmacological potential. *Pharmaceuticals.* 2025;18(11):1618. DOI: 10.3390/ph18111618.
8. Naseri N., Kalantar K., Amirghofran Z. Anti-inflammatory activity of *Echium amoenum* extract on macrophages mediated by inhibition of inflammatory mediators and cytokines expression. *Res. Pharm. Sci.* 2018;13(1):73-81. DOI: 10.4103/1735-5362.220970.
9. Velichko V.V., Olennikov D.N., Oleshko E.D. et al. Pyrrolizidine alkaloids of Boraginaceae family and safety assessment of acute toxicity. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025;15(6):701-711. DOI: 10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711. (In Russ.)
10. Daironas Zh.V. (2012). Comparative study of naphthoquinones of three species of the genus *Echium* of the Boraginaceae family. In: Development, Research and Marketing of New Pharmaceutical Products: Collection of Scientific Papers. Pyatigorsk. Is. 67. P. 30–31. (In Russ.)
11. Shishkin B.K. (1953). Genus *Echium* L. In: Flora of the USSR. Moscow; Leningrad: Publishing of the USSR Academy of Sciences. Vol. 19. P. 208–220. (In Russ.)
12. Zernov A.S. (2006). Flora of the Northwestern Caucasus. Moscow. 664 p. (In Russ.)
13. Hilger H.H., Böhle U.-R. *Pontechium*: a new genus distinct from *Echium* and *Lobostemon* (Boraginaceae). *Taxon.* 2000;49(4):737-746. DOI: 10.2307/1223974.
14. Chacón J., Luebert F., Hilger H.H. et al. The borage family (Boraginaceae s.str.): a revised infrafamilial classification based on new phylogenetic evidence, with emphasis on the placement of some enigmatic genera. *Taxon.* 2016;65(3):523-546. DOI: 10.12705/653.6.

- emphasis on the placement of some enigmatic genera // *Тахон*. 2016;65(3):523-546. DOI: 10.12705/653.6.
15. Атлас флоры России / ред. С.В. Дудов, А.П. Серегин. М.: МГУ, 2025. URL: <https://plant.depo.msu.ru/> (дата обращения 09.02.2026).
 16. Богданов А.В., Круглов Д.С., Величко В.В. Содержание фенольных соединений в траве *Echium vulgare* L. в онтогенезе // Создание конкурентоспособных лекарств – приоритетное направление развития фармацевтической науки: сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (18 декабря 2025 г.). Пермь: ПГФА, 2025. С. 128–131.
 17. Государственная фармакопея. XV изд. М., 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 04.03.2026).
 18. Özgen U., Demirkaya F., Bulut G. Quantitative determination of shikonin derivatives with UV-Vis spectrophotometric methods in the roots of *Onosma nigricaula* // *Rev. Analyt. Chem.* 2011;30(2):59-63. DOI: 10.1515/revac.2011.014.
 19. Hu Y., Jiang Z., Leung K.S.Y., Zhao Z. Simultaneous determination of naphthoquinone derivatives in Boraginaceous herbs by high-performance liquid chromatography // *Anal. Chim. Acta.* 2006;577(1):26-31. DOI: 10.1016/j.aca.2006.06.031.
 20. Okamoto T., Kawasaki T., Matsuoka H. et al. Biosynthesis of shikonin derivatives from l-Phenylalanine via deoxyshikonin in *Lithospermum* cell cultures and cell-free extracts // *Phytochemistry*. 1995;38(1):83-88. DOI: 10.1016/0031-9422(94)00621-Y.
 15. Dudov S.V., Seregin A.P. (eds.) (2025). Atlas of the Russian Flora. URL: <https://plant.depo.msu.ru/> (accessed 09.02.2026).
 16. Bogdanov A.V., Kruglov D.S., Velichko V.V. (2025). The content of phenolic compounds in the grass of *Echium vulgare* L. in ontogenesis. In: Development of Competitive Drugs is a Priority Direction for the Progress of Pharmaceutical Science: Proceedings of the All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation (December 18, 2025). Perm: Perm State Pharmaceutical Academy. P. 128–131. (In Russ.)
 17. State Pharmacopoeia (2023). 15th ed. Moscow. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (accessed 04.03.2026)
 18. Özgen U., Demirkaya F., Bulut G. Quantitative determination of shikonin derivatives with UV-Vis spectrophotometric methods in the roots of *Onosma nigricaula*. *Rev. Analyt. Chem.* 2011;30(2):59-63. DOI: 10.1515/revac.2011.014.
 19. Hu Y., Jiang Z., Leung K.S.Y., Zhao Z. Simultaneous determination of naphthoquinone derivatives in Boraginaceous herbs by high-performance liquid chromatography. *Anal. Chim. Acta.* 2006;577(1):26-31. DOI: 10.1016/j.aca.2006.06.031.
 20. Okamoto T., Kawasaki T., Matsuoka H. et al. Biosynthesis of shikonin derivatives from l-Phenylalanine via deoxyshikonin in *Lithospermum* cell cultures and cell-free extracts. *Phytochemistry*. 1995;38(1):83-88. DOI: 10.1016/0031-9422(94)00621-Y.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Круглов Дмитрий Семенович – канд. техн. наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1904-7901.

Богданов Антон Витальевич – аспирант 1-го года ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0004-8402-2596.

Величко Виктория Владимировна – канд. фармацевт. наук, заведующий кафедрой фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9224-9350.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry S. Kruglov – Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1904-7901.

Anton V. Bogdanov – 1st year Post-graduate Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0004-8402-2596.

Victoria V. Velichko – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Head, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9224-9350.

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 эндотоксинемии, воспалительного ответа и ангиогенеза проводилось определение биомаркеров эндотоксинемии 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	

Примечание. 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.
Abbreviations. 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 превалировали 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

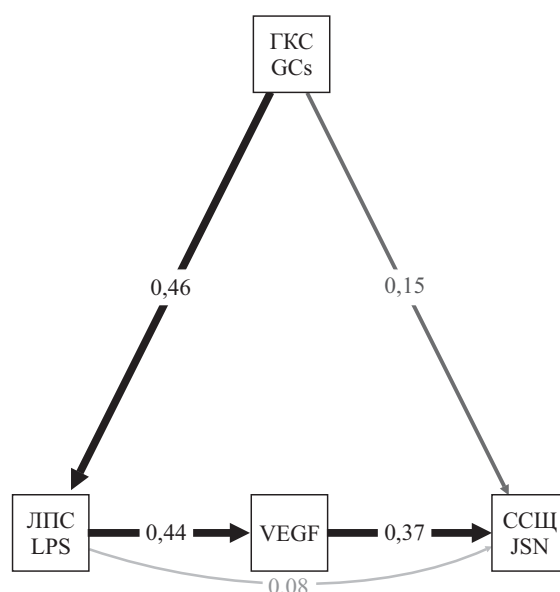


Рис. 1. Медиационная модель, описывающая влияние длительной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) на прогрессирование сужения суставной щели (ССЩ), реализуемое через механизмы системной эндотоксинемии и ангиогенеза (ЛПС – липополисахарид)

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 эндотоксинемии. 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 эндотоксинемии [17].

У пациентов, принимающих ГКС, фиксировался значимо более высокий уровень системного воспаления (вЧСРБ: 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 Endotoxemia.* 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.

Морфометрическая характеристика ультраструктуры эндокриноцитов слизистой оболочки желудка крыс при хронической интоксикации толуолом

С.Н. Федченко, Е.Ю. Бибик

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава
России, Луганск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Хроническое воздействие промышленных токсикантов, таких как толуол, является серьезным патогенным фактором, однако его влияние на регуляторные системы желудочно-кишечного тракта, в частности на диффузную эндокринную систему желудка, изучено недостаточно.

Ц е л ь . Изучить изменения в эндокринных клетках (ECL, G) слизистой оболочки желудка (СОЖ) крыс после хронической интоксикации парами толуола с использованием комплекса морфологических, морфометрических и ультраструктурных методов.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Экспериментальные животные (48 беспородных половозрелых крыс) подвергались ингаляции паров толуола в концентрации, в 10 раз превышающей предельно допустимую концентрацию, по 4 ч/день, 5 дней в неделю в течение 60 дней. Материал (пилорический отдел СОЖ) забирали на 1, 7, 30 и 60-е сутки после воздействия интоксикантом. Контрольную группу составили интактные животные. Проводили электронно-микроскопическое исследование и морфометрический анализ ультраструктуры ECL- и G-клеток (площади секреторных гранул (Scr), комплекса Гольджи (Skr), митохондрий (Sm), параметры ядерного хроматина).

Р е з у л ь т а т ы . В ранние сроки исследования (1-е и 7-е сутки) у экспериментальных животных выявлены признаки функциональной истощенности и дегрануляции ECL- и G-клеток: Scr и Skr снизились почти в 2 раза, Sm уменьшилась на 32–35 %, отмечены деструкция митохондриальных крист и увеличение доли гетерохроматина в ядре. В поздние сроки (30-е и 60-е сутки) наблюдалась активация репарационных процессов: увеличение количества органелл, ответственных за биосинтез и секрецию, появление митохондрий с уплотненным матриксом, нормализация соотношения хроматина.

З а к л ю ч е н и е . Хроническая интоксикация толуолом вызывает неспецифические ультраструктурные изменения в эндокриноцитах желудка, характеризующиеся в острый период дегрануляцией и дисрегенераторными сдвигами, а в отдаленный период – активацией внутриклеточных механизмов восстановления. Выраженность изменений зависит от продолжительности воздействия токсиканта.

Ключевые слова: слизистая оболочка желудка, толуол, эндокринные клетки, ECL-клетки, G-клетки, ультраструктура, морфометрия, электронная микроскопия.

Образец цитирования: Федченко С.Н., Бибик Е.Ю. Морфометрическая характеристика ультраструктуры эндокриноцитов слизистой оболочки желудка крыс при хронической интоксикации толуолом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(3):95-112. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-95-112

Поступила в редакцию 20.04.2026
Прошла рецензирование 05.06.2026
Принята к публикации 16.06.2026

Автор, ответственный за переписку
Бибик Елена Юрьевна: ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. 291045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г.
E-mail: helen_bibik@mail.ru

Received 20.04.2026
Revised 05.06.2026
Accepted 16.06.2026

Corresponding author
Elena Yu. Bibik: Lugansk State Medical University named after St. Luke, 1G, quarter of the 50th anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, 291045, Russia.
E-mail: helen_bibik@mail.ru

Morphometric characteristics of the ultrastructure of endocrine cells in the rat gastric mucosa during chronic toluene intoxication

S.N. Fedchenko, E.Yu. Bibik

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Chronic exposure to industrial toxicants such as toluene is a significant pathogenic factor, however, its effect on the regulatory systems of the gastrointestinal tract, in particular, on the diffuse endocrine system of the stomach, has been insufficiently studied.

A i m . To investigate alterations in endocrine cells (enterochromaffin-like (ECL) and gastrin-producing (G) cells) of the gastric mucosa (GM) of rats following chronic intoxication with toluene vapors using a combination of morphological, morphometric, and ultrastructural methods.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . Experimental animals (48 outbred sexually mature rats) were exposed to toluene vapor inhalation at a concentration 10 times the maximum permissible concentration, for 4 hours/day, 5 days/week, over a period of 60 days. Tissue samples (pyloric GM) were collected on days 1, 7, 30, and 60 after toxicant exposure. The control group consisted of intact animals. Electron microscopic examination and morphometric analysis of the ultrastructure of ECL and G cells (areas of secretory granules (Ssg), the Golgi complex (Sgc), mitochondria (Sm), and parameters of nuclear chromatin) were performed.

R e s u l t s . In the early stages of the study (days 1 and 7), experimental animals showed signs of functional exhaustion and degranulation of ECL and G cells: Ssg and Sgc decreased by almost two-fold, Sm decreased by 32–35%, destruction of mitochondrial cristae was observed, and the proportion of heterochromatin in the nucleus increased. At the later stages (days 30 and 60), activation of reparative processes was observed: an increase in the number of organelles responsible for biosynthesis and secretion, the appearance of mitochondria with densified matrix, and normalization of the chromatin ratio.

C o n c l u s i o n . Chronic toluene intoxication induces nonspecific ultrastructural changes in gastric endocrine cells, characterized by degranulation and dysregenerative processes during the acute period, and by the activation of intracellular repair mechanisms during the long-term period. The severity of changes depends on the duration of toxicant exposure.

Keywords: gastric mucosa, toluene, endocrine cells, ECL cells, G cells, ultrastructure, morphometry, electron microscopy.

Citation example: Fedchenko S.N., Bibik E.Yu. Morphometric characteristics of the ultrastructure of endocrine cells in the rat gastric mucosa during chronic toluene intoxication. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(3):95–112. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-95-112

ВВЕДЕНИЕ

Воздействие разнообразных токсических веществ и ксенобиотиков, как на объектах промышленного производства, так и в бытовых условиях, продолжает оставаться серьезным патогенным фактором, негативно влияющим на состояние органов пищеварительной системы человека [1–3]. При этом недостаточно исследованной областью остается реакция со стороны различных клеток эпителия желудка лабораторных крыс на интоксикацию таким ароматическим углеводородом, как толуол. Наибольший интерес в данном контексте вызывает ответная реакция именно эндокринных клеток слизистой оболочки. Это связано с тем, что эндокриноциты желудочного эпителия являются активными

INTRODUCTION

Exposure to various toxic substances and xenobiotics, both in industrial settings and in domestic conditions, continues to be a significant pathogenic factor adversely affecting the state of the human digestive system [1–3]. At the same time, the response of various epithelial cells of the gastric mucosa (GM) in experimental rats to intoxication with an aromatic hydrocarbon such as toluene remains insufficiently studied. Of greatest interest in this context is the response of the endocrine gastric mucosal cells. This is because gastric epithelial endocrine cells are actively involved in the regulation of not only local tissue homeostasis, but also systemic homeostatic processes [1–3]. In accordance with current scientific concepts, the gastrointestinal tract is defined as

участниками регуляции не только локального тканевого гомеостаза, но и общеорганизменных гомеостатических процессов [1–3]. В соответствии с современными научными представлениями, желудочно-кишечный тракт определяется как целостный полифункциональный орган эндокринной системы. Продуцируемые им гормональные вещества, реализуя местное (паракринное) и дистанционное (эндокринное) действие, играют ключевую роль в координации различных этапов пищеварения и метаболических процессов в организме [4].

В настоящее время в научной литературе не сформировано однозначного понимания этиологических механизмов, лежащих в основе формирования эрозивных и язвенных поражений желудка при профессиональном контакте с ароматическими углеводородами. Безусловно, заслуживают внимания данные, согласно которым клетки диффузной эндокринной системы (ДЭС) желудка играют ключевую роль в регулировании ряда базовых физиологических процессов. К ним относятся пищеварение, абсорбция нутриентов, а также восстановление и обновление тканей [5, 6]. В то же время роль этих компонентов ДЭС в развитии и усугублении структурно-функциональных расстройств слизистой оболочки желудка (СОЖ) при длительной интоксикации толуолом у крыс до сих пор не определена. В доступной литературе также отсутствует информация о возможных корреляциях между морфометрическими показателями эндокринных клеток и степенью повреждения СОЖ.

Таким образом, учитывая приведенные факты, целенаправленное изучение данной проблемы представляется научно обоснованным и сохраняет высокую актуальность.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести комплексную оценку, используя морфологические и морфометрические методики в сочетании с ультраструктурным анализом, возможных патологических изменений в эндокринных клетках (ECL, G) желудка крыс после хронического ингаляционного воздействия паров толуола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали 48 половозрелых беспородных крыс с исходной массой тела 150–180 г. Моделирование хронической интоксикации осуществляли путем помещения животных в герметичные ингаляционные камеры, где создавалась атмосфера, содер-

ящая интегральный полифункциональный орган эндокринной системы. Гормонально активные вещества, которые он продуцирует, оказывая как локальные (паракринные) и дистантные (эндокринные) эффекты, играют ключевую роль в оркестровке различных стадий пищеварения и метаболических процессов в организме [4].

В настоящее время научная литература lacks a clear understanding of the etiological mechanisms underlying the development of erosive and ulcerative gastric lesions associated with occupational exposure to aromatic hydrocarbons. Undoubtedly, the data indicating that the cells of the diffuse endocrine system (DES) of the stomach play a pivotal role in the regulation of a number of essential physiological processes deserve attention. These include digestion, nutrient absorption, as well as tissue repair and renewal [5, 6]. At the same time, the role of these components of the DES in the development and aggravation of structural and functional disorders of the GM during long-time toluene intoxication in rats has not yet been determined. Furthermore, the available literature lacks information on possible correlations between morphometric parameters of endocrine cells and the severity of GM lesions.

Thus, in view of the above facts, investigation of this problem appears scientifically justified and remains highly relevant.

AIM OF THE RESEARCH

To conduct a comprehensive assessment of possible pathological changes in gastric endocrine cells (enterochromaffin-like (ECL) and gastrin-producing (G) cells) of rats exposed to chronic inhalation with toluene vapors, using morphological and morphometric techniques in a combination with ultrastructural analysis.

MATERIALS AND METHODS

The study consisted of 48 sexually mature outbred rats with an initial body weight of 150–180 g. Chronic intoxication was modeled by placing the animals in sealed inhalation chambers, where an atmosphere containing the vapors of toluene, a chemical agent belonging to the components of epoxy resins, was created.

The parameters of inhalation exposure were strictly regulated: daily four-hour exposure, five times a week. The total duration of the experimental period of toxicant exposure was 60 days. The concentration of toluene vapors in the air of the chambers was constantly maintained at a level 10 times higher than the maximum permissible concentration.

The half of all animals included in the experiment was randomly divided into four experimental groups,

жащая пары толуола – химического агента, относящегося к компонентам эпоксидных смол.

Параметры ингаляционного воздействия строго регламентировались: ежедневная четырехчасовая экспозиция, пять раз в неделю. Совокупная длительность экспериментального периода воздействия токсикантом составила 60 сут. Концентрация паров толуола в воздушной среде камер постоянно поддерживалась на значении, в 10 раз превышающем установленную предельно допустимую концентрацию.

Половину из всех животных, включенных в эксперимент, методом рандомизации разделили на четыре опытные группы, по 6 особей в каждой. Принцип формирования групп базировался на временном интервале, прошедшем с момента окончания курса ингаляций до забора материала для морфологического анализа. Данную процедуру проводили в четыре различные временные точки: на 1-е, 7-е, 30-е и 60-е сутки после завершения 60-дневного цикла интоксикации.

Для каждой из четырех опытных групп было предусмотрено формирование параллельной контрольной группы аналогичной численности (по 6 животных в группе). Условия содержания контрольных животных (температурный, световой режим, кормление) полностью соответствовали таковым в опытных группах, кроме того, что они не подвергались ингаляции парами толуола. Выведение животных из эксперимента производили под эфирным наркозом.

Дизайн исследования, условия содержания лабораторных животных и все проводимые с ними манипуляции находились в строгом соответствии с действующими международными и национальными нормами биоэтики, в частности с Правилами лабораторной практики, принятыми в Российской Федерации (Приказ Минздрава России № 708н от 23.08.2010), Директивой Европейского Парламента и Совета 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых в научных целях. При содержании животных и выведении их из эксперимента руководствовались законом «О защите животных от жестокого обращения» (гл. V, ст. 104679-ГД от 01.12.1999). Проведение исследования одобрено Комиссией по биоэтике Луганского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 25.03.2019).

Для проведения ультраструктурного анализа образцы пилорического отдела СОЖ размером 1 мм³ подвергали поэтапной фиксации. Первичная фиксация заключалась в экспозиции образцов в 2,5% растворе глутаральдегида, приготов-

with 6 individuals in each. The principle of group formation was based on the time interval from the ending of the inhalation exposure until the collection of samples for morphological analysis. This procedure was carried out at four different time points: on days 1, 7, 30, and 60 after the completion of the 60-day intoxication period.

For each of the four experimental groups, a parallel control group of the same size (6 animals per group) was formed. The care conditions of control animals (temperature, light cycle, feeding) were fully identical to those of the experimental groups, except that they were not exposed to toluene vapors. The animals were sacrificed under ether anesthesia.

The study design, animal care conditions and all procedures performed were in strict compliance with the current international and national standards of bioethics, in particular with the Rules of Laboratory Practice adopted in the Russian Federation (Order of the Ministry of Health of Russia No. 708n dated 23.08.2010), and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The care and removing animals from experiment were carried out in accordance with the Law “On the Protection of Animals from Cruelty” (Chapter V, Article 104679-GD of 01.12.1999). The study was approved by the Bioethics Committee of Luhansk State Medical University (Protocol No. 1 of 25.03.2019).

For ultrastructural analysis, 1-mm³ samples of the pyloric GM were subjected to step-by-step fixation. Primary fixation consisted of exposure of the specimens to a 2,5% glutaraldehyde solution, prepared according to the Taranovsky method, for 24 hours. The second stage consisted of additional fixation in a 1% aqueous solution of osmium tetroxide (OsO₄) according to the Palade method for 1 hour. After standard dehydration in alcohols of increasing concentration and in absolute acetone, the specimens were embedded in a resin mixture based on epoxy resins (Epon-Araldite). The ultrathin sections obtained were documented by producing both negative and positive photographic prints.

For subsequent quantitative analysis, 20 mitochondria were randomly taken from endocrine cells of the fundal GM of each animal. The identification of endocrine cell types (ECL, G) was performed according to the international classification (Solcia et al. [7]) based on criteria such as size, shape, and ultrastructural features of their secretory granules. On electron micrographs taken at a final ×20 000 magnification, the relative volume (fraction) occupied by secretory granules and mitochondria in the

ленном по методу Тарановского, в течение 24 часов. Второй этап — дополнительная фиксация в 1% водном растворе тетраоксида осмия (OsO_4) по методике Паладе продолжительностью 1 ч. После проведения стандартного обезвреживания в спиртах с последовательно возрастающей концентрацией и в абсолютном ацетоне материал заключали в заливочную среду на основе смеси эпоксидных смол (эпон-аралдит). Полученные ультратонкие срезы документировали с изготовлением как негативных, так и позитивных фотографических отпечатков.

Для последующего количественного анализа из фундального отдела СОЖ каждого животного случайным образом отбирали 20 митохондрий из эндокринных клеток. Идентификацию типа эндокринных клеток (ECL, G) осуществляли согласно международной классификации (Solcia et al. [7]) на основании таких критериев, как размер, форма и ультраструктурные особенности их секреторных гранул. На электронных микрофотографиях, сделанных при конечном увеличении $\times 20\,000$, в цитоплазме эндокриноцитов опытных животных проводили оценку относительного объема (доли), занимаемого секреторными гранулами и митохондриями, а также измеряли площадь комплекса Гольджи.

Автоматизированная оценка ультраструктурных параметров ECL-клеток осуществлялась с помощью специализированного программного обеспечения, входящего в состав аппаратно-программного комплекса. В динамике (на различных этапах постинтоксикационной реадaptации) определялись и сравнивались с контролем следующие количественные показатели: площадь участков гетерохроматина (Srx) и эухроматина (Sэх) в ядре клетки; соотношение площадей гетеро- и эухроматина (Srx/Sэх); толщина слоя маргинального хроматина (Lgx); суммарная площадь профилей митохондрий в цитоплазме (Sm); общая площадь цитоплазмы, занятая секреторными гранулами (Scr); площадь профиля комплекса Гольджи (Sgr).

Морфометрический количественный анализ каждого отдельного гистологического среза производился на основе данных, полученных при изучении шести стандартных полей зрения фиксированной площади. Детальная морфологическая оценка ультраструктуры осуществлялась при микроскопическом увеличении $\times 16\,000$. Данная степень увеличения была выбрана как оптимальная, поскольку она обеспечивала необходимый обзор всей площади анализируемой клетки, одновременно гарантируя достаточную

cytoplasm of endocrine cells of the experimental animals was assessed, and the Golgi complex area was measured.

Automated assessment of ultrastructural parameters of ECL cells was performed using specialized software included in the hardware and software suite. Over time (at various stages of post-intoxication readaptation), the following quantitative parameters were determined and compared with the control: the area of heterochromatin (Shc) and euchromatin (Sec) sites in the cellular nucleus; the heterochromatin-to-euchromatin areas ratio (Shc/Sec); the thickness of the layer of marginal chromatin (Lhc); the total area of mitochondria in the cytoplasm (Sm); the total cytoplasmic area occupied by secretory granules (Ssg); and the Golgi complex area (Sgc).

Morphometric quantitative analysis of each individual histological section was performed based on data obtained from examination of six standard fields of view of fixed area. Detailed morphological assessment of the ultrastructure was carried out at 16 000 magnification. This magnification was chosen as optimal, since it provided the necessary overview of the entire area of the analyzed cell while, ensuring sufficient resolution for accurate evaluation of the shape and linear parameters of secretory granules. On the electron micrographs obtained, the diameter of secretory granules was measured. For this purpose, 20 cells of each studied type were randomly selected. The obtained measurements were subsequently recalculated taking into account the magnification factor of the microscope to determine the true metric characteristics of the granules.

Experimental studies were performed using a specialized hardware and software suite based on an Olympus BX41 light microscope equipped with an Olympus C3040-ADU and U-CMAD3 adapters for image output. Image recording was performed using an Olympus C-5050 digital camera (Japan). Data processing and analysis were carried out on an ATHLON personal computer. Digital images of the GM obtained during microscopy, with a resolution of 5 megapixels and a color depth of 24 bits per pixel, were archived on CD medium. For their subsequent morphometric analysis, the licensed specialized software MORPHOLOG was used.

All primary numerical data obtained during morphometry were entered into Microsoft Excel spreadsheets, where a unified database was created for subsequent storage and analysis. Differences were considered statistically significant if the probability of their random occurrence was less than 5% (significance level $p < 0,05$). The final stage of statistical

разрешающую способность для точной оценки формы и линейных параметров секреторных гранул. На полученных электронно-микроскопических фотографиях производили замер диаметра секреторных гранул, для чего случайным образом отбирали по 20 клеток каждого исследуемого типа. Полученные замеры впоследствии пересчитывали с учетом коэффициента увеличения микроскопа для определения истинных метрических характеристик гранул.

Экспериментальные исследования выполнялись с использованием специализированного аппаратно-программного комплекса. Его основу составлял световой микроскоп Olympus BX41, оснащенный адаптерами Olympus C3040-ADU и U-CMAD3 для вывода изображения. Регистрация изображений производилась цифровым фотоаппаратом Olympus C-5050 (Япония). Обработка и анализ данных проводились на персональном компьютере ATHLON. Получаемые в процессе микроскопии цифровые изображения СОЖ с разрешением 5 мегапикселей и глубиной цвета 24 бита на пиксель архивировались на CD-носители. Для их последующего морфометрического анализа использовался лицензионный специализированный программный продукт MORPHOLOG.

Все первичные числовые результаты, полученные в ходе морфометрических измерений, заносились в табличные формы приложения Microsoft Excel, где формировалась единая база данных для последующего хранения и анализа. При оценке результатов статистически значимыми считались выявленные различия, вероятность случайного возникновения которых была менее 5 % (уровень значимости $p < 0,05$). Завершающая стадия статистической обработки всех количественных данных исследования проводилась с применением профессионального программного обеспечения для анализа данных STATISTICA 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Детальный анализ морфологических характеристик, таких как ультраструктура, размерный диапазон и уровень электронной плотности секреторных гранул, позволил осуществить точную идентификацию эндокриноцитов в соответствии с общепринятой международной классификацией [7]. В эпителиальном пласте СОЖ как у крыс опытных групп, так и у контрольных животных верифицированы следующие типы клеток: ECL-клетки, содержащие электронно-плотные секреторные гранулы эксцентрического

processing of all quantitative data was performed using the professional data analysis software STATISTICA 10.0.

RESULTS

Detailed analysis of morphological characteristics such as ultrastructure, size range, and electron density of secretory granules allowed accurate identification of endocrine cells in accordance with the conventional international classification [7]. In the epithelial layer of the GM, both in experimental and control animals, the following types of cells were identified: ECL cells containing eccentrically localized electron-dense secretory granules of irregular shape with a mean diameter of 160 ± 5 nm, as well as G cells, whose electron-dense secretory granules had a diameter of 260 ± 6 nm.

In intact animals, the cytoplasm of gastric endocrine cells was largely filled with secretory granules, which could account for up to 80–90% of the total cytoplasmic volume. The nuclear apparatus of these cells had oval contours, contained a clearly visible nucleolus and aggregates of heterochromatin. The mitochondria were round in shape and characterized by well-developed cristae. It should be noted that the rough endoplasmic reticulum (RER) in these cells was significantly more developed compared to the smooth endoplasmic reticulum. This ultrastructural organization of endocrine cells in intact rats fully meet the widely accepted concepts of the normal structure of endocrine cells [1, 6, 7]. Topographic analysis revealed that in the epithelium of the pyloric GM, G cells predominated, whereas in the fundal epithelium, ECL cells were the dominant cell type.

At the early stages of the experiment (on days 1 and 7 after cessation of toluene exposure), the signs of functional exhaustion were recorded in the majority of G cells studied. The loss of the membrane integrity of individual secretory granules was also observed, creating conditions for the release of their contents into the cytosol. In some fields of view, endocrine cells with a sharply reduced number of secretory granules and cleared cytoplasm were observed, which, in our opinion, is a morphological sign of almost complete excretion of the secretory product from the cell. Simultaneously, a considerable amount of so-called agranular cells, as well as poorly differentiated endocrine cells, were visualized in the specimens. Some of the histamine-releasing ECL cells showed a state of degranulation and were characterized by a sharply reduced number of intracellular organelles.

The most significant structural and functional alterations were manifested as combined damage to

расположения неправильной формы со средним диаметром 160 ± 5 нм, а также гастринпродуцирующие (G) клетки, чьи электронно-плотные секреторные гранулы имели диаметр 260 ± 6 нм.

У интактных животных контрольной группы цитоплазма эндокриноцитов СОЖ в значительной степени была заполнена секреторными гранулами, объем которых мог достигать 80–90 % от общего объема цитоплазмы. Ядерный аппарат этих клеток имел овальные очертания, содержал четко визуализируемое ядрышко и скопления гетерохроматина. Митохондрии округлой формы отличались наличием хорошо развитых крист. Следует отметить, что гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС) в данных клетках была развита значительно интенсивнее по сравнению с гладкой эндоплазматической сетью. Подобная ультраструктурная организация эндокриноцитов у крыс, не подвергавшихся воздействию токсиканта, полностью соответствует устоявшимся в литературе представлениям о нормотипичном строении эндокринных клеток [1, 6, 7]. При топографическом анализе было установлено, что в эпителии пилорического отдела СОЖ идентифицированы преимущественно G-клетки, тогда как в эпителии фундального отдела доминирующим типом являлись ECL-клетки.

При исследовании в начальные сроки эксперимента (на 1-е и 7-е сутки после прекращения ингаляции толуолом) у большей части изученных G-клеток зафиксированы признаки функционального истощения. Также установлена потеря целостности мембран отдельных секреторных гранул, что создавало условия для выхода их содержимого в гиалоплазму. В отдельных полях зрения отмечались эндокриноциты с резко уменьшенным количеством секреторных гранул и просветленной цитоплазмой, что, по нашему мнению, является морфологическим свидетельством практически полной экскреции секреторного продукта из клетки. Параллельно с этим в препаратах визуализировалось значительное количество так называемых агранулярных клеток, а также эндокриноцитов с признаками низкой дифференцировки. Часть ECL-клеток, продуцирующих гистамин, демонстрировала состояние дегрануляции и характеризовалась резко уменьшенным количеством внутриклеточных органелл.

Наиболее значительные структурно-функциональные нарушения выражались в комбинированном повреждении энергетического и синтетического аппарата ECL-клеток. Объективным морфометрическим подтверждением данного

the energy and synthetic apparatus of ECL cells. Objective morphometric confirmation of this fact was a statistically significant reduction in the area occupied by the mitochondrial (Sm) and Golgi complex (Skg) profiles in the cytoplasm of these cells.

Mitochondria were present in small numbers, and disarrangement of the cristae structure was observed: by the 1st day after the end of exposure, their amount decreased by 32,91% ($p < 0,01$), and by 35,5% ($p < 0,02$) on day 7. Swollen mitochondria with disarranged single cristae were found in the cellular cytoplasm. The ultrastructural changes revealed during electron microscopy in ECL cells are diagnostic markers of destruction of their energy-producing system. These characteristic alterations include:

1. Disarrangement of the mitochondrial membrane architecture, primarily deformation of the inner membrane.
2. Decrease in electron density of the mitochondrial matrix.
3. Appearance of concentric membrane formations in the cytoplasm that are morphologically similar to myelin figures.
4. Significant changes in the number of organelles.

The presence of the set of features described is consistent with literature data, according to which similar structural abnormalities (variability in mitochondrial number, their vacuolization, and an increase in volume) are recorded in endocrine cells of the intestinal epithelium in various pathologies [8–10]. The key element in the chain of degenerative changes was the damage to the inner membrane elements – the cristae. Their disintegration, according to our observations and data from other authors [4], often served as a trigger for subsequent fragmentation of the entire mitochondrion. It can be assumed that chronic toluene intoxication contributed to the destabilization of dynamic balance in the mitochondrial population and the appearance of organelles with remodeled and disarranged cristae, which is morphologically similar to the transformations in cardiomyocyte mitochondria in cardiomyopathy [11].

In some ECL cells, elements of the Golgi complex with signs of destruction were visualized. Morphometric analysis revealed a statistically significant decrease in the total area of mitochondrial profiles (Sm) in the cytoplasm of the cells studied. On day 1 following the termination of intoxication, this parameter decreased almost two-fold – from $15,98 \pm 2,56 \mu\text{m}^2$ in the control group to $8,87 \pm 1,83 \mu\text{m}^2$ ($p < 0,05$). By day 7, a trend toward recovery was observed; however, the area occupied by mitochon-

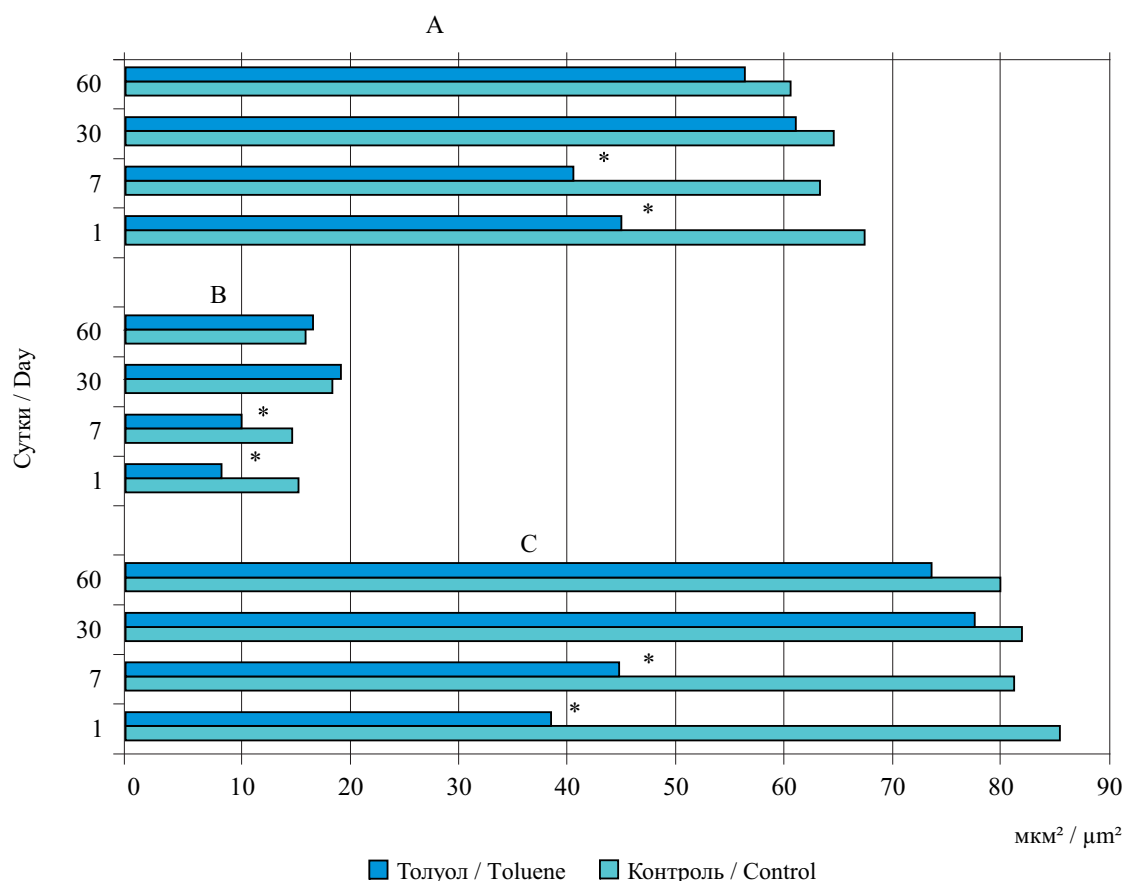


Рис. 1. Динамика морфометрических показателей площади секреторных гранул (А), комплекса Гольджи (В) и митохондрий (С) в ECL-клетках слизистой оболочки желудка крыс в различные сроки наблюдения после 60-дневной ингаляции толуолом (*статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой)

Fig. 1. Dynamics of morphometric parameters of areas of secretory granules (A), the Golgi complex (B), and mitochondria (C) in ECL cells of the rat gastric mucosa at various time points following the 60-day toluene exposure

факта являлось статистически достоверное сокращение площадей, которые занимали профили митохондрий (Sm) и комплекса Гольджи (Sgc) в цитоплазме этих клеток (рис. 1).

Митохондрии присутствовали в незначительном количестве, наблюдалось нарушение структуры крист: на 1-е сутки их количество уменьшилось на 32,91 % ($p < 0,01$) и на 35,5 % ($p < 0,02$) – на 7-е сутки. В цитоплазме клеток встречались набухшие митохондрии с дезорганизованными одиночными кристами. Выявленные в ходе электронной микроскопии ультраструктурные преобразования в ECL-клетках служат диагностическими маркерами деструкции их энергопродуцирующей системы. К числу таких характерных изменений относятся:

1. Нарушение архитектоники митохондриальных мембран, прежде всего деформация внутренней мембраны.

2. Снижение электронной плотности матрикса митохондрий.

dria ($10,75 \pm 2,47 \mu\text{m}^2$) still remained significantly smaller than in the control group ($15,39 \pm 2,04 \mu\text{m}^2$), although the differences were not statistically significant ($p > 0,05$).

Simultaneously with the reduction in mitochondrial area, a marked decrease in the Golgi complex area (Sgc) was recorded. This change was accompanied by a substantial, also nearly two-fold reduction in the total area occupied by secretory granules (Ssg). On day 1 of the experiment, Ssg was $39,27 \pm 2,88 \mu\text{m}^2$ ($p < 0,01$), and on day 7, it was $45,55 \pm 3,87 \mu\text{m}^2$ ($p < 0,01$), which is significantly lower than the matched control values ($86,21 \pm 5,56 \mu\text{m}^2$ and $82,01 \pm 7,67 \mu\text{m}^2$, respectively).

Ultrastructural analysis revealed disintegration of limiting membranes of individual secretory granules. Such defects enabled the uncontrolled release of their contents into the cytosol, which is the morphological correlate of the process of degranulation. Electron micrographs demonstrated endocrine cells with the markedly depleted pool of secretory gran-

3. Появление в цитоплазме концентрических мембранных образований, морфологически сходных с миелоновыми фигурами.

4. Достоверное изменение количества оргanelл.

Наличие описанного комплекса признаков согласуется с литературными данными, согласно которым аналогичные структурные аномалии (вариации численности митохондрий, их вакуолизация и увеличение объема) регистрируются в эндокринных клетках кишечного эпителия при различных патологиях [8–10]. Ключевым звеном в цепи дегенеративных событий являлось повреждение элементов внутренней мембраны – крист. Нарушение их целостности, по нашим наблюдениям и данным других авторов [4], часто служило триггером для последующей фрагментации всей митохондрии. Можно предположить, что хроническая интоксикация толуолом способствовала дестабилизации динамического баланса митохондриальной популяции и появлению оргanelл с ремоделированными и дезорганизованными кристами, что морфологически сходно с преобразованиями, отмечаемыми в митохондриях кардиомиоцитов при кардиомиопатии [11].

В части ECL-клеток визуализированы элементы комплекса Гольджи с признаками деструкции. Данные морфометрического исследования выявили статистически достоверное уменьшение суммарной площади профилей митохондрий (Sm) в цитоплазме исследуемых клеток. На первые сутки после интоксикации данный показатель снизился почти вдвое – с $15,98 \pm 2,56$ мкм² в контрольной группе до $8,87 \pm 1,83$ мкм² ($p < 0,05$). К седьмым суткам наблюдения отмечалась тенденция к восстановлению, однако площадь, занимаемая митохондриями ($10,75 \pm 2,47$ мкм²), все еще оставалась существенно меньшей, чем в контрольной группе ($15,39 \pm 2,04$ мкм²), при этом различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Параллельно с редукцией митохондриальной площади регистрировалось выраженное уменьшение площади профиля комплекса Гольджи (Sgr). Данное изменение сочеталось со значительным, также приближающимся к двукратному, сокращением общей площади, занятой секреторными гранулами (Scr). На 1-е сутки эксперимента Scr равнялась $39,27 \pm 2,88$ мкм² ($p < 0,01$), а на 7-е сутки – $45,55 \pm 3,87$ мкм² ($p < 0,01$), что существенно ниже соответствующих значений в контрольной группе ($86,21 \pm 5,56$ мкм² и $82,01 \pm 7,67$ мкм² соответственно).

ules and increased optical density of the cytoplasm, which very likely indicates almost complete excretion of the secretory product. Simultaneously, a significant number of cells without granules (“agranular”) and poorly differentiated endocrine cells were identified in the specimens. Some ECL cells were in a state of functional exhaustion, manifested by degranulation and a rapid reduction in the number of intracellular organelles.

Quantitative analysis confirmed a marked reduction in the volume of key intracellular components of ECL cells in the early post-intoxication period. The total cytoplasmic area occupied by secretory granules (Ssg) decreased by 50,00% by day 1, and by 60,17% by day 7 after exposure cessation ($p < 0,01$ for both time points). The area occupied by the Golgi complex (Sgc) also decreased by 28,0% on day 1 ($p < 0,05$) and by 34,61% on day 7, although in the latter case the difference from the control was not statistically significant ($p > 0,05$). The data obtained indicate that a significant proportion of the ECL cell population was in a state of degranulation (Fig. 2, 3). Such a substantial decrease in the secretory granule reserve in the cytoplasm is a morphological sign of active secretion and release of biologically active amines, primarily histamine and serotonin, into the intercellular space.

In the ECL cell nucleus, an increase in the area occupied by heterochromatin was noted: by 62,42% – to $44,55 \pm 3,68$ μm² ($p < 0,02$) on day 1 and by 52,73% – to $38,61 \pm 2,44$ μm² ($p < 0,01$) on day 7. Meanwhile, the heterochromatin-to-euchromatin ratio areas (Shc/Sec) increased by 78,57% – to $0,65 \pm 0,05$ ($p < 0,01$) on day 1 and by 107,41% – to $0,56 \pm 0,04$ ($p < 0,01$) on day 7 of the experiment. Interestingly, in some of the examined endocrine cells, the ultrastructural features characteristic of the exocytosis of secretory granules were found. The presence of this phenomenon allows us to conclude that chronic toluene intoxication likely does not lead to inhibition or complete blockade of the intracellular transportation systems responsible for the translocation of mature secretory granules to the plasma membrane and, in particular, to its basal pole. A similar pattern of morphodynamic changes was observed in the population of G cells of the rat GM on day 7 of the experiment (Fig. 4).

In general, the toluene intoxication-induced changes in the neuroendocrine apparatus of gastric mucosal ECL cells at the early stages of the experiment should be classified as impaired regeneration.

At later time points (days 30 and 60), the ultrastructural changes in ECL cells were less pronounced. During this period, activation of intracel-

При ультраструктурном анализе наблюдалось нарушение целостности ограничивающих мембран отдельных секреторных гранул. Подобные дефекты создавали условия для неконтролируемого выхода их содержимого в цитозоль (гиалоплазму), что является морфологическим коррелятом процесса дегрануляции. На электронных микрофотографиях визуализировались эндокриноциты с резко обедненным пулом секреторных гранул и повышенной оптической плотностью цитоплазмы, что, вероятно, свидетельствует о почти полной экскреции секреторного продукта. Параллельно в препаратах идентифицировалось значительное количество клеток с отсутствием гранул («агранулярных») и малодифференцированных эндокриноцитов. Отдельные ECL-клетки находились в состоянии функционального истощения, проявляющегося дегрануляцией и резким сокращением количества внутриклеточных органелл.

Проведенный количественный анализ подтвердил выраженное сокращение объема ключевых внутриклеточных компонентов ECL-клеток в раннем постинтоксикационном периоде. Суммарная площадь цитоплазмы, занятая секреторными гранулами (Scr), снизилась на 50,00 % к 1-м и на 60,17 % к 7-м суткам после прекращения воздействия ($p < 0,01$ для обоих сроков). Площадь, которую занимал комплекс Гольджи (Sgr), также уменьшилась на 28,0 % на 1-е сутки ($p < 0,05$) и на 34,61 % на 7-е сутки, хотя в последнем случае разница с контролем не была статистически значимой ($p > 0,05$). Полученные данные указывают на то, что значительная часть популяции ECL-клеток находилась в состоянии дегрануляции (рис. 2, 3). Столь существенное уменьшение запаса секреторных гранул в цитоплазме служит морфологическим свидетельством активной секреции и выброса биологически активных аминов, в первую очередь гистамина и серотонина, в межклеточное пространство.

Со стороны ядра ECL отмечалось увеличение площади, занимаемой гетерохроматином, на 62,42 % – до $44,55 \pm 3,68 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,02$) и на 52,73 % – до $38,61 \pm 2,44 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,01$) на 1-е и 7-е сутки соответственно, при этом соотношение $S_{rx}/S_{\Sigma x}$ увеличилось на 78,57 % – до $0,65 \pm 0,05$ ($p < 0,01$) на 1-е сутки и на 107,41 % – до $0,56 \pm 0,04$ ($p < 0,01$) на 7-е сутки эксперимента. Отдельно следует отметить, что в части исследованных эндокринных клеток обнаружены ультраструктурные признаки, характерные для процесса экзоцитоза секреторных гранул. Наличие данного феномена позволяет сделать вывод о

lular processes aimed at repair and compensation of damage was noted, which correlated with the increased systemic metabolism and recovery of the organelle pool. Among the positive changes observed, the following can be distinguished: an increase in the number of free ribosomes and polyosomal complexes; the formation of enlarged mitochondrial profiles with increased electron density of the matrix; an increase in the relative proportion of euchromatin in the nucleus; and an enlargement of the tubular lumen of the rough endoplasmic reticulum, filled with electron-dense material. The combination of these features clearly indicates an intensification of biosynthesis in cells.

A key aspect of the results obtained is the pronounced heterogeneity of the response of gastric endocrine cells (ECL and G cells) observed at all time points of the study. This manifested as varying degrees of their ultrastructural disarrangement and damage to the membranes of secretory granules. The data from ultrastructural and quantitative morphometric analyses unequivocally indicated the phenomenon of degranulation in the G cell populations exclusively at the early stages of the study. This fact received objective quantitative confirmation through a statistically significant decrease in two key morphometric parameters: the total area occupied by secretory granules in the cytoplasm, as well as a reduction in the Golgi complex area.

Chromatin reorganization was observed in the nuclei of G cells during all time periods, characterized by an absolute and relative increase in the proportion of heterochromatin compared to euchromatin. The heterochromatin-to-euchromatin areas ratio (S_{hc}/S_{ec}) increased more than two-fold (Table 1). Heterochromatin was localized not only as a peripheral (marginal) layer but also formed individual aggregates in the central regions of the karyoplasm.

On days 30 and 60 after toluene exposure, polymorphism of ultrastructural changes was registered in the G cell population. In the most severely damaged cells, a marked dilation in RER cisternae and the Golgi complex as well as enlarged mitochondria with a lucent matrix and fragmented cristae were observed. The combination of these processes led to the formation of a vacuolated cytoplasm pattern. Electron microscopy also revealed significant differences in the number of secretory granules and other organelles between individual cells, which most likely apparently, probably correspond to different stages of their functional activity – from synthesis and accumulation of secretion to its release.

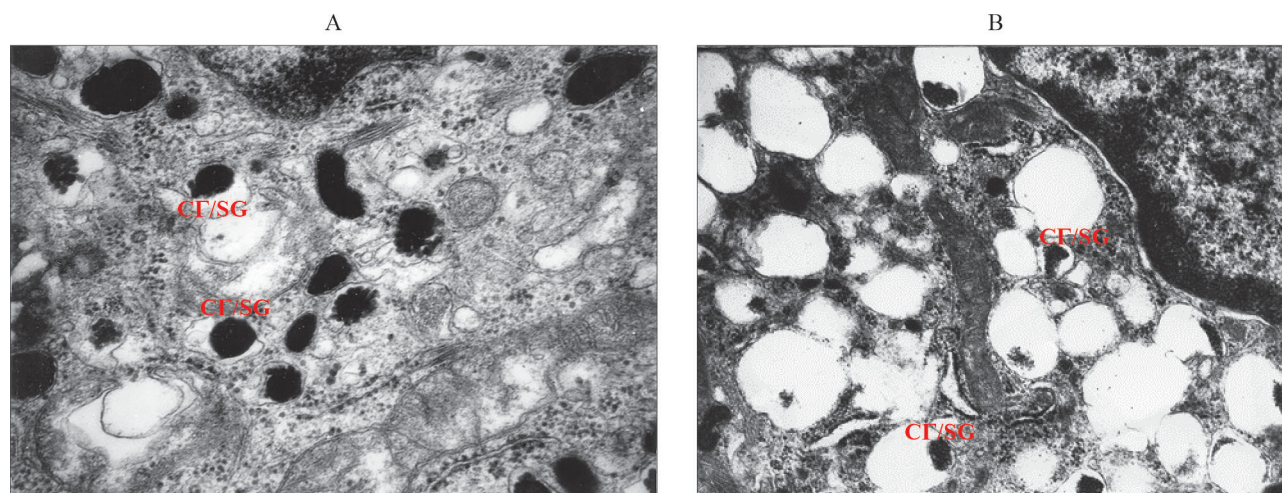


Рис. 2. Фрагмент ультраструктуры ECL-клетки крысы на 1-е сутки после 60-дневного ингаляционного воздействия толуолом: А – контрольная группа (увеличение (ув.) $\times 18\,000$); В – экспериментальная группа (ув. $\times 24\,000$). Наблюдается опустошение секреторных гранул (СТ)
Fig. 2. Ultrastructural fragment of the rat ECL cell on day 1 after the 60-day toluene exposure:
 A – control group (magnification $\times 18\,000$); B – experimental group (magnification $\times 24\,000$).
 Depletion of secretory granules (SG) is observed

том, что хроническая ингаляция парами толуола, вероятно, не приводит к ингибированию или полной блокаде внутриклеточных транспортных систем, ответственных за перемещение созревших секреторных гранул к плазматической мем-

The results obtained indicate that the response of gastric endocrine cells to toluene intoxication consists in the development of a range of nonspecific degenerative changes in universal organelles. Simultaneously with the classical secretory mechanism

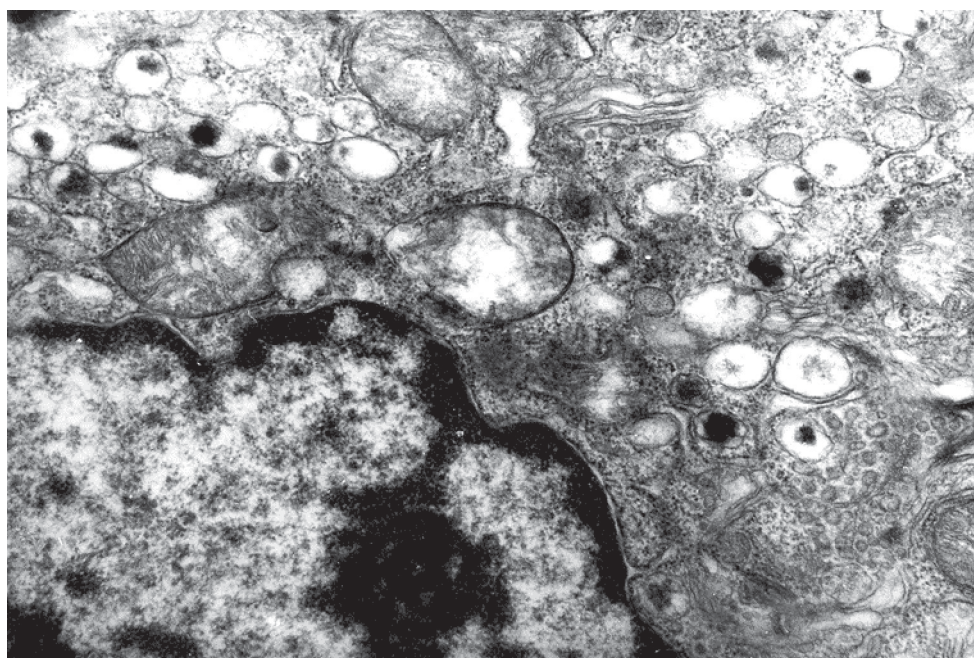


Рис. 3. Ультраструктурная организация ECL-эндокриноцита в слизистой оболочке фундального отдела желудка крысы из экспериментальной группы на 1-е сутки после 60-дневного ингаляционного воздействия толуолом. Визуализируется состояние выраженной дегрануляции: большинство секреторных гранул имеют признаки опустошения. Ув. $\times 24\,000$
Fig. 3. Ultrastructural organization of the rat ECL cell of the fundal gastric mucosa on day 1 after the 60-day toluene exposure. A state of pronounced degranulation is visualized: most secretory granules show signs of depletion.
 Magnification $\times 24\,000$

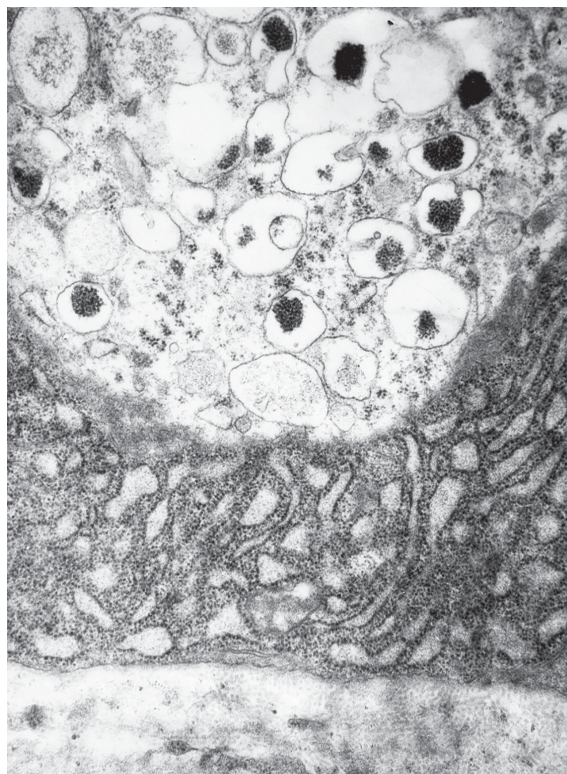


Рис. 4. Ультраструктура фрагмента G-эндокриноцита слизистой оболочки желудка крысы на 7-е сутки после 60-дневного ингаляционного воздействия толуолом. Отчетливо видны секреторные гранулы, наблюдаются явления дегрануляции. Ув. $\times 38\,000$

Fig. 4. Ultrastructural fragment of the rat gastric mucosal G cell on day 7 after the 60-day toluene exposure. Secretory granules are clearly visible; signs of degranulation are observed. Magnification $\times 38\,000$

бране и, в частности, к ее базальному полюсу. Сходный характер морфодинамических изменений отмечен и в популяции гастринпродуцирующих G-эндокриноцитов СОЖ крыс на 7-е сутки эксперимента (рис. 4).

В целом изменения, затрагивающие нейроэндокринный аппарат ECL-клеток СОЖ в результате ингаляции парами толуола в начальные сроки эксперимента, следует квалифицировать как дисрегенераторные.

В отдаленные сроки наблюдения (30-е и 60-е сутки) ультраструктурные преобразования в ECL-эндокриноцитах носили менее интенсивный характер. В этот период отмечалась активизация внутриклеточных процессов, направленных на репарацию и компенсацию повреждений, что коррелировало с интенсификацией общего метаболизма и восполнением пула органелл. Среди наблюдаемых позитивных сдвигов можно выделить: возрастание численности свободных рибосом и полисомальных комплексов; формирование укрупненных митохондриальных профилей с повышенной

(exocytosis), an alternative pathway of secretory product release is observed in these cells. This pathway consists of the lysis of granules within numerous cytoplasmic vacuoles, which is morphologically identified as the process of degranulation.

Ultrastructural changes in the nuclear apparatus of G cells, in particular the increase in heterochromatin area and its predominance over euchromatin in the early stages, most likely indicate suppression of protein-synthesizing function in this cell population (Table 1). By the end of the experiment (day 60), in the cytoplasm of G cells positive dynamics characterized by an increase in the number of organelles responsible for synthesis and modification of the secretory product was observed. A growth in the number of rough endoplasmic reticulum cisternae was noted, the structure of the Golgi apparatus became more complex due to an increase in its elements, and the number of polysomes and small mitochondria with intact cristae ultrastructure also increased. These changes can be interpreted as a morphological manifestation of intracellular regeneration and functional recovery.

электронной плотностью матрикса; увеличение относительной доли эухроматина в ядре; расширение просвета канальцев гранулярной эндоплазматической сети, заполненных электронно-плотным материалом. Совокупность этих признаков однозначно указывает на интенсификацию процессов биосинтеза в клетках.

Ключевым аспектом полученных результатов является выраженная гетерогенность реакции со стороны эндокринных клеток желудка (ECL- и G-клеток), наблюдаемая на всех сроках исследования. Это проявлялось в различной степени дезорганизации их ультраструктуры и повреждения мембран секреторных гранул. Данные ультраструктурного и количественного морфометрического анализов однозначно свидетельствовали о феномене дегрануляции в популяциях G-клеток исключительно в ранние сроки исследования. Данный факт получил объективное количественное подтверждение через статистически значимое уменьшение двух ключевых морфометрических параметров: общей площади, занимаемой секреторными гранулами в цитоплазме, а также редукции площади профиля комплекса Гольджи.

Установлено, что в ядрах G-клеток во все временные периоды происходила перестройка хроматина, характеризующаяся абсолютным и относительным увеличением доли гетерохроматина по сравнению с эухроматином. Соотношение площадей гетеро- и эухроматина ($S_{гх}/S_{эх}$) увеличилось более чем в 2 раза (табл. 1). Гетерохроматин локализовался не только в виде периферического (маргинального) слоя, но и формировал отдельные конденсаты в центральных участках кариоплазмы.

На 30-е и 60-е сутки после интоксикации толуолом в популяции G-клеток регистрировался полиморфизм ультраструктурных изменений. В наиболее поврежденных клетках отмечались выраженное расширение цистерн ГрЭС и аппарата Гольджи, наличие увеличенных митохондрий с просветленным матриксом и фрагментированными кристами. Совокупность этих процессов приводила к формированию картины вакуолизированной цитоплазмы. Электронная микроскопия также выявила существенные различия в количестве секреторных гранул и других органелл между отдельными клетками, что, вероятно, соответствует разным стадиям их функциональной активности – от синтеза и накопления секрета до его высвобождения.

DISCUSSION

Our study has shown that chronic toluene intoxication induces marked ultrastructural changes in rat gastric endocrine cells, the nature of which depends on the duration of the post-intoxication period. The changes revealed are nonspecific and are similar to the responses of APUD-system cells to various pathogenic influences described in the literature [1, 3, 6].

The most significant alterations were recorded at early time points (days 1–7). The destruction of mitochondrial cristae, decreased electron density of the matrix, and the appearance of myelin figures observed in ECL cells are widely accepted ultrastructural markers of mitochondrial dysfunction [4, 11]. Similar changes have been described in various pathologies, including lesions in the intestinal epithelium [8, 9] and cardiomyocytes in cardiomyopathy [11, 12]. The decrease in the total mitochondrial area (S_m) by 32–35% during the first days of the experiment ($p < 0,01$) indicates a significant suppression of the energy-producing function of endocrine cells. This is consistent with data indicating that toluene is capable for derangement of the dynamic balance of the mitochondrial population, leading to the appearance of organelles with disarranged cristae [4].

Simultaneously with mitochondrial damage, we observed a reduction in the synthetic apparatus of the cells. A nearly two-fold decrease in the area of the Golgi complex (S_{gc}) and secretory granules (S_{sg}) ($p < 0,01$), combined with an increase in the proportion of heterochromatin in the nucleus (a growth in the Shc/Sec ratio by 107% by day 7), indicates suppression of protein-synthesizing function and secretory activity. Nuclear heterochromatinization and chromatin margination are classical signs of reduced transcriptional activity of the cell [5, 6]. The poorly differentiated “agranular” cells and endocrine cells observed most probably reflect the processes of degranulation and depletion of the cellular pool, which may be a consequence of both enhancement of release of secretions and derangement of resynthesis processes.

It is important to note that, despite the destructive changes observed in the early stages of the experiment, some cells retained signs of exocytosis. This suggests that long-term toluene exposure does not completely block the transportation systems responsible for secretory granule release. The presence of an alternative pathway for secretory release of secretions – via granular lysis within cytoplasmic vacuoles – may also be considered a

Таблица 1. Данные, отражающие изменения ультраструктуры G-клеток слизистой оболочки желудка у половозрелых крыс в разные периоды после ингаляции толуолом**Table 1.** Data reflecting changes in the ultrastructure of gastric mucosal G cells in sexually mature rats at different time periods after toluene exposure

Морфометрические показатели Morphometric parameters	Контроль Control	1-е сутки Day 1	Контроль Control	7-е сутки Day 7
Ся, мкм ² / Sn, μm ²	119,24 ± 4,84	108,71 ± 8,14	115,87 ± 45,4	98,3 ± 6,79
Сэх, мкм ² / Sec, μm ²	96,81 ± 2,42	77,99 ± 4,34	94,44 ± 9,87	48,69 ± 4,35
Сгх, мкм ² / Shc, μm ²	27,43 ± 3,11	39,12 ± 2,88	25,28 ± 221	37,61 ± 2,14
Сгх/Сэх Shc/Sec	0,28 ± 0,02	0,50 ± 0,03	0,27 ± 0,01	0,77 ± 0,01
Лгх, мкм / Lhc, μm	0,71 ± 0,05	0,93 ± 0,01	0,61 ± 0,04	1,14 ± 0,04
Ссг, мкм ² / Ssg, μm ²	94,21 ± 4,56	44,7 ± 2,67	89,3 ± 6,28	48,06 ± 4,21
Скг, мкм ² / Sgc, μm ²	15,97 ± 4,56	12,1 ± 1,26	16,03 ± 2,85	9,07 ± 1,1
См, мкм ² / Sm, μm ²	58,42 ± 4,13	49,51 ± 2,42	52,81 ± 5,37	29,57 ± 2,3
Морфометрические показатели Morphometric parameters	Контроль Control	30-е сутки Day 30	Контроль Control	60-е сутки Day 60
Ся, мкм ² / Sn, μm ²	110,18 ± 4,86	118,08 ± 3,72	108,14 ± 7,71	104,14 ± 7,08
Сэх, мкм ² / Sec, μm ²	92,34 ± 3,49	91,48 ± 4,18	83,37 ± 6,32	88,17 ± 6,68
Сгх, мкм ² / Shc, μm ²	27,81 ± 2,38	30,14 ± 1,11	24,37 ± 2,24	27,76 ± 3,27
Сгх/Сэх Shc/Sec	0,30 ± 0,02	0,32 ± 0,01	0,29 ± 0,01	0,31 ± 0,02
Лгх, мкм / Lhc, μm	0,68 ± 0,03	0,70 ± 0,02	0,71 ± 0,01	0,69 ± 0,02
Ссг, мкм ² / Ssg, μm ²	83,40 ± 3,71	80,78 ± 2,34	89,71 ± 4,38	86,64 ± 8,35
Скг, мкм ² / Sgc, μm ²	15,17 ± 2,44	14,18 ± 1,18	13,71 ± 1,27	16,78 ± 1,82
См, мкм ² / Sm, μm ²	57,12 ± 3,73	40,71 ± 2,14	59,89 ± 2,36	58,81 ± 4,83

П р и м е ч а н и е . Ся – площадь ядра; Сэх – площадь эухроматина; Сгх – площадь гетерохроматина; Сгх/Сэх – соотношение площадей гетеро- и эухроматина; Лгх – толщина слоя маргинального хроматина; Ссг – общая площадь цитоплазмы, занятая секреторными гранулами; Скг – площадь профиля комплекса Гольджи; См – суммарная площадь митохондрий в цитоплазме.

A b b r e v i a t i o n s : Sn – area of the nucleus; Sec – euchromatin area; Shc – heterochromatin area; Shc/Sec – heterochromatin-to-euchromatin areas ratio; Lhc – thickness of the marginal chromatin layer; Ssg – total cytoplasmic area occupied by secretory granules; Sgc – Golgi complex area; Sm – total area of mitochondria in the cytoplasm.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что реакция эндокринных клеток желудка на интоксикацию толуолом заключается в развитии комплекса неспецифических дистрофических изменений органелл общего назначения. Параллельно с классическими механизмами секреции (экзоцитоз) в данных клетках наблюдается реализация альтернативного пути высвобождения секреторного продукта. Этот путь заключается в лизисе гранул внутри многочисленных цитоплазматических вакуолей, что морфологически идентифицируется как процесс дегрануляции.

Ультраструктурные сдвиги в ядерном аппарате G-клеток, в частности увеличение площади гетерохроматина и его доминирование над эухроматином в ранние сроки, с высокой долей вероятности свидетельствуют о супрессии белок-синтезирующей функции в данной клеточной популяции (см. табл. 1). К завершающему этапу эксперимента (60-е сутки) в цитоплазме G-клеток наблюдалась положительная динамика, характеризующаяся увеличением

pathological mechanism that exacerbates cell exhaustion [1, 4].

At later time points (days 30–60), we observed activation of compensatory and restorative processes. An increase in the number of free ribosomes and polysomes, the appearance of mitochondria with dense matrix and intact cristae, as well as normalization of the chromatin ratio in the nucleus, are convincing morphological signs of intracellular regeneration [5, 10]. Restoration of morphometric parameters (Ssg, Sgc, Sm) to levels close to control values ($p > 0,05$) indicates the high reparative potential of gastric endocrine cells. However, the observed polymorphism of ultrastructural changes at later time points (the presence of both recovering cells and cells with vacuolated cytoplasm and destructive changes in mitochondria) indicates the heterogeneity of the cell population and different rates of regeneration, which is characteristic of the diffuse endocrine system [1, 6].

Thus, our findings expand the understanding of the morphogenesis of toluene intoxication. It has been shown that the key element of damage to gas-

количества органелл, обеспечивающих синтез и модификацию секрета. Отмечался рост числа цистерн гранулярной эндоплазматической сети, усложнялась структура аппарата Гольджи за счет увеличения его элементов, а также возрастала численность полисом и мелких митохондрий, которые сохраняли неповрежденную (интактную) ультраструктуру крист. Данные изменения могут быть интерпретированы как морфологическое проявление процессов внутриклеточной регенерации и функционального восстановления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что хроническая ингаляция толуолом индуцирует выраженные ультраструктурные изменения в эндокринных клетках желудка крыс, характер которых зависит от продолжительности постинтоксикационного периода. Выявленные изменения носят неспецифический характер и сходны с описанными в литературе реакциями клеток APUD-системы на различные патогенные воздействия [1, 3, 6].

Наиболее значительные повреждения зафиксированы в ранние сроки (1–7-е сутки). Деструкция митохондриальных крист, снижение электронной плотности матрикса и появление миелоноподобных фигур, наблюдаемые нами в ECL-клетках, являются общепризнанными ультраструктурными маркерами митохондриальной дисфункции [4, 11]. Аналогичные изменения описаны при различных патологиях, включая повреждения кишечного эпителия [8, 9] и кардиомиоцитов при кардиомиопатии [11, 12]. Снижение суммарной площади митохондрий (S_m) на 32–35 % в первые сутки эксперимента ($p < 0,01$) свидетельствует о значительном угнетении энергопродуцирующей функции эндокриноцитов. Это согласуется с данными о том, что толуол способен нарушать динамический баланс митохондриальной популяции, приводя к появлению органелл с дезорганизованными кристами [4].

Параллельно с повреждением митохондрий мы наблюдали редукцию синтетического аппарата клеток. Уменьшение площади комплекса Гольджи (S_{gr}) и секреторных гранул (S_{cr}) почти в 2 раза ($p < 0,01$) в сочетании с увеличением доли гетерохроматина в ядре (рост соотношения S_{gr}/S_{эх} на 107 % к 7-м суткам) указывает на подавление белоксинтезирующей функции и секреторной активности. Гетерохроматинизация ядра и маргинация хроматина являются

трик эндокринных клеток митохондриальной дисфункцией и подавлением синтеза белка, которые способны к обратному развитию после прекращения воздействия токсиканта. Выявленные динамика ультраструктурных изменений может служить морфологическим обоснованием для поиска методов коррекции секреторных нарушений при хронических интоксикациях.

CONCLUSION

The results of our study allow to conclude that gastric endocrine cells respond to toluene exposure through a number of nonspecific modifications of the ultrastructure of organelles that perform general cellular functions. Simultaneously with conventional secretory pathways, such as molecular extrusion and classical exocytosis, in cells of the APUD-system, an alternative mechanism of release of secretions is activated. This mechanism is realized through the lysis of secretory granule contents within numerous cytoplasmic vacuoles, which is morphologically identified as the process of degranulation.

The vast majority of the studied G and ECL cells in the acute post-intoxication period were in a state characterized by signs of functional exhaustion. Marked destruction of key cellular systems was noted: both energy-producing (mitochondrial) and biosynthetic ones, represented by the RER and Golgi complex. At the same time, a direct correlation was revealed between the duration of toxicant exposure and the spectrum of structural rearrangements of mitochondria: their type and severity changed over the course of the experiment.

At later time points (the late phase of the experiment), compensatory and restorative intracellular mechanisms were activated in the cytoplasm of ECL and G cells. The morphological correlate of this process was an increase in the number of organelles directly involved in synthesis and processing of secretions: proliferation of elements of the RER and Golgi complex cisternae was observed. Simultaneously, an increase in the number of polyosomal complexes was noted, as well as the appearance of the population of small mitochondria with well-preserved architecture of cristae. The combination of these ultrastructural changes can be regarded as robust morphological evidence of the initiation and progression of intracellular regeneration processes aimed at recovering impaired secretory functions.

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

классическими признаками снижения транскрипционной активности клетки [5, 6]. Обнаруженные нами «агранулярные» клетки и эндокриноциты с признаками низкой дифференцировки, вероятно, отражают процессы дегрануляции и истощения клеточного пула, что может быть следствием как усиленного выброса секрета, так и нарушения процессов его ресинтеза.

Важно отметить, что на фоне деструктивных изменений в ранние сроки в части клеток сохранялись признаки экзоцитоза. Наличие альтернативного пути высвобождения секрета – путем лизиса гранул внутри цитоплазматических вакуолей – также может рассматриваться как патологический механизм, усугубляющий истощение клетки [1, 4].

В отдаленные сроки (30–60-е сутки) нами зафиксирована активация компенсаторно-восстановительных процессов. Увеличение числа свободных рибосом и полисом, появление митохондрий с плотным матриксом и интактными кристами, а также нормализация соотношения хроматина в ядре являются убедительными морфологическими признаками внутриклеточной регенерации [5, 10]. Восстановление морфометрических показателей (Scr, Skr, Sm) до уровня, близкого к значениям в контрольной группе ($p > 0,05$), свидетельствует о высоком репаративном потенциале эндокринных клеток желудка. Однако наблюдаемый полиморфизм ультраструктурных изменений на поздних сроках (наличие как восстанавливающихся клеток, так и клеток с вакуолизированной цитоплазмой и деструктивными митохондриями) указывает на гетерогенность клеточной популяции и различную скорость регенерации, что характерно для диффузной эндокринной системы [1, 6].

Таким образом, полученные нами данные расширяют представления о морфогенезе толуоловой интоксикации. Показано, что ключевым звеном повреждения эндокриноцитов желудка является митохондриальная дисфункция и угнетение процессов синтеза белков, которые при прекращении воздействия токсиканта способны к обратному развитию. Выявленная динамика ультраструктурных изменений может служить морфологическим обоснованием для поиска средств коррекции секреторных нарушений при хронических интоксикациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что клетки эндо-

кринной системы желудка демонстрируют ответную реакцию на токсическое воздействие толуолом в виде комплекса неспецифических модификаций ультраструктуры органелл, выполняющих общие для клетки функции. Параллельно с традиционными путями секреции, такими как механизмы молекулярной экстрезии и классического экзоцитоза, в клетках APUD-системы (апудоцитах) активируется альтернативный способ высвобождения секреторного продукта. Этот способ реализуется посредством лизиса содержимого секреторных гранул внутри многочисленных цитоплазматических вакуолей, что морфологически идентифицируется как процесс дегрануляции.

Подавляющее большинство исследованных G- и ECL-клеток в острый период после интоксикации находилось в состоянии, характеризующемся признаками функционального истощения. Отмечена выраженная деструкция ключевых клеточных аппаратов: как энергопродуцирующего (митохондриального), так и биосинтетического, представленного ГрЭС и комплексом Гольджи. При этом выявлена прямая зависимость между продолжительностью воздействия токсиканта и спектром структурных перестроек митохондрий: их тип и степень выраженности изменялись в динамике эксперимента.

В отдаленные сроки наблюдения (поздняя фаза эксперимента) в цитоплазме ECL- и G-эндокриноцитов активизировались компенсаторно-восстановительные внутриклеточные механизмы. Морфологическим коррелятом этого процесса служило увеличение количества органелл, непосредственно задействованных в синтезе и обработке секрета: наблюдалась пролиферация элементов гранулярной эндоплазматической сети и цистерн комплекса Гольджи. Одновременно отмечался рост численности полисомальных комплексов, а также появление популяции мелких митохондрий с четко сохраненной архитектурой крист. Совокупность указанных ультраструктурных сдвигов может быть расценена как убедительное морфологическое свидетельство запуска и прогрессирования процессов внутриклеточной регенерации, направленных на восстановление нарушенных секреторных функций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кветной И.М. APUD-система (структурно-функциональная организация, биологическое значение в норме и при патологии) // Успехи физиологических наук. 1987;18(1):84-102.
2. Кветной И.М., Манохина Р.П. Электронно-микроскопическая идентификация эндокринных секреторных гранул в эпителиальных клетках // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1986;101(1):116-119.
3. Яглов В.В. Актуальные проблемы биологии диффузной эндокринной системы // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1989;96(1):14-29.
4. Иванова В.Ф. Регенерация эндокринной гастроэнтеропанкреатической системы при экспериментальной и клинической патологии: становление концепции и современные проблемы // Морфология. 2013;144(6):073-084.
5. Иванова В.Ф., Костюкевич С.В., Чуркова М.Л. Ультраструктурные изменения в слизистой оболочке толстой кишки при некоторых видах патологии // Вопросы морфологии XXI века: сб. трудов. СПб., 2018. Т. 5. С. 143–151.
6. Чуркова М.Л., Костюкевич С.В. Эпителий слизистой оболочки толстой кишки в норме и при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;5(153):128-132.
7. Solcia E., Capella C., Buffa R. et al. The diffuse endocrine-paracrine system of the gut in health and disease: ultrastructural features // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1981;70:25-36.
8. Козлова М.А., Арешидзе Д.А., Черников В.П. и др. Ультраструктурные характеристики митохондрий миокарда при гипертрофической кардиомиопатии диффузно-генерализованного фенотипа // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2024;12(1(43)):7-14. DOI: 10.33029/2308-1198-2024-12-1-7-14.
9. Söderholm J.D., Olaison G., Peterson K.H. et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease // Gut. 2002;50(3):307-313. DOI: 10.1136/gut.50.3.307.
10. Арешидзе Д.А. Влияние постоянного освещения и хронической алкогольной интоксикации на структуру митохондрий гепатоцитов крыс Вистар // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2024;12(2(44)):64-70. DOI: 10.33029/2308-1198-2024-12-2-64-70.
11. Чернявский Д.А., Галкин И.И., Павлюченкова А.Н. и др. Роль митохондрий в нарушении барьерной функции кишечного эпителия при воспалительных заболеваниях кишечника // Молекулярная биология. 2023;57(6):1028-1042. DOI: 10.31857/S0026898423060058.
12. Живодерников И.В., Кириченко Т.В., Козлова М.А. и др. Митохондриальная дисфункция в патоморфогенезе гипертрофической кардиомиопатии // Морфология. 2023;161(4):95-111. DOI: 10.17816/morph.631335.

REFERENCES

1. Kvetnoi I.M. The APUD system (structuro-functional organization, biological significance in health and diseases). *Progress in Physiological Science*. 1987;18(1):84-102. (In Russ.)
2. Kvetnoi I.M., Manokhina R.P. Electron-microscopic identification of endocrine secretory granules in epithelial cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1986;101(1):116-119. (In Russ.)
3. Iaglov V.V. Current problems of the biology of the diffuse endocrine system. *Archive of Anatomy, Gistology and Embriology*. 1989;96(1):14-29. (In Russ.)
4. Ivanova V.F. Regeneration of endocrine gastroenteropancreatic system in experimental and clinical pathology: concept development and current problems. *Morphology*. 2013;144(6):073-084. (In Russ.)
5. Ivanova V.F., Kostyukevich S.V., Churkova M.L. (2018). Ultrastructural changes in the colonic mucosa in certain types of pathology. In: *Issues of Morphology in the 21st Century: collection of papers*. St. Petersburg. Vol. 5. P. 143–151. (In Russ.)
6. Churkova M.L., Kostyukevich S.V. The epithelium mucosal of colon in normal and in functional and inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;5(153):128-132. (In Russ.)
7. Solcia E., Capella C., Buffa R. et al. The diffuse endocrine-paracrine system of the gut in health and disease: ultrastructural features. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl*. 1981;70:25-36.
8. Kozlova M.A., Areshidze D.A., Chernikov V.P. et al. Ultrastructural characteristics of myocardial mitochondria in hypertrophic cardiomyopathy with diffuse-generalized phenotype. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2024;12(1(43)):7-14. DOI: 10.33029/2308-1198-2024-12-1-7-14. (In Russ.)
9. Söderholm J.D., Olaison G., Peterson K.H. et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut*. 2002;50(3):307-313. DOI: 10.1136/gut.50.3.307.
10. Areshidze D.A. The influence of constant lighting and chronic alcohol intoxication on the structure of mitochondria in hepatocytes of Wistar rats. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2024;12(2(44)):64-70. DOI: 10.33029/2308-1198-2024-12-2-64-70. (In Russ.)
11. Chernyavskij D.A., Galkin I.I., Pavlyuchenkova A.N. et al. Role of mitochondria in intestinal epithelial barrier dysfunction during inflammatory bowel disease. *Molecular Biology*. 2023;57(6):1028-1042. DOI: 10.31857/S0026898423060058. (In Russ.)
12. Zhivodernikov I.V., Kirichenko T.V., Kozlova M.A. et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Morphology*. 2023;161(4):95-111. DOI: 10.17816/morph.631335. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Svetlana N. Fedchenko – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head, Department of Medical Biology, Lugansk State

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Федченко Светлана Николаевна – д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия. ORCID: 0009-0004-3367-4789.

Бибик Елена Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия. ORCID: 0000-0001-7470-608X.

Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia. ORCID: 0009-0004-3367-4789.

Elena Y. Bibik – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0001-7470-608X.

Оценка физического развития и функциональных показателей у студентов-первокурсников 2025/26 учебного года в возрасте 16–17 лет в сравнении с данными 11-летней давности

Н.Н. Нежкина, Ю.В. Чистякова, О.В. Кулигин, Е.В. Шниткова, В.Д. Казакова

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Сохранение здоровья студентов, в том числе обучающихся в медицинских вузах, является одной из приоритетных задач государства. Особую актуальность представляет изучение состояния здоровья студентов в возрасте 16–17 лет, поступивших на первый курс в медицинский вуз, и его динамики на протяжении последних десятилетий.

Ц е л ь . Провести сравнительный анализ физического развития и функциональных показателей первокурсников в возрасте 16–17 лет, обучавшихся в 2025/26 и 2014/15 учебных годах.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено сравнительное, ретроспективно-проспективное исследование с участием 225 студентов первого курса Ивановского государственного медицинского университета в возрасте 16–17 лет (156 девушек и 69 юношей; 115 студентов обучались на первом курсе в 2025/26 уч. году, 110 – в 2014/15). Антропо- и физиометрические данные студентов – рост, масса тела, уровень физического развития, окружность грудной клетки (на вдохе, выдохе, экскурсия грудной клетки), результаты спирометрии, сила мышц правой и левой кисти и сила мышц-разгибателей спины с расчетом силовых индексов – брались из формы № 061/у «Врачебно-контрольная карта физкультурника и спортсмена».

Р е з у л ь т а т ы . По сравнению с 2014/15 уч. годом в 2025/26 уч. году уменьшилось количество обучающихся на первом курсе в возрасте 16–17 лет (особенно среди девушек), имеющих нормальное физическое развитие, и увеличилось количество первокурсников с отклонениями в физическом развитии за счет ожирения I степени. За 11-летний период было выявлено снижение силы мышц верхних конечностей у девушек в 1,2 раза, силы мышц спины у юношей и девушек – в 1,3 и 1,2 раза соответственно. Негативные изменения выявлены по показателям экскурсии грудной клетки и жизненной емкости легких, что указывает на снижение функционального состояния дыхательной системы у современных первокурсников в возрасте 16–17 лет.

З а к л ю ч е н и е . Полученные данные необходимо учитывать при организации системы физического воспитания в вузе, которая является частью образовательного процесса на младших курсах. Адекватный подбор средств физической культуры позволит скорректировать выявленные нарушения у первокурсников, сохранить и укрепить их здоровье, повысить физическую и умственную работоспособность, что необходимо для их будущей профессиональной деятельности.

Ключевые слова: студенты, первокурсники, медицинский вуз, антропометрические показатели, физическое развитие, физиометрические показатели, функциональное состояние.

Образец цитирования: Нежкина Н.Н., Чистякова Ю.В., Кулигин О.В., Шниткова Е.В., Казакова В.Д. Оценка физического развития и функциональных показателей у студентов-первокурсников 2025/26 учебного года в возрасте 16–17 лет в сравнении с данными 11-летней давности // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(3):113-122. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-113-122

Поступила в редакцию 03.07.2026
Прошла рецензирование 19.08.2026
Принята к публикации 03.09.2026

Автор, ответственный за переписку
Чистякова Юлия Владимировна: ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России. 153012, г. Иваново, Шереметевский пр-кт, 8.
E-mail: chud.iv@mail.ru

Received 03.07.2026
Revised 19.08.2026
Accepted 03.09.2026

Corresponding author
Yulia V. Chistyakova: Ivanovo State Medical University, 8, Sheremetevsky prosp., Ivanovo, 153012, Russia.
E-mail: chud.iv@mail.ru

Assessment of physical development and functional parameters in first-year students of the 2025/26 academic year aged 16–17 in comparison with data from 11 years ago

N.N. Nezhkina, Yu.V. Chistyakova, O.V. Kuligin, E.V. Shnitkova, V.D. Kazakova

Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

ABSTRACT

Introduction. Preserving the health of students, including those studying in medical universities, is one of the states' top priorities. Studying the health status of students aged 16–17 years, who have entered their first year at a medical university, and its dynamics over the past decades is of particular importance.

Aim. To conduct a comparative analysis of physical development and functional parameters of first-year students aged 16–17 of the 2025/26 and 2014/15 academic years.

Materials and methods. A comparative, retrospective-prospective study was performed involving 225 first-year students of Ivanovo State Medical University aged 16–17 (156 female students and 69 male students; 115 students were in the first year in the 2025/26 academic year, 110 – in 2014/15). Anthropo- and physiometric data of the students – height, body weight, level of physical development, chest circumference (during inspiration and expiration, chest excursion), spirometry results, muscle strength of the right and left hands as well as back strength with calculation of strength indices – were taken from Form No. 061/u "Medical Check-Up Record for Sports and Fitness".

Results. Compared with the 2014/15 academic year, in the 2025/26 academic year, the number of first-year students aged 16–17 (especially among girls) with normal physical development decreased, and the number of first-year students with deviations in physical development, caused by class I obesity, increased. Over the 11-year period, the upper limb muscle strength was decreased in female students by 1,2 times, and back strength in male students and female students – by 1,3 and 1,2 times, respectively. Negative changes were revealed in such parameters as chest excursion and lung vital capacity, which indicates deterioration in functions of the respiratory system in modern first-year students aged 16–17.

Conclusion. The data obtained should be taken into account when organizing the system of physical education at a university, which is part of the educational process in junior students. Adequate selection of means of physical culture will allow correcting the identified disorders in first-year students, preserving and strengthening their health, increasing physical and mental performance, which is necessary for their future professional activity.

Keywords: students, first-year students, medical university, anthropometric parameters, physical development, physiometric parameters, functional status.

Citation example: Nezhkina N.N., Chistyakova Yu.V., Kuligin O.V., Shnitkova E.V., Kazakova V.D. Assessment of physical development and functional parameters in first-year students of the 2025/26 academic year aged 16–17 in comparison with data from 11 years ago. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(3):113-122. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-113-122

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении нескольких десятилетий сохранение здоровья студенческой молодежи является одной из приоритетных задач государства, что обусловлено негативными тенденциями в состоянии их здоровья [1–5]. В работах отечественных исследователей в последнее время все большее внимание стало уделяться студентам медицинских вузов, чья профессиональная деятельность напрямую связана с сохранением и укреплением здоровья населения [3, 4, 6]. Согласно возрастной периодизации наиболее уязвимым контингентом являются студенты первого курса, возраст которых не достиг 18 лет. С одной стороны, этот возрастной период харак-

INTRODUCTION

For several decades, preserving the health of students has been one of the priority tasks of the State, driven by negative trends in students' health status [1–5]. Recently, in the works of Russian researchers, an increasing attention has been paid to students of medical universities, whose professional activity is directly related to the maintenance and promotion of the population health [3, 4, 6]. According to age periodization, first-year students who have not reached 18 years are the most vulnerable group. On the one hand, this age is characterized by an incomplete process of formation of the human body; on the other hand, these age-related transformation coincide with training at medical university, which is associated

теризуется незавершенным процессом формирования организма; с другой – данные возрастные особенности накладываются на обучение в медицинском вузе, которое сопряжено с высокими интеллектуальными и эмоциональными нагрузками, и процесс адаптации к началу обучения [3, 4, 6].

В этой связи изучение состояния здоровья студентов-первокурсников в возрасте 16–17 лет является чрезвычайно важным. При этом значимым критерием, характеризующим здоровье, является уровень физического развития и функциональные параметры организма, которые отражают степень морфофункциональной зрелости и функциональное состояние организма [6–9].

Особую актуальность в настоящее время представляет изучение динамики состояния здоровья студентов-первокурсников на протяжении последних десятилетий. В отечественной литературе подобные данные практически не представлены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ физического развития и функциональных показателей студентов, обучавшихся на первом курсе в 2025/26 уч. году и 11 лет назад (в 2014/15 уч. году).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное ретроспективно-проспективное исследование с участием 225 студентов первого курса в возрасте 16–17 лет. В 1-ю группу вошли 115 первокурсников, которые поступили на обучение в Ивановский государственный медицинский университет в 2025/26 уч. году, во 2-ю группу – 110 студентов, обучавшихся на первом курсе в 2014/15 уч. году (рис. 1). Группы были сопоставимы по гендерному составу. В обеих группах преобладали девушки – 80 (69,6 %) и 76 (69,1 %) соответственно, тогда как юноши составляли менее трети – 35 (30,4 %) и 34 (30,9 %) соответственно.

Антропо- и физиометрические данные студентов – рост (см), масса тела (кг), уровень физического развития, окружность грудной клетки (на вдохе, выдохе, экскурсия грудной клетки) (см), результаты спирографии, сила мышц правой и левой кисти (кг) и сила мышц-разгибателей спины (кг) с расчетом силовых индексов (%) – брались из формы № 061/у «Врачебно-контрольная карта физкультурника и спортсмена».

Измерение роста у студентов проводилось с использованием ростомера в положении стоя,

with high intellectual and emotional loads, and adaptation to the beginning of studies [3, 4, 6].

In this regard, the study of the health status of first-year students aged 16–17 is of utmost importance. At the same time, a significant criterion of health status is the level of physical development and functional parameters of the body, which reflect the degree of morphofunctional maturity and the functional status of the body [6–9]. To date, of particular relevance is the study of the dynamics of the health status of first-year students over the past decades. Such data are virtually not presented in the domestic literature.

AIM OF THE RESEARCH

To perform a comparative analysis of physical development and functional status of first-year students of the 2025/26 academic year and the 2014/15 academic year.

MATERIALS AND METHODS

A comparative retrospective-prospective study involving 225 first-year students aged 16–17 was conducted. Group 1 included 115 first-year students who entered Ivanovo State Medical University in the 2025/26 academic year, group 2 included 110 students who were in their first year during the 2014/15 academic year (Fig. 1). The groups were comparable in gender composition. In both groups, girls predominated – 80 (69,6%) and 76 (69,1%), respectively, whereas boys accounted for less than one-third – 35 (30,4%) and 34 (30,9%), respectively.

Anthropo- and physiometric data of the students – height (cm), body weight (kg), level of physical development, chest circumference (during inspiration and expiration, chest excursion) (cm), spirometry results, muscle strength of the right and left hands (kg) as well as the back strength (kg) with calculation of strength indices (%) – were taken from Form No. 061/u “Medical Check-Up Record for Sports and Fitness”.

Measurement of height in students was carried out using a stadiometer in the standing position, body weight – using electronic floor scales. To assess the level of physical development, age- and gender-specific standards in the form of regression scales were used, establishing a range of normal body weight variations for particular body lengths (from $M - 1\sigma_R$ to $M + 2\sigma_R$). Chest circumference was measured using a measuring tape during inspiration and expiration. Chest excursion was determined as the difference between the chest circumference value during inspiration (cm) and during expiration (cm). To evaluate the respiratory function, spirometry was

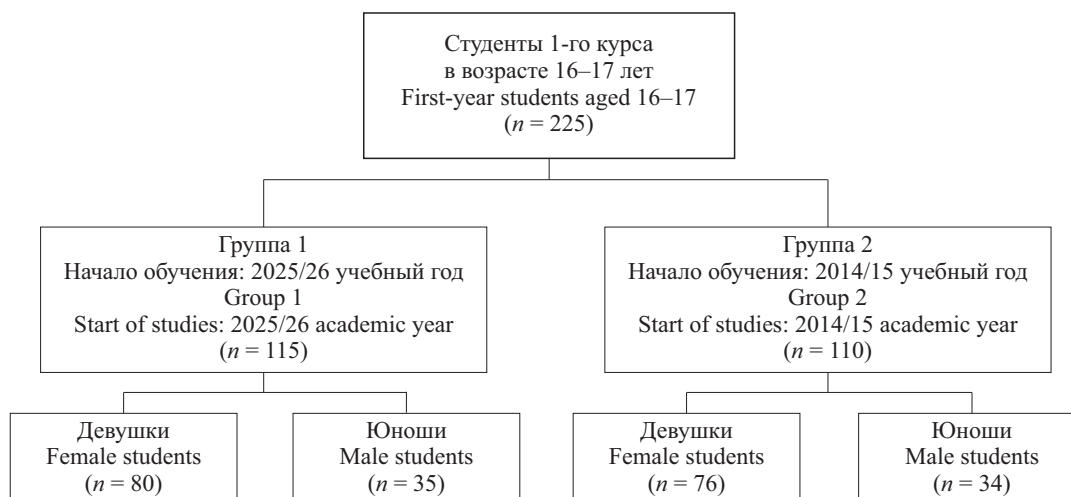


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

массы тела – с помощью электронных напольных весов. Для оценки уровня физического развития использовались возрастно-половые нормативы в виде шкал регрессии, устанавливающие для конкретных вариантов длины тела диапазон нормальных колебаний массы тела (от $M - 1\sigma_R$ до $M + 2\sigma_R$). Окружность грудной клетки измерялась с помощью сантиметровой ленты на вдохе и на выдохе. Определялась экскурсия грудной клетки как разница между значением окружности грудной клетки на вдохе (см) и на выдохе (см). Для оценки функции внешнего дыхания проводилась спирометрия с использованием спирометра механического портативного ССП, определялся показатель жизненной емкости легких. С целью оценки силы мышц правой и левой кисти, силы мышц-разгибателей спины выполнялась кистевая динамометрия и становая динамометрия с помощью механического кистевого динамометра ДК-140 и механического станового динамометра ДС-200 соответственно. На основании показателей динамометрии проводился расчет силовых индексов по формулам: Сила ведущей кисти (кг) / Масса тела (кг) $\times 100\%$ (кистевая динамометрия); Становая сила (кг) / Масса тела (кг) $\times 100\%$ (становая динамометрия).

Для статистической обработки результатов использовался стандартный пакет прикладных программ Statistica 10.0. Результаты представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений, медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки значимости распределения качественного признака между группами применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Достоверность межгрупповых

проводилась с помощью механического портативного ССП, а также легочной vital capacity. В целях оценки силы мышц правой и левой кисти, а также мышц-разгибателей спины, кистевая и становая динамометрия проводилась с помощью механического кистевого динамометра ДК-140 и механического станового динамометра ДС-200, соответственно. На основании результатов динамометрии, индексы силы были рассчитаны по формулам: Сила доминирующей руки (кг) / Вес тела (кг) $\times 100\%$ (кистевая динамометрия); Сила спины (кг) / Вес тела (кг) $\times 100\%$ (становая динамометрия).

Для статистической обработки результатов, стандартное программное обеспечение Statistica 10.0 было использовано. Результаты представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений, медианы (Me), 25th и 75th перцентилей. Для оценки значимости распределения качественного признака между группами, критерий хи-квадрат (χ^2) был использован. Значимость различий между группами в не-нормально распределенных переменных была оценена с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия между результатами считались значимыми при $p < 0,05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Исследование выявило значительные различия в параметрах физического развития студентов в возрасте 16–17 лет, обучающихся в 2025/26 учебном году и 11 лет назад (Таблица 1). За 11-летний период, количество студентов с нормальным физическим развитием снизилось в 1,3 раза ($p < 0,05$). Например, в 2014/15 учебном году, нормальное физическое развитие было обнаружено у более чем одной трети студентов, тогда как в 2025/26 учебном году – только у одной четверти.

различий показателей в случае их распределения, отличного от нормального, оценивалась по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Различия между результатами считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило значимые различия показателей физического развития первокурсников в возрасте 16–17 лет, обучавшихся в 2025/26 уч. году и 11 лет назад (табл. 1). За 11-летний период уменьшилось количество студентов первого курса с нормальным физическим развитием в 1,3 раза ($p < 0,05$). Так, в 2014/15 уч. году нормальное физическое развитие выявлялось более чем у трети первокурсников, тогда как в 2025/26 уч. году – только у четверти, при этом за 11-летний период было выявлено достоверное увеличение количества студентов с ожирением I степени ($p < 0,01$) за счет уменьшения числа исследуемых с дефицитом массы тела I степени ($p < 0,05$). Данные изменения чаще выявлялись у девушек. Среди обучающихся на первом курсе в 2025/26 уч. году не было выявлено ни одного студента с дефицитом массы тела II степени, в отличие от 2014/15 уч. года, когда их количество составило 2,7 %.

Исследование показателей кистевой динамометрии у студентов первого курса в возрасте 16–17 лет не выявило существенных изменений средних значений за 11-летний период (рис. 2). Медиана силы мышц правой кисти у современных первокурсников и студентов, поступивших на первый курс в 2014/15 уч. году, составила 30,0 и 31,0 кг соответственно, медиана силы мышц левой кисти – 27,0 и 29,0 кг соответственно. Однако анализ показателей кистевой динамометрии в зависимости от пола показал снижение

At the same time, over the 11-year period, a significant increase in the number of students with class I obesity was revealed ($p < 0,01$) due to a decrease in the number of subjects with mild underweight ($p < 0,05$). These changes were more often identified in girls. Among first-year students of the 2025/26 academic year, no cases of moderate underweight was revealed, in contrast to the 2014/15 academic year, when their number was 2,7%.

Analysis of the data of hand-held dynamometry in first-year students aged 16–17 did not reveal significant changes in mean values over the 11-year period (Fig. 2). The median of muscle strength of the right hand in modern first-year students and students of the 2014/15 academic year was 30,0 and 31,0 kg, respectively; the median of muscle strength of the left hand was 27,0 and 29,0 kg, respectively. However, analysis of hand-held dynamometry values depending on sex showed a decrease in mean values of the muscle strength of the right and left hands in female students by 1,2 times ($p < 0,05$), whereas in male students, this parameter did not change significantly.

Over the 11-year period, significant changes were revealed in the values of back dynamometry (Fig. 3). The mean value of the back strength in modern first-year students aged 16–17 decreased by 1,3 times ($p < 0,05$) compared with first-year students 11 years ago. It should be noted that the decrease in the parameter was observed in both female students – by 1,2 times ($p < 0,05$), and male students – by 1,3 times ($p < 0,01$), but was more pronounced in male students.

Over the 11-year period, negative changes were revealed by the strength index calculated from the results of back dynamometry. Its values were 88,7% [60,5; 112,9] in the 2025/26 academic year, and 101,5% [76,3; 134,2] in the 2014/15 academic year.

Таблица 1. Характеристика физического развития студентов-первокурсников в возрасте 16–17 лет, обучавшихся в 2025/26 и 2014/15 уч. годах, абс. (%)

Table 1. Characteristics of the physical development of first-year students aged 16–17 of the 2025/26 and 2014/15 academic years, abs. (%)

Оценка физического развития Assessment of physical development	2025/26 (n = 115)	2014/15 (n = 110)
Нормальное физическое развитие / Normal physical development	33 (28,7)	41 (37,3)*
Отклонения в физическом развитии / Deviations in physical development:		
низкий рост / short stature	8 (7,0)	8 (7,3)
ожирение I степени / class I obesity	40 (34,8)	8 (7,3)**
ожирение II степени / class II obesity	– (0)	– (0)
дефицит массы I степени / mild underweight	34 (29,6)	50 (45,5)*
дефицит массы II степени / moderate underweight	– (0)	3 (2,7)*

П р и м е ч а н и е . Достоверность различий между показателями групп: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.
N o t e . Between-group differences are significant: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

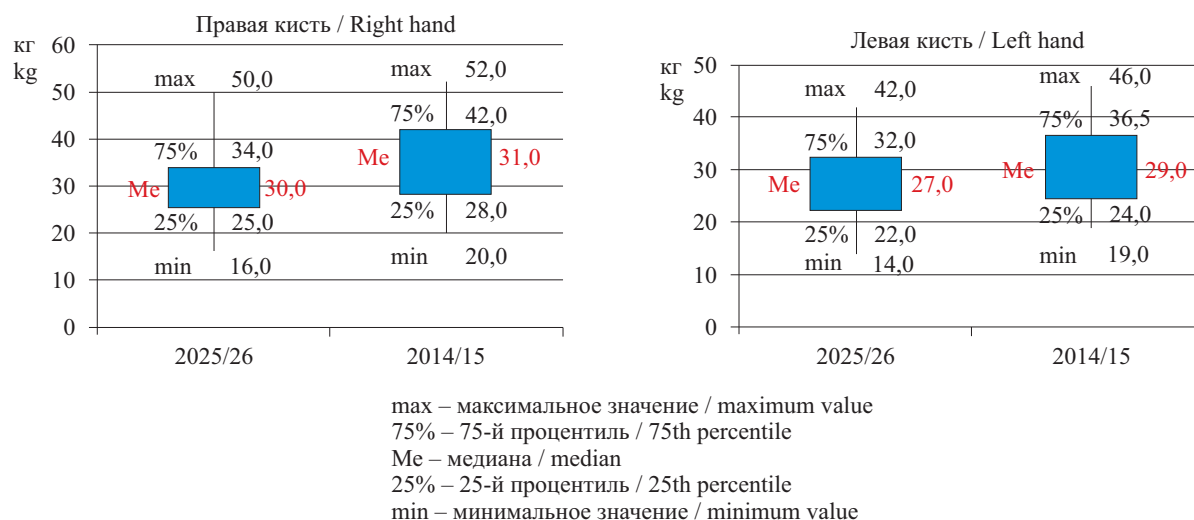


Рис. 2. Показатели кистевой динамометрии у студентов-первокурсников в возрасте 16–17 лет в 2025/26 уч. году в сравнении с 2014/15 уч. годом
Fig. 2. Results of hand-held dynamometry in first-year students aged 16–17 in the 2025/26 academic year in comparison with the 2014/15 academic year

средних значений силы мышц правой и левой кистей у девушек в 1,2 раза ($p < 0,05$), тогда как у юношей данный показатель достоверно не изменился.

Значимые изменения за 11-летний период были выявлены по показателям становой динамометрии (рис. 3). Средний показатель силы мышц-разгибателей у современных первокурсников в возрасте 16–17 лет уменьшился в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению со студентами данной возрастной группы, обучавшимися на первом курсе 11 лет назад. Стоит отметить, что снижение показателя отмечалось и у девушек – в 1,2 раза ($p < 0,05$), и у юношей – в 1,3 раза ($p < 0,01$), однако было более выражено у юношей.

The results obtained indicate that in modern first-year students aged 16–17, the mean value of the index decreased by almost 1,2 times compared with first-year students who studied 11 years ago ($p < 0,05$). The unfavorable dynamics revealed, as in the case of back dynamometry, was more pronounced in male students. Regarding the strength index determined by the results of hand-held dynamometry, no significant changes were revealed over the 11-year period: 42,0% [33,4; 47,6] (2025/26 academic year) and 45,4% [35,5; 49,5] (2014/15 academic year), respectively.

Analysis of the data of chest circumference during inspiration and expiration did not reveal significant differences between the group of students aged 16–17

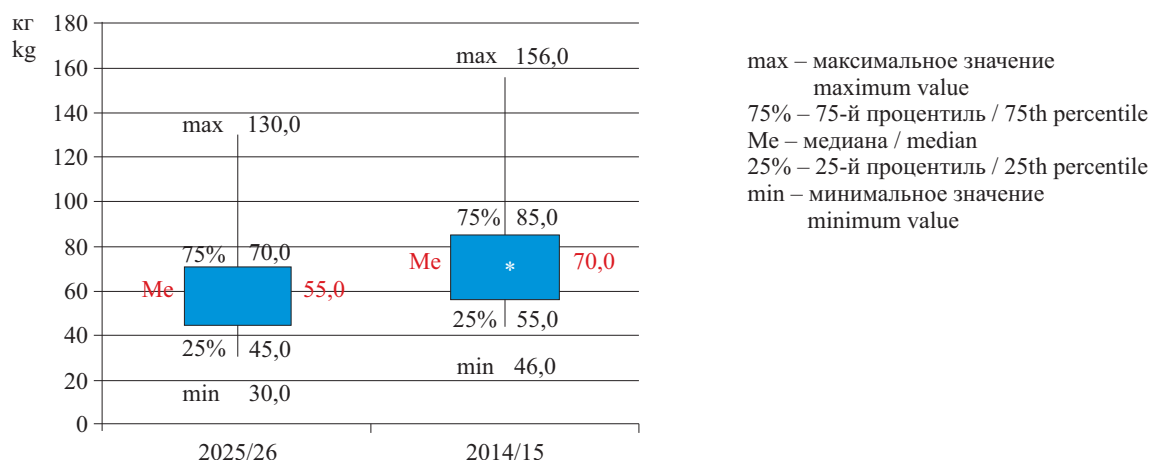


Рис. 3. Показатели становой динамометрии у студентов-первокурсников в возрасте 16–17 лет в 2025/26 уч. году в сравнении с 2014/15 уч. годом (*достоверность различий между показателями групп: $p < 0,05$)
Fig. 3. Results of back dynamometry in first-year students aged 16–17 in the 2025/26 academic year in comparison with the 2014/15 academic year (*between-group differences are significant, $p < 0,05$)

Таблица 2. Значения окружности грудной клетки у студентов первого курса в возрасте 16–17 лет в 2025/26 уч. году в сравнении с 2014/15 уч. годом, Ме [25%; 75%]**Table 2.** Values of chest circumference in first-year students aged 16–17 during the 2025/26 academic year in comparison with the 2014/15 academic year, Me [25%; 75%]

Окружность грудной клетки / Chest circumference	2025/26	2014/15
Вдох, см / During inspiration, cm	93,0 [88,0; 98,0]	92,0 [89,0; 99,5]
Выдох, см / During expiration, cm	85,0 [82,0; 90,0]	83,0 [81,0; 90,5]
Экскурсия грудной клетки, см / Chest excursion, cm	6,5 [4,0; 8,5]	8,8 [7,5; 9,5]*

П р и м е ч а н и е . Достоверность различий между показателями групп: * $p < 0,05$.
 N o t e . Between-group differences are significant: * $p < 0,05$.

Негативные изменения за 11-летний период были выявлены в отношении силового индекса, рассчитанного по результатам становой динамометрии. Его значения составили 88,7 [60,5; 112,9] % в 2025/26 уч. году и 101,5 [76,3; 134,2] % в 2014/15 уч. году. Полученные результаты указывают на то, что у современных первокурсников в возрасте 16–17 лет среднее значение индекса уменьшилось почти в 1,2 раза по сравнению со студентами данной возрастной группы, обучавшимися 11 лет назад ($p < 0,05$). Выявленная неблагоприятная динамика, так же как и при становой динамометрии, была более выражена у юношей. В отношении силового индекса, определяемого по результатам кистевой динамометрии, значимых изменений за 11-летний период не выявлено: 42,0 [33,4; 47,6] % (2025/26 уч. год) и 45,4 [35,5; 49,5] % (2014/15 уч. год) соответственно.

Анализ значений окружности грудной клетки на вдохе и выдохе не выявил существенных различий между группой студентов в возрасте 16–17 лет, поступивших на первый курс в 2025/26 уч. году и группой первокурсников аналогичного возраста, обучавшихся в 2014/15 уч. году (табл. 2). Достоверные различия установлены для показателя экскурсии грудной клетки, который в 1-й группе был достоверно ниже по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$).

В 1-й группе значительно чаще, чем во 2-й группе, как у девушек, так и у юношей, выявлялись значения экскурсии грудной клетки, которые соответствовали уровню ниже среднего ($p < 0,01$) и достоверно реже значения, соответствующие среднему и выше среднего уровням ($p < 0,05$) (рис. 4).

Полученные данные подтверждались результатами спирографии, согласно которым у современных первокурсников 16–17 лет достоверно реже, по сравнению со студентами-сверстниками, обучавшимися 11 лет назад, выявлялся средний уровень жизненной емкости легких

who entered the university in the 2025/26 academic year and same age first-year students who studied during the 2014/15 academic year (Table 2). Significant differences were found for the parameter of chest excursion, which was significantly lower in group 1 compared with group 2 ($p < 0,05$).

In group 1, significantly more often than in group 2, in both female and male students, chest excursion values corresponding to the level below average were revealed ($p < 0,01$), and significantly less often values corresponding to the average level and above average ($p < 0,05$) (Fig. 4).

The data obtained were confirmed by the results of spirometry: in modern first-year students aged 16–17, the average level of lung vital capacity was registered significantly less frequently compared with first-year students who studied 11 years ago ($p < 0,05$), and the level of below average was revealed significantly more frequently ($p < 0,01$) (Fig. 5). At the same time, the negative changes were found in both female and male students.

The results obtained suggest a decrease in lung vital capacity over the 11-year period, indicating lower functional capabilities of the respiratory system in modern first-year students compared to those who were first-year students 11 years ago.

CONCLUSION

In our study, a negative trend of the parameters of physical development and functional status of first-year students aged 16–17 was revealed over the 11-year period.

Compared with the 2014/15 academic year, in the 2025/26 academic year the number of first-year students (especially among female students) with normal physical development decreased, and the number of first-year students with deviations in physical development due to class I obesity increased. These changes were accompanied by a decrease in upper limb muscle strength in female students, back muscle strength and functional capabilities of the respi-

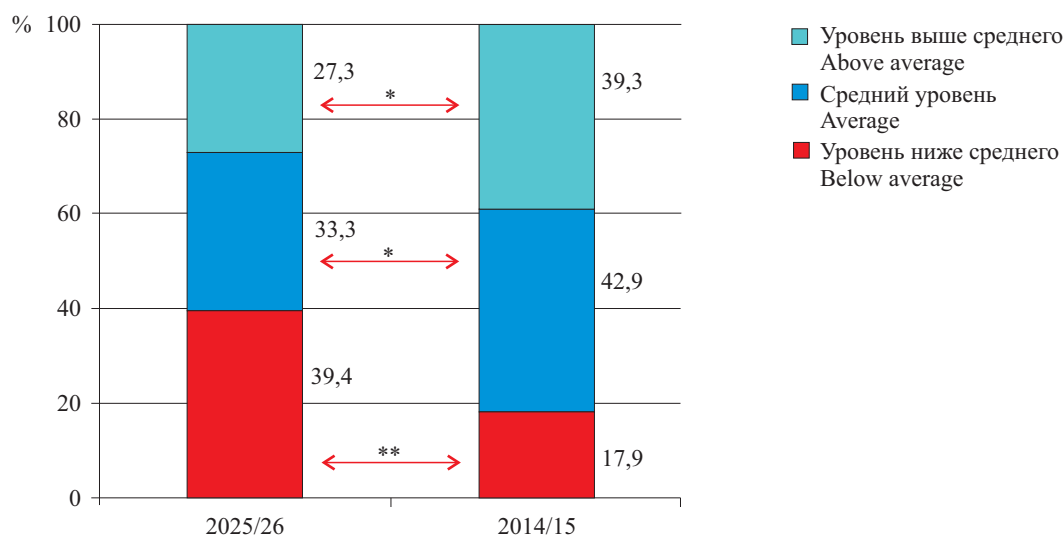


Рис. 4. Распределение студентов-первокурсников в возрасте 16–17 лет в 2025/26 уч. году в сравнении с 2014/15 уч. годом по показателям экскурсии грудной клетки (достоверность различий между показателями групп: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Fig. 4. Distribution of first-year students aged 16–17 in the 2025/26 academic year in comparison with the 2014/15 academic year by values of chest excursion (*between-group differences are significant: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

($p < 0,05$) и значительно чаще уровень ниже среднего ($p < 0,01$) (рис. 5). При этом негативные изменения были одинаково выражены у девушек и юношей.

Полученные результаты указывают на снижение жизненной емкости легких за 11-летний период, что свидетельствует о более низких

ratory system in both male and female first-year students.

The data obtained should be taken into account when organizing the system of physical education at a university, which is part of the educational process in the junior years. Appropriate selection of means of physical education will help correct the disorders

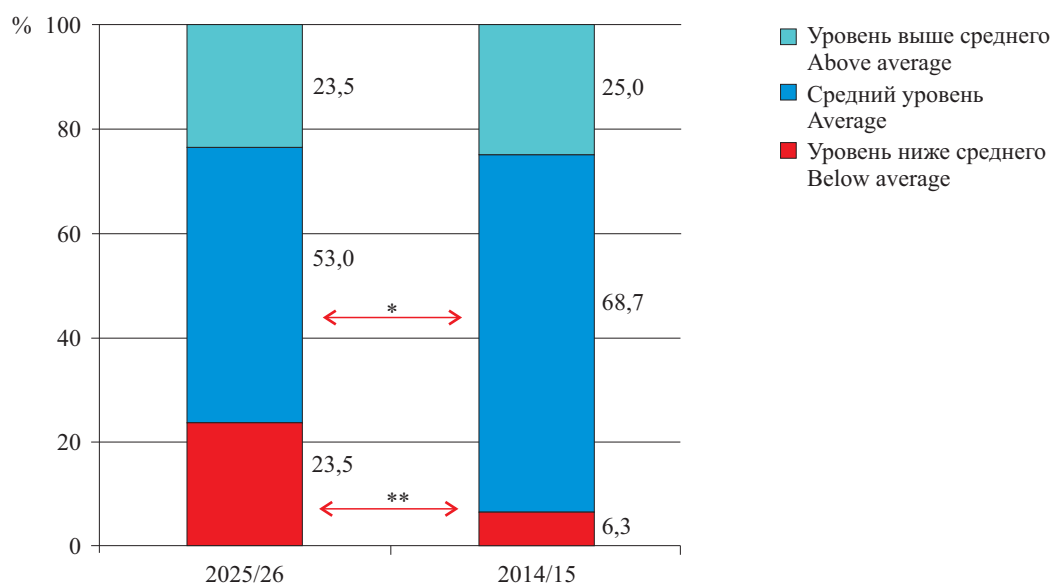


Рис. 5. Распределение студентов-первокурсников в возрасте 16–17 лет в 2025/26 уч. году в сравнении с 2014/15 уч. годом по показателям жизненной емкости легких (достоверность различий между показателями групп: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Fig. 5. Distribution of first-year students aged 16–17 in the 2025/26 academic year in comparison with the 2014/15 academic year by values of lung vital capacity (between-group differences are significant: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

функциональных возможностях дыхательной системы у современных студентов первого курса, по сравнению с первокурсниками, обучавшимися 11 лет назад.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлена негативная динамика показателей физического развития и функционального состояния студентов-первокурсников в возрасте 16–17 лет за 11-летний период.

По сравнению с 2014/15 уч. годом в 2025/26 уч. году уменьшилось количество обучающихся первого курса (особенно среди девушек), имеющих нормальное физическое развитие, и увеличилось количество первокурсников с отклонениями в физическом развитии за счет ожирения I степени. Данные изменения сопровождались снижением силы мышц верхних конечностей у девушек, силы мышц спины и функционального состояния дыхательной системы, как у юношей, так и девушек, обучавшихся на первом курсе.

revealed in first-year students, maintain and promote their health, improve physical and cognitive performance, which is necessary for their future professional activity.

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

Полученные данные необходимо учитывать при организации системы физического воспитания в вузе, которая является частью образовательного процесса на младших курсах. Адекватный подбор средств физической культуры позволит скорректировать выявленные нарушения у первокурсников, сохранить и укрепить их здоровье, повысить физическую и умственную работоспособность, что необходимо для их будущей профессиональной деятельности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кучма В.Р., Поленова М.А. Научные исследования по гигиене и охране здоровья детей, подростков и молодежи: основные достижения и перспективы // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2022;1:12-18.
2. Попов В.И. Актуализация проблемы охраны здоровья студенческой молодежи // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2021;4:46-47.
3. Хаблова А.А., Бондарь Г.Н., Кикун П.Ф. и др. Оценка состояния здоровья студентов-медиков // Здравоохранение Российской Федерации. 2020;64(3):132-138. DOI: 10.46563/0044-197X-2020-64-3-132-138.
4. Нежкина Н.Н., Кулигин О.В., Чистякова Ю.В., Нежкина А.И. Комплексная оценка состояния здоровья студентов 1 курса медицинского вуза // Вестник Ивановской медицинской академии. 2011;16(2):11-13.
5. Рахманов Р.С., Богомоллова Е.С., Тарасов А.В., Евдокимов А.В. Оценка заболеваемости студентов высшего учебного заведения, обучающихся на различных курсах // Санитарный врач. 2020;11:65-73. DOI: 10.33920/med-08-2011-07.
6. Шестера А.А., Транковская Е.В., Каерова Е.В., Нагирная Л.Н. Оценка физического развития и образа жизни студентов младших курсов медицинского вуза // Российский вестник гигиены. 2024;2:22-28. DOI: 10.24075/rbh.2024.097.
7. Костычев Н.А., Костычева М.В. Определение физического развития и состояния здоровья у студентов // Наука и инновации – современные концепции: сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума (Москва, 22 мая 2020 г.). М., 2020. Т. 1. С. 102–106.

REFERENCES

1. Kuchma V.R., Polenova M.A. Health and hygiene research children, adolescents and youth: main achievements and outlook. *Issues of School and University Medicine and Health*. 2022;1:12-18. (In Russ.)
2. Popov V.I. Actualization of the problem of protecting the health of student youth. *Issues of School and University Medicine and Health*. 2021;4:46-47. (In Russ.)
3. Khablova A.A., Bondar' G.N., Kiku P.F. et al. Assessment of the health of medical students. *Health Care of the Russian Federation*. 2020;64 (3):132-138. DOI: 10.46563/0044-197X-2020-64-3-132-138. (In Russ.)
4. Nezhkina N.N., Kuligin O.V., Chistyakova Yu.V., Nezhkina A.I. Complex evaluation of health status in first year students in medical academy. *Bulletin of the Ivanovo State Medical Academy*. 2011;16(2):11-13. (In Russ.)
5. Rakhmanov R.S., Bogomolova E.S., Tarasov A.V., Evdokimov A.V. Estimation of the incidence of university students studying in various courses. *Sanitary Doctor*. 2020;11:65-73. DOI: 10.33920/med-08-2011-07. (In Russ.)
6. Shestera A.A., Trankovskaya L.V., Kaerova E.V., Nagirnaya L.N. Assessment of physical development and lifestyle in junior medical students. *Russian Bulletin of Hygiene*. 2024;2:22-28. DOI: 10.24075/rbh.2024.097. (In Russ.)
7. Kostychev N.A., Kostycheva M.V. (2020). Determination of physical development and health status of students. In: Science and Innovation – Modern Concepts: a collection of scientific articles based on the results of the International Scientific Forum (Moscow, May 22, 2020). Moscow. Vol. 1. P. 102–106. (In Russ.)
8. Sidorov D.G. (2023). Methods of Self-control for Assessing the Physical Condition of Students: a guidelines.

8. Сидоров Д.Г. Методы самоконтроля для оценки физического состояния студентов: учебно-метод. пособие. Н. Новгород: ННГАСУ, 2023. 42 с. URL: <https://bibl.nngasu.ru/electronicresources/uch-metod/sports/877122.pdf> (дата обращения: 11.08.2026)
9. Сырова И.Н., Серазетдинова Л.И., Волкова Р.Ф., Усманова С.Ф. Самоконтроль и оценка физического здоровья студенческой молодежи: учебно-метод. пособие. Казань: Казанский университет, 2023. 89 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нежкина Наталья Николаевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры физической культуры ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия. ORCID: 0000-0002-3731-130X.

Чистякова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия. ORCID: 0000-0002-9013-5763.

Кулигин Олег Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физической культуры ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия. ORCID: 0000-0002-6506-3120.

Шниткова Елена Васильевна – д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия. ORCID: 0000-0003-3149-9767.

Казакова Валерия Дмитриевна – студентка V курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия. ORCID: 0009-0003-6475-3191.

Nizhniy Novgorod. 42 p. URL: <https://bibl.nngasu.ru/electronicresources/uch-metod/sports/877122.pdf> (accessed 11.08.2026)

9. Syrova I.N., Serazetdinova L.I., Volkova R.F., Usmanova S.F. (2023). Self-Control and Assessment of Physical Health in Student Youth: a guidelines. Kazan: Kazan University. 89 p. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Natalia N. Nezhkina – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Physical Education, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia. ORCID: 0000-0002-3731-130X.

Yulia V. Chistyakova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation Medicine, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia. ORCID: 0000-0002-9013-5763.

Oleg V. Kuligin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Departments of Physical Education, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia. ORCID: 0000-0002-6506-3120.

Elena V. Shnitkova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Departments of Pediatric Diseases, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia. ORCID: 0000-0003-3149-9767.

Valeria D. Kazakova – 5th year Student, Faculty of General Medicine, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia. ORCID: 0009-0003-6475-3191.

Современные подходы к терапевтическому ведению пациентов после бариатрических операций (обзор литературы)

Н.Ф. Одинцова, А.В. Николаева

ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ижевск, Россия

АННОТАЦИЯ

Распространенность ожирения продолжает расти во всем мире, что обуславливает потребность в действенных и долговременных методах лечения. Бариатрические операции показали свою эффективность в снижении массы тела, а также установлено уменьшение проявлений заболеваний, которые непосредственно связаны с ожирением. Но несмотря на это отмечены и побочные эффекты данных операций, которые влияют на качество и продолжительность жизни и могут существенно различаться в зависимости от вида оперативного вмешательства. В связи с этим пациентам необходимо пожизненное наблюдение, чтобы снизить риск осложнений и формирования дефицитов питательных веществ. Однако осведомленность о возможностях бариатрической хирургии, ведении пациентов после таких оперативных вмешательств остается низкой среди врачей большинства специальностей.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, эффективность, осложнения, желудочное шунтирование, рукавная резекция желудка.

Образец цитирования: Одинцова Н.Ф., Николаева А.В. Современные подходы к терапевтическому ведению пациентов после бариатрических операций (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(3):123-140. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-123-140

Modern approaches to the management of patients after bariatric surgery (literature review)

N.F. Odintsova, A.V. Nikolaeva

Izhevsk State Medical University, Izhevsk, Russia

ABSTRACT

The prevalence of obesity continues to rise worldwide, necessitating the development of effective and long-term treatments. Bariatric surgery has shown its effectiveness in reducing body weight and the manifestations of diseases that are closely related to obesity. But there are side effects of these operations that affect the quality of life and life expectancy and can vary significantly depending on the type of surgery. Therefore, patients require lifelong follow-up to reduce the risk of complications and nutritional deficiencies. However, the awareness of the bariatric surgery potential and management of patients after bariatric surgery remains low among physicians in most specialties.

Keywords: bariatric surgery, effectiveness, complications, gastric bypass, sleeve gastrectomy.

Citation example: Odintsova N.F., Nikolaeva A.V. Modern approaches to the management of patients after bariatric surgery (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(3):123-140. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-123-140

Поступила в редакцию 21.11.2025
Прошла рецензирование 16.02.2026
Принята к публикации 06.07.2026

Автор, ответственный за переписку
Николаева Алла Витальевна: ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Минздрава России. 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.
E-mail: allavn@inbox.ru

Received 21.11.2025
Revised 16.02.2026
Accepted 06.07.2026

Corresponding author
Alla V. Nikolaeva: Izhevsk State Medical University, 281, Kommunarov str., Izhevsk, 426056, Russia.
E-mail: allavn@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение представляет серьезную проблему для здоровья населения, так как существенно увеличивает риски по ряду заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа (СД2), жировая болезнь печени, артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда, инсульт, деменция, остеоартрит, синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) и некоторых видов онкологических заболеваний, тем самым способствуя снижению как качества, так и продолжительности жизни. За последние 50 лет распространенность ожирения значительно возросла во всех странах и приняла характер пандемии. Ожидается, что к 2030 г. ожирение будет у 1,02 млн взрослых лиц. По результатам крупнейшего российского исследования NATION, распространенность ожирения в нашей стране достигла 30 % – примерно 40 млн человек [1].

До сих пор стратегии профилактики и лечения ожирения как на индивидуальном, так и на популяционном уровне в долгосрочной перспективе не принесли успеха. Методы коррекции образа жизни и поведения, направленные на снижение потребления калорий и увеличение расхода энергии, имеют ограниченную эффективность, поскольку сложные и стойкие гормональные, метаболические и нейрохимические механизмы адаптации защищают от потери веса и способствуют его повторному набору. За последние десятилетия разработано несколько эффективных подходов к лечению ожирения, продолжают появляться новые данные о механизме действия, преимуществах и долгосрочной эффективности бариатрической хирургии [2].

Бариатрическая и метаболическая хирургия – динамичная и постоянно развивающаяся область, зарекомендовавшая себя как высокоэффективная терапия ожирения и сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением [3]. Эффективность бариатрических операций показана как в краткосрочной (снижение массы тела), так и в долгосрочной перспективе.

Показаниями к бариатрическим операциям является индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м² или более 35 кг/м² при имеющихся сопутствующих заболеваниях, связанных с ожирением. В настоящее время появляется все больше данных об эффективности данного вида лечения у пациентов с СД2 при ИМТ от 30 до 35 кг/м² при неконтролируемой гипергликемии [3]. Насчитывается более 50 вариантов различных бариатрических процедур. Также растет частота их проведения: так, в 2019 г. в мире было проведено

INTRODUCTION

Obesity poses a serious public health problem, as it significantly increases the risk of a number of diseases, including type 2 diabetes mellitus (T2DM), fatty liver disease, hypertension, myocardial infarction, stroke, dementia, osteoarthritis, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), and certain types of cancer, thereby reducing both the quality of life and life expectancy. Over the past 50 years, the prevalence of obesity has increased significantly in all countries and has reached pandemic proportions. By 2030, it is expected that 1.02 mln adults will be obese. According to the results of the largest Russian study, NATION, the prevalence of obesity in our country has reached 30% – approximately 40 mln people [1].

To date, strategies for prevention and treatment of obesity at both individual and population levels have failed to achieve success in the long term. Lifestyle and behavioral interventions aimed at reducing caloric intake and increasing energy expenditure have limited effectiveness, as complex and persistent hormonal, metabolic, and neurochemical adaptation mechanisms protect against weight loss and promote weight regain. Several effective approaches to obesity treatment have been developed in recent decades, and new data on the mechanism of action, benefits, and long-term effectiveness of bariatric surgery continue to emerge [2].

Bariatric and metabolic surgery is a fast developing field that has proven to be a highly effective treatment for obesity and obesity-related comorbidities [3]. The effectiveness of bariatric surgeries has been demonstrated in both the short term (weight loss) and long term.

Indications for bariatric surgery include a body mass index (BMI) over 40 kg/m² or over 35 kg/m² in the presence of obesity-related comorbidities. There is growing evidence on the effectiveness of this treatment in patients with T2DM with a BMI of 30 to 35 kg/m² and uncontrolled hyperglycemia [3]. There are over 50 different bariatric procedures. Their frequency is also increasing: in 2019, 833 687 operations were performed worldwide [4]. The choice of modality of bariatric surgery depends on the patient's age, degree of obesity, treatment compliance, psychological type, and many other factors. The most commonly used modalities are sleeve gastrectomy (SGE), Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), and biliopancreatic diversion, but other bariatric surgery interventions also exist.

AIM OF THE RESEARCH

To analyze the characteristics of long-term effects in some types of bariatric surgical interventions.

833 687 операций [4]. Выбор варианта бариатрической операции зависит от возраста, степени ожирения, приверженности пациента лечению, его психотипа и многих других факторов. Наиболее часто используются методы рукавной гастрэктомии (РГЭ), шунтирование желудка по Ру (ШЖР) и билиопанкреатическое шунтирование, однако существуют и другие методы бариатрических операций.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать особенности отдаленных эффектов при некоторых вариантах бариатрических оперативных вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск публикаций на русском и английском языке за 2015–2026 годы в базах данных PubMed и eLIBRARY с использованием ключевых слов «бариатрическая хирургия», «эффективность», «осложнения», «желудочное шунтирование» и «рукавная резекция желудка».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Бариатрические операции при сахарном диабете. Одним из эффектов бариатрических операций является улучшение гликемического контроля при СД или даже ремиссия заболевания, которые отмечаются у 33–90 % пациентов после хирургического вмешательства, так как происходит повышение чувствительности к инсулину за счет снижения массы тела. Также установлено увеличение разнообразия микробиоты кишечника примерно через 3 мес как после ШЖР, так и РГЭ; отмечено повышение постпрандиальных уровней глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), что приводит к улучшению чувствительности бета-клеток к глюкозе и снижению постпрандиальной глюкозы в крови. Уровень других гормонов, таких как пептид YY и оксимодулин, также увеличивается после бариатрических операций [5]. При анализе 12 клинических рандомизированных исследований, целью которого была оценка влияния бариатрических операций на прогрессирование СД2 среди пациентов старших возрастных групп, установлено повышение шансов на эффективный краткосрочный и долгосрочный контроль гликемии, снижение риска макро- и микрососудистых осложнений, а также смертности после оперативного вмешательства. Наблюдение продолжалось от 5 до 8 лет после вмешательства [6]. В исследование A. Elbahrawy et al. вошли 115 пациентов пожилого возраста ($63,3 \pm 2,6$ года, средний ИМТ

MATERIALS AND METHODS

A search of Russian and English language publications for 2015–2026 was performed via the PubMed and eLibrary databases using the keywords “bariatric surgery”, “effectiveness”, “complications”, “gastric bypass”, and “sleeve gastrectomy”.

RESULTS

Bariatric surgery for diabetes. One of the effects of bariatric surgery is improved glycemic control in diabetes mellitus or even remission of the disease, which is observed in 33–90% of patients after surgery, as it enhances insulin sensitivity due to weight loss. An increase in the diversity of gut microbiota as well as in postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) levels was also found approximately 3 months after both RYGB and SGE, which leads to improved of beta-cell glucose sensitivity and a decrease in postprandial blood glucose values. The level of other hormones, such as peptide YY and oxy-modulin, also rises after bariatric surgery [5]. An analysis of 12 randomized clinical trials aimed at assessing the effect of bariatric surgery on the T2DM progression among older patients found an increased chance of effective short-term and long-term glycemic control, a reduced risk of macro- and microvascular complications, and mortality after surgery. The follow-up lasted from 5 to 8 years after the intervention [6]. A study by Elbahrawy et al. included 115 elderly patients ($63,3 \pm 2,6$ years, average BMI $51,7 \pm 8,1$ kg/m²) who underwent bariatric surgery (11 patients underwent 2 procedures), of which 74% of patients had SGE, 16 % – RYGB, 8% – biliopancreatic diversion with duodenal switch. 42 ± 19 months after the intervention, target blood pressure (BP) was achieved in 26% of patients, the glycemic profile in T2DM patients was improved in 44%, and remission of obstructive sleep apnea – in 38% [7].

However, the long-term clinical studies focusing on the analysis of micro- and macrovascular outcomes are needed, especially comparing the results of bariatric surgery with the outcomes in patients treated with sodium-glucose cotransporter-2 and GLP-1 inhibitors, which appear to have a greater impact on the cardiovascular system and mortality [8]. Two randomized trials did not reveal a significant difference between the SGE and RYGB effects on T2DM outcomes – weight loss and glycemic control in diabetes after 5 years [8].

Surgical intervention at earlier stages of T2DM has been shown to be associated with a higher likelihood of both short-term and long-term disease remission, taking into account characteristics such as gender, age, glycated hemoglobin, insulin, and

51,7 ± 8,1 кг/м²), которым выполнены бариатрические операции (11 пациентов прошли 2 процедуры), из них 74 % пациентов проведена РГЭ, 16 % – ШЖР, 8 % – билиопанкреатическая диверсия с переключением двенадцатиперстной кишки. Через 42 ± 19 мес после вмешательства отмечалось достижение целевого уровня артериального давления (АД) у 26 % пациентов, улучшение гликемического профиля при СД2 у 44 % и нормализация дыхательного паттерна у 38 % [7].

Вместе с тем необходимы долгосрочные клинические исследования с анализом микро- и макрососудистых исходов, особенно сравнение результатов бариатрической хирургии с исходами у пациентов, получавших лечение ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 и ГПП-1, которые, по-видимому, оказывают большее влияние на сердечно-сосудистую систему и смертность [8]. Два рандомизированных исследования не выявили существенной разницы между РГЭ и ШЖР во влиянии на исходы СД2 – снижение массы тела и гликемический контроль при СД через 5 лет [8].

Показано, что при хирургическом вмешательстве на более ранних стадиях СД2 с большей вероятностью можно ожидать как краткосрочной, так и долгосрочной ремиссии заболевания, с учетом таких характеристик, как пол, возраст, уровень гликированного гемоглобина, инсулина, С-пептида. Данные результаты могут свидетельствовать о необходимости проведения хирургического вмешательства в более ранние сроки, но вместе с тем требуются рандомизированные исследования для оценки долгосрочных преимуществ и безопасности раннего вмешательства [9].

В систематическом обзоре X. Wei et al. 2025 г., включавшем 39 исследований (3855 участников), выявлено, что уровни гликированного гемоглобина статистически значимо не снижались после оперативного лечения по сравнению с показателями до лечения. Однако при использовании trim-and-fill анализа показано существенное снижение показателя – на 3,99 % [10].

Бариатрические операции и дислипидемия. Более 64 % взрослых с тяжелым ожирением, которым показаны бариатрические вмешательства, страдают дислипидемией, в том числе с высоким уровнем липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и низким уровнем липопротеинов высокой плотности [11]. В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании, проводившемся с 2008 по 2010 г., наблюдали 240 пациентов с тяжелым ожире-

С-peptide levels. These results may support the need for earlier surgical intervention, but randomized trials are required to evaluate the long-term benefits and safety of early intervention [9].

A systematic review by Wei et al. (2025), which included 39 studies (3855 participants), found that glycated hemoglobin levels did not statistically significantly decrease after surgery compared to values at baseline. However, a trim-and-fill analysis showed a 3,99% significant reduction for this parameter [10].

Bariatric surgery and dyslipidemia. More than 64% of severely obese adults who are candidates for bariatric surgery have dyslipidemia, including high levels of low-density lipoproteins, triglycerides, and low levels of high-density lipoproteins [11]. In a multicenter, open-label, randomized study conducted from 2008 to 2010, 240 patients with severe obesity were followed-up. At baseline, 84 patients (35%) had dyslipidemia. After 10 years, dyslipidemia remission in the absence of treatment was observed in 19% of patients after SGE and 35% – after RYGB [11].

In a cohort study involving 6176 patients with dyslipidemia (3999 of whom underwent SGE and 2168 underwent RYGB), the rate of dyslipidemia remission 4 years after surgery was 38% in patients after RYGB and 28% – after SGE. However, relapse of dyslipidemia was observed in 21% of patients after RYGB and 28% of patients after SGE during the 4-year follow-up, indicating that bariatric and metabolic surgery alone does not guarantee normalization of the lipid profile in patients. Future studies should be aimed at establishing the mechanisms of dyslipidemia relapse after weight loss surgery [12].

Bariatric surgery and hypertension. Among obese patients seeking bariatric surgery, approximately 68% have hypertension [13]. A number of reviews have shown that bariatric surgery leads to blood pressure stability within 1 year after the intervention in 43–83% of patients [13]. In the randomized GATEWAY study (the effect of bariatric surgery on hypertension control and remission in obese patients), a decrease in the number of antihypertensive drugs (0,8 per person after 5 years of follow-up) and the absence of resistant forms of hypertension were noted 1, 3, and 5 years after surgery, compared with the group of patients receiving only pharmacological therapy. However, the study had limitations: it was a single-center, only RYGB was performed among bariatric surgeries, and the long-term results of the surgery remained unknown [13].

Bariatric surgery for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Several studies have evaluated the impact of bariatric surgery on OSAS,

нием. Исходно у 84 пациентов (35 %) выявлялась дислипидемия. Через 10 лет нормализация показателей липидного обмена при отсутствии лечения наблюдалась у 19 % после РГЭ и 35 % после ШЖР [11].

В когортном исследовании с участием 6176 пациентов с дислипидемией (из них 3999 проведена РГЭ и 2168 – ШЖР) частота нормализации показателей липидного профиля через 4 года после операции составила 38 % после ШЖР и 28 % после РГЭ. Тем не менее у 21 % пациентов после ШЖР и у 28 % пациентов после РГЭ в течение 4-летнего периода наблюдения отмечался рецидив дислипидемии, что указывает на то, что бариатрическая и метаболическая хирургия сама по себе не гарантирует нормализацию липидного спектра у пациента. Последующие исследования должны быть направлены на установление механизмов рецидива дислипидемии после операции по снижению веса [12].

Бариатрические операции и АГ. Среди пациентов с ожирением, обращающихся к бариатрическим хирургам, около 68 % имеют АГ [13]. В ряде обзоров показано, что бариатрическая хирургия ведет к нормализации АД в течение 1 года после вмешательства у 43–83 % пациентов [13]. В рандомизированном исследовании GATEWAY (влияние бариатрического хирургического вмешательства у пациентов с ожирением на течение АГ) через 1, 3 года и 5 лет после операции отмечено снижение приема антигипертензивных препаратов (0,8 на 1 человека через 5 лет наблюдения) и отсутствие резистентных форм АГ по сравнению с группой пациентов, получавших только медикаментозную терапию. Вместе с тем в исследовании были ограничения: оно было одноцентровое, из бариатрических операций проводилась только ШЖР, также неизвестны отдаленные результаты операции [13].

Бариатрические операции при СОАС. В нескольких исследованиях оценивалось влияние бариатрической хирургии на СОАС, но результаты оказались противоречивыми. Мета-анализ А.М. Wong et al. 2018 г. (15 исследований) выявил снижение после операций ШЖР и РГЭ индекса апноэ-гипопноэ с 39,3 события в час до операции до 12,5 события в час в послеоперационном периоде; более выраженные изменения наблюдались у пациентов с тяжелым течением СОАС [14].

В метаанализе К. Al Oweidat et al. (32 исследования, 2310 пациентов) установлено, что бариатрические вмешательства ассоциированы со зна-

but the results have been inconsistent. A 2018 meta-analysis by Wong et al. (15 studies) found a reduction in the apnea-hypopnea index after RYGB and SGE from 39,3 events/h preoperatively to 12,5 event/h postoperatively; more pronounced changes were observed in patients with severe OSAS [14].

In a meta-analysis by Al Oweidat et al. (32 studies, 2310 patients), bariatric interventions appeared to be associated with a significant reduction in BMI (weighted mean difference (WMD) = -11,9; 95% confidence interval (CI): -13,4; -10,4), apnea-hypopnea index (WMD = -19,3; 95% CI: -23,9, -14,6), and respiratory disturbance index (WMD = -33,9; 95% CI: -42,1, -25,7). The rate of OSAS remission after surgery was 65% (95% CI: 0,54, 0,76) [15]. However, long-term monitoring of patients with OSAS after bariatric surgery is required to assess the need for specific treatment of residual clinically significant manifestations of the condition.

Bariatric surgery for joint diseases. Analysis of a number of observational studies has shown that many patients with severe obesity report a reduction in knee pain and improved joint function in the first 6–12 months after bariatric surgery [16]. The incidence of osteoarthritis and arthroplasty of hip and knee joints were studied in a prospective, non-randomized study conducted in Sweden using data from the National Swedish Patient Registry. The follow-up time was approximately 20 years. Bariatric surgery did not reduce the risk of developing knee and hip osteoarthritis in obese patients, but were associated with an increased frequency of knee arthroplasty compared with the control group [17].

Bariatric surgery for urinary incontinence. Obesity is one of the factors for urinary incontinence in women. An observational study of 108 women showed a significant reduction in urinary incontinence symptoms 3, 6, and 12 months after bariatric surgery, which correlated with a decrease in BMI [18]. Waeckel et al. observed 83 women who suffered from stress urinary incontinence or overactive bladder disorders before bariatric surgery. The reduction in stress bladder symptoms persisted for 6 years: the Urinary Symptom Profile questionnaire score decreased from 3 [1; 7] before surgery to 0 [0; 1] ($p = 0,0010$) 1 year after surgery and remained at the level of 0 [0; 0] ($p = 0,0253$) 6 years after surgery. A decrease in the severity of overactive bladder symptoms was statistically significant: 3 [1; 7] before surgery versus 2 [0; 5] 6 years after surgery ($p = 0,0150$). However, this improvement was significantly less expressed after 6 years than after 1 year: 0 [0; 1] ($p = 0,002$) [19].

чительным снижением ИМТ (взвешенная разность средних (ВРС) = $-11,9$, 95% доверительный интервал (ДИ): $-13,4$, $-10,4$), индекса апноэ-гипопноэ (ВРС = $-19,3$, 95% ДИ: $-23,9$, $-14,6$) и индекса нарушения дыхания (ВРС = $-33,9$, 95% ДИ: $-42,1$, $-25,7$). Частота нормализации дыхательного паттерна после операции составила 65 % (95% ДИ: 0,54, 0,76) [15]. Вместе с тем требуется долгосрочный мониторинг пациентов с СОАС после бариатрических операций для оценки необходимости специфического лечения остаточных клинически значимых проявлений состояния.

Бариатрические операции при заболеваниях суставов. При анализе ряда наблюдательных исследований установлено, что многие пациенты с тяжелым ожирением отмечают уменьшение болей в коленях и улучшение функционального состояния суставов в первые 6–12 мес после бариатрической операции [16]. Заболеваемость остеоартритом и проведение артропластики изучали в проспективном нерандомизированном исследовании в Швеции по данным Национального реестра пациентов, длительность наблюдения составила около 20 лет. Бариатрические вмешательства не снижали риск развития остеоартрита коленного и тазобедренного суставов у пациентов с ожирением, но ассоциировались с увеличением частоты артропластики коленного сустава по сравнению с контрольной группой [17].

Бариатрические операции при недержании мочи. Ожирение является одним из факторов недержания мочи у женщин. В наблюдательном исследовании с участием 108 женщин показано значительное уменьшение симптомов недержания мочи через 3, 6 и 12 мес после бариатрической операции, что коррелировало со снижением ИМТ [18]. T. Waeckel et al. наблюдали 83 женщин, страдавших стрессовым недержанием мочи или гиперреактивным мочевым пузырем до бариатрических операций. Уменьшение симптомов стрессового мочевого пузыря сохранялось в течение 6 лет: балл по опроснику Профиль симптомов мочевыводящих путей (Urinary Symptom Profile) снизился с 3 [1; 7] перед операцией до 0 [0; 1] ($p = 0,0010$) через 1 год после операции и остался на уровне 0 [0; 0] ($p = 0,0253$) через 6 лет. Снижение выраженности симптомов гиперреактивного мочевого пузыря оставалось статистически значимым: 3 [1; 7] балла перед операцией против 2 [0; 5] баллов через 6 лет ($p = 0,0150$). Однако это улучшение было значительно менее выражен-

In another study of 43 women after bariatric surgery, a 72,7% reduction in stress urinary incontinence was observed ($p = 0,021$). Predictive factors for preoperative diagnosis of stress urinary incontinence were age ($p = 0,024$) and waist circumference ($p = 0,048$). Urinary symptoms, especially nocturia ($p = 0,001$) and stress urinary incontinence ($p = 0,026$), improved after weight loss. Menopause was the most significant predictive factor for persistence of stress urinary incontinence 6 months after bariatric surgery ($p = 0,046$) [20].

A meta-analysis by Lee et al. (33 cohort studies, 2910 patients, median follow-up 12 months) showed that bariatric interventions led to improvement or resolution of any urinary incontinence in 56% (95% CI: 48–63%), stress urinary incontinence in 47% (95% CI: 34–60), and urgency urinary incontinence in 53% (95% CI: 32–73) of patients. In addition, bariatric surgery significantly reduced symptom severity ($p < 0,001$) according to the Urogenital Distress Inventory (by 13,4 points (95% CI: 7,2–19,6), according to the International Consultation on Incontinence Questionnaire by 4,0 points (95% CI: 2,3–5,7), and according to the Incontinence Impact Questionnaire (IIQ) by 5,3 points (95% CI: 3,9–6,6). However, worsening or recurrence of urinary incontinence was observed in 3% of patients. Further long-term comparative studies are needed to confirm the effectiveness of bariatric surgery in the treatment of urinary incontinence [21].

The impact of bariatric surgery on reproductive function. A systematic review and meta-analysis that included 8 studies on reproductive-age women with postoperative follow-up from 7 months to 9 years showed that, despite heterogeneity in changes, irregular menstrual cycles became significantly less frequent in patients who underwent bariatric surgery ($p = 0,01$, odds ratio (OR) = 0,22; 95% CI: 0,06–0,74). Furthermore, the results of the study demonstrated that bariatric surgery reduced the level of infertility significantly ($p = 0,00001$; OR = 0,55; 95% CI: 0,45–0,68), the rate of miscarriages ($p = 0,01$; OR = 0,51; 95% CI: 0,30–0,86), and the number of congenital malfunctions, but the effect was not statistically significant ($p = 0,16$; OR = 0,39; 95% CI: 0,10–1,45). Most likely, weight loss improves ovulatory dysfunction and reduces irregular menstruation, while boosting spontaneous conception [22].

The impact of bariatric surgery on the development of cancer. To assess the impact of bariatric surgery on cancer incidence, Wiggins et al. performed a meta-analysis of eight population-based studies, which included 635 642 people (114 020

ным через 6 лет, чем через 1 год: 0 [0; 1] ($p = 0,002$) [19].

Еще в одном исследовании 43 женщин после бариатрических операций наблюдалось снижение стрессового недержания мочи на 72,7 % ($p = 0,021$). Прогностическими факторами дооперационной диагностики стрессового недержания мочи были возраст ($p = 0,024$) и окружность талии ($p = 0,048$). Симптомы нарушенного мочеиспускания, особенно никтурия ($p = 0,001$) и стрессовое недержание мочи ($p = 0,026$), уменьшились после снижения массы тела. Менопауза была наиболее значимым прогностическим фактором сохранения стрессового недержания мочи в течение шести месяцев после бариатрической операции ($p = 0,046$) [20].

Метаанализ Y. Lee et al. (33 когортных исследования, 2910 пациентов, средний период наблюдения 12 мес) показал, что бариатрические вмешательства приводили к улучшению или разрешению любого недержания мочи у 56 % (95% ДИ: 48–63 %), стрессового недержания мочи у 47 % (95% ДИ: 34–60) и императивного недержания мочи у 53 % (95% ДИ: 32–73) больных. Кроме того, бариатрические операции значительно снижали выраженность симптомов ($p < 0,001$) по Опроснику расстройств мочеиспускания (Urogenital Distress Inventory) – на 13,4 балла (95% ДИ: 7,2–19,6), по Международной анкете по недержанию мочи (International Consultation on Incontinence Questionnaire) – на 4,0 балла (95% ДИ: 2,3–5,7) и по Опроснику влияния недержания мочи (Incontinence Impact Questionnaire) – на 5,3 балла (95% ДИ: 3,9–6,6). Вместе с тем ухудшение или рецидив недержания мочи наблюдалось у 3 % пациентов. Для подтверждения эффективности бариатрической хирургии в лечении недержания мочи требуются дальнейшие долгосрочные сравнительные исследования [21].

Влияние бариатрических операций на репродуктивную функцию. Систематический обзор и метаанализ, в которые были включены восемь исследований женщин репродуктивного возраста, с периодом наблюдения после бариатрических вмешательств от 7 мес до 9 лет, показали, что, несмотря на гетерогенность изменений, нерегулярные менструальные циклы значительно сократились у пациенток, перенесших бариатрическую операцию ($p = 0,01$, отношение шансов (ОШ) = 0,22; 95% ДИ: 0,06–0,74). Кроме того, результаты исследований показали, что применение данного метода лечения привело к значительному снижению уровня бесплодия ($p = 0,00001$; ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,45–0,68),

patients underwent bariatric surgery (RYGB – 69 740, SGE – 7,519, gastric band – 13 609, gastropasty – 8,632, alternative procedure or undetermined – 14,520). There were 521 622 control patients. Bariatric surgery was found to be associated with a significant reduction in both overall cancer incidence (OR = 0,72; 95% CI: 0,59–0,87; $p = 0,0007$) and obesity-related morbidity (OR = 0,55; 95% CI: 0,31–0,96; $p = 0,04$), and also contributed to a reduction in the risk of breast cancer (OR = 0,50; 95% CI: 0,25–0,99; $p = 0,045$). However, further studies are required to determine the underlying mechanism responsible for the anticancer effect of bariatric surgery [23].

The SPLENDID study [24] included 30 318 patients (mean age 46 years, mean BMI 45, 77% women, 73% Caucasian, mean follow-up 6,1 years). The mean difference in body weight between groups at 10 years was 24,8 kg (95% CI: 24,6–25,1) or 19,2% (95% CI: 19,1–19,4), greater weight loss in the bariatric surgery group. During follow-up, obesity-related cancer was diagnosed in 96 patients in the bariatric surgery group and 780 patients in the non-surgical control group (incidence rate of 3,0 events vs. 4,6 events per 1000 person-years, respectively). The cumulative incidence of the primary endpoint at 10 years was 2,9% (95% CI: 2,2–3,6) in the bariatric surgery group and 4,9% (95% CI: 4,5–5,3) in the non-surgical control group (absolute risk difference, 2,0% (95% CI: 1,2–2,7%); adjusted risk ratio, 0,68 (95% CI: 0,53–0,87); $p = 0,002$).

Cancer-related mortality occurred in 21 patients in the bariatric surgery group and 205 patients in the control group (incidence rate of 0,6 events versus 1,2 events per 1000 person-years, respectively). The cumulative incidence of cancer-related mortality at 10 years was 0,8% (95% CI: 0,4–1,2) in the bariatric surgery group and 1,4% (95% CI: 1,1–1,6) in the non-surgical control group (absolute risk difference, 0,6% (95% CI: 0,1–1,0), adjusted hazard ratio 0,52 (95% CI: 0,31–0,88; $p = 0,01$). Lower cancer-related incidence and mortality were observed among obese adults who underwent bariatric surgery [24].

Complications of bariatric surgery. Despite the ongoing evolution in bariatric surgery techniques and a low mortality rates, patients may still experience both early and late (up to 3 months after the procedure) complications. Furthermore, the development of the most serious potential medical, surgical, and psychological complications may call into question the overall benefits of such surgeries. Complications of bariatric surgery include reoperations, frequent hospitalizations, severe nutritional defi-

частоты случаев невынашивания беременности ($p = 0,01$; ОШ = 0,51; 95% ДИ: 0,30–0,86), а также количества врожденных аномалий, однако выявленный эффект не был статистически значимым ($p = 0,16$; ОШ = 0,39; 95% ДИ: 0,10–1,45). Скорее всего, снижение массы тела улучшает овуляторную дисфункцию и уменьшает нерегулярные менструации, одновременно стимулируя спонтанное зачатие [22].

Влияние бариатрических операций на развитие онкологических заболеваний.

Чтобы оценить влияние бариатрической хирургии на заболеваемость раком, Т. Wiggins et al. провели метаанализ восьми популяционных исследований, в которые было включено 635 642 чел. (114 020 пациентам проведена бариатрическая операция (ШЖР – 69 740, РГЭ – 7519, бандажирование желудка – 13 609, гастропластика – 8632, альтернативная или неустановленная процедура – 14520), в контрольной группе было 521 622 пациента. Установлено, что бариатрические хирургические вмешательства ассоциированы со значительным снижением как онкологической заболеваемости в целом (ОШ = 0,72; 95% ДИ: 0,59–0,87; $p = 0,0007$), так и заболеваемости, связанной с ожирением (ОШ = 0,55; 95% ДИ: 0,31–0,96; $p = 0,04$), а также способствуют снижению риска развития рака молочной железы (ОШ = 0,50; 95% ДИ: 0,25–0,99; $p = 0,045$). Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить основной механизм, ответственный за противораковый эффект бариатрической хирургии [23].

В исследование SPLENDID [24] вошли 30 318 пациентов (средний возраст 46 лет, средний ИМТ 45, 77 % женщины, 73 % европеоиды, средний срок наблюдения 6,1 года). Средняя разница в массе тела между группами через 10 лет составила 24,8 кг (95% ДИ: 24,6–25,1), или 19,2 % (95% ДИ: 19,1–19,4), с большей потерей массы тела в группе бариатрической хирургии. За время наблюдения у 96 пациентов в группе бариатрической хирургии и у 780 пациентов в нехирургической контрольной группе выявлен рак, связанный с ожирением (частота заболеваемости – 3,0 случая против 4,6 случая соответственно на 1000 человеко-лет). Кумулятивная частота первичной конечной точки за 10 лет составила 2,9 % (95% ДИ: 2,2–3,6) в группе бариатрических вмешательств и 4,9 % (95% ДИ: 4,5–5,3) в нехирургической контрольной группе (абсолютная разница рисков – 2,0 % (95% ДИ: 1,2–2,7%; скорректированное отношение рисков – 0,68 (95% ДИ: 0,53–0,87); $p = 0,002$).

ciencies, and mental and psychological disorders. Late complications after SGE include pyloric stenosis and gastroesophageal reflux disease (GERD). Patients who have undergone RYGB may develop chronic marginal ulcers, strictures or dilation of the gastrojejunal anastomosis, and gastric fistulas. Biliary tract pathologies (choledocholithiasis), chronic abdominal pain, and weight regain are also possible [25].

GERD. Two major randomized controlled trials assessed the rates of remission and new onset of GERD after SGE and RYGB. The SM-BOSS study found a 5-year remission of GERD in 25% of patients after SGE compared to 60,44% of patients who underwent RYGB [26]. Meanwhile, *de novo* GERD occurred in 31,6% of patients after SGE compared to 10,7% of patients after RYGB. The study also showed that 9% of patients who underwent SGE were required to undergo RYGB due to the development of GERD.

In the SLEEVEPASS study, a conversion from SGE to RYGB was observed in 6% of patients due to the development of GERD [11]. The French Society for the Surgery of Obesity and Metabolic Diseases (Société Française et Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques) recommends esophagogastroduodenoscopy 6 months before surgical procedures to determine the type of a surgical modality, as well as close monitoring for the development of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma and conservative therapy in occurring GERD [27].

Dumping syndrome and postprandial hyper- and hypoglycemia. Following procedures involving partial gastrectomy or gastric bypass, carbohydrates enter the small intestine too quickly, which can lead to dumping syndrome, that is manifested by abdominal symptoms such as nausea, diarrhea, feeling of abdominal fullness, and abdominal pain, as well as vasomotor symptoms including palpitations, sweating, weakness, flushing, and dizziness. A distinction is made between early dumping syndrome, which develops within 1 hour after a meal and is usually caused by the rapid entry of food into the small intestine, and late dumping syndrome, which is characterized by symptoms of hypoglycemia (weakness, loss of consciousness, fainting, hunger, sweating, tremors, and irritability), occurring 1–3 hours after a meal. A number of studies have shown that late dumping syndrome, detected by continuous glucose monitoring, develops in 50% of patients after RYGB or SGE [28]. Some authors distinguish between the concepts of postprandial hypoglycemia (develops several months after bariatric surgery) and late

Смертность от рака наблюдалась у 21 пациента в группе бариатрического лечения и у 205 пациентов в контрольной группе (частота заболеваемости 0,6 события против 1,2 события соответственно на 1000 человеко-лет). Совокупная частота смертности от рака за 10 лет составила 0,8 % (95% ДИ: 0,4–1,2) в группе хирургического лечения и 1,4 % (95% ДИ: 1,1–1,6) в нехирургической контрольной группе (абсолютная разница рисков – 0,6 % (95% ДИ: 0,1–1,0), скорректированное отношение рисков – 0,52 (95% ДИ: 0,31–0,88; $p = 0,01$). Среди взрослых пациентов с ожирением, перенесших бариатрические хирургические вмешательства, наблюдалась более низкая заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний [24].

Осложнения бариатрических операций. Несмотря на продолжающееся развитие техники проведения бариатрических операций и низкую частоту смертности, у пациентов по-прежнему могут возникать как ранние, так поздние (через 3 мес после вмешательства) осложнения. Кроме того, развитие наиболее серьезных потенциальных медицинских, хирургических и психологических осложнений могут поставить вопрос о положительном эффекте таких операций вообще. К осложнениям бариатрической хирургии относят повторные операции, частые госпитализации, тяжелую нутритивную недостаточность, психические и психологические расстройства. В число поздних осложнений после РГЭ входят пилоростеноз и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). У пациентов, перенесших ШЖР, могут возникать хронические маргинальные язвы, стриктуры или расширение гастроэюнального анастомоза и желудочные фистулы. Также возможны развитие патологии желчевыводящих путей (холедохолитиаз), хронической абдоминальной боли, повторный набора массы тела [25].

ГЭРБ. В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях оценивалась частота ремиссии и нового возникновения ГЭРБ после РГЭ и ШЖР. В исследовании SM-BOSS выявлена 5-летняя ремиссия ранее имевшейся ГЭРБ у 25 % пациентов после РГЭ в сравнении с 60,44 % пациентов, перенесших ШЖР [26]. В то же время вновь развившаяся ГЭРБ выявлена у 31,6 % пациентов после РГЭ в сравнении с 10,7 % пациентов после ШЖР. Также в исследовании показано, что 9 % пациентов, перенесших РГЭ, вынуждены пройти ШЖР по причине развития ГЭРБ.

В исследовании SLEEVEPASS отмечался переход с РГЭ на ШЖР у 6 % пациентов вследствие

dumping syndrome (occurs several weeks after surgery) [29]. The incidence of dumping syndrome largely depends on the type of surgery: early dumping syndrome occurs more often after SGE (in 41% of cases compared to 26% in RYGB), and with a combination of RYGB and SGE, 31% of patients report the development of dumping syndrome symptoms [30]. Late dumping syndrome occurs significantly less frequently (in 11% of patients after RYGB and in 6,7% after SGE). Patients who had undergone RYGB after gastric banding are significantly more likely to develop late dumping syndrome compared to primary RYGB, probably due to frequent damage to parasympathetic nerve fibers during the second intervention [31].

In the treatment of the described syndromes, dietary interventions, acarbose, somatostatin analogues, or, in refractory cases, reoperations are used [32]. In addition, new management strategies for this group of patients are being developed, including GLP-1 agonists or sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors [32]. Endoscopic transoral outlet reduction is successfully used to treat dumping syndrome in patients with weight regain due to dilation of the gastrojejunal anastomosis. This method is also used for gastroesophageal reflux following bariatric surgery [33].

Nutritional deficiency. Micronutrient deficiencies after surgery are largely due to pre-existing deficiencies and the type of surgery. Due to their restrictive nature, laparoscopic adjustable gastric banding and SGE can affect the absorption of iron, selenium, and vitamin B12, whereas RYGB and jejunoileal bypass have more significant effect on the absorption of vitamins, minerals, and micronutrients. Such deficiencies can manifest clinically as anemia, ataxia, hair loss, and Wernicke's encephalopathy [34]. After gastric bypass, most of the stomach and minor portion of the small intestine are not connected to food passage, which affects the absorption of iron, calcium, folate, vitamins A, B1, B12, and D [35]. Although many patients receive nutritional supplements after surgery, nutritional disorders are 5 times more common among them than in non-operated patients [36, 37]. A study by Johansson et al. showed that the risk of developing manifest anemia due to iron or vitamin B12 deficiency after bariatric surgery increases almost 3-fold compared to non-operated patients. The incidence of anemia 20 years after gastric bypass was 64 cases per 1000 person-years, after vertical-banded gastroplasty – 23 cases, and after gastric banding – 26 cases per 1000 person-years, compared to the control group (13 cases per 1000 person-years) [38].

развития ГЭРБ [11]. Французское общество по хирургии ожирения и метаболических заболеваний (Société Française and Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques) рекомендует эзофагогастродуоденоскопию за 6 мес до проведения хирургических процедур для выбора вида оперативного вмешательства, а также тщательное наблюдение на предмет развития пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода и проведение консервативной терапии в случае возникновения ГЭРБ [27].

Демпинг-синдром и постпрандиальные гипер- и гипогликемия. После процедур, включающих частичную резекцию желудка или шунтирование, углеводы слишком быстро поступают в тонкий кишечник, что может вызвать развитие демпинг-синдрома, который проявляется абдоминальными симптомами, такими как тошнота, диарея, чувство переполнения желудка, боль в животе, а также вазомоторными симптомами, включающими учащенное сердцебиение, потливость, слабость, приливы и головокружение. Выделяют ранний демпинг-синдром, который развивается в течение 1 часа после приема пищи и обычно обусловлен быстрым поступлением пищи в тонкий кишечник, и поздний демпинг-синдром, проявляющийся симптомами гипогликемии (слабость, потеря сознания, обмороки, чувство голода, потливость, тремор и раздражительность), возникающими через 1–3 ч после приема пищи. Ряд исследований показал, что поздний демпинг-синдром, выявляемый при непрерывном мониторинговании глюкозы, развивается у 50 % пациентов после ШЖР или РГЭ [28]. Некоторые авторы разделяют понятия постпрандиальной гипогликемии (развивается через несколько месяцев после бариатрических операций) и позднего демпинг-синдрома (возникает через несколько недель после оперативного лечения) [29]. Частота развития демпинг-синдрома во многом зависит от вида оперативного вмешательства: после РГЭ чаще возникает ранний демпинг-синдром (в 41 % случаев в сравнении с ШЖР – в 26 %), а при комбинации ШЖР и РГЭ 31 % пациентов отмечают развитие симптомов демпинг-синдрома [30]. Поздний демпинг-синдром возникает значительно реже (у 11 % пациентов после ШЖР и у 6,7 % – после РГЭ). У пациентов при проведении ШЖР после предшествующего бандажирования желудка значительно чаще развивается поздний демпинг-синдром в сравнении с первичным ШЖР, вероятно в связи с частым повреждением парасимпатических нервных волокон во время второго вмешательства [31].

Rapid weight loss and impaired calcium and vitamin D absorption can lead to decreased bone mineral density and the development of osteoporosis, which increases the risk of bone fractures [39]. Among 104 patients examined 5 years after RYGB, the incidence of 25(OH)D deficiency was 25%, with factors contributing to this deficiency including the discontinuation of the health care, higher BMI, vitamin D deficiency, and lower individual UVB radiation levels [40].

Another study found that the incidence of fractures was the highest after gastric bypass (22,9 cases per 1000 person-years) and also significantly higher than in the control non-surgery group (9,3 cases per 1000 person-years) after SGE (10,4 cases per 1000 person-years) and gastric banding (10,7 cases per 1000 person-years) [41]. The use of a structured lifestyle modification program (low- and very low-calorie Mediterranean diet in combination with aerobic and resistance training) in the early stages of preparation for RYGB was shown to promote weight loss and a positive effect on micronutrients such as vitamin D, phosphorus, and folate [42]. Lourensz et al. showed that after biliopancreatic diversion with/without duodenal switch, during long-term follow-up, nutritional deficiency developed in 80,4% of patients; the most common was vitamin D deficiency (59,8%), followed by zinc (51,9%) and ferritin (43,1%) deficiency; iron deficiency was observed in 35% of patients; severe nutritional deficiency requiring hospitalization and parenteral nutrition was detected in 9,8% of patients [43]. A multicenter retrospective study by Schiavo et al. demonstrated that the use of bariatric-specific multivitamins, namely vitamin B12 at a dosage of 500 µg/day, folic acid – 15 mg/day, iron – 105 mg/day, zinc – 30 mg/day and vitamin D – 10 000 IU/day, before surgery is effective for the prevention of nutritional deficiency after the operation [44].

Gallstone disease. A Swedish study of obese individuals revealed an increased risk of developing gallstone disease (GSD) during the 20-year follow-up of patients after bariatric surgery – gastric bypass, gastric banding, and vertical-banded gastropasty [45]. In addition, the incidence of symptomatic GSD one year after surgery was found to be the highest after RYGB (14,5% of patients) compared to SGE (4,4% of patients), laparoscopic gastric banding (4,1% of patients), and mini-gastric bypass (7,5% of patients) [46].

Currently, the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) and the choice of its dosage in patients who have undergone bariatric surgery are widely discussed. A meta-analysis of 10 placebo-controlled

В лечении описанных синдромов применяются диетические мероприятия, акарбоза, аналоги соматостатина или, в рефрактерных случаях, повторное хирургическое вмешательство [32]. Помимо этого, разрабатываются новые стратегии ведения пациентов, с включением агонистов ГПП-1 или ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [32]. Для лечения демпинг-синдрома у пациентов с повторным набором массы тела вследствие расширения гастроюнонального анастомоза успешно применяется трансоральная фундопликация (TORe). Также этот метод применяется при гастроэзофагеальном рефлюксе, возникшем после проведенных бариатрических операций [33].

Нутритивная недостаточность. Дефицит микроэлементов после оперативного лечения во многом объясняется уже имеющимся дефицитом до операции и видом операции. За счет своего рестриктивного характера лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка и РГЭ могут влиять на всасывание железа, селена, витамина В12, тогда как ШЖР и еюноилеальное шунтирование оказывают более значимое влияние на всасывание витаминов, минералов и микроэлементов. Такой дефицит может проявляться клинически в виде анемии, атаксии, выпадения волос, энцефалопатии Вернике [34]. После проведения шунтирования желудка большая часть желудка и небольшая часть тонкого кишечника не связаны с пассажем пищи, что влияет на всасывание железа, кальция, фолатов, витаминов А, В1, В12, D [35]. Хотя многие пациенты получают пищевые добавки после перенесенной операции, нутритивные расстройства среди них встречаются в 5 раз чаще, чем у неоперированных пациентов [36, 37]. Исследование, проведенное К. Johansson et al., показало, что риск развития манифестной анемии вследствие дефицита железа или витамина В12 после бариатрических операций возрастает почти в 3 раза по сравнению с неоперированными пациентами. Частота анемии через 20 лет после шунтирования желудка составила 64 случая на 1000 человеко-лет, после вертикальной бандажированной гастропластики – 23 случая и после бандажирования желудка – 26 случаев на 1000 человеко-лет в сравнении с контрольной группой (13 случаев на 1000 человеко-лет) [38].

Быстрое снижение массы тела и нарушение всасывания кальция и витамина D может привести к снижению минеральной плотности

studies including 2583 patients showed that UDCA at a dosage of more than 600 mg/day significantly reduced the risk of developing asymptomatic and symptomatic GSD after bariatric surgery [47]. However, not all studies have proven the effectiveness of UDCA in the prevention of GSD. Thus, according to the results of the UPGRADE trial, the use of UDCA at a dose of 900 mg for six months in 492 patients compared to placebo (493 people) did not show a significant reduction in the incidence of symptomatic GSD in patients after bariatric surgery, but decreased the incidence of GSD in patients without gallstones after RYGB [48]. In addition, probiotics have been used to prevent the development of GSD in patients after bariatric surgery, and in a number of studies, after 6 months of use, they have shown to be no worse than UDCA [49]. However, the need for prophylactic cholecystectomy in patients who have undergone bariatric surgery is questionable [50].

Mental illnesses and addictions. Significant complications following bariatric surgery include psychological problems, psychiatric disorders, and substance addictions. Between 20% and 50% of patients already have psychiatric/addictive disorders before bariatric surgery, and approximately 30–75% of patients have had such disorders during their lifetime [51]. A meta-analysis by Brunault et al. showed that obese patients experience depressive and anxiety disorders, eating disorders, and cognitive impairment. Furthermore, the incidence of alcohol use is significantly higher in patients who have undergone RYGB compared to the control group [52].

A review of the literature revealed that abdominal pain is the most common complication of bariatric surgery, occurring in 3–61% of patients. This pain can be explained by behavioral, anatomical, and/or functional disorders. Therefore, according to international researchers, approximately 4–14% of patients continuously use opioids for 1–7 years after surgery. The continuous use of opioids is associated with severe pain and is more common among individuals with low socioeconomic status. Impaired absorption and drug distribution after bariatric surgery can influence the effects of opioids and increase the risk of adverse events and addiction development [53].

The suicide-related mortality rate among surgical patients is 3 times higher than in obese non-surgical patients [54]. A retrospective cohort study of 1713 veterans who underwent bariatric surgery found that patients with a history of depression received more antidepressant medication over 5 years compared to matched non-surgical controls. Among individuals without a history of depression at base-

кости и развитию остеопороза, что повышает риск переломов костей [39]. Среди 104 обследованных пациентов через 5 лет после проведенного ШЖР частота дефицита 25(ОН)D составила 25 %, при этом факторы, обуславливающие этот дефицит, включали прекращение наблюдения у врача, более высокий ИМТ, недостаток витамина Д и ультрафиолетового облучения [40].

В другом исследовании обнаружено, что частота развития переломов наиболее высока после шунтирования желудка (22,9 случаев на 1000 человеко-лет) и также достоверно выше по сравнению с контрольной группой без оперативного лечения (9,3 случая на 1000 человеко-лет) после РГЭ (10,4 случая на 1000 человеко-лет) и бандажирования желудка (10,7 случая на 1000 человеко-лет) [41]. Показано, что использование на ранних стадиях подготовки к ШЖР структурированной программы модификации образа жизни (низко- и очень низкокалорийная средиземноморская диета в сочетании с аэробными и силовыми физическими упражнениями) способствует снижению массы тела и нормализации профиля микроэлементов, таких как витамин D, фосфор и фолиевая кислота [42]. К. Lourensz et al. показали, что после билиопанкреатического шунтирования с выключением / без выключения двенадцатиперстной кишки при длительном наблюдении нутритивная недостаточность развивалась у 80,4 % пациентов; наиболее частым был дефицит витамина D (59,8 %), затем дефицит цинка (51,9 %) и ферритина (43,1 %); дефицит железа отмечался у 35% пациентов; тяжелая нутритивная недостаточность, требующая госпитализации и парентерального питания, выявлялась у 9,8 % пациентов [43]. Многоцентровое ретроспективное исследование L. Schiavo et al. показало, что применение специфичных для бариатрических операций добавок, а именно витамина В12 в дозировке 500 мкг/сутки, фолиевой кислоты – 15 мг/сутки, железа – 105 мг/сутки, цинка – 30 мг/сутки и витамина D – 10 000 МЕ/сутки, до оперативного лечения является эффективной мерой профилактики нутритивной недостаточности после оперативных вмешательств [44].

Желчнокаменная болезнь. Шведское исследование лиц с ожирением выявило увеличение риска развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) в течение 20 лет наблюдения после перенесенных бариатрических операций – шунтирования и бандажирования желудка, вертикаль-

line, bariatric surgery was associated with a higher rate of antidepressant use (post-RYGB OR = 1,34; 95% CI: 1,17–1,53) [55].

An analysis of the registry of 17 026 patients who underwent bariatric surgery in the state of Utah, compared with 34 052 non-surgery patients, showed that the incidence of postoperative dementia was significantly higher than in the non-surgical group. However, long-term data are needed to confirm this association [56].

Social support, which can take various forms, plays an important role in improving quality of life and preventing mental disorders [57]. It has been shown that the presence of social support in patients after bariatric surgery is associated with a lower incidence of depression and weight regain [58]. Such support can be provided through both social media groups [59] and online forums [60].

CONCLUSION

The effectiveness and safety of bariatric surgeries depend on many factors and require a comprehensive preoperative assessment of the patient's health, careful preparation for the procedure, reasonable choice of the operative technique, as well as detailed diagnosis and determination of management in complications that may occur. The most favorable outcome for the patient is achieved through active collaboration between physicians of various specialties, including general practitioners, endocrinologists, and surgeons.

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

ной бандажированной гастропластики [45]. Кроме того, обнаружено, что частота развития ЖКБ, сопровождающейся клиническими симптомами, через год после операции наиболее высока после ШЖР (14,5 % пациентов) в сравнении с РГЭ (4,4 % пациентов), лапароскопическим бандажированием желудка (4,1% пациентов) и мини-шунтированием желудка (7,5 % пациентов) [46].

В настоящее время широко обсуждается применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и выбор ее дозировки у пациентов, перенесших бариатрические операции. В метаанализе 10 плацебо-контролируемых исследований, включавших 2583 пациентов, было показано, что УДХК в дозе более 600 мг в сутки существенно снижала риск развития бессимптомной

и симптомной ЖКБ после бариатрических операций [47]. Однако не во всех исследованиях доказана эффективность УДХК в профилактике ЖКБ. Так, согласно результатам исследования UPGRADE, применение УДХК в дозе 900 мг в течение полугода у 492 пациентов в сравнении с плацебо (493 чел.) не показало достоверного снижения частоты симптомной ЖКБ у пациентов после бариатрических операций, но снижало частоту развития ЖКБ у пациентов с ранее отсутствовавшим заболеванием после ШЖР [48]. Кроме того, для профилактики развития ЖКБ у пациентов после бариатрических операций использовались пробиотики, которые в ряде исследований через 6 мес применения показали себя не хуже, чем УДХК [49]. Вместе с тем необходимость проведения профилактической холецистэктомии у пациентов, перенесших бариатрические операции, вызывает сомнения [50].

Психиатрические заболевания и зависимость. К существенным осложнениям после перенесенных бариатрических операций относятся психологические проблемы, психиатрические расстройства и химические зависимости. От 20 до 50 % пациентов перед бариатрическими операциями уже имеют психиатрические расстройства или зависимости, и примерно 30–75 % пациентов имели такие проблемы в течение жизни [51]. Мета-анализ, проведенный Р. Brunault et al., показал, что у пациентов с ожирением отмечаются депрессивные и тревожные расстройства, расстройства пищевого поведения и когнитивные нарушения. Кроме того, частота развития алкогольной зависимости значимо выше у пациентов, перенесших ШЖР, по сравнению с контрольной группой [52].

При анализе литературы выявлено, что боль в животе является наиболее частым осложнением бариатрических операций и развивается у 3–61 % пациентов. Эта боль может объясняться поведенческими, анатомическими и/или функциональными нарушениями. В связи с этим, по данным зарубежных исследователей, около 4–14 % пациентов постоянно используют опиоиды в течение 1–7 лет после оперативного лечения. Постоянное применение опиоидных препаратов ассоциировано с выраженным болевым синдромом и более распространено среди лиц с низким социально-экономическим статусом. Нарушения всасывания и распределение препаратов после бариатрических операций может повлиять на эффекты опиоидов и повышать

риск нежелательных явлений и развития зависимости [53].

Частота смерти вследствие суицида среди оперированных пациентов в 3 раза выше, чем у пациентов с ожирением без оперативного лечения [54]. В ретроспективном когортном исследовании 1713 ветеранов, перенесших бариатрические операции, выявлено, что пациенты с имевшейся ранее депрессией в течение 5 лет получают больше антидепрессивных средств в сравнении с контрольной группой без оперативного лечения. Среди лиц без исходной депрессии состояния после бариатрических операций связаны с более высокой частотой приема антидепрессантов (после ШЖР ОШ = 1,34; 95% ДИ: 1,17–1,53) [55].

Анализ регистра из 17 026 пациентов, перенесших бариатрические операции в штате Юта, в сравнении с 34 052 пациентами без хирургических вмешательств показал, что частота развития деменции после операции у пациентов была достоверно выше, чем в контрольной группе – без оперативных вмешательств. Тем не менее для подтверждения такой взаимосвязи требуются долговременные данные [56].

Важную роль в улучшении качества жизни и профилактике проблем в психической сфере играет социальная поддержка, которая может включать различные формы [57]. Показано, что наличие социальной поддержки у пациентов после бариатрических операций связано с меньшей частотой депрессии и повторного набора массы тела [58]. Такая поддержка может осуществляться как через группы в социальных сетях [59], так и через онлайн-форумы [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность и безопасность бариатрических вмешательств зависит от множества факторов и требует исчерпывающей оценки состояния здоровья пациента перед операцией, тщательной подготовки к операции, обоснованного выбора характера хирургического вмешательства, а также тщательной диагностики и определения тактики ведения при развившихся осложнениях. Наилучший для пациента результат возможен при активном взаимодействии врачей различных специальностей, а именно терапевтов, эндокринологов и хирургов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023;26(2):104–123. DOI: 10.14341/DM13035.
2. Reid T.J., Korner J. Medical and surgical treatment of obesity // *Med. Clin. North Am.* 2022;106(5):837–852. DOI: 10.1016/j.mcna.2022.03.002.
3. Roth A.E., Thornley C.J., Blackstone R.P. Outcomes in bariatric and metabolic surgery: an updated 5-year review // *Curr. Obes. Rep.* 2020;9(4):380–389. DOI: 10.1007/s13679-020-00389-8.
4. Buchwald H., Buchwald J.N. Metabolic (bariatric and nonbariatric) surgery for type 2 diabetes: a personal perspective review // *Diabetes Care.* 2019;42(2):331–340. DOI: 10.2337/dc17-2654.
5. Behary P., Tharakan G., Alexiadou K. et al. Combined GLP-1, oxyntomodulin, and peptide YY improves body weight and glycemia in obesity and prediabetes/type 2 diabetes: a randomized, single-blinded, placebo-controlled study // *Diabetes Care.* 2019;42(8):1446–1453. DOI: 10.2337/dc19-0449.
6. Arterburn D.E., Telem D.A., Kushner R.F., Courcoulas A.P. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review // *JAMA.* 2020;324(9):879–887. DOI: 10.1001/jama.2020.12567.
7. Elbahrawy A., Bougie A., Loiselle S.E. et al. Medium to long-term outcomes of bariatric surgery in older adults with super obesity // *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2018;14(4):470–476. DOI: 10.1016/j.soard.2017.11.00.
8. Shen S.C., Wang W., Tam K. et al. Validating risk prediction models of diabetes remission after sleeve gastrectomy // *Obes. Surg.* 2019;29(1):221–229. DOI: 10.1007/s11695-018-3510-7.
9. Ilyas S., Al-Refai R., Maharjan R. et al. Bariatric surgery and type 2 diabetes mellitus: assessing factors leading to remission: a systematic review // *Cureus.* 2020;12(8):e9973. DOI: 10.7759/cureus.9973.
10. Wei X., Yuan H., Wang D. et al. Effect of bariatric surgery on glycemic and metabolic outcomes in people with obesity and type 2 diabetes mellitus: a systematic review, meta-analysis, and meta-evidence of 39 studies // *Front. Nutr.* 2025;12:1603670. DOI: 10.3389/fnut.2025.1603670.
11. Salminen P., Grönroos S., Helmiö M. et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass on weight loss, comorbidities, and reflux at 10 years in adult patients with obesity: The SLEEVEPASS randomized clinical trial // *JAMA Surg.* 2022;157(8):656–666. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.2229.
12. Coleman K.J., Basu A., Barton L.J. et al. Remission and relapse of dyslipidemia after vertical sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass in a racially and ethnically diverse population // *JAMA Netw. Open.* 2022;5(9):e2233843. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33843.
13. Schiavon C., Cavalcanti A., Oliveira J. et al. Randomized trial of effect of bariatric surgery on blood pressure after 5 years // *JACC.* 2024;83(6):637–648. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.11.032.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):104–123. DOI: 10.14341/DM13035. (In Russ.)
2. Reid T.J., Korner J. Medical and surgical treatment of obesity. *Med. Clin. North Am.* 2022;106(5):837–852. DOI: 10.1016/j.mcna.2022.03.002.
3. Roth A.E., Thornley C.J., Blackstone R.P. Outcomes in bariatric and metabolic surgery: an updated 5-year review. *Curr. Obes. Rep.* 2020;9(4):380–389. DOI: 10.1007/s13679-020-00389-8.
4. Buchwald H., Buchwald J.N. Metabolic (bariatric and nonbariatric) surgery for type 2 diabetes: a personal perspective review. *Diabetes Care.* 2019;42(2):331–340. DOI: 10.2337/dc17-2654.
5. Behary P., Tharakan G., Alexiadou K. et al. Combined GLP-1, oxyntomodulin, and peptide YY improves body weight and glycemia in obesity and prediabetes/type 2 diabetes: a randomized, single-blinded, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1446–1453. DOI: 10.2337/dc19-0449.
6. Arterburn D.E., Telem D.A., Kushner R.F., Courcoulas A.P. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA.* 2020;324(9):879–887. DOI: 10.1001/jama.2020.12567.
7. Elbahrawy A., Bougie A., Loiselle S.E. et al. Medium to long-term outcomes of bariatric surgery in older adults with super obesity. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2018;14(4):470–476. DOI: 10.1016/j.soard.2017.11.00.
8. Shen S.C., Wang W., Tam K. et al. Validating risk prediction models of diabetes remission after sleeve gastrectomy. *Obes. Surg.* 2019;29(1):221–229. DOI: 10.1007/s11695-018-3510-7.
9. Ilyas S., Al-Refai R., Maharjan R. et al. Bariatric surgery and type 2 diabetes mellitus: assessing factors leading to remission: a systematic review. *Cureus.* 2020;12(8):e9973. DOI: 10.7759/cureus.9973.
10. Wei X., Yuan H., Wang D. et al. Effect of bariatric surgery on glycemic and metabolic outcomes in people with obesity and type 2 diabetes mellitus: a systematic review, meta-analysis, and meta-evidence of 39 studies. *Front. Nutr.* 2025;12:1603670. DOI: 10.3389/fnut.2025.1603670.
11. Salminen P., Grönroos S., Helmiö M. et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass on weight loss, comorbidities, and reflux at 10 years in adult patients with obesity: The SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2022;157(8):656–666. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.2229.
12. Coleman K.J., Basu A., Barton L.J. et al. Remission and relapse of dyslipidemia after vertical sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass in a racially and ethnically diverse population. *JAMA Netw. Open.* 2022;5(9):e2233843. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33843.
13. Schiavon C., Cavalcanti A., Oliveira J. et al. Randomized trial of effect of bariatric surgery on blood pressure after 5 years. *JACC.* 2024;83(6):637–648. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.11.032.

14. Wong A.M., Barnes H.N., Joosten S.A. et al. The effect of surgical weight loss on obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis // *Sleep Med. Rev.* 2018;42:85-99. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.06.001.
15. Al Oweidat K., Toubasi A.A., Tawileh R.B.A. et al. Bariatric surgery and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis // *Sleep Breath.* 2023;27(1):2283-2294. DOI: 10.1007/s11325-023-02840-1.
16. Tahrani A.A., Morton J. Benefits of weight loss of 10% or more in patients with overweight or obesity: A review // *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(4):802-840. DOI: 10.1002/oby.23371.
17. Lohmander L.S., Peltonen M., Andersson-Assarsson J.C. et al. Bariatric surgery, osteoarthritis and arthroplasty of the hip and knee in Swedish Obese Subjects – up to 31 years follow-up of a controlled intervention study // *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(5):636-646. DOI: 10.1016/j.joca.2022.11.015.
18. Mihalsky K.P., Tran R., Moreno-Garcia F. et al. Urinary incontinence in women who have undergone bariatric surgery // *Surg. Endosc.* 2023;37(11):8791-8798. DOI: 10.1007/s00464-023-10299-0.
19. Waeckel T., Ait Said K., Menahem B. et al. Urinary continence resolution after bariatric surgery: long-term results after six-year follow-up // *J. Clin. Med.* 2023;12(6):2109. DOI: 10.3390/jcm12062109.
20. Rodrigues A.F.S., Korkes F., Bezerra D.S.D. et al. Impact of bariatric surgery in patients with stress urinary incontinence // *Einstein (Sao Paulo)*. 2021;19:eAO5701. DOI: 10.31744/einstein_journal/2021AO5701.
21. Lee Y., Yu J., Tikkinen K.A.O. et al. The impact of bariatric surgery on urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis // *BJU Int.* 2019;124(6):917-934. DOI: 10.1111/bju.14829.
22. Almutairi H., Aldhalea M.S., Almaaz M.A. et al. The effectiveness of bariatric surgery on treating infertility in women – a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Med.* 2024;13(18):5569. DOI: 10.3390/jcm13185569.
23. Wiggins T., Antonowicz S.S., Markar S.R. Cancer risk following bariatric surgery – systematic review and meta-analysis of national population-based cohort studies // *Obes. Surg.* 2019;29(4):1031-1039. DOI: 10.1007/s11695-018-3501-8.
24. Aminian A., Wilson R., Al-Kurd A. et al. Association of bariatric surgery with cancer risk and mortality in adults with obesity // *JAMA*. 2022;327(24):2423-2433. DOI: 10.1001/jama.2022.9009.
25. Kumbhari V., le Roux C.W., Cohen R.V. Endoscopic evaluation and management of late complications after bariatric surgery: a narrative review // *Obes. Surg.* 2021;31(10):4624-4633. DOI: 10.1007/s11695-021-05603-7.
26. Peterli R., Wölnerhanssen B.K., Peters T. et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial // *JAMA*. 2018;319(3):255-265. DOI: 10.1001/jama.2017.20897.
27. Veziant J., Benhalima S., Piessen G., Slim K. Obesity, sleeve gastrectomy and gastro-esophageal reflux disease // *J. Visc. Surg.* 2023;160(2S):S47-S54. DOI: 10.1016/j.jvisc Surg.2023.01.004.
14. Wong A.M., Barnes H.N., Joosten S.A. et al. The effect of surgical weight loss on obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2018;42:85-99. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.06.001.
15. Al Oweidat K., Toubasi A.A., Tawileh R.B.A. et al. Bariatric surgery and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2023;27(1):2283-2294. DOI: 10.1007/s11325-023-02840-1.
16. Tahrani A.A., Morton J. Benefits of weight loss of 10% or more in patients with overweight or obesity: A review. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(4):802-840. DOI: 10.1002/oby.23371.
17. Lohmander L.S., Peltonen M., Andersson-Assarsson J.C. et al. Bariatric surgery, osteoarthritis and arthroplasty of the hip and knee in Swedish Obese Subjects – up to 31 years follow-up of a controlled intervention study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(5):636-646. DOI: 10.1016/j.joca.2022.11.015.
18. Mihalsky K.P., Tran R., Moreno-Garcia F. et al. Urinary incontinence in women who have undergone bariatric surgery. *Surg. Endosc.* 2023;37(11):8791-8798. DOI: 10.1007/s00464-023-10299-0.
19. Waeckel T., Ait Said K., Menahem B. et al. Urinary continence resolution after bariatric surgery: long-term results after six-year follow-up. *J. Clin. Med.* 2023;12(6):2109. DOI: 10.3390/jcm12062109.
20. Rodrigues A.F.S., Korkes F., Bezerra D.S.D. et al. Impact of bariatric surgery in patients with stress urinary incontinence. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021;19:eAO5701. DOI: 10.31744/einstein_journal/2021AO5701.
21. Lee Y., Yu J., Tikkinen K.A.O. et al. The impact of bariatric surgery on urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2019;124(6):917-934. DOI: 10.1111/bju.14829.
22. Almutairi H., Aldhalea M.S., Almaaz M.A. et al. The effectiveness of bariatric surgery on treating infertility in women – a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2024;13(18):5569. DOI: 10.3390/jcm13185569.
23. Wiggins T., Antonowicz S.S., Markar S.R. Cancer risk following bariatric surgery – systematic review and meta-analysis of national population-based cohort studies. *Obes. Surg.* 2019;29(4):1031-1039. DOI: 10.1007/s11695-018-3501-8.
24. Aminian A., Wilson R., Al-Kurd A. et al. Association of bariatric surgery with cancer risk and mortality in adults with obesity. *JAMA*. 2022;327(24):2423-2433. DOI: 10.1001/jama.2022.9009.
25. Kumbhari V., le Roux C.W., Cohen R.V. Endoscopic evaluation and management of late complications after bariatric surgery: a narrative review. *Obes. Surg.* 2021;31(10):4624-4633. DOI: 10.1007/s11695-021-05603-7.
26. Peterli R., Wölnerhanssen B.K., Peters T. et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(3):255-265. DOI: 10.1001/jama.2017.20897.
27. Veziant J., Benhalima S., Piessen G., Slim K. Obesity, sleeve gastrectomy and gastro-esophageal reflux disease. *J. Visc. Surg.* 2023;160(2S):S47-S54. DOI: 10.1016/j.jvisc Surg.2023.01.004.

28. Lupoli R., Lembo E., Ciciola P. et al. Continuous glucose monitoring in subjects undergoing bariatric surgery: diurnal and nocturnal glycemic patterns // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020;30(11):1954-1960. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.06.029.
29. van Furth A.M., de Heide L.J.M., Emous M. et al. Dumping syndrome and postbariatric hypoglycemia: supporting evidence for a common etiology // *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2021;17(11):1912-1918. DOI: 10.1016/j.soard.2021.05.020.
30. Sun W., Zhang Y., Shen Q. Prevalence and risk factors for symptoms suggestive of hypoglycemia and early dumping syndrome after sleeve gastrectomy // *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2019;15(9):1439-1446. DOI: 10.1016/j.soard.2019.06.026.
31. Ahmad A., Kornrich D.B., Krasner H. et al. Prevalence of dumping syndrome after laparoscopic sleeve gastrectomy and comparison with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass // *Obes. Surg.* 2019;29(5):1506-1513. DOI: 10.1007/s11695-018-03699-y.
32. Masclee G.M.C., Masclee A.A.M. Dumping syndrome: pragmatic treatment options and experimental approaches for improving clinical outcomes // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2023;16:197-211. DOI: 10.2147/CEG.S392265.
33. Pontecorvi V., Matteo M.V., Bove V. et al. Long-term outcomes of Transoral Outlet Reduction (TORe) for dumping syndrome and weight regain after Roux-en-Y gastric bypass // *Obes. Surg.* 2023;33(4):1032-1039. DOI: 10.1007/s11695-023-06466-w.
34. Reicher R., Cohen N.A., Fishman S., Shnell M. Endoscopic transoral outlet reduction for the treatment of biliary reflux symptoms in patients after one-anastomosis gastric bypass – a case series // *Obes. Surg.* 2023;33(3):870-878. DOI: 10.1007/s11695-023-06463-z.
35. Gasmi A., Bjørklund G., Mujawdiya P.K. et al. Micronutrients deficiencies in patients after bariatric surgery // *Eur. J. Nutr.* 2022;61(1):55-67. DOI: 10.1007/s00394-021-02619-8.
36. Holmberg D., Lagergren J. What do we know about long-term effects of bariatric surgery? // *Br. J. Surg.* 2022;110(1):1-2. DOI: 10.1093/bjs/znac327.
37. Théraux J., Lesuffleur T., Czernichow S. et al. Long-term adverse events after sleeve gastrectomy or gastric bypass: a 7-year nationwide, observational, population-based, cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):786-795. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30191-3.
38. Johansson K., Svensson P.A., Soderling J. et al. Long-term risk of anaemia after bariatric surgery: results from the Swedish Obese Subjects study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):515-524. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00141-8.
39. Saad R.K., Ghezzawi M., Habli D. et al. Fracture risk following bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis // *Osteoporos. Int.* 2022;33(2):511-526. DOI: 10.1007/s00198-021-06206-9.
40. Araújo M.M., Mendes M.M., Lanham-New S.A. et al. Frequency of vitamin D deficiency and associated factors in long-term bariatric surgery patients: a cross-sectional study // *Obes. Surg.* 2022;32(7):2386-2396. DOI: 10.1007/s11695-022-06090-0.
28. Lupoli R., Lembo E., Ciciola P. et al. Continuous glucose monitoring in subjects undergoing bariatric surgery: diurnal and nocturnal glycemic patterns. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020;30(11):1954-1960. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.06.029.
29. van Furth A.M., de Heide L.J.M., Emous M. et al. Dumping syndrome and postbariatric hypoglycemia: supporting evidence for a common etiology. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2021;17(11):1912-1918. DOI: 10.1016/j.soard.2021.05.020.
30. Sun W., Zhang Y., Shen Q. Prevalence and risk factors for symptoms suggestive of hypoglycemia and early dumping syndrome after sleeve gastrectomy. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2019;15(9):1439-1446. DOI: 10.1016/j.soard.2019.06.026.
31. Ahmad A., Kornrich D.B., Krasner H. et al. Prevalence of dumping syndrome after laparoscopic sleeve gastrectomy and comparison with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes. Surg.* 2019;29(5):1506-1513. DOI: 10.1007/s11695-018-03699-y.
32. Masclee G.M.C., Masclee A.A.M. Dumping syndrome: pragmatic treatment options and experimental approaches for improving clinical outcomes. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2023;16:197-211. DOI: 10.2147/CEG.S392265.
33. Pontecorvi V., Matteo M.V., Bove V. et al. Long-term outcomes of Transoral Outlet Reduction (TORe) for dumping syndrome and weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes. Surg.* 2023;33(4):1032-1039. DOI: 10.1007/s11695-023-06466-w.
34. Reicher R., Cohen N.A., Fishman S., Shnell M. Endoscopic transoral outlet reduction for the treatment of biliary reflux symptoms in patients after one-anastomosis gastric bypass – a case series. *Obes. Surg.* 2023;33(3):870-878. DOI: 10.1007/s11695-023-06463-z.
35. Gasmi A., Bjørklund G., Mujawdiya P.K. et al. Micronutrients deficiencies in patients after bariatric surgery. *Eur. J. Nutr.* 2022;61(1):55-67. DOI: 10.1007/s00394-021-02619-8.
36. Holmberg D., Lagergren J. What do we know about long-term effects of bariatric surgery? *Br. J. Surg.* 2022;110(1):1-2. DOI: 10.1093/bjs/znac327.
37. Théraux J., Lesuffleur T., Czernichow S. et al. Long-term adverse events after sleeve gastrectomy or gastric bypass: a 7-year nationwide, observational, population-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):786-795. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30191-3.
38. Johansson K., Svensson P.A., Soderling J. et al. Long-term risk of anaemia after bariatric surgery: results from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):515-524. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00141-8.
39. Saad R.K., Ghezzawi M., Habli D. et al. Fracture risk following bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2022;33(2):511-526. DOI: 10.1007/s00198-021-06206-9.
40. Araújo M.M., Mendes M.M., Lanham-New S.A. et al. Frequency of vitamin D deficiency and associated factors in long-term bariatric surgery patients: a cross-sectional study. *Obes. Surg.* 2022;32(7):2386-2396. DOI: 10.1007/s11695-022-06090-0.

41. Ahlin S., Peltonen M., Sjöholm K. et al. Fracture risk after three bariatric surgery procedures in Swedish obese subjects: up to 26 years follow-up of a controlled intervention study // *J. Intern. Med.* 2020;287(5):546-557. DOI: 10.1111/joim.13020.
42. Crespo-Yanguas M., Lumpuy-Castillo J., Espadas C. et al. A program of lifestyle modification improved body weight and micronutrient status in obese patients after bariatric surgery // *Nutrients.* 2023;15(17):3807. DOI: 10.3390/nu15173807.
43. Lourensz K., Himantoko I., Shaw K. et al. Long-term outcomes of revisional malabsorptive bariatric surgery: do the benefits outweigh the risk? // *Obes. Surg.* 2022;32(6):1822-1830. DOI: 10.1007/s11695-022-06019-7.
44. Schiavo L., Mingo M., Rossetti G. et al. Effectiveness of a bariatric-specific multivitamin versus conventional targeted supplementation for preoperative micronutrient deficiency correction in bariatric surgery candidates: a multicenter retrospective cohort study // *Nutrients.* 2026;18(7):1047. DOI: 10.3390/nu18071047.
45. Anveden Å., Peltonen M., Näslund I. et al. Long-term incidence of gallstone disease after bariatric surgery: results from the nonrandomized controlled Swedish Obese Subjects study // *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2020;16(10):1474-1482. DOI: 10.1016/j.soard.2020.05.025.
46. Snehne M.A., Harel L., Elnasra A. et al. Increased incidence of symptomatic cholelithiasis after bariatric Roux-en-Y gastric bypass and previous bariatric surgery: a single center experience // *Obes. Surg.* 2020;30(3):846-850. DOI: 10.1007/s11695-019-04366-6.
47. Fearon N.M., Kearns E.C., Kennedy C.A. et al. The impact of ursodeoxycholic acid on gallstone disease after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized control trials // *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2022;18(1):77-84. DOI: 10.1016/j.soard.2021.10.004.
48. Haal S., Guman M.S.S., Boerlage T.C.C. et al. Ursodeoxycholic acid for prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery (UPGRADE): a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2021;6(12):993-1001. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00301-0.
49. Han M.L., Lee M.H., Lee W.J. et al. Probiotics for gallstone prevention in patients with bariatric surgery: A prospective randomized trial // *Asian J. Surg.* 2022;45(12):2664-2669. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.01.120.
50. Amorim-Cruz F., Santos-Sousa H., Ribeiro M. et al. Risk and prophylactic management of gallstone disease in bariatric surgery: a systematic review and a Bayesian meta-analysis // *J. Gastrointest. Surg.* 2023;27(2):433-448. DOI: 10.1007/s11605-022-05567-8.
51. Van Reekum E.A., Darcy M., Drage J. et al. Psychiatric and cognitive functioning after metabolic and bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis // *Obes. Rev.* 2025;26(11):e13968. DOI: 10.1111/obr.13968.
52. Brunault P., Bourbao-Tournois C., Ballon N., de Luca A. Psychiatric, psychological and addiction management in obesity surgery: Early identification for better
41. Ahlin S., Peltonen M., Sjöholm K. et al. Fracture risk after three bariatric surgery procedures in Swedish obese subjects: up to 26 years follow-up of a controlled intervention study. *J. Intern. Med.* 2020;287(5):546-557. DOI: 10.1111/joim.13020.
42. Crespo-Yanguas M., Lumpuy-Castillo J., Espadas C. et al. A program of lifestyle modification improved body weight and micronutrient status in obese patients after bariatric surgery. *Nutrients.* 2023;15(17):3807. DOI: 10.3390/nu15173807.
43. Lourensz K., Himantoko I., Shaw K. et al. Long-term outcomes of revisional malabsorptive bariatric surgery: do the benefits outweigh the risk? *Obes. Surg.* 2022;32(6):1822-1830. DOI: 10.1007/s11695-022-06019-7.
44. Schiavo L., Mingo M., Rossetti G. et al. Effectiveness of a bariatric-specific multivitamin versus conventional targeted supplementation for preoperative micronutrient deficiency correction in bariatric surgery candidates: a multicenter retrospective cohort study. *Nutrients.* 2026;18(7):1047. DOI: 10.3390/nu18071047.
45. Anveden Å., Peltonen M., Näslund I. et al. Long-term incidence of gallstone disease after bariatric surgery: results from the nonrandomized controlled Swedish Obese Subjects study. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2020;16(10):1474-1482. DOI: 10.1016/j.soard.2020.05.025.
46. Snehne M.A., Harel L., Elnasra A. et al. Increased incidence of symptomatic cholelithiasis after bariatric Roux-en-Y gastric bypass and previous bariatric surgery: a single center experience. *Obes. Surg.* 2020;30(3):846-850. DOI: 10.1007/s11695-019-04366-6.
47. Fearon N.M., Kearns E.C., Kennedy C.A. et al. The impact of ursodeoxycholic acid on gallstone disease after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2022;18(1):77-84. DOI: 10.1016/j.soard.2021.10.004.
48. Haal S., Guman M.S.S., Boerlage T.C.C. et al. Ursodeoxycholic acid for prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery (UPGRADE): a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2021;6(12):993-1001. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00301-0.
49. Han M.L., Lee M.H., Lee W.J. et al. Probiotics for gallstone prevention in patients with bariatric surgery: A prospective randomized trial. *Asian J. Surg.* 2022;45(12):2664-2669. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.01.120.
50. Amorim-Cruz F., Santos-Sousa H., Ribeiro M. et al. Risk and prophylactic management of gallstone disease in bariatric surgery: a systematic review and a Bayesian meta-analysis. *J. Gastrointest. Surg.* 2023;27(2):433-448. DOI: 10.1007/s11605-022-05567-8.
51. Van Reekum E.A., Darcy M., Drage J. et al. Psychiatric and cognitive functioning after metabolic and bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2025;26(11):e13968. DOI: 10.1111/obr.13968.
52. Brunault P., Bourbao-Tournois C., Ballon N., de Luca A. Psychiatric, psychological and addiction management in obesity surgery: Early identification for better support. *J. Visc. Surg.* 2023;160(2S):S22-S29. DOI: 10.1016/j.jvisc.2022.12.005

- support // J. Visc. Surg. 2023;160(2S):S22-S29. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2022.12.005.
53. Simoni A.H., Ladebo L., Christrup L.L. et al. Chronic abdominal pain and persistent opioid use after bariatric surgery // Scand. J. Pain. 2020;20(2):239-251. DOI: 10.1515/sjpain-2019-0092.
 54. Maciejewski M.L., Smith V.A., Berkowitz T.S.Z. et al. Long-term opioid use after bariatric surgery // Surg. Obes. Relat. Dis. 2020;16(8):1100-1110. DOI: 10.1016/j.soard.2020.04.037.
 55. Smith V.A., Maciejewski M.L., Berkowitz T.S.Z. et al. The effect of bariatric surgery on long-term depression treatment in patients with obesity // Ann. Surg. 2022;276(2):318-323. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005520.
 56. Kim J., Kelley J., Kleinschmit K. et al. Development of dementia in patients who underwent bariatric surgery // Surg. Endosc. 2023;37(5):3507-3521. DOI: 10.1007/s00464-022-09837-z.
 57. Ogden J., Quirke-McFarlane S. Sabotage, collusion, and being a feeder: towards a new model of negative social support and its impact on weight management // Curr. Obes. Rep. 2023;12(2):183-190. DOI: 10.1007/s13679-023-00504-5.
 58. Conceição E.M., Fernandes M., de Lourdes M. et al. Perceived social support before and after bariatric surgery: association with depression, problematic eating behaviors, and weight outcomes // Eat. Weight Disord. 2020;25(3):679-692. DOI: 10.1007/s40519-019-00671-2.
 59. Athanasiadis D.I., Carr R.A., Smith C. et al. Social support provided to bariatric surgery patients through a facebook group may improve weight loss outcomes // Surg. Endosc. 2022;36(10):7652-7655. DOI: 10.1007/s00464-022-09067-3.
 60. Robinson A., Husband A.K., Slight R.D., Slight S.P. Digital support for patients undergoing bariatric surgery: narrative review of the roles and challenges of online forums // JMIR Perioper. Med. 2020;15;3(2):e17230. DOI: 10.2196/17230.
 53. Simoni A.H., Ladebo L., Christrup L.L. et al. Chronic abdominal pain and persistent opioid use after bariatric surgery. *Scand. J. Pain.* 2020;20(2):239-251. DOI: 10.1515/sjpain-2019-0092.
 54. Maciejewski M.L., Smith V.A., Berkowitz T.S.Z. et al. Long-term opioid use after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2020;16(8):1100-1110. DOI: 10.1016/j.soard.2020.04.037.
 55. Smith V.A., Maciejewski M.L., Berkowitz T.S.Z. et al. The effect of bariatric surgery on long-term depression treatment in patients with obesity. *Ann. Surg.* 2022;276(2):318-323. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005520.
 56. Kim J., Kelley J., Kleinschmit K. et al. Development of dementia in patients who underwent bariatric surgery. *Surg. Endosc.* 2023;37(5):3507-3521. DOI: 10.1007/s00464-022-09837-z.
 57. Ogden J., Quirke-McFarlane S. Sabotage, collusion, and being a feeder: towards a new model of negative social support and its impact on weight management. *Curr. Obes. Rep.* 2023;12(2):183-190. DOI: 10.1007/s13679-023-00504-5.
 58. Conceição E.M., Fernandes M., de Lourdes M. et al. Perceived social support before and after bariatric surgery: association with depression, problematic eating behaviors, and weight outcomes. *Eat. Weight Disord.* 2020;25(3):679-692. DOI: 10.1007/s40519-019-00671-2.
 59. Athanasiadis D.I., Carr R.A., Smith C. et al. Social support provided to bariatric surgery patients through a facebook group may improve weight loss outcomes. *Surg. Endosc.* 2022;36(10):7652-7655. DOI: 10.1007/s00464-022-09067-3.
 60. Robinson A., Husband A.K., Slight R.D., Slight S.P. Digital support for patients undergoing bariatric surgery: narrative review of the roles and challenges of online forums. *JMIR Perioper. Med.* 2020;15;3(2):e17230. DOI: 10.2196/17230.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Одинцова Наталья Фанисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ижевск, Россия. ORCID: 0000-0002-5442-1869.

Николаева Алла Витальевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ижевск, Россия. ORCID: 0000-0002-4162-5416.

ABOUT THE AUTHORS

Natalya F. Odintsova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Outpatient Therapy with Courses in Clinical Pharmacology and Preventive Medicine, Izhevsk State Medical University, Izhevsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5442-1869.

Alla V. Nikolaeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy with Courses in Clinical Pharmacology and Preventive Medicine, Izhevsk State Medical University, Izhevsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4162-5416.

Депрескрайбинг антигипертензивной терапии у лиц со старческой астенией

Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Л.И. Кадников, М.В. Алимбеков, Д.А. Мальцева

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Лечение артериальной гипертензии (АГ) у пациентов пожилого возраста осложняется высокой распространенностью синдрома старческой астении (СА) и возрастными изменениями гемодинамики, что требует особого подхода к определению целевых уровней артериального давления (АД). Чрезмерное снижение АД у «хрупких» пациентов ассоциировано с повышением риска общей смертности, что диктует необходимость отказа от жестких нормативов в пользу строгой индивидуализации терапии. В связи с этим концепция депрескрайбинга – запланированного снижения дозы или отмены препаратов, когда потенциальный вред превышает ожидаемую пользу, – становится ключевым инструментом минимизации ятрогенных рисков и улучшения качества жизни данной категории больных. **Ц е л ь .** Проанализировать и систематизировать данные литературы о безопасности и клинической эффективности депрескрайбинга антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с СА.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведен поиск и анализ рецензируемых научных публикаций в базах данных eLibrary.ru и PubMed за период с 2016 по 2026 г. (с привлечением данных 2009 г.).

Р е з у л ь т а т ы . Депрескрайбинг АГТ у пожилых пациентов с СА является важнейшей стратегией снижения полипрагмазии и профилактики ятрогенных осложнений, таких как ортостатическая гипотензия, падения и гипоперфузия органов-мишеней. Применение корректно выстроенных алгоритмов депрескрайбинга с поэтапной отменой препаратов является безопасным и не приводит к ухудшению контроля АД. Наличие тяжелой коморбидной патологии, включая хроническую болезнь почек и хроническую сердечную недостаточность, требует особо взвешенной тактики: например, отмена бета-адреноблокаторов может улучшить функциональный статус при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, но не рекомендована при ее снижении.

З а к л ю ч е н и е . Депрескрайбинг АГТ у пациентов с СА является безопасной и клинически обоснованной стратегией, позволяющей минимизировать риски полипрагмазии и улучшить качество жизни. Однако отмена препаратов требует строгой индивидуализации, ступенчатого подхода и тщательного гемодинамического мониторинга с учетом сопутствующей патологии. Для оптимизации тактики ведения данной категории больных необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение критериев отбора и оценку долгосрочных клинических исходов.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, депрескрайбинг, старческая астения, безопасность лекарственной терапии, артериальная гипертензия.

Образец цитирования: Изможерова Н.В., Попов А.А., Кадников Л.И., Алимбеков М.В., Мальцева Д.А. Депрескрайбинг антигипертензивной терапии у лиц со старческой астенией // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(3):141-156. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-141-156

Deprescribing antihypertensive medication in older people with frailty

N.V. Izmozherova, A.A. Popov, L.I. Kadnikov, M.V. Alimbekov, D.A. Maltseva

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . The treatment of arterial hypertension (AH) in elderly patients is complicated by the high prevalence of frailty syndrome and age-related hemodynamic changes, which requires a special approach to determining blood

Поступила в редакцию 09.06.2026
Прошла рецензирование 10.08.2026
Принята к публикации 28.08.2026

Автор, ответственный за переписку
Изможерова Надежда Владимировна: ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Received 09.06.2026
Revised 10.08.2026
Accepted 28.08.2026

Corresponding author
Nadezhda V. Izmozherova: Ural State Medical University, 3, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia.
E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

pressure (BP) targets. Excessive lowering of BP in frail patients is associated with an increased risk of all-cause mortality, which dictates the need to abandon rigid standards in favor of highly individualized therapy. In this regard, the concept of deprescribing – a planned dose reduction or drug discontinuation when the potential harm exceeds the expected benefit – is becoming a key tool for minimizing iatrogenic risks and improving the quality of life of this population of patients.

A i m . To analyze and summarize the literature data on the safety and clinical effectiveness of antihypertensive medication deprescribing in patients with frailty.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A search and analysis of peer-reviewed scientific publications from eLibrary.ru and PubMed databases was carried out for the period from 2016 to 2026 (using data from 2009).

R e s u l t s . Deprescribing antihypertensive medication in elderly patients with frailty is a crucial strategy for reducing polypharmacy and preventing iatrogenic complications, such as orthostatic hypotension, falls, and target organ hypoperfusion. The use of appropriately designed deprescribing algorithms with step-by-step drug discontinuation is safe and does not lead to deterioration of BP control. The presence of severe comorbidities, including chronic kidney disease and chronic heart failure, requires a particularly judicious approach: for example, the withdrawal of beta-blockers can improve the functional status in chronic heart failure with preserved ejection fraction, but is not recommended in heart failure with reduced ejection fraction.

C o n c l u s i o n . Deprescribing antihypertensive medication in patients with frailty is a safe and clinically appropriate strategy to minimize the risks of polypharmacy and improve the quality of life. However, drug discontinuation requires strict individualization, a step-by-step approach and careful hemodynamic monitoring, taking into account concomitant diseases. To optimize management strategies for this population of patients, further research is needed to clarify selection criteria and evaluate long-term clinical outcomes.

Keywords: antihypertensive therapy, deprescribing, frailty, safety of drug therapy, arterial hypertension.

Citation example: Izmozherova N.V., Popov A.A., Kadnikov L.I., Alimbekov M.V., Maltseva D.A. Deprescribing antihypertensive medication in older people with frailty. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(3):141-156. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-141-156

ВВЕДЕНИЕ

Старение организма сопровождается рядом изменений со стороны органов и систем, которые определяют особенности артериальной гипертензии (АГ) у пожилых больных, а также изменения метаболизма антигипертензивных препаратов (АГП). На сегодняшний день основные механизмы развития АГ у лиц старше 70 лет связаны с увеличением ригидности сосудов, изменением функции барорецепторов, дисфункцией автономной нервной системы. Антигипертензивная терапия (АГТ) предотвращает риски инсультов и сердечно-сосудистых осложнений даже в возрасте 80 лет [1].

У пожилых людей АГ встречается почти в 80% случаев. Сама по себе АГ может ускорить время появления старческой астении (СА), а также является бесспорным независимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертности. К факторам риска развития СА относят старческий возраст, социальные факторы (низкий уровень дохода, одинокое проживание, низкий уровень образования), а также низкий уровень физической активности, депрессию, недостаточное и некачественное питание, полипрагмазию [2].

INTRODUCTION

The aging of the body is accompanied by a number of changes in organs and systems that determine the characteristics of arterial hypertension (AH) in elderly patients, as well as changes in the metabolism of antihypertensive drugs (AHD). Today, the main mechanisms for the development of hypertension in people over 70 years of age are associated with increased vascular stiffness, changes in baroreceptor function, and autonomic nervous system dysfunction. Antihypertensive therapy (AHT) prevents the risks of strokes and cardiovascular complications even at the age of 80 years [1].

In older people, AH occurs in almost 80% of cases. AH itself can accelerate the onset of frailty in older patients, and is also a strong independent risk factor for cardiovascular disease morbidity and mortality. Risk factors for frailty in older patients include old age, social factors (low income, living alone, low level of education), as well as physical inactivity, depression, malnutrition and consumption of poor-quality food, and polypharmacy [2].

On the other hand, there is evidence that a significant decrease in blood pressure (BP) may lead to a higher risk of all-cause mortality. Therefore, existing recommendations for the treatment of AH

С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что значительное снижение артериального давления (АД) может приводить к более высокому риску общей смертности. Поэтому существующие рекомендации по лечению АГ определяют особые подходы к ведению пациентов старших возрастных групп, в рамках которых целевые уровни АД определяются не только возрастом и сопутствующими заболеваниями, но и наличием синдрома СА [1], причем отмечается необходимость отслеживания динамики показателей СА (социального, функционального, когнитивного и психического статуса пациента), так как их ухудшение может потребовать изменения тактики АГТ (снижения дозы, отмены или замены лекарственного средства) и изменения целевых уровней АД [1].

Контроль АД у пожилых пациентов с СА – сложная задача, требующая участия самих пациентов, их семей и лиц, осуществляющих уход, чтобы план лечения был обоснованным и соответствовал потребностям пациента [3].

Лечение АГ позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и смертность, однако у пациентов с СА оно затруднено ввиду их высокой чувствительности к побочным эффектам лекарственных препаратов. В связи с этим в последние годы все большее внимание уделяется концепции депрескрайбинга – запланированного и контролируемого процесса снижения дозы, отмены или замены препарата в случаях, когда потенциальный вред от его применения превышает ожидаемую пользу. Использование депрескрайбинга АГП у пациентов пожилого возраста с СА позволяет минимизировать ятрогенный вред и улучшить качество жизни. Таким образом, данный подход может рассматриваться в качестве дополнительного инструмента для индивидуализации целевых значений АД у лиц старшего возраста [3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать и обобщить данные литературы о безопасности и клинической эффективности депрескрайбинга АГТ у пациентов с СА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и отбор научных публикаций проводился в электронных базах данных eLibrary.ru и PubMed за период с 2016 по 2026 г. (с привлечением данных 2009 г.). Критериями включения являлись: полнотекстовые оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы и клинические рекомендации, посвященные депрескрайбингу АГТ у пациентов с СА. Крите-

termine special approaches to the management of older patients, in which BP targets are determined not only by age and concomitant diseases, but also by the presence of frailty syndrome [1], and the need to monitor the dynamics of frailty indicators (social, functional, cognitive and mental status of the patient) is noted, since their deterioration may require changes in AHT tactics (dose reduction, drug discontinuation or replacement) and changes in BP targets [1].

BP control in elderly patients with frailty is a complex task that requires the participation of patients, their families and caregivers to ensure that the treatment is reasonable and meets the patient's needs [3].

Treatment of AH can reduce the risk of cardiovascular complications and mortality, but in frailty patient it is difficult due to their high vulnerability to the side effects of drugs. In this regard, in recent years, increasing attention has been paid to the concept of deprescribing – the planned and controlled process of dose reduction, drug discontinuation or replacement in cases where the potential harm from its use exceeds the expected benefit. The use of AHD deprescribing in elderly patients with frailty can minimize iatrogenic harm and improve quality of life. Thus, this approach can be considered as an additional tool for individualizing the BP targets in older people [3].

AIM OF THE RESEARCH

Analyze and summarize the literature data on the safety and clinical effectiveness of AHD deprescribing in frail patients.

MATERIALS AND METHODS

The search and selection of scientific publications from eLibrary.ru and PubMed databases for the period from 2016 to 2026 was carried out (including data from 2009). Inclusion criteria were: full-text original researches, systematic reviews, meta-analyses and clinical guidelines on AHD deprescribing in frail patients. Exclusion criteria were: publications based on the results of animal studies, articles without access to the full text, letters to the editor, and presentations of clinical cases without systematic analysis.

A total of 486 publications were identified as a result of the primary search, of which, after removing duplicates, 342 remained, and after screening by titles and abstracts, 123 full-text articles remained. 31 sources met all inclusion criteria and were used in the final review (including data from 2009).

рии исключения: публикации по результатам исследований на лабораторных животных, статьи без доступа к полному тексту, письма редактору, описания клинических случаев без системного анализа.

Всего в результате первичного поиска идентифицировано 486 публикаций, из которых после удаления дубликатов осталось 342, а после скрининга по названиям и аннотациям – 123 полнотекстовые статьи. 31 источник соответствовал всем критериям включения и был использован в итоговом обзоре (включая данные за 2009 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Долгое время в медицинской среде бытовало мнение, что возрастное повышение АД – это естественный и даже необходимый компенсаторный процесс, обеспечивающий адекватную перфузию жизненно важных органов. Считалось, что снижение АД на фоне терапии может привести к падению перфузионного давления и развитию ишемических осложнений. Однако начиная с 1990-х годов ряд крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (SHEP, 1991; STOP-Hypertension, 1991; MRC, 1992; Syst-Eur, 1997; HOT, 1998; HYVET, 2008) [4] неопровержимо доказали, что активная антигипертензивная терапия АГ у пожилых пациентов целесообразна и необходима. Такая терапия у людей старческого возраста, не страдающих СА, достоверно предотвращает сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, сердечную недостаточность), которые потенциально ведут к потере самостоятельности и развитию СА [1]. В то же время эффективность и безопасность антигипертензивного лечения у пациентов с уже развившейся СА в отношении сохранения функционального статуса изучена в меньшей степени.

Для начальной и поддерживающей АГТ могут использоваться пять основных классов препаратов: тиазидные диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) и β -адреноблокаторы (β -АБ). При назначении данных антигипертензивных средств пожилым пациентам необходимо учитывать профиль сопутствующих заболеваний и риск полипрагмазии [3, 5]. Кроме того, важнейшее значение имеют возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики, влияющие на эффективность и безопасность препаратов: изменение секреторной и моторной функции ЖКТ (повышение pH желудочного сока, снижение скорости опорожнения желудка и абсорбции);

RESULTS AND DISCUSSION

For a long time, there was an opinion in the medical community that an age-related increase in BP is a natural and even necessary compensatory process providing adequate perfusion of vital organs. It was believed that a therapy-induced BP decrease could lead to a drop in perfusion pressure and the development of ischemic complications. However, since the 1990s, a number of large multicenter randomized controlled trials (SHEP, 1991; STOP-Hypertension, 1991; MRC, 1992; Syst-Eur, 1997; HOT, 1998; HYVET, 2008) [4] have irrefutably proven that active antihypertensive treatment in elderly patients is appropriate and necessary. Such therapy in elderly people without frailty reliably prevents cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, heart failure), which potentially lead to loss of independence in daily living and the development of frailty [1]. At the same time, the effectiveness and safety of the antihypertensive treatment in frail patients in the terms of maintaining functional status have been studied a lesser degree.

Five main classes of drugs can be used for initial and maintenance AHT: thiazide diuretics, calcium antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), and β -blockers. When prescribing these antihypertensive medications to elderly patients, it is necessary to take into account the comorbidity profile and the risk of polypharmacy [3, 5]. In addition, age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics are of utmost importance, affecting the effectiveness and safety of drugs: changes in gastric secretory and motor functions (increased gastric juice pH, decreased rate of gastric emptying and absorption); decreased activity of liver enzymes and the microsomal oxidation system, which inhibits drug metabolism; decreased serum albumin levels; a reduction in renal blood flow, glomerular filtration rate and renal clearance; sarcopenia (loss of skeletal muscle mass) and increased proportion of adipose tissue; a decrease in intravascular fluid volume, as well as in the sensitivity and activity of β -adrenergic receptors [6].

To provide the safety of AHT in the elderly, a number of basic rules must be observed: treatment should begin with low doses of drug (usually half the standard therapeutic dose for adults); titration should be slow and gradual, with mandatory BP monitoring in sitting and standing positions for timely detection of orthostatic reactions; as first-choice drugs, should avoid prescribing drugs with a high risk of developing orthostatic hypotension (primarily α -blockers and central α_2 -agonists) [1].

снижение активности печеночных ферментов и системы микросомального окисления, что замедляет метаболизм лекарств; снижение уровня сывороточного альбумина; уменьшение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и почечного клиренса; саркопения (снижение мышечной массы) и увеличение доли жировой ткани; снижение объема внутрисосудистой жидкости, а также снижение чувствительности и активности β -адренорецепторов [6].

Для безопасного проведения АГТ у лиц пожилого возраста необходимо соблюдение ряда принципиальных правил: лечение следует начинать с низких доз препарата (как правило, с половины стандартной терапевтической дозы для взрослых); титрование должно быть медленным и постепенным, с обязательным контролем АД в положениях сидя и стоя для своевременного выявления ортостатических реакций; в качестве препаратов первого выбора следует избегать назначения средств с высоким риском развития ортостатической гипотензии (в первую очередь α -адреноблокаторов и центральных α_2 -агонистов) [1].

Согласно клиническим рекомендациям, пороговыми значениями АД для начала АГТ считаются: у пожилых пациентов (65–79 лет) $\geq 140/90$ мм рт. ст., у очень пожилых (≥ 80 лет) $\geq 160/90$ мм рт. ст. Целевые значения АД также дифференцированы: для пациентов 65–79 лет они составляют 130–139/70–79 мм рт. ст., а для очень пожилых – 140–150/70–79 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости лечения [7].

При лечении АГ у пациентов старшего возраста в ряде случаев предпочтительна монотерапия, однако современные рекомендации допускают и низкодозовые комбинированные схемы. У очень пожилых пациентов назначение даже двух АГП в стандартных дозах может способствовать развитию гипотензии, поскольку с возрастом нарушаются механизмы поддержания адекватного кровотока. Комбинация двух и более лекарственных средств значительно увеличивает риск лекарственных взаимодействий и нежелательных реакций у лиц старших возрастных групп вследствие сочетания сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с патологией других органов и систем [8, 9].

СА часто протекает совместно с целым комплексом заболеваний, включая поражения дыхательной, опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем, а также онкологические патологии. При этом ССЗ занимают ведущее место в структуре сопутствующей патологии,

According to clinical guidelines, the threshold BP values for starting AHT are: in elderly patients (65–79 years) $\geq 140/90$ mm Hg, in the very elderly (≥ 80 years) $\geq 160/90$ mm Hg. BP targets are also differentiated: for patients 65–79 years old – 130–139/70–79 mm Hg, and for the very elderly – 140–150/70–79 mm Hg provided that the treatment is well tolerated [7].

When treating AH in older patients, in some cases, monotherapy is preferable, but current recommendations also allow low-dose combination regimens. In oldest-old patients, the administration of even two AHD in standard doses can contribute to the development of hypotension, since the mechanisms of maintaining adequate blood flow are impaired with age. The combination of two or more drugs significantly increases the risk of drug-drug interactions and adverse reactions in older patients due to the combination of cardiovascular diseases (CVD) with other pathologies [8, 9].

Frailty often occurs in conjunction with a whole range of diseases, including disorders of the respiratory, musculoskeletal and cardiovascular systems, as well as malignancies. At the same time, CVD occupy a leading place in the structure of concomitant pathology, which suggests the presence of common pathophysiological mechanisms and risk factors with frailty. Systolic blood pressure (SBP) increases with age, at least until the age of 80 [6]. As the body ages, vessel wall rigidity, including the aorta, increases; accordingly, the pulse wave velocity increases and the reflected wave from the peripheral vessels returns to the aorta during early systole, which leads to an elevation in SBP in the aorta. High pulse pressure in isolated systolic hypertension (ISH), due to elevated SBP, increases the load on the left ventricle and the myocardial oxygen demand. A decrease in diastolic blood pressure (DBP) with high SBP worsens coronary perfusion and also negatively affects myocardial blood supply. There is evidence that DBP levels below 70 mm Hg are associated with an increased risk of mortality [2].

The most important mechanisms for the AH development in older age groups include: decreased aortic distensibility – the main mechanism for the development of ISH; the formation of nephrosclerosis – the occurrence of volume-dependent increases in BP; increased salt sensitivity – increased vasoconstriction; decreased taste sensitivity to salt – increased salt consumption [1].

Frailty syndrome is a marker of biological vulnerability that allows identifying patients at high risk of adverse outcomes even with minor stress exposure. According to Veronese et al. (2017) [10], frail and

что позволяет предположить наличие общих патофизиологических механизмов и факторов риска с СА. С возрастом наблюдается повышение систолического артериального давления (САД) по меньшей мере до 80-летнего возраста [6]. По мере старения организма увеличивается ригидность сосудистой стенки, в том числе аорты, соответственно возрастает скорость пульсовой волны и происходит возврат отраженной волны из периферических сосудов в аорту в раннюю систолу, что приводит к повышению САД в аорте. Высокое пульсовое давление при изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) за счет повышения САД увеличивает нагрузку на левый желудочек и потребность миокарда в кислороде. Снижение диастолического артериального давления (ДАД) при высоком САД ухудшает коронарную перфузию и также негативно влияет на кровоснабжение миокарда. Имеются данные о том, что уровень ДАД ниже 70 мм рт. ст. взаимосвязан с повышенным риском смерти [2].

Важнейшие механизмы формирования АГ в старших возрастных группах включают: снижение растяжимости аорты – основной механизм развития ИСАГ; формирование нефросклероза – возникновение объемзависимых подъемов АД; повышение солечувствительности – увеличение вазоконстрикции; снижение вкусовой чувствительности к поваренной соли – увеличение ее потребления [1].

СА (синдром «хрупкости») – маркер биологической уязвимости, позволяющий выявить пациентов с высоким риском развития неблагоприятных исходов даже при незначительных стрессовых воздействиях. Согласно данным N. Veronese et al. (2017) [10], «хрупкие» и «предхрупкие» пациенты имеют более высокий риск развития ССЗ, чем лица без признаков СА. Анализ научных данных позволяет сделать вывод, что СА представляет собой независимый предиктор сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого возраста, ассоциированный с более высокой частотой обострений и летальных исходов как при острых состояниях, так и при хронических заболеваниях. Развитие СА сопровождается снижением физической и функциональной активности, адаптационного и восстановительного резерва организма, повышает риск неблагоприятных исходов: риск госпитализации возрастает в 1,2–1,8 раза, развития функциональных дефицитов – в 1,6–2,0 раза, смерти – в 1,8–2,3 раза, физических ограничений – в 1,5–2,6 раза, падений и переломов – в 1,2–2,8 раза. К факторам

pre-frail patients have a higher risk of CVD than non-frail individuals. Analysis of scientific data allows to conclude that frailty is an independent predictor of cardiovascular diseases in the elderly, associated with a higher frequency of exacerbations and fatal outcomes in both acute conditions and chronic diseases. The development of frailty is accompanied by a decrease in physical and functional activity, the reserve for adaption and regeneration of the body, and increases the risk of adverse outcomes: risk of hospitalization elevates by 1,2–1,8 times, functional deficits – by 1,6–2,0 times, death – by 1,8–2,3 times, physical limitations – by 1,5–2,6 times, falls and fractures – by 1,2–2,8 times. Risk factors for frailty, in addition to age, include: physical inactivity, poor nutrition, depression, polypharmacy, social factors (low income, living alone, low level of education) [11]. The progression of frailty occurs gradually, yet a frail patient may experience a rapid decline in functional activity. Under stress conditions (infectious process, hospitalization, change in pharmacological therapy, etc.), such patients have a high probability of developing or increasing the dependence on external assistance, recovery and rehabilitation occur more slowly than in patients without frailty, and often functional activity does not return to the initial level. The development of frailty is preceded by pre-frailty, characterized by the presence of individual signs that are quantitatively insufficient to make a diagnosis of frailty. Frailty is considered a potentially reversible condition but is more likely to progress than regress [2]. Frailty is not an integral part of the aging process, but is considered as an unfavorable variant of it. With the development of frailty, the vulnerability of older people to adverse factors, which can be acute illness, injury, change in treatment, or surgery, significantly increases [2].

To improve the quality of life in people with frailty, it is recommended to reduce the intensity of AHT, up to the complete withdrawal of AHD, in the following cases: when SBP is below 130 mm Hg or when orthostatic hypotension occurs. Such approach is aimed at preventing further functional decline. This is due to the increased sensitivity of frail elderly patients to antihypertensive drugs: even standard doses can lead to an excessive decrease in BP, which is especially dangerous in frailty and increases the risk of the further decrease in muscle strength [12].

Deprescribing is especially important for older patients who need to reduce their drug load due to the high risk of polypharmacy-related adverse reactions, as well as in situations where the potential benefit of AHT is not obvious. Deprescribing is a part

риска развития СА, помимо возраста, относятся: низкий уровень физической активности, плохое питание, депрессия, полипрагмазия, социальные факторы (низкий уровень дохода, одинокое проживание, низкий уровень образования) [11]. Развитие СА происходит постепенно, однако снижение функциональной активности у пациента с СА может произойти достаточно быстро. В стрессовой ситуации (инфекционный процесс, госпитализация, смена лекарственной терапии и др.) у таких пациентов высока вероятность появления или нарастания зависимости от посторонней помощи, выздоровление и восстановление происходят медленнее, чем у пациентов без СА, и нередко функциональная активность не возвращается к исходному уровню. Развитию СА предшествует предхрупкость, характеризующаяся наличием отдельных ее признаков, количественно недостаточных для установления диагноза СА. СА считается потенциально обратимым состоянием, но чаще прогрессирует, чем регрессирует [2]. СА не является неотъемлемой частью процесса старения, а рассматривается как его неблагоприятный вариант. При развитии СА значительно повышается уязвимость пожилых людей к действию неблагоприятных факторов, в качестве которых могут выступать острое заболевание, травма, смена лечения или оперативное вмешательство [2].

Для улучшения качества жизни у лиц со СА рекомендуется снижение интенсивности АГТ, вплоть до полной отмены АГП, в следующих случаях: при снижении САД ниже 130 мм рт. ст. либо при развитии ортостатической гипотензии. Такой подход направлен на профилактику дальнейшего функционального угасания. Это связано с повышенной чувствительностью пожилых пациентов с СА к антигипертензивным средствам: даже стандартные дозы могут приводить к избыточному снижению АД, что особенно опасно на фоне астении и повышает риск дальнейшего снижения мышечной силы [12].

Депрескрайбинг особенно важен для пожилых пациентов, которым необходимо снижение лекарственной нагрузки в связи с высоким риском нежелательных побочных реакций на фоне полипрагмазии, а также в ситуациях, когда потенциальная польза от АГТ не очевидна. Депрескрайбинг является частью рациональной фармакотерапии и позволяет вести пациентов с АГ старческого возраста и/или с наличием СА, избегая потенциального вреда для их здоровья и улучшая качество жизни пациентов старших возрастных групп [13].

of rational pharmacotherapy and makes it possible to manage older patients with AH and/or frailty, avoiding potential harm to their health and improving the quality of life of the older patients [13].

According to studies by Russian scientists, in AH in patients aged 80 years and older, as well as in patients with frailty, a reduction in doses of AHD is indicated, up to their discontinuation when SBP reaches the level of <130 mm Hg. In patients over 80 years of age who are in good physical and mental condition, tactics may be more active. It is also emphasized that when the signs of frailty appear in patients over 60 years of age, correction of the treatment strategy is needed [14].

Before AHD withdrawal, it is necessary to assess the presence of additional indications for its use related to concomitant diseases (for example, atrial fibrillation, chronic heart failure (CHF), etc.).

The algorithm for discontinuation is as follows (Table 1). For monotherapy regimen:

Calcium channel blockers (CCBs), ACEIs, ARBs or diuretics are discontinued immediately.

β -blockers monotherapy is discontinued gradually: first, the dose is halved, and then, after a week, the drug is completely discontinued [15].

In the case of combination AHT with two drugs, a doctor, based on the results of the examination, chooses which AHD should be discontinued first; a dose of the second drug is first reduced by half, and then, after a week, completely discontinued [5, 16].

In combination therapy with three AHD, two drugs are discontinued immediately, the third drug is continued without dose reduction for 2 weeks. Then the dose of the third drug is halved and subsequently completely discontinued [5, 17].

AHD discontinuation, taking into account the drug class, is carried out in the following order of preference (from most to least preferred for discontinuation): centrally acting agents, α -blockers, loop diuretics, Ca channel blockers, β -blockers, ARBs, ACEIs, thiazide diuretics, dihydropyridine CCBs [14].

The dose of β -blockers is reduced gradually: by half during the first 7 days. Then, if the patient does not have clinical symptoms that would prevent complete withdrawal, the drug is discontinued completely. If the patient is taking two drugs belonging to the same class, one of them is discontinued. For safety reasons, an additional visit is scheduled a week after any visit during which medication was adjusted to promptly detect any potential side effects [18].

Polypharmacy (use of multiple medicines simultaneously) is frequently seen in older patients, particularly those with frailty, which increases the risk

Согласно исследованиям российских ученых, при АГ у пациентов в возрасте 80 лет и старше, а также у пациентов с СА показано уменьшение доз АГП вплоть до их отмены при достижении уровня САД <130 мм рт. ст. У пациентов старше 80 лет, находящихся в хорошем физическом и психическом состоянии, тактика может быть более активной. Также подчеркивается, что при появлении признаков СА у пациентов старше 60 лет необходима коррекция стратегии лечения [14].

Прежде чем отменить АГП, необходимо оценить наличие дополнительных показаний для его применения, связанных с сопутствующими заболеваниями (например, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и др.).

Алгоритм отмены АГТ следующий (табл. 1). При монотерапии:

- Препараты класса блокаторов кальциевых каналов (БКК), иАПФ, БРА или диуретиков отменяются сразу.

of drug-drug interactions and adverse reactions. The priority of discontinuation order (by drug class), when choosing which drug to discontinue first (for mono- or combination therapy), is presented in Table 2.

The concept of deprescribing has become firmly established in geriatric practice and is considered an integral component of rational pharmacotherapy in older adults. However, its use is not limited to frail patients. A special, more complex population is patients with frailty and CHF, for whom AHT de-escalation requires a markedly different, more balanced approach.

CHF is a clinical syndrome characterized by current or past symptoms (shortness of breath, increased fatigue, edema of lower legs and feet) and signs (increased jugular venous pressure, pulmonary rales, peripheral edema) due to alterations in the cardiac structure and/or cardiac dysfunction, leading to decreased cardiac output and/or increased cardiac

Таблица 1. Алгоритм депрескрайбинга АГТ у лиц со старческой астенией
Table 1. The algorithm for antihypertensive drugs deprescribing in people with frailty

Препараты / Drugs	Тактика / Tactics
<i>Монотерапия / Monotherapy</i>	
Блокаторы Са-каналов Ca channel blockers	Резкая отмена / Acute drug discontinuation
иАПФ / ACEIs	Резкая отмена / Acute drug discontinuation
БРА / ARBs	Резкая отмена / Acute drug discontinuation
Диуретики (тиазидные) Diuretics (thiazide)	Резкая отмена / Acute drug discontinuation
Бета-адреноблокаторы Beta-blockers	Ступенчатая отмена: 1) уменьшить дозу вдвое; 2) через 7 дней отменить полностью Gradual discontinuation: 1) reduce the dose by half; 2) discontinue completely after 7 days
<i>Комбинированная терапия / Combination therapy</i>	
2 препарата 2 drugs	Выбор первого препарата для отмены – по результату обследований Choice of the first drug to be discontinued is based on the results of examinations Дозу первого отменяемого препарата уменьшить в два раза – через неделю отменить полностью Reduce the dose of the first by half and discontinue it completely after a week Дозу второго препарата на первом этапе не менять, затем (после полной отмены первого) можно снижать поэтапно дозу второго Initially, do not change the dose of the second drug, then (after completely discontinuing the first drug), gradually reduce the dose of the second drug
3 препарата 3 drugs	Два препарата (выбранные по результатам обследований) – отменить сразу Two drugs (selected based on examination results) discontinue immediately Третий препарат продолжать в прежней дозе в течение двух недель The third drug takes at the same dose for two weeks Затем дозу третьего препарата уменьшить вдвое – через некоторое время отменить полностью Then reduce the dose of the third drug by half and after a while discontinue it completely

П р и м е ч а н и е . иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II.
A b b r e v i a t i o n s : ACEIs – angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs – angiotensin II receptor blockers.

- Монотерапия β -АБ прекращается ступенчато: сначала доза уменьшается вдвое, а затем, через неделю, препарат отменяется полностью [15].

В случае комбинированной АГТ двумя препаратами врач по результатам обследования выбирает, какой АГП следует отменить в первую очередь; дозу второго препарата вначале уменьшают в 2 раза, а затем, через неделю, полностью отменяют [5, 16].

При комбинированной терапии тремя АГП два препарата отменяются сразу, прием третьего продолжается без снижения дозы в течение 2 недель. Затем дозу третьего АГП уменьшают в 2 раза, а впоследствии полностью отменяют [5, 17].

Отмена АГТ с учетом класса препарата проводится в следующем порядке предпочтительности (от наиболее к наименее предпочтительному для отмены): препараты центрального действия, α -адреноблокаторы, петлевые диуретики, БКК, β -АБ, БРА, иАПФ, тиазидные диуретики, дигидропиридиновые БКК [14].

Доза β -АБ снижается постепенно: наполовину в течение первых 7 дней. После этого, при отсутствии у пациента клинических симптомов, препятствующих полной отмене, препарат отменяют полностью. Если пациент принимает два препарата, относящихся к одному классу, один из них отменяют. В целях безопасности дополнительный визит проводится через неделю после любого обращения, в ходе которого изменялась медикаментозная терапия, – для своевременного выявления возможных побочных эффектов [18].

У пожилых пациентов, особенно при наличии СА, часто наблюдается полипрагмазия (прием нескольких лекарств одновременно), что повышает риск межлекарственного взаимодействия и развития нежелательных реакций. Порядок приоритетной отмены (по классу препарата), когда нужно выбрать, какой препарат отменять первым (для моно- или комбинированной терапии), представлен в табл. 2.

Концепция депрескрайбинга прочно вошла в арсенал гериатрической практики и рассматривается как неотъемлемый компонент рациональной фармакотерапии у лиц старших возрастных групп. Однако ее применение не ограничивается пациентами только с СА. Особую, наиболее сложную категорию составляют больные с СА и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у которых вопросы дезэскалации АГТ требуют принципиально иного, более взвешенного подхода.

filling pressure at rest or under stress test, and/or increased levels of natriuretic peptides [19]. Several groups of medications are used in the treatment of CHF, which increases the risk of adverse drug reactions, especially in elderly and senile patients.

The general concept of AHD deprescribing in patients with CHF includes [20, 21]:

1. Discontinuation of the drug, which can be carried out either immediately or by gradually reducing the dose.

2. Reduction of the dose to the minimum effective dose or to a dose recognized as “low” (based on clinical studies), also in a gradual reduction mode.

3. Replacement with a safer class of drugs.

In the context of CHF, a special place in the deprescribing strategy is occupied by the revision of β -blocker therapy. According to the results of modern meta-analyses, in patients with CHF with a moderately reduced (intermediate) left ventricular (LV) ejection fraction (EF), β -blocker therapy is associated with a 52% reduction in the risk of cardiovascular mortality [22]. At the same time, in patients with CHF and preserved LV EF, β -blocker administration does not affect the risk of all-cause and cardiovascular mortality, the frequency of hospitalizations for CVD, or the achievement of composite endpoints [22, 23].

These data are confirmed by the results of the CHS study: among 342 patients with CHF and LV EF >40%, the use of β -blockers did not reduce the risk of all-cause mortality. Moreover, β -blocker therapy in CHF with preserved EF does not improve the clinical condition and quality of life of patients. For example, in the ELANDD study, in patients with LV EF >45%, receiving nebivolol, no benefits compared to the placebo group were found in such parameters as the 6-minute walk test distance, peak oxygen consumption and quality of life. Studies that included exclusively patients with LV EF >50% showed either no benefits of β -blockers or their potentially adverse effects [23].

Moreover, β -blockers discontinuation in individuals with CHF and preserved EF may be accompanied by improvement in the clinical condition of patients. After withdrawal of therapy, an increase in peak oxygen consumption (14,3 vs. 12,2 ml/kg/min; $p < 0,001$) and peak exercise heart rate (127 vs. 97 bpm; $p < 0,001$) were observed, indicating a better physiological response to exercise. Improvement in quality of life parameters and a decrease in LV end-diastolic pressure according to echocardiography were also recorded [12, 24].

In elderly patients with frailty, the cardiovascular system is characterized by reduced arterial elasticity,

Таблица 2. Приоритетность депрескрайбинга АГТ у лиц со старческой астенией
Table 2. Priority of antihypertensive drugs deprescribing in patients with frailty

Очередь отмены Priority of deprescribing	Препараты Drugs
1	Препараты центрального действия / Centrally acting agents
2	Альфа-адреноблокаторы / Alpha blockers
3	Петлевые диуретики / Loop diuretics
4	Блокаторы Са-каналов / Ca channel blockers
5	Бета-адреноблокаторы / Beta blockers
6	БРА / ARBs
7	иАПФ / ACEIs
8	Тиазидные диуретики / Thiazide diuretics

Примечание. БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.
 Abbreviations: ARBs – angiotensin II receptor blockers; ACEIs – angiotensin-converting enzyme inhibitors.

ХСН – это клинический синдром, характеризующийся текущими или перенесенными симптомами (одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп) и признаками (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки) вследствие нарушения структуры и/или функции сердца, приводящего к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке, и/или увеличению уровней натрийуретических пептидов [19]. В лечении ХСН используется несколько групп лекарственных средств (ЛС), что повышает риск развития нежелательных лекарственных реакций, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Общая концепция депрескрайбинга АГТ у лиц с ХСН включает [20, 21]:

1. Отмену препарата, которая может быть выполнена как одномоментно, так и в режиме постепенного снижения дозы.

2. Снижение дозы до минимально эффективной или до признанной «низкой» (по данным клинических исследований), также в режиме постепенного снижения.

3. Замену на более безопасный класс препаратов.

В контексте ХСН особое место в стратегии депрескрайбинга занимает пересмотр терапии β -АБ. Согласно результатам современных мета-анализов, у пациентов с ХСН с умеренно сниженной (промежуточной) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) терапия β -АБ ассоциирована со снижением риска сердечно-сосудистой смертности на 52 % [22]. В то же время у больных с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ прием β -АБ не влияет на риск общей и сердечно-сосудистой смертности, частоту госпитализаций по ССЗ, а также на достижение комбинированных конечных точек [22, 23].

impaired baroreflex regulation, decreased cardiac output (CO), and altered sensitivity to antihypertensive drugs [12]. These age-related changes are particularly critical in patients with CHF, whose initially reduced cardiac output makes the body extremely vulnerable to any fluctuations in hemodynamics. Aggressive reduction of BP to target levels recommended for the general population in patients with frailty and concomitant CHF is associated not with benefit, but with serious adverse outcomes.

In elderly frail individuals, baroreflex reactivity is reduced, circulating blood volume decreases, and autonomic dysfunction is often present. Antihypertensive agents (especially diuretics, ACEIs, calcium antagonists), which are widely used in AH and CHF, exacerbate this deficit, ultimately leading to orthostatic hypotension [12]. Of particular concern is a decrease in SBP below 100–110 mm Hg, which is especially common after meals (postprandial hypotension) or at night. This effect is enhanced by a combination of vasodilators and diuretics [18].

The consequences of excessive BP reduction include myocardial ischemia (especially with coronary artery stenoses, which is crucially in the ischemic etiology of CHF), cerebral hypoperfusion with the development of transient ischemic attacks and acute cerebrovascular event [25].

Acute kidney injury and progression of chronic kidney disease occur due to an excessive reduction in BP, which leads to a decrease in glomerular perfusion pressure. This is especially dangerous in patients with an initial reduced glomerular filtration rate (GFR), renal artery stenosis, or those taking a combination of ACEIs/sartans with diuretics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (the dangerous trio) [26]. In patients with CHF, who often have concomitant renal dysfunction (cardiorenal syndrome), these risks increase significantly. Clinically, this is

Эти данные подтверждаются результатами исследования CHS: среди 342 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ >40 % применение β -АБ не снижало риск смерти от всех причин. Более того, терапия β -АБ при ХСН с сохранной ФВ не улучшает клиническое состояние и качество жизни пациентов. Так, в исследовании ELANDD у пациентов с ФВ ЛЖ >45%, получавших небиволол, не было выявлено преимуществ перед плацебо по таким показателям, как дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, пиковое потребление кислорода и качество жизни. В исследованиях, включавших исключительно пациентов с ФВ ЛЖ >50%, показано либо отсутствие положительного эффекта β -АБ, либо их потенциально неблагоприятное влияние [23].

Более того, отмена β -АБ у лиц с ХСН и сохранной ФВ может сопровождаться улучшением клинического состояния пациентов. После прекращения терапии отмечались увеличение пикового потребления кислорода (14,3 против 12,2 мл/кг/мин; $p < 0,001$) и числа сердечных сокращений при пиковой нагрузке (127 против 97 уд./мин; $p < 0,001$), что свидетельствует о лучшем физиологическом ответе на физическую нагрузку. Также фиксировались улучшение параметров качества жизни и снижение конечно-диастолического давления в ЛЖ по данным эхокардиографии [12, 24].

У пожилых пациентов с СА сердечно-сосудистая система характеризуется сниженной эластичностью артерий, нарушением барорефлекторной регуляции, уменьшением сердечного выброса и измененной чувствительностью к гипотензивным препаратам [12]. Эти возрастные изменения особенно критичны у пациентов с ХСН, у которых исходно сниженный сердечный выброс делает организм крайне уязвимым к любым колебаниям гемодинамики. Агрессивное снижение АД до целевых уровней, рекомендованных для общей популяции, у пациентов с СА и сопутствующей ХСН ассоциировано не с пользой, а с серьезными неблагоприятными исходами.

У пожилых лиц с СА снижена реактивность барорефлекторной дуги, уменьшается объем циркулирующей крови и часто наблюдается вегетативная дисфункция. Антигипертензивные средства (особенно диуретики, иАПФ, антагонисты кальция), которые широко применяются при АГ и ХСН, усиливают этот дефицит, что в конечном счете приводит к ортостатической гипотензии [12]. Особую опасность представляет снижение САД ниже 100–110 мм рт. ст., что особенно часто наблюдается после

manifested by an increase in serum creatinine by 30–50% or more and oliguria, which requires temporary or final discontinuation of therapy. In the long term, an accelerated decrease in GFR and an increased risk of end-stage renal failure are observed [27].

Thus, deprescribing in CHF is most appropriate in the following groups of patients (Table 3):

1. Elderly polymorbid patients with frailty and severe polypharmacy.
2. CHF patients with preserved EF.
3. Patients with progressive chronic kidney disease.

The success of deprescribing and minimizing the risk of adverse reactions directly depends on adherence to safety principles. Violating these principles significantly increases the risk of complications.

The greatest danger comes from rapid discontinuation of medications, particularly beta-blockers, which can trigger withdrawal syndrome with the development of tachycardia, BP fluctuations, and even ischemic events. Similar risks arise when discontinuing multiple medications simultaneously – this approach not only increases hemodynamic stress in the body but also makes it impossible to assess the contribution of each specific drug to the development of adverse reactions [12, 28].

A critical element of safe deprescribing is the adequate patient's monitoring. Insufficient dynamic monitoring of BP, heart rate, and laboratory parameters (creatinine, electrolytes) after drug discontinuation or dose reduction may lead to delayed detection of decompensation.

A particularly high-risk group includes patients with severe comorbidities, primarily CHF, atrial fibrillation, and chronic kidney disease [29]. These conditions make the patient's body extremely vulnerable to any hemodynamic shifts and fluctuations in water and electrolyte balance, requiring a highly cautious and individualized approach to revising pharmacotherapy.

Thus, AHD deprescribing in frail patients should be carried out under the the doctor's care in the community based setting or on a planned inpatient basis [18]. The key principle is a balance between the need to reduce polypharmacy and ensuring an individualized approach to the care of frail patients [30, 31].

CONCLUSION

Frailty syndrome is a key factor modifying the management of patients with AH. Standard BP targets recommended for the general population are not applicable to this group without a comprehen-

приема пищи (постпрандиальная гипотензия) или в ночные часы. Этот эффект усиливается при комбинации вазодилататоров и диуретиков [18].

Последствия чрезмерного снижения АД включают ишемию миокарда (особенно при стенозирующих поражениях коронарных артерий, что особенно актуально при ишемической этиологии ХСН), церебральную гипоперфузию с развитием транзиторных ишемических атак и острого нарушения мозгового кровообращения [25].

Острое повреждение почек и прогрессирование хронической болезни почек возникает из-за избыточного снижения АД, что приводит к снижению перфузионного давления в клубочках. Это особенно опасно у пациентов с исходно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), стенозом почечных артерий или принимающих комбинацию иАПФ/сартанов с диуретиками и нестероидными противовоспалительными средствами («опасное трио») [26]. У пациентов с ХСН, которые часто имеют сопутствующую почечную дисфункцию (кардиоренальный синдром), эти риски многократно возрастают. Клинически это проявляется повышением креатинина сыворотки на 30–50 % и более, олигурией, что требует временного или постоянного прекра-

sive geriatric assessment. Deprescribing antihypertensive medication in frail patients is a clinically proven and safe strategy aimed at preventing polypharmacy, reducing the incidence of adverse drug reactions, and improving quality of life. At the same time, drug discontinuation should be carried out according to a tailored algorithm, preferably in a step-by-step manner, with the close monitoring of BP at rest and during the standing test. Further research is needed to refine the criteria for selecting patients with frailty for deprescribing antihypertensive medication, optimize the discontinuation sequence for different classes of AHD, and evaluate long-term outcomes.

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

щения терапии. В отдаленной перспективе наблюдается ускоренное снижение СКФ и увеличение риска терминальной почечной недостаточности [27].

Таким образом, депрескрайбинг при ХСН наиболее применим в следующих группах пациентов (табл. 3):

Таблица 3. Отмена АГТ у лиц с хронической сердечной недостаточностью
Table 3. Discontinuation of antihypertensive drugs in patients with chronic heart failure

Препараты / Drugs	Тактика / Tactics
β-блокаторы (ХСН с сохранной ФВ ЛЖ) β-blockers (CHF with preserved LV EF)	Депрескрайбинг рекомендован, возможно улучшение качества жизни и переносимости физических нагрузок. Отмена поэтапная, постепенное снижение дозы препарата Deprescribing is recommended; it may improve quality of life and exercise tolerance. Withdrawal should be gradual, with a gradual reduction in dosage
β-блокаторы (ХСН со сниженной ФВ ЛЖ) β-blockers (CHF with reduced LV EF)	Депрескрайбинг не рекомендован, высокий риск декомпенсации и ухудшения качества жизни Deprescribing is not recommended due to the high risk of decompensation and deterioration in quality of life
иАПФ/БРА ACEIs/ARBs	Поэтапная отмена препарата, постепенное снижение дозы, рассматривается у пациентов с ХБП для предотвращения дальнейшего повреждения почек. Есть риск возврата симптомов сердечной недостаточности A protracted drug discontinuation, with a gradual dose reduction, considered in patients with CKD to prevent further kidney damage. There is a risk of recurrence of heart failure symptoms
Диуретики Diuretics	Депрескрайбинг рекомендован при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. Риск возобновления симптомов сердечной недостаточности и их ухудшение Deprescribing is recommended for CHF with preserved LV EF. Risk of recurrence and worsening of heart failure symptoms

П р и м е ч а н и е. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ХБП – хроническая болезнь почек.

A b b r e v i a t i o n s: CHF – chronic heart failure; LV EF – left ventricular ejection fraction; ACEIs – angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs – angiotensin II receptor blockers; CKD – chronic kidney disease.

1. Пожилые полиморбидные пациенты с СА и выраженной полипрагмазией.

2. Пациенты с ХСН с сохранной ФВ.

3. Пациенты с прогрессирующей хронической болезнью почек.

Успех депрескрайбинга и минимизация рисков нежелательных реакций напрямую зависят от соблюдения принципов безопасности. Нарушение этих принципов существенно повышает вероятность осложнений.

Наибольшую опасность представляет резкая отмена препаратов, в особенности β -адреноблокаторов, которая может спровоцировать синдром отмены с развитием тахикардии, колебаний артериального давления и даже ишемических событий. Схожие риски возникают при одновременной отмене сразу нескольких лекарственных средств – такой подход не только усиливает гемодинамический стресс для организма, но и делает невозможным оценку вклада каждого конкретного препарата в развитие нежелательных реакций [12, 28].

Критически важным элементом безопасного депрескрайбинга является адекватный мониторинг состояния пациента. Недостаточный динамический контроль АД, частоты сердечных сокращений, а также лабораторных показателей (креатинин, электролиты) после отмены или снижения дозы препарата может привести к несвоевременному выявлению декомпенсации.

Особую группу риска составляют пациенты с тяжелой коморбидной патологией, в первую очередь с ХСН, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек [29]. Наличие этих заболеваний делает организм пациента крайне уязвимым к любым гемодинамическим сдвигам и

колебаниям водно-электролитного баланса, что требует максимально осторожного и индивидуализированного подхода к пересмотру фармакотерапии.

Таким образом, депрескрайбинг АГТ у пациентов с СА должен проводиться под контролем лечащего врача – амбулаторно или в плановом порядке в стационаре [18]. Ключевым принципом является баланс между необходимостью снижения полипрагмазии и обеспечением индивидуализированного подхода к ведению ослабленных пациентов [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром СА является ключевым фактором, модифицирующим тактику ведения пациентов с АГ. Стандартные целевые уровни АД, рекомендованные для общей популяции, неприменимы к данной группе без комплексной гериатрической оценки. Депрескрайбинг АГТ у пациентов с СА представляет собой клинически обоснованную и безопасную стратегию, направленную на предотвращение полипрагмазии, снижение частоты нежелательных лекарственных реакций и улучшение качества жизни. При этом отмена препаратов должна проводиться по индивидуально разработанному алгоритму, преимущественно ступенчато, с тщательным мониторингом АД в покое и при ортостатической пробе. Для уточнения критериев отбора пациентов с СА для депрескрайбинга АГТ, оптимизации последовательности отмены различных классов АГП и оценки долгосрочных исходов необходимы дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Липатова Т.Е., Тюльтяева Л.А., Денисова Т.П., Шульпина Н.Ю. Старческая астения и артериальная гипертензия (лекция) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2019;15(3):757-763.
2. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Российский журнал гериатрической медицины. 2025;1(21):6-48. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2025-6-48.
3. Филимонова Л.А., Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л. Вопросы формирования и течения артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте // Современные проблемы науки и образования. 2016;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25458> (дата обращения: 09.04.2026).
4. McGuinness B., Todd S., Passmore P., Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior

REFERENCES

1. Lipatova T.E., Tyulytaeva L.A., Denisova T.P., Shulpina N.Yu. Frailty and arterial hypertension (lecture). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019;15(3):757-763. (In Russ.)
2. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025;1(21):6-48. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2025-6-48. (In Russ.)
3. Filimonova L.A., Yaskevich R.A., Davydov E.L. The issues of formation of arterial hypertension in elderly and senile age. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25458> (accessed: 09.04.2026). (In Russ.)
4. McGuinness B., Todd S., Passmore P., Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impair-

- cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;2009(4):CD004034. DOI: 10.1002/14651858.CD004034.pub3.
5. Антропова О.Н., Осипова И.В., Пырикова Н.В. Стратегия депрескрайбинга антигипертензивных препаратов у очень пожилых и ослабленных пациентов: обзор современных данных // *Архивъ внутренней медицины.* 2026;16(1(187)):5-11. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-5-11.
 6. Остроумова О.Д., Черняева М.С., Сычев Д.А. Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020;16(1):82-93. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-14.
 7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 // *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):230-329. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
 8. Лаптева Е.С., Арьев А.Л. Таргетное использование инструментов комплексной гериатрической оценки в кардиологии. Часть I (обзор литературы) // *Успехи геронтологии.* 2024;37(1/2):26-32. DOI: 10.34922/AE.2024.37.1-2.003.
 9. Veronese N., Stubbs B., Noale M. et al. Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: an 8-year longitudinal cohort study // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017;18(7):624-628. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.02.009.
 10. Veronese N., Cereda E., Stubbs B. et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis // *Ageing Res. Rev.* 2017;35:63-73. DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.003.
 11. Золотовская И.А., Дупляков Д.В., Зюзина Т.В., Давыдкин И.Л. Депрескрайбинг АГТ у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет (результаты наблюдательной программы «ГРАНАТ») // *Артериальная гипертензия.* 2019;25(3):267-277. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-3-267-277.
 12. Floriani C., Minchio G., Schulthess-Lisibach A.E. et al. Deprescribing antihypertensive medications in older people: a systematic review and a meta-analysis // *BMC Geriatr.* 2026;26(1):222. DOI: 10.1186/s12877-025-06941-2.
 13. Crisafulli S., Luxi N., Coppini R. et al. Anti-hypertensive drugs deprescribing: an updated systematic review of clinical trials // *BMC Fam. Pract.* 2021;22(1):208. DOI: 10.1186/s12875-021-01557-y.
 14. Сафроненко В.А., Чесникова А.И. Частота развития неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 80 лет и старше в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении // *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(3):6261. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6261.
 15. Ткачева О.Н., Переверзев А.П., Котовская Ю.В. и др. Оптимизация лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста: можно ли победить полипрагмазию? // *РМЖ.* 2017;25(25):1826-1828.
 - ment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;2009(4):CD004034. DOI: 10.1002/14651858.CD004034.pub3.
 5. Antropova O.N., Osipova I.V., Pyrikova N.V. Strategy for depressing antihypertensive drugs in very elderly and fragile patients: a review of contemporary data. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2026;16(1(187)):5-11. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-5-11. (In Russ.)
 6. Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Sychev D.A. Deprescribing antihypertensive drugs in patients of older age groups. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):82-93. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-14. (In Russ.)
 7. Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S.V. et al. 2024 Clinical practice guidelines for hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):230-329. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117. (In Russ.)
 8. Lapteva E.S., Ariev A.L. Targeted use of comprehensive geriatric assessment tools in cardiology. Part I (literature review). *Advances in Gerontology.* 2024;37(1/2):26-32. DOI: 10.34922/AE.2024.37.1-2.003. (In Russ.)
 9. Veronese N., Stubbs B., Noale M. et al. Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: an 8-year longitudinal cohort study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017;18(7):624-628. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.02.009.
 10. Veronese N., Cereda E., Stubbs B. et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res. Rev.* 2017;35:63-73. DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.003.
 11. Zolotovskaya I.A., Duplyakov D.V., Zyuzina T.V., Davydkin I.L. Deprescribing of hypotensive therapy in hypertensive patients over 60 years (results of the program "Granat"). *Arterial'naya Gipertenziya.* 2019;25(3):267-277. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-3-267-277. (In Russ.)
 12. Floriani C., Minchio G., Schulthess-Lisibach A.E. et al. Deprescribing antihypertensive medications in older people: a systematic review and a meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2026;26(1):222. DOI: 10.1186/s12877-025-06941-2.
 13. Crisafulli S., Luxi N., Coppini R. et al. Anti-hypertensive drugs deprescribing: an updated systematic review of clinical trials. *BMC Fam. Pract.* 2021;22(1):208. DOI: 10.1186/s12875-021-01557-y.
 14. Safronenko V.A., Chesnikova A.I. Frequency of adverse outcomes in hypertensive patients aged 80 years and older depending on heart failure and frailty syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(3):6261. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6261. (In Russ.)
 15. Tkacheva O.N., Pereverzev A.P., Runikhina N.K. et al. Optimization of medicinal prescriptions in patients of elderly and senile age: is it possible to defeat polypharmacy? // *RMJ.* 2017;25(25):1826-1828. (In Russ.)
 16. Safronenko V.A., Chesnikova A.I. Treatment of comorbid patients over 80 years of age: focus on arterial hypertension (analysis of real clinical practice). *Therapy.* 2023;9(8):38-46. DOI: 10.18565/therapy.2023.8.38-46. (In Russ.)

16. Сафроненко В.А., Чесникова А.И. Лечение коморбидных пациентов старше 80 лет: фокус на артериальную гипертензию (анализ реальной клинической практики) // *Терапия*. 2023;9(8):38-46. DOI: 10.18565/therapy.2023.8.38-46.
17. Amare F., Mirkazemi C., Peterson G.M., Bezabhe W.M. Clinical outcomes of antihypertensive medication use in people with dementia: a systematic review and meta-analysis // *GeroScience*. 2025. DOI: 10.1007/s11357-025-01957-3.
18. Павленко Е.В., Милютин Е.В., Чернов А.В. и др. Профилактика развития гериатрических синдромов и острого функционального дефицита у пациентов со старческой астенией // *Успехи геронтологии*. 2024;37(1-2):80-86. DOI: 10.34922/AE.2024.37.1-2.011
19. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 // *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
20. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В. и др. Лечение хронической сердечной недостаточности: возможен ли депрескрайбинг? // *Кардиология*. 2020;60(3):126-136. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n779.
21. Булгакова С.В., Краснов Г.С., Захарова Н.О. и др. Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов и телемониторинг: что важно учитывать и использовать? // *Врач*. 2021;(6):9-12. DOI: 10.29296/25877305-2021-06-02.
22. Закиев В.Д., Воробьева Н.М., Малая И.П. и др. Бета-блокаторы при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: возможен ли депрескрайбинг? // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2023;19(6):607-613. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2987.
23. Sukumar S., Orkaby A.R., Schwartz J.B. et al. Polypharmacy in older heart failure patients: a multidisciplinary approach // *Curr. Heart Fail. Rep.* 2022;19:290-302. DOI: 10.1007/s11897-022-00559-w.
24. Goyal P., Kneifati-Hayek J., Archambault A. et al. Prescribing patterns of heart failure-exacerbating medications following a heart failure hospitalization // *JACC Heart Fail.* 2020;8(1):25-34. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.08.007.
25. Gnjidic D., Langford A.V., Jordan V. et al. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2025;3(3):CD012572. DOI: 10.1002/14651858.CD012572.pub3.
26. Sheppard J.P., Benetos A., Bogaerts J. et al. Strategies for identifying patients for deprescribing of blood pressure medications in routine practice: an evidence review // *Curr. Hypertens. Rep.* 2024;26(5):225-236. DOI: 10.1007/s11906-024-01293-5.
27. Reeve E., Gnjidic D., Langford A.V., Hilmer S.N. Deprescribing antihypertensive drugs in frail older adults // *Aust. Prescr.* 2024;47(3):85-90. DOI: 10.18773/austprescr.2024.023.
28. Abolbashari M., Macaulay T.E., Whayne T.F. et al. Polypharmacy in cardiovascular medicine: problems and promises! // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med.* 2017;15(1):31-39. DOI: 10.2174/1871525715666170529093442.
29. Oliveira M.G., Moreira P.M., Amorim W.W., Boockvar K. Deprescribing hypertension medication in older adults: can it lower drug burden without causing harm? // *Clin. Geriatr. Med.* 2024;40(4):659-668. DOI: 10.1016/j.cger.2024.04.012.
30. van Marum R.J. Deprescribing antihypertensive medication in frail older adults: balancing the complexities of polypharmacy and individualised care. *Age*
17. Amare F., Mirkazemi C., Peterson G.M., Bezabhe W.M. Clinical outcomes of antihypertensive medication use in people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *GeroScience*. 2025. DOI: 10.1007/s11357-025-01957-3.
18. Pavlenko E.V., Milyutina E.V., Chernov A.V. et al. Prevention of the development of geriatric syndromes and acute functional deficiency in patients with frailty. *Advances in Gerontology*. 2024;37(1-2):80-86. DOI: 10.34922/AE.2024.37.1-2.011. (In Russ.)
19. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M. et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162. (In Russ.)
20. Tkacheva O.N., Ostroumova O.D., Kotovskaya Yu.V. et al. Treatment of chronic heart failure: is deprescribing possible? *Cardiology*. 2020;60(3):126-136. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n779. (In Russ.)
21. Bulgakova S., Krasnov G., Zakharova N. et al. Anti-hypertensive drug deprescribing and telemonitoring: what is important to consider and use? *Vrach*. 2021;(6):9-12. DOI: 10.29296/25877305-2021-06-02. (In Russ.)
22. Zakiev V.D., Vorobyeva N.M., Malaya I.P. et al. Beta-blockers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: is deprescribing possible? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):607-613. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2987. (In Russ.)
23. Sukumar S., Orkaby A.R., Schwartz J.B. et al. Polypharmacy in older heart failure patients: a multidisciplinary approach. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2022;19:290-302. DOI: 10.1007/s11897-022-00559-w.
24. Goyal P., Kneifati-Hayek J., Archambault A. et al. Prescribing patterns of heart failure-exacerbating medications following a heart failure hospitalization. *JACC Heart Fail.* 2020;8(1):25-34. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.08.007.
25. Gnjidic D., Langford A.V., Jordan V. et al. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2025;3(3):CD012572. DOI: 10.1002/14651858.CD012572.pub3.
26. Sheppard J.P., Benetos A., Bogaerts J. et al. Strategies for identifying patients for deprescribing of blood pressure medications in routine practice: an evidence review. *Curr. Hypertens. Rep.* 2024;26(5):225-236. DOI: 10.1007/s11906-024-01293-5.
27. Reeve E., Gnjidic D., Langford A.V., Hilmer S.N. Deprescribing antihypertensive drugs in frail older adults. *Aust. Prescr.* 2024;47(3):85-90. DOI: 10.18773/austprescr.2024.023.
28. Abolbashari M., Macaulay T.E., Whayne T.F. et al. Polypharmacy in cardiovascular medicine: problems and promises! *Cardiovasc. Hematol. Agents Med.* 2017;15(1):31-39. DOI: 10.2174/1871525715666170529093442.
29. Oliveira M.G., Moreira P.M., Amorim W.W., Boockvar K. Deprescribing hypertension medication in older adults: can it lower drug burden without causing harm? *Clin. Geriatr. Med.* 2024;40(4):659-668. DOI: 10.1016/j.cger.2024.04.012.
30. van Marum R.J. Deprescribing antihypertensive medication in frail older adults: balancing the complexities of polypharmacy and individualised care. *Age*

- Chem. 2017;15(1):31-39. DOI: 10.2174/1871525715666170529093442.
29. Oliveira M.G., Moreira P.M., Amorim W.W., Boockvar K. Deprescribing hypertension medication in older adults: can it lower drug burden without causing harm? // Clin. Geriatr. Med. 2024;40(4):659-668. DOI: 10.1016/j.cger.2024.04.012.
30. van Marum R.J. Deprescribing antihypertensive medication in frail older adults: balancing the complexities of polypharmacy and individualised care // Age Ageing. 2024;53(12):afae267. DOI: 10.1093/ageing/afae267.
31. Silva I.M., Moreira P.M., Santos A.M. et al. Deprescribing antihypertensives in older people in primary care: subgroup analysis of the MINOR randomised clinical trial // Int. J. Clin. Pharm. 2025;47(1):53-59. DOI: 10.1007/s11096-024-01805-y.
- Ageing. 2024;53(12):afae267. DOI: 10.1093/ageing/afae267.
31. Silva I.M., Moreira P.M., Santos A.M. et al. Deprescribing antihypertensives in older people in primary care: subgroup analysis of the MINOR randomised clinical trial. *Int. J. Clin. Pharm.* 2025;47(1):53-59. DOI: 10.1007/s11096-024-01805-y.

ABOUT THE AUTHORS

Nadezhda V. Izmozherova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University; Chief Consultant for Clinical Pharmacology, Ministry of Health, Sverdlovsk region, Yekaterinburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7826-9657.

Artem A. Popov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Therapy, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. ORCID: 0000-0001-6216-2468.

Leonid I. Kadnikov – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. ORCID: 0000-0002-2623-2657.

Mark V. Alimbekov – Student, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. ORCID: 0009-0003-2940-296X.

Diana A. Maltseva – Student, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. ORCID: 0009-0003-3909-821X.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Измозжерова Надежда Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия. ORCID: 0000-0001-7826-9657.

Попов Артем Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID: 0000-0001-6216-2468.

Кадников Леонид Игоревич – канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID: 0000-0002-2623-2657.

Алимбеков Марк Вадимович – студент Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург. ORCID: 0009-0003-2940-296X.

Мальцева Диана Александровна – студент Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID: 0009-0003-3909-821X.

Метаболическая гетерогенность синдрома поликистозных яичников: от патофизиологии к фенотипической стратификации

М.А. Коваренко^{1, 2}, Л.А. Руюткина¹, Ю.Г. Самойлова²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) относится к числу наиболее распространенных эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста, однако его клиническая гетерогенность затрудняет своевременную стратификацию долгосрочного кардиометаболического риска. Отсутствие общепринятого алгоритма дифференцированного подхода на этапе первичной диагностики определяет актуальность разработки дополнительных критериев оценки, позволяющих персонализировать прогноз и тактику ведения пациенток.

Цель. Анализ современных представлений о патофизиологии СПКЯ и обоснование необходимости метаболического фенотипирования как первого шага после установления диагноза.

Материалы и методы. Проведен нарративный обзор литературы, представленной в базах данных PubMed и eLibrary.ru за период 2016–2026 гг. Диагноз СПКЯ во включенных работах основывался на Роттердамских критериях (2003). Поиск осуществлялся по ключевым словам: «синдром поликистозных яичников», «инсулинорезистентность», «фенотипирование», «сердечно-сосудистые исходы», гиперандрогения, «кардиометаболический риск» (англ.: PCOS, insulin resistance, metabolic phenotype, cardiometabolic outcomes, hyperandrogenism, cardiometabolic risk).

Результаты. СПКЯ характеризуется выраженной метаболической гетерогенностью. Распространенность инсулинорезистентности варьирует от 50 до 70 %, в том числе у части пациенток на фоне нормальной массы тела. Риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) у женщин с СПКЯ превышает популяционные показатели в 4 раза. В зависимости от ведущего патогенетического механизма выделены два основных фенотипа: 1) инсулинорезистентный (ИР-фенотип), характеризующийся висцеральным ожирением, гиперинсулинемией, дислипидемией и высоким риском СД2, метаболически ассоциированной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых событий; 2) репродуктивный (Р-фенотип) – с нормальной массой тела, изолированной гиперандрогенией при отсутствии системных метаболических нарушений и общепопуляционным сердечно-сосудистым риском.

Дифференциация фенотипов определяет стратегию наблюдения: для ИР-фенотипа показано проведение расширенного метаболического скрининга, при Р-фенотипе наблюдение сосредоточено на репродуктивной сфере.

Заключение. Верификация метаболического фенотипа позволяет избежать как избыточной диагностики у пациенток с благоприятным прогнозом, так и недооценки высокого кардиометаболического риска у женщин с ИР-фенотипом.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, СПКЯ, гиперандрогения, инсулинорезистентность, ожирение, метаболический риск, фенотипы, сердечно-сосудистые исходы.

Образец цитирования: Коваренко М.А., Руюткина Л.А., Самойлова Ю.Г. Метаболическая гетерогенность синдрома поликистозных яичников: от патофизиологии к фенотипической стратификации // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(3):157-169. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-157-169

Поступила в редакцию 20.03.2026
Прошла рецензирование 27.04.2026
Принята к публикации 18.05.2026

Автор, ответственный за переписку
Коваренко Маргарита Анатольевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: grun-wald@yandex.ru

Received 20.03.2026
Revised 27.04.2026
Accepted 18.05.2026

Corresponding author
Margarita A. Kovarenko: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: grun-wald@yandex.ru

Metabolic heterogeneity of polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to phenotypic stratification

M.A. Kovarenko^{1, 2}, L.A. Ruyatkina¹, Yu.G. Samoylova²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most prevalent endocrine disorders in women of reproductive age; however, its clinical heterogeneity complicates timely stratification of long-term cardiometabolic risk. The lack of a generally accepted algorithm for a differentiated approach at the initial diagnostic stage highlights the need for developing additional assessment criteria to enable personalized prognosis and patient management strategies.

Aim. To analyze current concepts of the pathophysiology of PCOS and to substantiate the necessity for metabolic phenotyping as the first step after diagnosis.

Materials and methods. A narrative review of the literature presented in PubMed and eLibrary.ru databases for the period 2016–2026 was conducted. The diagnosis of PCOS in the included studies was based on the Rotterdam criteria (2003). The search was performed using the keywords: “polycystic ovary syndrome”, “insulin resistance”, “phenotyping”, “cardiovascular outcomes”, “hyperandrogenism”, and “cardiometabolic risk”.

Results. PCOS is characterized by significant metabolic heterogeneity. The prevalence of insulin resistance ranges from 50 to 70%, including in some patients with normal body weight. The risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) in women with PCOS is four times higher than the rate in the general population. Depending on the leading pathogenetic mechanism, two main phenotypes have been identified: 1) the insulin-resistant phenotype (IR-phenotype), characterized by visceral obesity, hyperinsulinemia, dyslipidemia, and a high risk of T2DM, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, and cardiovascular events; 2) the reproductive phenotype (R-phenotype), with normal body weight, isolated hyperandrogenism in the absence of systemic metabolic disorders, and a population-level cardiovascular risk.

Phenotype differentiation determines the follow-up strategy: the IR phenotype requires extended metabolic screening, whereas monitoring of the R-phenotype is focused on the reproductive system.

Conclusion. Verification of the metabolic phenotype helps avoiding both overdiagnosis in patients with a favorable prognosis and underestimation of high cardiometabolic risk in women with the IR-phenotype.

Keywords: polycystic ovary syndrome, PCOS, hyperandrogenism, insulin resistance, obesity, metabolic risk, phenotypes, cardiovascular outcomes.

Citation example: Kovarenko M.A., Ruyatkina L.A., Samoylova Yu.G. Metabolic heterogeneity of polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to phenotypic stratification. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(3):157-169. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-3-157-169

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одно из наиболее распространенных и патогенетически гетерогенных эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на то, что Роттердамские диагностические критерии (2003) четко определяют классические гинекологические проявления синдрома, траектории долгосрочного здоровья пациенток могут заметно отличаться. Клиническая практика демонстрирует два принципиально различных сценария: у одной части пациенток доминируют и прогрессируют кардиометаболические нарушения (ожирение, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2 типа), в то время как у других пациенток симптомы ограничиваются преиму-

INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common and pathogenetically heterogeneous endocrine disorders in women of reproductive age. Although the Rotterdam criteria (2003) clearly define the classic gynecological manifestations of the syndrome, the long-term prospects for health of female patients can vary significantly. Clinical practice demonstrates two essentially different patterns: in some patients, cardiometabolic disorders (obesity, insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus (T2DM)) predominate and progress, while in others, symptoms are limited primarily to reproductive disorders without significant metabolic risk. This dichotomy reflects the pathogenetic heterogeneity of PCOS, which is not fully explained in the context of

щественно репродуктивными нарушениями без значимого метаболического риска. Эта дихотомия отражает патогенетическую неоднородность СПКЯ, которая не находит полного объяснения в рамках традиционного подхода, рассматривающего СПКЯ как гинекологическую патологию.

Для понимания причин этих различий необходимо рассматривать патогенез СПКЯ за пределами репродуктивной сферы. Накапливающиеся эпидемиологические и патофизиологические данные позволяют рассматривать СПКЯ как проявление системной метаболической дисрегуляции с секс-специфичной клинической презентацией. Основную роль в этом контексте играют ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, выступающие в качестве патогенетического механизма, объединяющего репродуктивные и метаболические проявления заболевания: у 50–70 % женщин с СПКЯ выявляется инсулинорезистентность независимо от массы тела [1], а риск развития сахарного диабета 2 типа в четыре раза выше, чем у их сверстниц без этого заболевания [2]. Однако клиническая гетерогенность СПКЯ остается недостаточно формализованной: отсутствует общепринятый алгоритм, который позволял бы выделять из общей группы пациентов с высоким кардиометаболическим риском в отличие от женщин с благоприятным метаболическим прогнозом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ современных представлений о патофизиологии СПКЯ и обоснование необходимости метаболического фенотипирования как первого шага после установления диагноза. Мы предлагаем практическую стратификацию на инсулинорезистентный (ИР) и овариально-гиперандрогенный – репродуктивный (Р) фенотипы в качестве инструмента оценки индивидуального прогноза и последующего персонализированного ведения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящий нарративный обзор подготовлен на основе анализа литературы, представленной в базах данных PubMed и eLibrary.ru за период 2016–2026 гг. Диагноз СПКЯ во включенных работах основывался на Роттердамских критериях 2003 г. (наличие как минимум 2 из 3 критериев: олиго- или ановуляция, гиперандрогения, поликистозная морфология яичников). Поиск проведен с использованием следующих ключевых слов и их комбинаций: PCOS, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperandrogenism,

traditional approach of viewing PCOS as a gynecological pathology.

To understand the reasons for these differences, it is necessary to consider the pathogenesis of PCOS beyond the reproductive system. Accumulating epidemiological and pathophysiological data allow to consider PCOS as a manifestation of systemic metabolic dysregulation with a sex-specific clinical presentation. In this context, IR and compensatory hyperinsulinemia play a key role, acting as a pathogenetic mechanism that unites the reproductive and metabolic manifestations of the disease: 50–70% of women with PCOS exhibit insulin resistance, regardless of body weight [1], and the risk of developing T2DM is four times higher than in their non-PCOS peers [2]. However, the clinical heterogeneity of PCOS remains insufficiently formalized: there is no generally accepted algorithm that would allow us to distinguish patients with high cardiometabolic risk from women with a favorable metabolic prognosis.

AIM OF THE RESEARCH

To analyze current concepts of the PCOS pathophysiology and to substantiate the need for metabolic phenotyping as the first step after diagnosis. We propose a practical stratification into insulin-resistant and reproductive phenotypes as a tool for assessing individual prognosis and subsequent personalized management.

MATERIALS AND METHODS

This narrative review is based on the analysis of literature presented in PubMed and eLibrary.ru databases for the period 2016–2026. The diagnosis of PCOS in the included studies was based on the 2003 Rotterdam criteria (the presence of at least 2 of 3 criteria: oligo- or anovulation, hyperandrogenism, polycystic ovarian morphology). The search was conducted using the following keywords and their combinations: “PCOS”, “polycystic ovary syndrome”, “insulin resistance”, “cardiovascular outcomes”, “hyperandrogenism”, and “cardiometabolic risk”. Additionally, the reference lists of the selected papers were analyzed to identify relevant but non-indexed in the databases publications, as well as original studies containing validated diagnostic cutoffs for assessing insulin resistance, dyslipidemia, and hyperandrogenism. The review included original studies, meta-analyses, systematic reviews, and clinical guidelines published in English and Russian. Ninety-four publications were analyzed, selected based on relevance and scientific significance.

cardiometabolic risk – для англоязычных публикаций; «СПКЯ», «синдром поликистозных яичников», «инсулинорезистентность», «гиперандрогения», «кардиометаболический риск» – для русскоязычных источников. Дополнительно анализировались списки литературы в отобранных работах для выявления релевантных источников, не индексируемых в базах поиска, а также оригинальные исследования, содержащие валидированные диагностические пороги для оценки инсулинорезистентности, дислипидемии и гиперандрогении. В обзор включались оригинальные исследования, мета-анализы, систематические обзоры и клинические рекомендации, опубликованные на английском и русском языках. Проанализировано 94 источника, отобранных по критериям релевантности тематике и научной значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Краткая история критериев: от синдрома Штейна – Левентала к Роттердамскому консенсусу. СПКЯ впервые был описан в 1935 г. американскими гинекологами Ирвингом Штейном и Майклом Левенталем как симптомокомплекс, включающий олигоменорею, гирсутизм и морфологически измененные поликистозные яичники, выявляемые при лапаротомии. Долгое время диагноз устанавливался преимущественно на основании этих признаков, что сужало спектр заболевания и фокусировало внимание исключительно на репродуктивной дисфункции.

Существенный пересмотр понимания СПКЯ произошел в 2003 г. на консенсусной конференции European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) / American Society for Reproductive Medicine (ASRM), завершившейся принятием Роттердамских диагностических критериев [3]. Эти критерии, действующие и в настоящее время, расширили диагностические рамки: для установления диагноза достаточно любых двух из трех признаков: олиго- или ановуляция, клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении, а также поликистозные яичники по данным ультразвукового исследования. Важным условием стало исключение других эндокринопатий (гиперпролактинемия, врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром Иценко – Кушинга). Роттердамская конференция признала гетерогенность СПКЯ и предложила четыре основных фенотипа (А, В, С, D). Это стало существенным отличием по сравнению с более жесткими критериями National Institutes of

RESULTS

A brief history of the criteria: from Stein-Leventhal syndrome to the Rotterdam Consensus. PCOS was first described in 1935 by American gynecologists Irving Stein and Michael Leventhal as a set of symptoms including oligomenorrhea, hirsutism, and morphologically abnormal polycystic ovaries detected during laparotomy. For a long time, diagnosis was based primarily on these symptoms, which narrowed the spectrum of the disease and focused exclusively on reproductive dysfunction.

A significant revision of the PCOS understanding occurred in 2003 at the consensus workshop of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) / American Society for Reproductive Medicine (ASRM), culminating in the adoption of the Rotterdam diagnostic criteria [3]. These criteria, still in force today, expanded the diagnostic frameworks: any two of three signs are sufficient to establish a diagnosis: oligo- or anovulation, clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism, and polycystic ovaries confirmed by ultrasound examination. An important condition became the exclusion of other endocrinopathies (hyperprolactinemia, congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome). The Rotterdam conference recognized the heterogeneity of PCOS and proposed four main phenotypes (A, B, C, D). This was a significant difference from the more stringent 1990 National Institutes of Health criteria, which required the presence of both hyperandrogenism and anovulation for diagnosis. However, the proposed criteria did not include metabolic disorders, which cemented the perception of PCOS as a gynecological condition and impacted treatment strategies (correction of menstrual irregularities and hirsutism as well as fertility restoration).

From reproductive disorders to metabolic complications. Modern epidemiological and longitudinal studies have allowed for a reevaluation of the understanding of PCOS, demonstrating that it is associated with a lifelong increased risk of a range of metabolic and cardiovascular diseases.

According to Kisiala et al. (2026), carbohydrate metabolism disorders in PCOS have a complex molecular nature, involving the IRS/PI3K/AKT signaling pathways. It has been shown that already at the prediabetes stage, women with PCOS develop a vicious circle of hyperinsulinemia and hyperandrogenism; meanwhile, the incidence of PCOS in the group with impaired glucose tolerance amounts to 24% [4]. The effect is realized regardless of body weight [5] and is accompanied by a significantly ear-

Health 1990 г., которые требовали для диагноза обязательного наличия и гиперандрогении, и ановуляции. Однако предложенные критерии не включили метаболические нарушения, что закрепило восприятие СПКЯ как гинекологической проблемы и отразилось на терапевтической тактике (коррекция менструального цикла, гирсутизма и восстановление фертильности).

От репродуктивных нарушений к метаболическим осложнениям. Современные эпидемиологические и лонгитюдные исследования позволили пересмотреть представление об СПКЯ, продемонстрировав, что это состояние сопряжено с пожизненным повышением риска целого ряда метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно данным М. Kisiala et al. (2026), нарушения углеводного обмена при СПКЯ имеют сложную молекулярную природу, вовлекающую сигнальные пути IRS/PI3K/AKT. Показано, что уже на стадии предиабета у женщин с СПКЯ формируется порочный круг гиперинсулинемии и гиперандрогении, при этом частота выявления СПКЯ в группе с нарушенной толерантностью к глюкозе достигает 24 % [4]. Эффект реализуется независимо от массы тела [5] и сопровождается существенно более ранним дебютом заболевания: медианный возраст установления диагноза СД2 у женщин с СПКЯ составляет 33 года против 62 лет в контрольной группе [6].

Мета-анализы показывают, что риск инфаркта миокарда, инсульта и коронарной реваскуляризации повышен в 2–3 раза [7], причем сердечно-сосудистые события развиваются в более молодом возрасте.

Распространенность метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МЖБП) у пациенток с СПКЯ составляет около 34–70 %, что значительно выше, чем в общей популяции (14–34 %) [8]. Даже после корректировки на индекс массы тела, распространенность МЖБП при СПКЯ остается в 2,2–4,3 раза выше, чем в контрольной группе [9]. Среди основных механизмов развития стеатогепатоза, сопутствующего СПКЯ, рассматривают инсулинорезистентность и гиперандрогению, а также нарушения углеводного обмена, дислипидемию, ожирение и хроническое воспаление [10].

Кроме того, отмечается повышенная частота обструктивного апноэ во сне, депрессии, тревожных расстройств и рака эндометрия. Эти данные указывают на то, что гинекологические симптомы являются одним из проявлений системных метаболических нарушений. Поэтому совре-

lier onset of the disease: the median age at diagnosis of T2DM in women with PCOS is 33 years versus 62 years in the control group [6].

Meta-analyses show that the risk of myocardial infarction, stroke and coronary revascularization is increased by 2–3 times [7], with cardiovascular events occurring at a younger age.

The prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in patients with PCOS is approximately 34–70%, which is significantly higher than in the general population (14–34%) [8]. Even after adjustment for body mass index, the prevalence of MASLD in PCOS remains 2,2–4,3 times higher than in the control group [9]. Insulin resistance and hyperandrogenism as well as carbohydrate metabolism disorders, dyslipidemia, obesity, and chronic inflammation are considered among the main mechanisms for the development of PCOS-associated steatohepatosis [10].

Furthermore, an increased incidence of obstructive sleep apnea, depression, anxiety disorders, and endometrial cancer has been observed. These data indicate that gynecological symptoms are one presentation of systemic metabolic disorders. Therefore, the modern definition of PCOS is increasingly being formulated as the sex-specific form of metabolic syndrome, manifesting during reproductive age [11, 12].

The correlation between PCOS and higher long-term risk of cardiovascular disease (CVD) remains controversial, despite the growing body of evidence linking PCOS with adverse cardiovascular outcomes [13].

The role of insulin resistance and hyperinsulinemia as a central pathogenetic mechanism. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia are recognized as the central element of the PCOS pathogenesis, combining reproductive and metabolic disorders into a single pathological process (Fig. 1).

Recently, it has been established that insulin resistance in PCOS has a multilevel nature, including both divergence in post-receptor signaling pathways (in particular, in the IRS/PI3K/AKT and MAPK cascades) and intracellular disorders – dysfunction of GLUT4 glucose transporters, mitochondrial dysfunction, chronic low-intensity inflammation, as well as epigenetic dysregulation [14]. Compensatory hyperinsulinemia has multiple pathogenic effects: it stimulates steroidogenesis in the ovaries via insulin and IGF-1 receptors [15], suppresses the synthesis of sex hormone-binding globulin (SHBG) [7], and promotes the accumulation of visceral fat. Androgens, in turn, aggravate IR, forming a vicious circle (IR –

менное определение СПКЯ все чаще формулируется как секс-специфическая форма (англ. *sex-specific form*) метаболического синдрома, манифестирующая в репродуктивном возрасте [11, 12].

Корреляция между СПКЯ и более высоким долгосрочным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до сих пор остается предметом дискуссии, несмотря на растущее количество данных, связывающих СПКЯ с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [13].

Роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии как центрального патогенетического механизма. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия признаны центральным звеном патогенеза СПКЯ, объединяющим репродуктивные и метаболические нарушения в единый патологический процесс (рис. 1).

В настоящее время установлено, что инсулинорезистентность при СПКЯ имеет многоуровневый характер, включающий как пострецепторные дефекты передачи сигнала (в частности, в каскадах IRS/PI3K/AKT и MAPK), так и внутриклеточные нарушения – дисфункцию транспортеров глюкозы GLUT4, митохондриальную дисфункцию, хроническое воспаление низкой интенсивности, а также эпигенетическую дисрегуляцию [14]. Компенсаторная гиперинсулинемия оказывает множественное патогенное действие: стимулирует стероидогенез в яичниках через рецепторы инсулина и ИФР-1 [15], подавляет синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [7], способствует накоплению висцерального жира. Андрогены, в свою очередь, усугубляют ИР, формируя порочный круг (ИР – гиперинсулинемия – гиперандрогения – прогрессирование ИР).

Таким образом, СПКЯ больше не рассматривается как изолированная патология яичников. В настоящее время его относят к системным метаболическим расстройствам с многообразными внегонадными проявлениями.

Фенотипическая стратификация СПКЯ как основа для персонализированного подхода. Клиническая гетерогенность СПКЯ становится основой персонализированного подхода к ведению пациенток. Унифицированное назначение комбинированных оральных контрацептивов и метформина, длительное время рассматривавшееся как стандартная стратегия, не учитывает в полной мере различия в патогенезе и долгосрочных рисках у разных фенотипов СПКЯ. Это может ограничивать эффективность

hyperinsulinemia – hyperandrogenism – IR progression).

Thus, PCOS is no longer considered an isolated ovarian disorder. It is now classified as a systemic metabolic disorder with multiple extragonadal manifestations.

Phenotypic stratification of PCOS as a basis for a tailored approach. The clinical heterogeneity of PCOS is becoming the basis for a tailored approach to the management of such patient. The standardized prescription of combined oral contraceptives and metformin, long considered as conventional strategy for a long time, does not fully account for the differences in pathogenesis and long-term risks among different PCOS phenotypes. This may limit the effectiveness of therapy for a significant proportion of patients and create a risk of adverse effects [16].

Rotterdam phenotypes as a diagnostic basis. The four Rotterdam phenotypes (A, B, C, D) were proposed to standardize diagnostics. However, these phenotypes do not directly determine specific therapy and have limited prognostic value for long-term metabolic risks. For example, phenotype A (oligoanovulation, hyperandrogenism, polycystic ovarian morphology) can occur in both a woman with severe obesity and IR and in a normal-weight patient without metabolic disorders. The prognosis and therapeutic strategy in these two cases will be essentially different, although formally they are the same phenotype A [15].

Therapeutic and prognostic stratification based on a two-phenotype model. A binary model is proposed that classifies patients based on the primary pathogenetic mechanism: insulin resistance (IR-phenotype) or isolated ovarian abnormalities, including hyperandrogenism (R-phenotype). This factor determines lifelong cardiometabolic risk and treatment decisions. The proposed model does not replace, but rather complements, the Rotterdam criteria by adding metabolic stratification (Table 1).

IR-phenotype – metabolic disorders associated with dysfunction of adipose tissue. Clinical profile: overweight or obesity (body mass index (BMI) ≥ 27 kg/m²) with visceral fat distribution (waist circumference > 80 cm), often with a family history of T2DM and CVD. Long-term risks: high lifelong cardiometabolic risk with predictable progression from obesity and prediabetes to T2DM, MASLD, hypertension, and early cardiovascular events. Long-term complications associated with this phenotype also include endometrial cancer [17].

R-phenotype – ovarian hyperandrogenism in the absence of systemic metabolic disorders. Clinical pro-

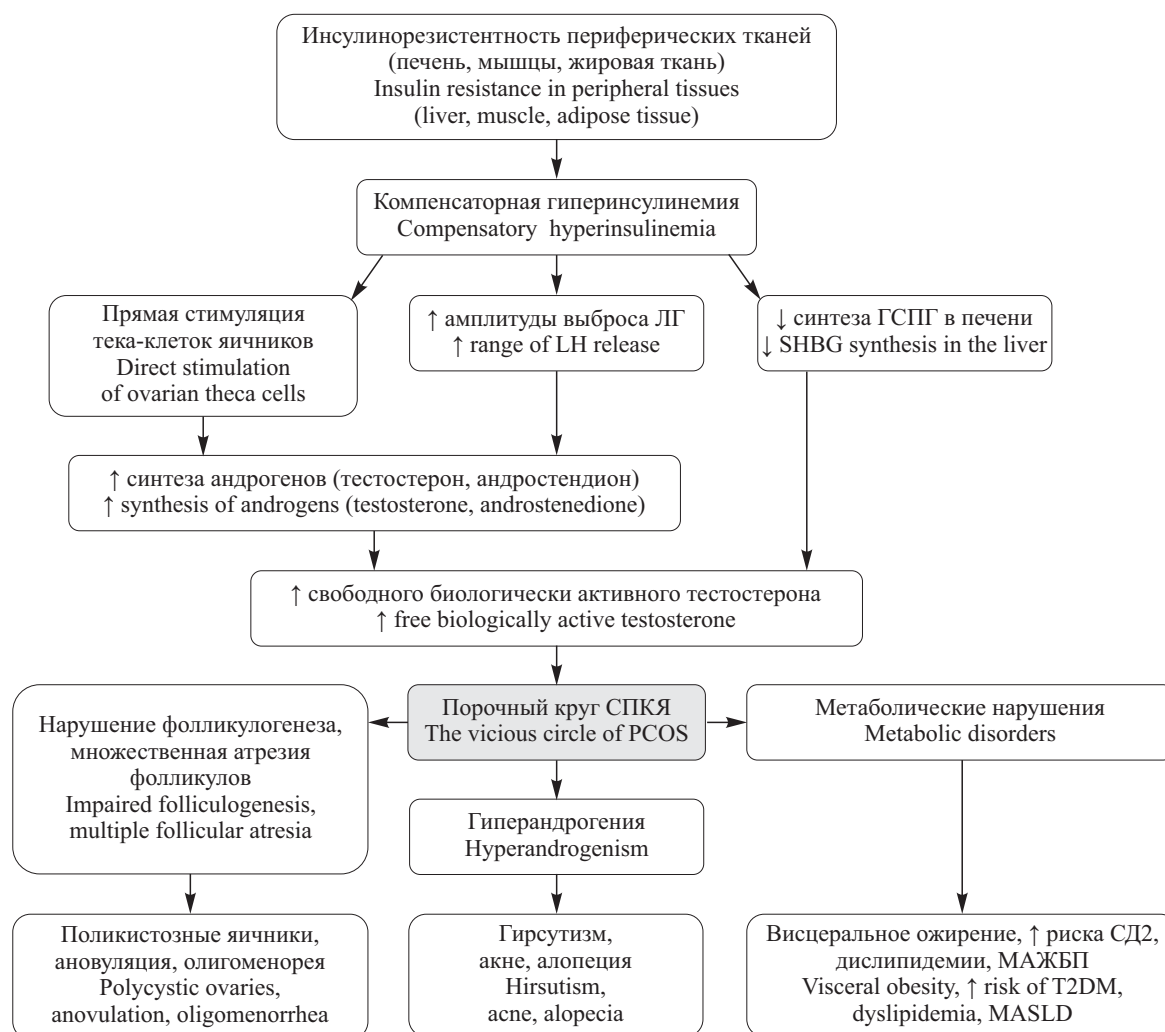


Рис. 1. Патогенетическая роль гиперинсулинемии при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) (ЛГ – лютеинизирующий гормон; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; СД2 – сахарный диабет 2 типа; МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; ↑ – повышение; ↓ – снижение)
Fig. 1. Pathogenetic role of hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome (PCOS) (LH – luteinizing hormone; SHBG – sex hormone-binding globulin; T2DM – type 2 diabetes mellitus; MAFLD – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; ↑ – increase; ↓ – decrease)

терапии для значительной части пациенток и создавать риски нежелательных эффектов [16].

Роттердамские фенотипы как диагностическая основа. Четыре Роттердамских фенотипа (А, В, С, D) были созданы для стандартизации диагностики. Однако эти фенотипы напрямую не определяют конкретную терапию и имеют ограниченную прогностическую ценность в отношении долгосрочных метаболических рисков. Например, фенотип А (олигоановуляция, гиперандрогения, поликистозные яичники) может встречаться как у женщины с тяжелым ожирением и ИР, так и у пациентки с нормальной массой тела без метаболических нарушений. Прогноз и терапевтическая страте-

file: normal body weight (BMI <27 kg/m²), symptoms of hyperandrogenism (acne, hirsutism, alopecia). The menstrual cycle may be regular, but with anovulation. Laboratory tests reveal elevated testosterone levels with normal metabolic parameters (glucose, HOMA-IR, lipid profile). Cardiometabolic risk does not exceed the general population level in the absence of additional factors [7]. The main long-term problems are related to the reproductive system (infertility, endometrial hyperplasia) and quality of life.

Phenotype D, despite the absence of hyperandrogenism, is classified as the R-phenotype because its metabolic profile (absence of IR, normal body weight, low cardiometabolic risk) corre-

Таблица 1. Соотношение Роттердамских фенотипов и двухфенотипной модели**Table 1.** The interrelationship of the Rotterdam phenotypes and the two-phenotype model

Роттердамский фенотип Rotterdam phenotype	Распределение по двухфенотипной модели Classification according to the two-phenotype model	Критерий распределения Criterion for classification
А (олигоановуляция + гиперандрогения + поликистозная морфология яичников) Классический A (oligoanovulation + hyperandrogenism + polycystic ovarian morphology) Classic	ИР-фенотип или Р-фенотип IR-phenotype or R-phenotype	Наличие/отсутствие ИР, висцерального ожирения Presence/absence of IR, visceral obesity
В (олигоановуляция + гиперандрогения) Ановуляторный B (oligoanovulation + hyperandrogenism) Anovulatory	ИР-фенотип IR-phenotype	Высокая частота метаболических нарушений High incidence of metabolic disorders
С (гиперандрогения + поликистозная морфология яичников) Овуляторный C (hyperandrogenism + polycystic ovarian morphology) Ovulatory	Р-фенотип R-phenotype	Метаболически благоприятный профиль Metabolically favorable profile
Д (олигоановуляция + поликистозная морфология яичников) Неандрогенный D (oligoanovulation + polycystic ovarian morphology) Non-androgenic	Р-фенотип R-phenotype	Отсутствие значимых метаболических нарушений Absence of significant metabolic disorders

П р и м е ч а н и е . ИР – инсулинорезистентный (фенотип); Р – репродуктивный (фенотип).

A b b r e v i a t i o n s : IR – insulin resistant; R – reproductive.

гия в этих двух случаях будут принципиально разными, хотя формально это один и тот же фенотип А [15].

Терапевтическая и прогностическая стратификация на основе двухфенотипной модели. Предложена бинарная модель, которая делит пациенток по ведущему патогенетическому механизму: инсулинорезистентность (ИР-фенотип) или изолированные овариальные нарушения, включая гиперандрогению (Р-фенотип). Именно этот фактор определяет пожизненный кардиометаболический риск и тактику лечения. Предлагаемая модель не заменяет, а дополняет Роттердамские критерии, добавляя к ним метаболическую стратификацию (табл. 1).

ИР-фенотип – метаболические нарушения, в основе которых лежит дисфункция жировой ткани. Клинический портрет: избыточная масса тела или ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м²) с висцеральным распределением жира (окружность талии >80 см), нередко отягощенная наследственность по СД2 и ССЗ. Долгосрочные риски: высокий пожизненный кардиометаболический риск с закономерным прогрессированием от ожирения и предиабета к СД2, МАЖБП, артериальная гипертензия и ранние сердечно-сосуди-

sponds to this group. Pathogenetically, this phenotype is likely associated with local folliculogenesis disorders rather than systemic hyperandrogenism. However, in terms of monitoring strategy, this phenotype requires the same approach as other metabolically favorable variants of PCOS (with focus on the reproductive system rather than metabolic correction).

DISCUSSION

The Rotterdam phenotypes and the proposed two-phenotype model address different tasks. The Rotterdam classification focuses on diagnostic issues – whether the patient has PCOS and what a set of symptoms she has. The proposed model focuses on strategic questions – what is the underlying pathophysiological mechanism and which therapeutic strategy (metabolic or reproductive) to choose.

Phenotyping reduces the risk of two clinical errors: missing high cardiometabolic risk in patients with the IR-phenotype and overdiagnosis and undue treatment in women with the R-phenotype. Prescribing medications for hyperandrogenism correction in patients with the IR-phenotype masks clinical manifestations but does not affect the progression of IR or metabolic disorders. On the other hand, metabolic

стые события. К числу отдаленных осложнений, ассоциированных с данным фенотипом, также относится рак эндометрия [17].

Р-фенотип – овариаальная гиперандрогения при отсутствии системных метаболических нарушений. Клинический портрет: нормальная масса тела (ИМТ <27 кг/м²), симптомы гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция). Менструальный цикл может быть регулярным, но с ановуляцией. Лабораторно отмечается повышение уровня тестостерона при сохранных метаболических показателях (глюкоза, НОМА-IR, липидный профиль). Кардиометаболический риск не превышает общепопуляционный при отсутствии дополнительных факторов [7]. Основные долгосрочные проблемы связаны с репродуктивной сферой (бесплодие, гиперплазия эндометрия) и качеством жизни.

Фенотип D, несмотря на отсутствие гиперандрогении, отнесен к категории Р-фенотипа, поскольку его метаболический профиль (отсутствие ИР, нормальная масса тела, низкий кардиометаболический риск) соответствует данной группе. Патогенетически этот фенотип, по-видимому, связан с локальными нарушениями фолликулогенеза, а не с системной гиперандрогенией, однако с точки зрения стратегии наблюдения он требует того же подхода, что и другие метаболически благоприятные варианты СПКЯ (акцента на репродуктивной сфере, а не на метаболической коррекции).

ОБСУЖДЕНИЕ

Роттердамские фенотипы и предлагаемая двухфенотипная модель решают разные задачи. Роттердамская классификация отвечает на вопрос диагностики – есть ли у пациентки СПКЯ и какой у нее набор симптомов. Предложенная модель отвечает на вопросы стратегии – что является основным патофизиологическим механизмом и какую терапевтическую стратегию выбрать (метаболическую или репродуктивную).

Фенотипирование снижает риск двух клинических ошибок: упущение высокого кардиометаболического риска у пациенток с ИР-фенотипом и избыточное обследование и неоправданное лечение у женщин с Р-фенотипом. Назначение при ИР-фенотипе препаратов, направленных на коррекцию гиперандрогении, маскирует клинические проявления, но не влияет на прогрессирование ИР и метаболических нарушений. С другой стороны, метаболическая терапия у пациенток с

therapy in patients with R-phenotype is unjustified and does not solve the main problem – ovarian dysfunction.

The purpose of follow-up for the IR-phenotype is the assessment and monitoring of cardiometabolic risks (screening for carbohydrate metabolism disorders, MASLD, dyslipidemia); for the R-phenotype, monitoring of the menstrual cycle is sufficient.

Thus, the stratification proposed personalizes the approach to PCOS management, allowing resources to be focused on clinically significant outcomes for the individual female patient.

Controversial issues. An important issue remains the problem of overdiagnosis when using the Rotterdam criteria, especially in adolescents, in whom physiological IR and pubertal anovulatory cycles can simulate PCOS [18]. International consensus recommend deferring the diagnosis of PCOS in adolescents until 2–3 years after the menarche in the absence of pronounced hyperandrogenism [19]. A similar approach is accepted in the Russian clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists (RAE) / Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (RSOG) (2025), which emphasize the need for caution in the interpretation of polycystic ovarian morphology in adolescence [20]. The interpretation of polycystic ovarian morphology in young women with regular cycle also remains a subject of debate. Current data show that polycystic ovarian morphology is detected in 16–25% of healthy women of reproductive age and is not a marker of PCOS in the absence of hyperandrogenism and cycle irregularities. In a Russian population-based study, the incidence of polycystic ovarian morphology without metabolic and endocrine disorders reached 25% in women aged 18–44 years, confirming the need for a cautious approach to the interpretation of this ultrasound criterion [21]. Ethnic and population differences also require consideration in the distribution of phenotypes. In women of South Asian descent, the IR phenotype occurs at lower BMI values (≥ 23 kg/m²), which is due to a genetically determined predisposition to visceral obesity [15].

The debate on the priority of the pathogenetic defect is continuing: whether IR is a genetically determined disorder preceding ovarian dysfunction, or the ovarian hyperandrogenism is primary, and secondarily induces metabolic abnormalities? Data from longitudinal studies of girls from families with PCOS indicate the early (before puberty) development of IR, which indirectly supports the hypothesis that it is primary in the IR-phenotype [22].

Р-фенотипом не оправдана и не решает основной проблемы – овариальной дисфункции.

Целью наблюдения для ИР-фенотипа является оценка и мониторинг кардиометаболических рисков (скрининг нарушений углеводного обмена, МАЖБП, дислипидемии); для Р-фенотипа достаточно контроля менструального цикла.

Таким образом, предлагаемая стратификация персонифицирует подход к ведению СПКЯ, позволяя сосредоточить ресурсы на клинически значимых исходах для конкретной пациентки.

Спорные вопросы. Важным вопросом остается проблема гипердиагностики по Роттердамским критериям, особенно у подростков, у которых физиологическая ИР и ановуляторные циклы пубертата могут имитировать СПКЯ [18]. Международные консенсусы рекомендуют отсрочить диагностику СПКЯ у подростков до 2–3 лет после менархе при отсутствии выраженной гиперандрогении [19]. Аналогичный подход закреплен в российских клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) / Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) (2025), где подчеркивается необходимость осторожности при интерпретации поликистозной морфологии яичников в подростковом возрасте [20]. Трактовка поликистозной морфологии яичников у молодых женщин с регулярным циклом также остается предметом дискуссий. Современные данные показывают, что поликистозная морфология яичников выявляется у 16–25 % здоровых женщин репродуктивного возраста и сама по себе не является маркером СПКЯ при отсутствии гиперандрогении и нарушений цикла. В российском популяционном исследовании частота поликистозной морфологии яичников без метаболических и эндокринных нарушений достигала 25 % у женщин 18–44 лет, что подтверждает необходимость осторожного подхода к интерпретации этого УЗИ-критерия [21]. Этнические и популяционные различия также требуют учета в распределении фенотипов. У женщин южноазиатской популяции ИР-фенотип встречается при более низких значениях ИМТ (≥ 23 кг/м²), что обусловлено генетически детерминированной предрасположенностью к висцеральному ожирению [15].

Продолжается дискуссия о первичности патогенетического дефекта: является ли инсулинорезистентность генетически детерминированным нарушением, предшествующим овариальной дисфункции, или первична именно овариальная гиперандрогения, которая вторично индуцирует метаболические нарушения. Данные лонгитюдных

In international guidelines, there are no uniform criteria for mandatory metabolic phenotyping when diagnosing PCOS. The Russian Clinical Guidelines of the RAE/RSOG (2025) propose an algorithm that includes oral glucose tolerance testing and lipid profile assessment in all women with PCOS, regardless of BMI and other risk factors [20], but this approach has not yet received widespread international recognition. The prognostic value of biomarkers (adiponectin, leptin, visceral indices) for mass screening of the IR-phenotype has not been sufficiently studied [15]. A promising direction is to explore the prognostic value of stratification into IR- and R-phenotypes in prospective cohort studies assessing long-term cardiometabolic outcomes.

CONCLUSION

Current data allow to consider PCOS as a heterogeneous systemic metabolic disease with divergent risk trajectories. The Rotterdam criteria, being a conventional diagnostic standard, do not reflect metabolic risk and do not directly determine the choice of pathogenetic therapy.

The review results suggest that metabolic phenotyping, which distinguishes two essentially different variants of PCOS: insulin-resistant, with high lifelong cardiometabolic risk, and ovarian-hyperandrogenic, with predominantly reproductive manifestations and a favorable metabolic prognosis, could form the basis for tailored management. Implementation of the proposed stratification requires validation in prospective studies.

Authors' contributions:

M.A. Kovarenko – research concept, data analysis, results interpretation, article writing.

L.A. Ruyatkina – research concept, data analysis, significant revisions to the manuscript to enhance the scientific value of the article.

Yu.G. Samoylova – research concept, significant revisions to the manuscript to enhance the scientific value of the article.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

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

исследований девочек из семей с СПКЯ указывают на раннее (до пубертата) формирование инсулино-резистентности, что косвенно поддерживает гипотезу ее первичности у ИР-фенотипа [22].

Отсутствуют единые критерии для обязательного метаболического фенотипирования при постановке диагноза СПКЯ в международных рекомендациях. Российские клинические рекомендации РАЭ/РОАГ (2025) предлагают алгоритм, включающий проведение перорального глюкозотолерантного теста и оценку липидного спектра у всех женщин с СПКЯ, вне зависимости от ИМТ и других факторов риска [20], однако этот подход пока не получил широкого международного признания. Недостаточно изучена прогностическая ценность биомаркеров (адипонектин, лептин, индексы висцеральности) для массового скрининга ИР-фенотипа [15]. Перспективным направлением представляется изучение прогностической ценности стратификации на ИР- и Р-фенотипы в проспективных когортных исследованиях с оценкой долгосрочных кардиометаболических исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные позволяют рассматривать синдром СПКЯ как гетерогенное системное метаболическое заболевание с дивергентными траекториями риска. Роттердамские критерии, будучи общепринятым стандартом диагностики, не отражают метаболический риск и не определяют напрямую выбор патогенетической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Namavar B.J., Borzou N., Parsanezhad M.E. et al. Associations of insulin resistance, sex hormone-binding globulin, triglyceride, and hormonal profiles in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study // *Int. J. Reprod. Biomed.* 2021;19(7):653-662. DOI: 10.18502/ijrm.v19i7.9476.
2. Rodgers R.J., Avery J.C., Moore V.M. et al. Complex diseases and co-morbidities: polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus // *Endocr. Connect.* 2019;8(3):R71-R75. DOI: 10.1530/EC-18-0502/
3. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group // *Fertil. Steril.* 2004;81(1):19-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
4. Kisiąła M., Mazepa W., Bauer D. et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and altered carbohydrate metabolism in PCOS: a scoping review // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2026;17:1810805. DOI: 10.3389/fendo.2026.1810805.
5. Ryu K.J., Kim M.S., Kim H.K. et al. Risk of type 2 diabetes is increased in nonobese women with polycystic ovary syndrome: the National Health Insur-

Результаты обзора позволяют предположить, что основой персонализированного ведения может стать метаболическое фенотипирование, выделяющее два принципиально различных варианта СПКЯ: инсулинорезистентный, с высоким пожизненным кардиометаболическим риском, и овариально-гиперандрогенный, с преимущественно репродуктивными проявлениями и благоприятным метаболическим прогнозом. Внедрение предлагаемой стратификации требует валидации в проспективных исследованиях.

Вклад авторов:

Коваренко М.А. – концепция исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи.

Ряуткина Л.А. – концепция исследования, анализ данных, внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи.

Самойлова Ю.Г. – концепция исследования, внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Namavar B.J., Borzou N., Parsanezhad M.E. et al. Associations of insulin resistance, sex hormone-binding globulin, triglyceride, and hormonal profiles in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2021;19(7):653-662. DOI: 10.18502/ijrm.v19i7.9476.
2. Rodgers R.J., Avery J.C., Moore V.M. et al. Complex diseases and co-morbidities: polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Endocr. Connect.* 2019;8(3):R71-R75. DOI: 10.1530/EC-18-0502/
3. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2004;81(1):19-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
4. Kisiąła M., Mazepa W., Bauer D. et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and altered carbohydrate metabolism in PCOS: a scoping review. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2026;17:1810805. DOI: 10.3389/fendo.2026.1810805.
5. Ryu K.J., Kim M.S., Kim H.K. et al. Risk of type 2 diabetes is increased in nonobese women with polycystic ovary syndrome: the National Health Insur-

- ance Service-National Sample Cohort Study // *Fertil. Steril.* 2021;115(6):1569-1575. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.018.
6. Ollila M.M., Hautakoski A., Arffman M. et al. Diabetic complications in women with type 2 diabetes and polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2025;192(3):202-209. DOI: 10.1093/ejendo/lvaf026.
 7. Ahmad R., Frishman W.H., Aronow W.S. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: pathophysiology, clinical evidence, and preventive strategies // *Cardiol. Rev.* 2025. DOI: 10.1097/CRD.0000000000001054.
 8. Paschou S.A., Polyzos S.A., Anagnostis P. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome // *Endocrine.* 2020;67(1):1-8. DOI: 10.1007/s12020-019-02085-7.
 9. Doycheva I., Ehrmann D.A. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* 2022;117(5):897-911. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.03.020.
 10. Liu D., Gao X., Pan X.F. et al. The hepato-ovarian axis: genetic evidence for a causal association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome // *BMC Med.* 2023;21(1):62. DOI: 10.1186/s12916-023-02775-0.
 11. Vidal-Cevallos P., Mijangos-Trejo A., Uribe M., Tapia N.C. The interlink between metabolic-associated fatty liver disease and polycystic ovary syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2023;52(3):533-545. DOI: 10.1016/j.ecl.2023.01.005.
 12. Hong X., Guo Z., Yu Q. Hepatic steatosis in women with polycystic ovary syndrome // *BMC Endocr. Disord.* 2023;23(1):207. DOI: 10.1186/s12902-023-01456-6.
 13. Mirzohreh S.T., Ansari A., Piroti H. et al. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in polycystic ovarian syndrome women: An updated meta-analysis of cohort studies // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2025;22(2):170-185. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2025.04680.
 14. Diamanti-Kandarakis E., Papavassiliou A.G. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome // *Trends Mol. Med.* 2006;12(7):324-332. DOI: 10.1016/j.molmed.2006.05.006.
 15. Ma Y.C., Law K.S., Wang W.S., Chang H.M. Phenotypic variations in polycystic ovary syndrome: metabolic risks and emerging biomarkers // *J. Endocrinol.* 2025;267(1):e250226. DOI: 10.1530/JOE-25-0226.
 16. Mandvia A., George R., Kumari K. et al. Comparative efficacy of metformin and combined oral contraceptives in the management of adolescent polycystic ovary syndrome: a systematic review of randomized controlled trials // *Cureus.* 2025;17(5):e83850. DOI: 10.7759/cureus.83850.
 17. Pace L., Markovic D., Buyalos R. et al. Economic burden of endometrial cancer associated with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024;110(1):e168-e176. DOI: 10.1210/clinem/dgae527.
 18. Jakubowska-Kowal K., Skrzyńska K., Gawlik-Starzyk A. Treatment and complications of PCOS in adolescents – what's new in 2023? // *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15:1436952. DOI: 10.3389/fendo.2024.1436952.
 19. Peña A.S., Witchel S.F., Boivin J. et al. International evidence-based recommendations for polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* 2021;115(6):1569-1575. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.018.
 6. Ollila M.M., Hautakoski A., Arffman M. et al. Diabetic complications in women with type 2 diabetes and polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2025;192(3):202-209. DOI: 10.1093/ejendo/lvaf026.
 7. Ahmad R., Frishman W.H., Aronow W.S. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: pathophysiology, clinical evidence, and preventive strategies. *Cardiol. Rev.* 2025. DOI: 10.1097/CRD.0000000000001054.
 8. Paschou S.A., Polyzos S.A., Anagnostis P. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2020;67(1):1-8. DOI: 10.1007/s12020-019-02085-7.
 9. Doycheva I., Ehrmann D.A. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2022;117(5):897-911. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.03.020.
 10. Liu D., Gao X., Pan X.F. et al. The hepato-ovarian axis: genetic evidence for a causal association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *BMC Med.* 2023;21(1):62. DOI: 10.1186/s12916-023-02775-0.
 11. Vidal-Cevallos P., Mijangos-Trejo A., Uribe M., Tapia N.C. The interlink between metabolic-associated fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2023;52(3):533-545. DOI: 10.1016/j.ecl.2023.01.005.
 12. Hong X., Guo Z., Yu Q. Hepatic steatosis in women with polycystic ovary syndrome. *BMC Endocr. Disord.* 2023;23(1):207. DOI: 10.1186/s12902-023-01456-6.
 13. Mirzohreh S.T., Ansari A., Piroti H. et al. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in polycystic ovarian syndrome women: An updated meta-analysis of cohort studies. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2025;22(2):170-185. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2025.04680.
 14. Diamanti-Kandarakis E., Papavassiliou A.G. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol. Med.* 2006;12(7):324-332. DOI: 10.1016/j.molmed.2006.05.006.
 15. Ma Y.C., Law K.S., Wang W.S., Chang H.M. Phenotypic variations in polycystic ovary syndrome: metabolic risks and emerging biomarkers. *J. Endocrinol.* 2025;267(1):e250226. DOI: 10.1530/JOE-25-0226.
 16. Mandvia A., George R., Kumari K. et al. Comparative efficacy of metformin and combined oral contraceptives in the management of adolescent polycystic ovary syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Cureus.* 2025;17(5):e83850. DOI: 10.7759/cureus.83850.
 17. Pace L., Markovic D., Buyalos R. et al. Economic burden of endometrial cancer associated with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024;110(1):e168-e176. DOI: 10.1210/clinem/dgae527.
 18. Jakubowska-Kowal K., Skrzyńska K., Gawlik-Starzyk A. Treatment and complications of PCOS in adolescents – what's new in 2023? *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15:1436952. DOI: 10.3389/fendo.2024.1436952.
 19. Peña A.S., Witchel S.F., Boivin J. et al. International evidence-based recommendations for polycystic ovary

- syndrome in adolescents // *BMC Med.* 2025;23(1):151. DOI: 10.1186/s12916-025-03901-w.
20. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». Версия от 2025 года // *Вестник репродуктивного здоровья.* 2025;4(3):28-39. DOI: 10.14341/brh12773.
21. Lazareva L., Suturina L., Atalyan A. et al. Ovarian morphology in non-hirsute, normo-androgenic, eumenorrheic premenopausal women from a multi-ethnic unselected Siberian population // *Diagnostics (Basel).* 2024;14(7):673. DOI: 10.3390/diagnostics14070673.
22. Sir-Petermann T., Codner E., Pérez V. et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(6):1923-1930. DOI: 10.1210/jc.2008-2836.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваренко Маргарита Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; доцент кафедры клинического моделирования здоровья и персонализированной медицины ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5012-0364; Researcher ID: ABD-6475-2020; Scopus Author ID: 57203816452; eLibrary.ru SPIN: 3905-1170.

Рухлякина Людмила Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6762-5238; Scopus Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 1895-7664.

Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, профессор, директор Института медицины и медицинских технологий ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-2667-4842; Scopus Author ID: 6603015302; eLibrary SPIN: 8644-8043.

- syndrome in adolescents. *BMC Med.* 2025;23(1):151. DOI: 10.1186/s12916-025-03901-w.
20. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S. et al. Russian national clinical recommendations “Polycystic ovary syndrome”. Version of 2025 year. *Bulletin of Reproductive Health.* 2025;4(3):28-39. DOI: 10.14341/brh12773. (In Russ.)
21. Lazareva L., Suturina L., Atalyan A. et al. Ovarian morphology in non-hirsute, normo-androgenic, eumenorrheic premenopausal women from a multi-ethnic unselected Siberian population. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(7):673. DOI: 10.3390/diagnostics14070673.
22. Sir-Petermann T., Codner E., Pérez V. et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(6):1923-1930. DOI: 10.1210/jc.2008-2836.

ABOUT THE AUTHORS

Margarita A. Kovarenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Emergency Care with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Associate Professor, Department of Clinical Health Modeling and Personalized Medicine, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5012-0364; Researcher ID: ABD-6475-2020; Scopus Author ID: 57203816452; eLibrary.ru SPIN: 3905-1170.

Lyudmila A. Ruyatkina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Emergency Care with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6762-5238; Scopus Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 1895-7664.

Yulia G. Samoylova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2667-4842; Scopus Author ID: 6603015302; eLibrary SPIN: 8644-8043.

ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование. Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: https://jsms.ngmu.ru/zayavlenie_jsms.doc);

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. www.ngmu.ru); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предо-

ставляются сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество (полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также представлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]... [2]... [3]... и т. д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляются по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет ее по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

— статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;

— статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;

— статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.

