ISSN 2658-6533

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

12(4) 2026

16+

Сайт журнала:
rrmedicine.ru
сетевой научный рецензируемый журнал
online scholarly peer-reviewed journal

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл. № ФС 77-74739 от 29 декабря 2018 г.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
Mass media registration certificate El. № FS 77-74739 of December 29, 2018

Том 12, №4. 2026

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Издается с 2014 г.
ISSN 2658-6533

Volume 12, №4. 2026

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL
First published online: 2014
ISSN 2658-6533

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: ***Чурносов М.И.,*** *доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ*
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: ***Юров И.Ю.,*** *член-корреспондент Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ*

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:
Александровский Ю.А., *член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского», Москва, РФ*
Блинова Е.В., *доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, РФ*
Ван Т.С.К., *PhD, профессор, госпиталь принца Уэльса Китайского университета Гонконга, Гонконг, Китай*
Жернакова Н.И., *доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ*
Иллиг Т., *доктор естественных наук, профессор, Ганноверский объединенный биобанк Медицинской школы Ганновера, Ганновер, Германия*
Кубешова Х.М., *MD, PhD, профессор, Масариков университет, Брно, Чехия*
Малерба Дж., *PhD, профессор медицинской генетики, Университет Вероны, Верона, Италия*
Милкович Б., *PhD, профессор, Белградский университет, Белград, Сербия*
Нкенке Э., *MD, DMD, MA, доктор медицинских наук, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия*
Покровский М.В., *доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ*
Полоников А.В., *доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, РФ*
Пономаренко И.В., *доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ*
Прощаев К.И., *доктор медицинских наук, профессор, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «ГЕРОНТОЛОГИЯ»», Москва, РФ*
Радзинский В.Е., *академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ*
Руженкова В.В., *доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ*
Солодилова М.А., *доктор биологических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, РФ*

EDITORIAL TEAM:

EDITOR-IN-CHIEF: ***M.I. Churnosov****, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia*
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF: ***I.Yu. Iourov,*** *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Biology), Professor, Mental Health Research Center, Moscow, Russia*

EDITORIAL BOARD:
Yu.A. Aleksandrovsky, *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia*
E.V. Blinova, *Doct. Sci. (Medicine), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*
T.S.K. Wan*, PhD, Professor, Prince of Wales Hospital of the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China*
N.I. Zhernakova, *Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia*
T. Illig, *Dr. rer. nat., Professor, Hanover Unified Biobank of Hannover Medical School, Hannover, Germany*
H.M. Kubeshova, *MD, PhD, Professor, Masaryk University, Brno, Czech Republic*
G. Malerba, *PhD, Professor of Medical Genetics, University of Verona, Verona, Italy*
B. Miljkovic, *PhD, Professor, University of Belgrade, Belgrade, Serbia*
E. Nkenke, *MD, DMD, MA, Dr. rer. medic., Full Professor, Medical University of Vienna, Vienna, Austria*
M.V. Pokrovsky, *Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia*
A.V. Polonikov*, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Kursk State Medical University, Kursk, Russia*
I.V. Ponomarenko, *Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia*
K.I. Prashchayeu, *Doct. Sci. (Medicine), Professor, Gerontology Research Medical Center, Moscow, Russia*
V.E. Radzinsky, *Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*
V.V. Ruzhenkova, *Doct. Sci. (Medicine), Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia*
M.A. Solodilova*, Doct. Sci. (Biology), Professor, Kursk State Medical University, Kursk, Russia*
A.V. Sorokin, *Cand. Sci. (Medicine), Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, USA*
V.A. Stepanov, *Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Biology), Professor, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*
D.A. Sychev, *Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized*

Сорокин А.В., *кандидат медицинских наук, компания «Регенерон Фармасьютикалс» , Тарритаун, США*
Степанов В.А., *академик Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор, НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, РФ*
Сычев Д.А., *академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, Центр геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, РФ*
Фрейдин М.Б., *доктор биологических наук, Лондонский университет королевы Марии, Лондон, Великобритания*
Хамошина М.Б., *доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ*
Хуснутдинова Э.К., *член-корреспондент Российской академии образования, доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, РФ*
Цыганков Б.Д., *член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, РФ*
Эберт А.Д., *PhD, доктор медицинских наук, профессор, Клиника женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия*

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: ***Малютина А.Ю.,*** *кандидат фармацевтических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ*
РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ: ***Ляшенко И.В.,*** *кандидат филологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ*
ТЕХНИЧЕСКИЙ СЕКРЕТАРЬ: ***Рудых Н.А.,*** *кандидат биологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ*

Therapy," Academician B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia
M.B. Freydin, *Doct. Sci. (Biology), Queen Mary University of London, London, UK*
M.B. Khamoshina, *Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*
E.K. Khusnutdinova, *Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Doct. Sci. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia*
B.D. Tsygankov, *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia*
A.D. Ebert, *PhD, Dr. med. habil., Professor, Practice for Women's Health, Gynecology & Obstetrics, Berlin, Germany*

EDITORIAL BOARD:

EXECUTIVE SECRETARY: ***A.Yu. Malyutina,*** *Cand. Sci. (Pharmacy), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia*
ENGLISH TEXT EDITOR: ***I.V. Lyashenko,*** *Cand. Sci. (Philology), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia*
TECHNICAL SECRETARY: ***N.A. Rudykh,*** *Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia*

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Издатель: НИУ «БелГУ». Адрес издателя: 308015 г. Белгород, ул. Победы, 85.
Журнал выходит 4 раза в год

Founder: Federal State Autonomous Educational Establishment of Higher Education «Belgorod State National Research University»
Publisher: Belgorod State National Research University
Address of publisher: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia
Publication frequency: 4 /year

© Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2026
© Belgorod State National Research University, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЕНЕТИКА

С.А. Мустафин, Г.Ф. Гималова, И.Р. Гилязова, В.О. Диаров, В.К. Шакуров, А.А. Измайлов, Э.К. Хуснутдинова Роль длинных некодирующих РНК в развитии и прогрессировании рака мочевого пузыря (обзор) **530**

Maria E. Iuditskaia, Elizaveta D. Pankratova, Oksana S. Kurinnaia, Nadezhda E. Kvaskova, Ekaterina V. Semina, Yulia A. Chaika, Ivan Y. Iourov *JAK2* intragenic deletion associated with chromosome instability and neurodevelopmental disease **551**

Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва, Л.И. Свинцова, Е.В. Якимова, С.А. Афанасьев Экспрессия гена β1-адренорецептора (*ADRB1*) при желудочковых и наджелудочковых нарушениях ритма сердца в детском возрасте **559**

GENETICS

Salikh A. Mustafin, Galiia F. Gimalova, Irina R. Gilyazova, Vitaly O. Diarov, Valery K. Shakurov, Adel A. Izmailov, Elza K. Khusnutdinova The role of long non-coding RNAs in the development and progression of bladder cancer (review) **530**

Maria E. Iuditskaia, Elizaveta D. Pankratova, Oksana S. Kurinnaia, Nadezhda E. Kvaskova, Ekaterina V. Semina, Yulia A. Chaika, Ivan Y. Iourov *JAK2* intragenic deletion associated with chromosome instability and neurodevelopmental disease **551**

Elvira F. Muslimova, Tatiana Y. Rebrova, Liliya I. Svintsova, Evgeniya V. Yakimova, Sergey A. Afanasiev B1-adrenergic receptor gene (*ADRB1*) Expression in Ventricular and Supraventricular Heart Rhythm Disorders in Childhood **559**

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Ahmed Al-Qubati, Chrismawan Ardianto, Tri Widiandani, Ahmad D. Nurhan, I N.B. Sumartha, Junaidi Khotib, Mahardian Rahmadi Epigallocatechin-3-gallate suppresses the T47D breast cancer cell proliferation, possibly associated with the inhibition of the JAK/STAT3 pathway **574**

Salsabeel H. Alrufaie, Ali M. Janabi Hepatoprotective Role of Semaglutide in Sepsis: Experimental Evidence from Mice **584**

И.В. Сычев, Е.В. Колпачкова, А.И. Скрипка, А.А. Соколова, Д.А. Напалков, Ш.П. Абдуллаев, К.Б. Мирзаев, П.О. Бочков, В.В. Фомин, Д.А. Сычев Фармакокинетический профиль ривароксабана при коморбидном сахарном диабете 2 типа: результаты оценки генетических и метаболических факторов **599**

PHARMACOLOGY

Ahmed Al-Qubati, Chrismawan Ardianto, Tri Widiandani, Ahmad D. Nurhan, I N.B. Sumartha, Junaidi Khotib, Mahardian Rahmadi Epigallocatechin-3-gallate suppresses the T47D breast cancer cell proliferation, possibly associated with the inhibition of the JAK/STAT3 pathway **574**

Salsabeel H. Alrufaie, Ali M. Janabi Hepatoprotective Role of Semaglutide in Sepsis: Experimental Evidence from Mice **584**

Ivan V. Sychev, Ekaterina V. Kolpachkova, Alena I. Skripka, Anastasiya A. Sokolova, Dmitry A. Napalkov, Sherzod P. Abdullaev, Karin B. Mirzaev, Pavel O. Bochkov, Viktor V. Fomin, Dmitry A. Sychev Pharmacokinetic profile of rivaroxaban in comorbid type 2 diabetes mellitus: results of assessment of genetic and metabolic factors **599**

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА		MEDICINE	
А.В. Мартыненко, А.Н. Ильницкий Метаболический хаос: роль ультрапереработанных продуктов в долголетии (обзор)	**615**	**Aleksandr V. Martynenko, Andrei N. Ilnitski** Metabolic chaos: the role of ultra-processed foods in longevity (review)	**615**
Д.А. Плешкова, В.Н. Покусаева, И.А. Эйдельштейн, Р.С. Козлов Сравнительный анализ международных подходов к скринингу и терапии инфекций, передаваемых половым путем, у беременных (обзор)	**633**	**Daria A. Pleshkova, Vita N. Pokusaeva, Inna A. Edelstein, Roman S. Kozlov** Comparative analysis of international approaches to screening and management of sexually transmitted diseases in pregnant women (review)	**633**
К.Ф. Макконен, Е.Е. Атлас, Ю.Е. Антоненков, А.Н. Баринова, С.Н. Симонов, О.В. Судаков, А.В. Иванов, В.И. Баранов, М.А. Ковалевская Предикторы для прогнозирования регрессионным методом синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологической патологией	**652**	**Kristina F. Makkonen, Elena E. Atlas, Yuri E. Antonenkov, Anna N. Barinova, Sergey N. Simonov, Oleg V. Sudakov, Alexander V. Ivanov, Valery I. Baranov, Maria A. Kovalevskaya** Predictors of senile asthenia syndrome in patients with ophthalmological pathology, as determined by regression analysis	**652**
И.А. Федотов, Д.И. Шустов, А.Г. Фаустова, А.В. Смольянинова, Е.В. Чепикова Валидизация русскоязычной версии методики «Stroop Color Words Test», реализованной на компьютерной платформе Inquisit	**670**	**Ilya A. Fedotov, Dmitri I. Shustov, Anna G. Faustova, Alexandra V. Smolyaninova, Evgenia V. Chepikova** The validation of the Russian version of the Stroop Color Words Test method developed on the Inquisit computer platform	**670**

ГЕНЕТИКА
GENETICS

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-1 **УДК 616-006**

Роль длинных некодирующих РНК в развитии и прогрессировании рака мочевого пузыря (обзор)

С.А. Мустафин[1,2], Г.Ф. Гималова[2], И.Р. Гилязова[2], В.О. Диаров[1], В.К. Шакуров[3], А.А. Измайлов[2], Э.К. Хуснутдинова[1,2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация
[3] Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер, пр-т Октября, д. 73/1, г. Уфа, 450054, Российская Федерация
Автор для переписки: Э.К. Хуснутдинова (elzakh@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Рак мочевого пузыря (РМП) характеризуется высокой заболеваемостью и частотой рецидивов, что определяет необходимость поиска новых молекулярных маркеров и терапевтических мишеней. Длинные некодирующие РНК (днРНК) – ключевые регуляторы клеточных процессов, однако их роль при РМП изучена недостаточно. **Цель исследования:** Проанализировать современные данные о роли днРНК в патогенезе РМП и обсудить их потенциальное клиническое значение. **Материалы и методы:** Проведён обзор литературы в базах PubMed/MEDLINE, Google Scholar и Web of Science за 2006-2025 гг по ключевым словам, отражающим взаимосвязь днРНК с онкогенезом, РМП и молекулярными механизмами регуляции (ceRNA, эпигенетика, экзосомы). Приоритет при отборе отдавался систематическим обзорам, мета-анализам и высокоцитируемым оригинальным статьям. **Результаты:** В обзоре систематизированы данные, подтверждающие, что экспрессия днРНК при уротелиальных карциномах существенно изменена: *UCA1*, *HOTAIR*, *MALAT1*, *NEAT1*, *PVT1* выступают как онкогены, *MEG3* и *GAS5* – как супрессоры. Предложена четырёхуровневая модель регуляции: эпигенетический контроль, модуляция транскрипционных факторов, посттранскрипционная настройка и межклеточная коммуникация. Многие днРНК (*H19, MALAT1, NEAT1, HOTAIR*) плейотропны. Благодаря стабильности в биологических жидкостях днРНК рассматриваются как неинвазивные биомаркеры (*MEG3, GAS5* в моче) и мишени для терапии, в том числе для преодоления химиорезистентности (*PVT1, TUG1*). **Заключение:** днРНК – фундаментальные регуляторы

патогенеза РМП, действующие на всех уровнях клеточного гомеостаза. Их специфичность и стабильность открывают перспективы для разработки неинвазивной диагностики, прогнозирования и преодоления лекарственной устойчивости. Дальнейшие исследования будут способствовать переходу к персонализированным подходам в онкоурологии.
Ключевые слова: рак мочевого пузыря; длинные некодирующие РНК; экспрессия; патогенез

Для цитирования: Мустафин СА, Гималова ГФ, Гилязова ИР, и др. Роль длинных некодирующих РНК в развитии и прогрессировании рака мочевого пузыря (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(4):530-550. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-1

The role of long non-coding RNAs in the development and progression of bladder cancer (review)

Salikh A. Mustafin[1,2], Galiia F. Gimalova[2], Irina R. Gilyazova[2], Vitaly O. Diarov[1], Valery K. Shakurov[3], Adel A. Izmailov[2], Elza K. Khusnutdinova[1,2]

[1] Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia
[2] Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia
[3] Republican Clinical Oncology Dispensary,
73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia
Corresponding author: Elza K. Khusnutdinova (elzakh@mail.ru)

Abstract

Background: Bladder cancer (BC) is characterized by high morbidity and recurrence rates, necessitating the search for new molecular markers and therapeutic targets. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are key regulators of cellular processes, but their role in BC remains poorly understood. **The aim of the study:** To analyze current data on the role of lncRNAs in the pathogenesis of BC and discuss their potential clinical significance. **Materials and methods:** A literature review was conducted in PubMed/MEDLINE, Google Scholar, and Web of Science for 2015-2024 using keywords reflecting the relationship between lncRNAs and oncogenesis, BC, and molecular regulatory mechanisms (ceRNA, epigenetics, exosomes). Priority was given to systematic reviews, meta-analyses, and highly cited original articles. **Results:** This review systematizes data confirming that the expression of lncRNA in urothelial carcinomas is significantly altered: *UCA1*, *HOTAIR*, *MALAT1*, *NEAT1*, and *PVT1* act as oncogenes, while *MEG3* and *GAS5* act as suppressors. A four-level regulatory model is proposed: epigenetic control, transcription factor modulation, post-transcriptional tuning, and intercellular communication. Many lncRNAs (*H19*, *MALAT1*, *NEAT1*, and *HOTAIR*) are pleiotropic. Due to their stability in biological fluids, lncRNAs are considered noninvasive biomarkers (*MEG3* and *GAS5* in urine) and targets for therapy, including for overcoming chemoresistance (*PVT1* and *TUG1*). **Conclusion:** lncRNAs are fundamental regulators of bladder cancer pathogenesis, acting at all levels of cellular homeostasis. Their specificity and stability offer

potential for developing non-invasive diagnostics, prognosis, and overcoming drug resistance. Further research will facilitate the transition to personalized approaches in urological oncology.
Keywords: bladder cancer; long non-coding RNA; expression; pathogenesis

For citation: Mustafin SA, Gimalova GF, Gilyazova IR, et al. The role of long non-coding RNAs in the development and progression of bladder cancer (review). Research Results in Biomedicine. 2026;12(4):530-550. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-1

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии, учитывая его высокую частоту, склонность к рецидивам и ограниченные возможности ранней диагностики. Заболевание возникает в уротелиальных клетках, выстилающих внутреннюю часть мочевого пузыря. По частоте встречаемости в мире РМП занимает 7-е место среди онкологических заболеваний у мужчин и 17-е – у женщин [1]. В России РМП занимает 9-е место по распространенности среди мужчин и 16-е – среди женщин. Заболеваемость на 100 тыс. населения составляет 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин. За последние 10 лет прирост заболеваемости среди обоих полов составил 28,3 %.

Основная причина рак мочевого пузыря – это длительный контакт слизистой оболочки с канцерогенными веществами, которые выводятся с мочой, создавая уникальную и персистирующую генотоксическую нагрузку на уротелий. Главным фактором здесь выступает курение, ответственное примерно за половину всех случаев заболевания [2]. Значительный вклад вносят также профессиональные вредности и хроническое воспаление (хронические инфекции мочевых путей, мочекаменная болезнь и др.) [3].

Для улучшения диагностики, повышения выживаемости пациентов необходимо лучше понимать молекулярные механизмы, лежащие в основе опухолевой трансформации при РМП. На сегодняшний день несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении РМП, заболевание часто диагностируется на поздних стадиях, а вопросы, связанные с молекулярными механизмами его развития и прогрессирования, остаются недостаточно изученными [4].

В последние десятилетия особое внимание исследователей сосредоточено на роли некодирующих областей генома человека. Среди регуляторных некодирующих РНК особая роль уделяется микроРНК (микроРНК), длинным некодирующим РНК (днРНК) и кольцевым РНК (кРНК) [5-8]. Не обладая функцией кодирования белков, они участвуют в регуляции генов на эпигенетическом, транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, влияют на возникновение, развитие, метастазирование заболевания, лекарственную устойчивость, а также участвуют в регуляции ключевых клеточных процессов, включая пролиферацию, апоптоз, миграцию и инвазию опухолевых клеток [9].

Многочисленные исследования показали, что днРНК участвуют в патогенезе различных типов рака, включая РМП. Они могут выступать как в роли онкогенов, так и в роли супрессоров опухолевого роста, модулируя активность сигнальных путей, связанных с канцерогенезом. Изучение днРНК открывает новые перспективы для понимания молекулярных механизмов развития заболевания, а также для разработки новых диагностических маркеров и терапевтических стратегий. Однако, несмотря на растущий интерес к этой области, многие аспекты функциональной роли днРНК в развитии и прогрессировании РМП остаются недостаточно изученными [10, 11].

Цель исследования. Анализ современных данных о роли днРНК в патогенезе рака мочевого пузыря, а также обсуждение их потенциального значения для клинической практики.

Рассмотрение молекулярных механизмов, лежащих в основе функционирования днРНК, позволит углубить понимание патогенеза РМП и способствовать разработке новых подходов к его диагностике и лечению.

Материалы и методы исследования. Для подготовки данного обзора была проведена систематизированная выборка литературы в базах данных PubMed/MEDLINE, Google Scholar и Web of Science.

Поиск осуществлялся за период с 2006 по 2025 год с акцентом на наиболее динамичный этап развития исследований в области длинных некодирующих РНК (днРНК) при уротелиальных карциномах.

Поисковый запрос строился на комбинации ключевых слов, отражающих три основных направления: онкогенез («long non-coding RNA», «lncRNA», «oncogenesis», «tumor suppressor»), нозология («bladder cancer», «urothelial carcinoma», «urinary bladder neoplasms») и молекулярные механизмы («ceRNA», «sponge», «epigenetic regulation», «chromatin remodeling», «exosome»). Применялась булева логика (AND, OR, NOT) для уточнения запросов. Приоритет отдавался систематическим обзорам и мета-анализам, обобщающим накопленные данные по конкретным днРНК (*UCA1*, *H19*, *MALAT1*, *NEAT1* и др.), оригинальным исследованиям с высоким индексом цитирования, опубликованным в профильных журналах (European Urology, Nature Reviews Urology, Oncogene, Molecular Cancer), и работам, описывающим клиническую значимость днРНК (связь с прогнозом, химиорезистентностью, диагностический потенциал в моче).

Для понимания фундаментальных принципов регуляции (эпигенетика, сплайсинг) временные рамки были расширены до начала 2000-х годов с целью включения основополагающих работ, заложивших базу современной РНК-биологии. Отбор материалов проводился в несколько итераций: на первом этапе оценивались заголовки и аннотации, на втором – полные тексты статей на предмет соответствия тематике обзора. В итоговый список вошли наиболее репрезентативные работы, позволившие построить цельную картину многоуровневого участия днРНК в патогенезе рака мочевого пузыря.

Структура и классификация длинных некодирующих РНК

Длинные некодирующие РНК (днРНК) – класс молекул РНК длиной более 200 нуклеотидов, не кодирующих белки, но играющих ключевую роль в регуляции генома, эпигенетических модификациях и клеточной дифференцировке. Согласно данным GENCODE (2023), в геноме человека идентифицировано более 100 000 днРНК, однако функционально охарактеризовано менее 1% из них. Благодаря развитию секвенирования и CRISPR-Cas9 эта область исследований стала очень актуальной и востребованной в последние 5 лет [12].

Известно, что днРНК – сложноорганизованные молекулы, которые участвуют в клеточной регуляции, но еще совсем недавно ученые рассматривали их как побочный продукт транскрипции. Также стоит отметить, что у многих днРНК наблюдается модульная структура. днРНК также характеризуются наличием огромного количества повторяющихся последовательностей, которые принимают участие в их функциях. Зачастую днРНК развиваются быстрее, чем кодирующие белок последовательности, они также специфичны для определенного типа клеток, регулируют дифференцировку, развитие клеток и другие физиологические процессы. Благодаря тому, что многие днРНК взаимодействуют с хроматин модифицирующими комплексами, транскрибируются из экхансеров, а также принимают участие в фазовом разделении ядерных доменов, существует связь между

экспрессией днРНК и пространственным контролем генов в процессе развития.

Функции днРНК определяются их способностью к пространственной конфигурации, формируя при этом стеблевые петои, более сложные третичные структуры, а также шпильки. В составе 80% всех известных днРНК есть мобильные генетические элементы (МГЭ), занимающие около 40% всей длины днРНК [13]. Благодаря такой структурной пластичности поддерживается разнообразие функций днРНК: содержат в себе регуляторные последовательности, позволяют днРНК взаимодействовать с различными участками ДНК, обеспечивают взаимодействие с другими РНК, содержащими комплементарную последовательность сходного элемента [14].

Такие структурные домены служат своеобразными «молекулярными платформами» для взаимодействия с ДНК, РНК и белками, обеспечивая рекрутирование эпигенетических комплексов, организацию ядерных доменов или аллостерическую регуляцию транскрипционных факторов. Именно эта способность преобразовывать клеточные сигналы в конкретные функциональные исходы делает днРНК центральными «игроками» в поддержании клеточного гомеостаза, а их дерегуляция – критическим фактором в развитии злокачественных новообразований, включая рак мочевого пузыря [15].

Традиционно днРНК классифицируют на конститутивные (вовлеченные в базовые процессы, такие как трансляция и сплайсинг) и регуляторные, к которым относится подавляющее большинство молекул, обсуждаемых в настоящем обзоре [16].

В зависимости от локализации относительно белок-кодирующих генов и механизмов действия выделяют несколько основных классов днРНК. Представленное разнообразие типов днРНК кратко обобщено в Таблице.

Таблица

Основные классы длинных некодирующих РНК (днРНК) [17]

Table

The main classes of long non-coding RNAs (lncRNAs) [17]

Класс	Краткое описание	Примеры
Межгенные днРНК (lincRNA)	Транскрибируются с собственных промоторов в межгенных участках. Участвуют в регуляции транскрипции и организации хроматина как в *цис*-, так и в *транс*- положении.	*MALAT1*, *HOTAIR*, *linc-UBC1*
Антисмысловые днРНК (antisense lncRNA)	Синтезируются с противоположной цепи ДНК относительно смыслового гена. Модулируют его экспрессию на уровне транскрипции, процессинга или стабильности мРНК.	*ZEB1-AS1*, *G2E3-AS1*, *TUG1* (частично)
Интронные днРНК (intronic lncRNA)	Образуются из интронов других генов и часто регулируют экспрессию своих «родительских» генов.	Некоторые изоформы *PVT1*
Энхансерные РНК (eRNA)	Транскрибируются с энхансерных регионов. Способствуют активации транскрипции, формированию промотор-энхансерных петель и рекрутированию транскрипционных комплексов.	*CCAT1-L*, *MYC*-ассоциированные eRNAs
Промотор-ассоциированные днРНК (promoter-associated lncRNA)	Регулируют доступность промоторных регионов для РНК-полимеразы и факторов транскрипции.	*PCAT1*, *DHFR*-ассоциированные транскрипты

Такое разнообразие типов отражает широкий спектр молекулярных механизмов, используемых днРНК. Благодаря способности связываться с ДНК (формируя РНК-ДНК триплексы), с белками (выступая в роли каркасов, направляющих молекул или конкурентных ингибиторов) и с другими РНК (через

комплементарное спаривание), днРНК формируют сложные регуляторные сети. Обобщённая схема биогенеза, структурной организации и основных типов взаимодействий днРНК представлена на Рисунке 1. Эти сети контролируют фундаментальные клеточные процессы - дифференцировку, пролиферацию, апоптоз и ответ на стресс, – а их нарушение лежит в основе инициации и прогрессии злокачественных новообразований.

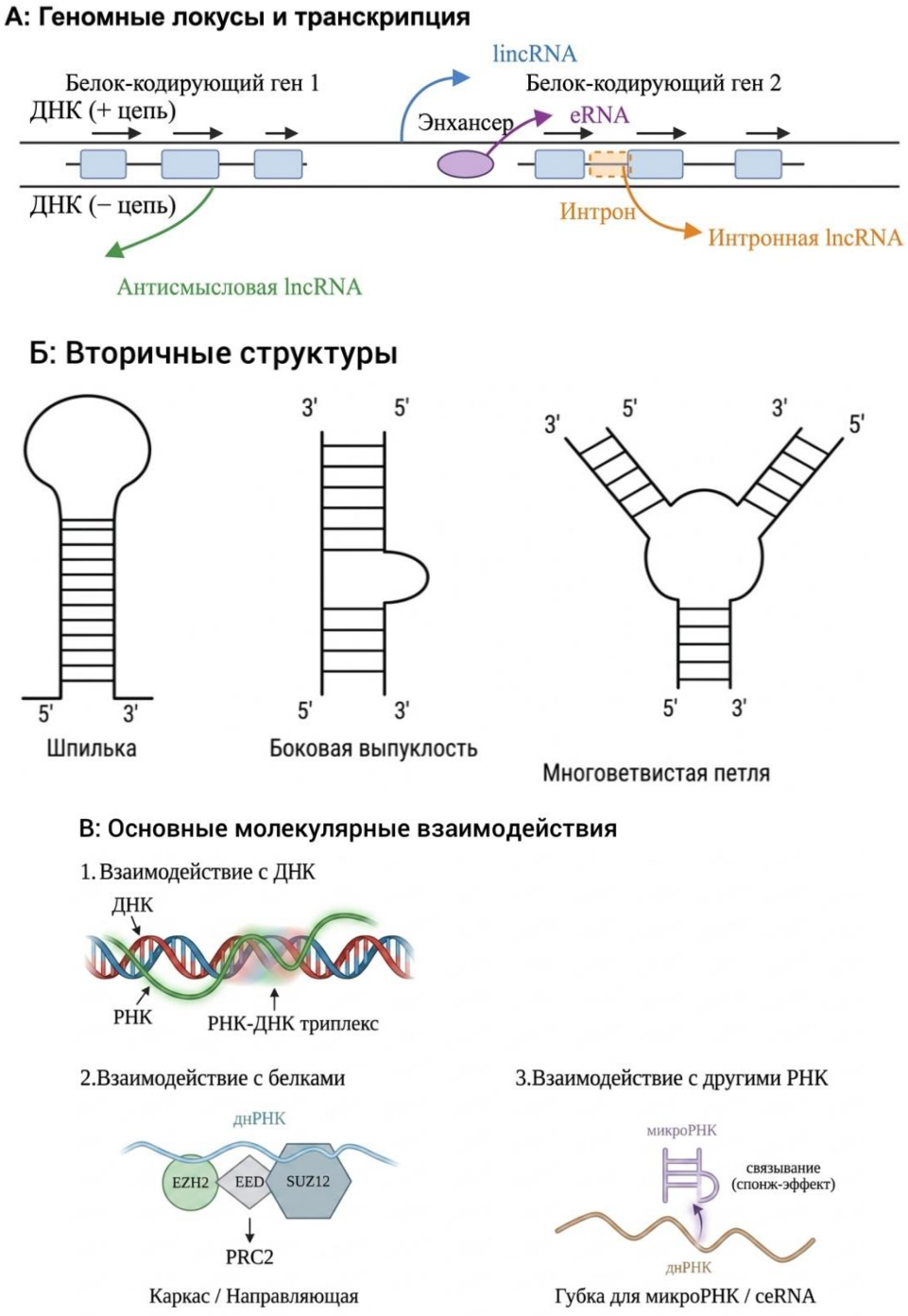


Рис. 1. Биогенез, структурная организация и основные типы молекулярных взаимодействий длинных некодирующих РНК

Fig. 1. Biogenesis, structural organization and main types of molecular interactions of long non-coding RNAs

В настоящем обзоре мы рассмотрим, как представители различных классов днРНК (среди которых наиболее изученными при раке мочевого пузыря являются *UCA1*, *H19*, *MALAT1*, *NEAT1*, *HOTAIR* и другие) реализуют свои онкогенные или супрессорные функции в рамках четырехуровневой системы регуляции [18-22].

Роль длинных некодирующих РНК в развитии рака мочевого пузыря

В современной онкогенетике днРНК перестали рассматриваться как транскрипционный «шум» и утвердились в качестве центральных регуляторов онкогенеза, формирующих сложную динамичную сеть контроля на различных эпигенетических уровнях. На первом уровне днРНК функционируют как специфичные направляющие молекулы для комплексов, модифицирующих хроматин. На втором уровне прямого транскрипционного контроля днРНК модулируют активность ключевых транскрипционных факторов, выполняя роль молекулярных «приманок» или «блокаторов». Существует также третий и четвертые уровни. Третий уровень называется посттранскрипционым. днРНК на этом уровне регулируют следующие процессы: контроль над сплайсингом, стабильностью, трансляцией мРНК. На четвертом уровне происходит регуляция межклеточной коммуникации и организация внутриклеточного пространства [23, 24].

днРНК, формирующие вторичные структуры, могут входить в состав ядерных компартментов (параспеклов). В свою очередь, параспеклы в стрессовых условиях удерживают транскрипты в ядре и участвуют в их процессинге. Экзосомальные РНК могут усиливать ангиогенез, регулировать межклеточную коммуникацию между опухолевыми клетками, создавая онкогенные сигналы, что приводит к усилению устойчивости к терапии [25].

Механизмы действия днРНК часто пересекаются с регуляторными путями, перепрограммирующимися в процессе патогенеза [26].

Роль днРНК в онкогенезе осуществляется через комплексную регуляторную сеть, в которой компоненты могут воздействовать сразу на несколько уровней клеточного контроля. Их аномальная экспрессия приводит к системному сбою, характеризующемуся эпигенетическим «запечатыванием» супрессорных программ, гиперактивацией онкогенных сигналов, реорганизацией клеточной архитектуры и формированием провоспалительного и проангиогенного микроокружения. Именно эта способность воздействовать на множество узловых точек клеточной регуляции делает днРНК фундаментальными игроками в инициации, прогрессии и метастазировании злокачественных новообразований [23, 24]. На Рисунке 2 приведены примеры роли длинных некодирующих РНК в развитии онкологических заболеваний.

Существует свыше 100 видов некодирующих РНК, участвующих в регуляции ключевых биологических процессов при онкогенезе. Согласно данным Li H-J et.al., 43 из них демонстрируют повышенную экспрессию и влияют на пролиферацию, миграцию, инвазию и клеточный цикл [27].

Рассмотрение конкретных молекулярных механизмов целесообразно выстроить в соответствии с предложенной иерархией регуляторных уровней – от наиболее фундаментальных эпигенетических событий, закладывающих патологический профиль транскрипции, до конечных эффекторных механизмов, определяющих фенотип опухолевой клетки и ее взаимодействие с микроокружением.

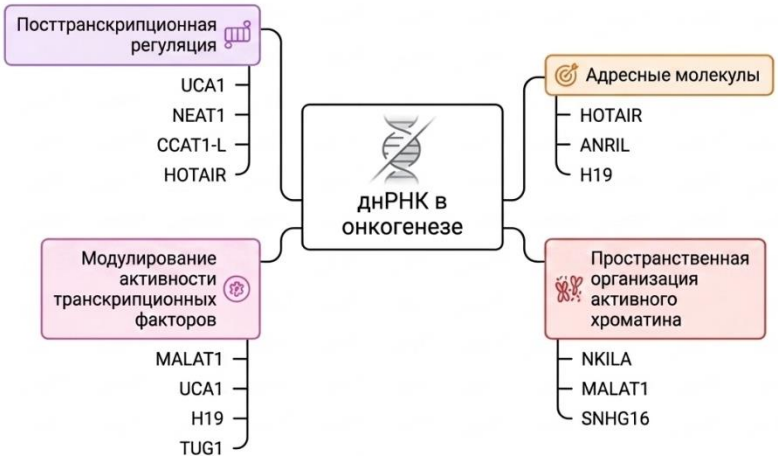


Рис. 2. Роль днРНК в развитии рака
Fig. 2. The role of lncRNA in cancer development

На первом, эпигенетическом уровне регуляции днРНК выступают в роли адресных молекул, обеспечивающих рекрутирование комплексов ремоделирования хроматина к строго определенным геномным локусам. Нарушение данной функции ведет к стойкому дисбалансу в системе «включения-выключения» генов, критическому для инициации и прогрессии уротелиальных карцином.

Классическим примером днРНК, реализующей свой онкогенный потенциал преимущественно на эпигенетическом уровне, является *HOTAIR* (HOX transcript antisense RNA) [28]. Фундаментальный механизм ее действия заключается в функционировании в качестве молекулярного каркаса: *HOTAIR* одновременно связывается с поликомб-репрессивным комплексом 2 (PRC2) и направляет его к промоторам генов-супрессоров, включая *CDKN2A* и *CDH1*. Индуцируемое таким образом триметилирование гистона H3 по лизину 27 (H3K27me3) приводит к необратимой репрессии данных генов, инициируя клеточную трансформацию и метастазирование. Помимо этой канонической эпигенетической функции, *HOTAIR* способна также участвовать в посттранскрипционной регуляции, выступая в качестве «губки» для опухоль-супрессивной *miR-205*, что дополнительно усиливает пролиферацию и инвазию. Однако именно направленное изменение ландшафта хроматина считается определяющим вкладом *HOTAIR* в патогенез уротелиальной карциномы [29].

Другим примером днРНК, реализующей репрессивную эпигенетическую программу, является *ANRIL*. Эта днРНК рекрутирует поликомб-репрессивный комплекс 1 (PRC1) к локусу гена *CDKN2A/p16INK4a*, критического регулятора клеточного старения и контроля клеточного цикла. Связывание PRC1 индуцирует убиквитинилирование гистона H2A по лизину 119 (H2AK119ub), что обеспечивает долгосрочное и стабильное репрессивное состояние хроматина, способствуя неограниченной пролиферации опухолевых клеток [27].

Сходный принцип рекрутирования поликомб-комплексов, но с участием иной эффекторной субъединицы, демонстрирует онкогенная днРНК *H19*. Эта днРНК напрямую взаимодействует с белком EZH2 (каталитическая субъединица PRC2), оказывая важное эпигенетическое воздействие. Далее происходит работа с геном *CDH1*, кодирующим E-кадгерин (белок клеточной адгезии). днРНК *H19* подводит каталитическую субъединицу PRC2 к промотору гена *CDH1*. Затем происходит триметилирование H3K27me3. В результате этих процессов экспрессия

гена *CDH1* подавляется, что позволяет опухолевым клеткам приобрести способность к инвазии, а также перейти в мезенхимальную форму (ЭМП). Также стоит уделить внимание тому, что механизмы днРНК *H19* действуют синергично. Например, ось H19/EZH2/E-кадгерин взаимодействует с механизмом дерепресии DNMT3B путем спонжирования *miR-29b*, а также с механизмом подавления p53 посредством продукции *miR-675*. Таким образом, благодаря этим механизмам наблюдается сильная корреляция высокой экспрессии днРНК *H19* с плохим течением рака мочевого пузыря [30, 31].

Существуют днРНК, которые способны изменять эпигенетику опухоли путем модулирования активности ферментов модификаций гистонов. Примером такого механизма служит *LINC00641*. Данная днРНК взаимодействует с деметилазой KDM1A, ферментом, удаляющим активирующие метки с гистонов. Направляя KDM1A к промоторным областям проонкогенных факторов или, напротив, снимая её с генов-супрессоров, *LINC00641* изменяет паттерны метилирования гистонов, что ведет к перепрограммированию транскрипционного ландшафта опухолевой клетки [27].

Принципиально иную стратегию эпигенетической регуляции демонстрируют днРНК, участвующие в пространственной организации активного хроматина. Например, днРНК *CCAT1-L* выступая архитектурным фактором, активирует ключевой онкоген *MYC*. днРНК *CCAT1-L* локализуется в ядре, способствуя образованию протяженных петель хромосом. Эти петли обеспечивают пространственное сближение энхансерных областей с промотором *MYC*. В результате чего происходит активация процесса транскрипции *MYC*, которая инициирует целый комплекс пролиферативных сигналов. Учитывая все вышеизложенное, понятно, что днРНК «первого уровня» выступают в роли репрессоров генов-супрессоров, а также обеспечивают пространственное сближение регуляторных элементов с целью усиления экспрессии онкогенов [32].

На втором уровне регуляции днРНК регулируют активность транскрипционных факторов, что, в свою очередь, позволяет клетке быстро отвечать и реагировать на онкогенные сигналы. В рамках такой системы днРНК выполняют несколько ролей: являются стерическими блокаторами или стабилизаторами онкогенных транскрипционных факторов.

Например, днРНК *NKILA* является цитоплазматическим транскриптом, который обладает одним из самых прямых механизмов воздействия. Ядерный фактор NF-kB увеличивает экспрессию данной днРНК. По литературным данным *NKILA* может связываться с NF-κB/ингибиторным белком κB (IκB), маскируя фосфорилирование IkB. В результате чего происходит блокировка ассоциированного с киназой IKK фосфорилирования IκB, а также активности NF-κB. В итоге ингибирование этого механизма способствует опухолеобразованию и бесконтрольному воспалительному ответу тканей [33].

Несколько другая картина наблюдается у днРНК (например, *MALAT1*), которые контролируют стабильность транскрипционных факторов (они контролируют специализацию и деление клеток). Роль днРНК *MALAT1* заключается в стабилизации β-катенина. β-катенин – это транскрипционный фактор, который является центральным эффектором канонического Wnt-сигнального пути. Благодаря днРНК *MALAT1* происходит подавление активности фосфорилирования β-катенина, что, в итоге, приводит к его протеасомному распаду. Помимо описанного выше механизма, *MALAT1* также модифицирует такие сигнальные пути как фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/протеинкиназа B (Akt), ядерный фактор каппа B (NF-κB) и митоген-активированная протеинкиназа

(MAPK)/внеклеточная сигнально-регулируемая киназа (ERK). Таким образом, это приводит к воздействию на онкогенез, инвазию, клеточный цикл, иммунитет, миграцию и ангиогенез. Все это подчеркивает, что днРНК *MALAT1* оказывает плейотропное воздействие в патогенезе рака мочевого пузыря [34, 35].

днРНК *SNHG16* работает примерно по такому же принципу (предотвращение распада белка). Разница заключается лишь в том, что мишенью является YAP1 (ключевой эффектор в сигнальном пути Hippo), а не β-катенин. В чем же заключается механизм воздействия днРНК *SNHG16*? Она не дает киназам, задействованным в Hippo-пути, фосфорилировать YAP1, что в дальнейшем не позволяет ему деградировать. В итоге происходит накопление YAP1, причем в активной форме. Далее происходит бесконтрольный запуск пролиферативных генов. Все это приводит к агрессивности опухоли. Также известно, что днРНК *SNHG16* участвует в изменении Wnt/β-катенин-сигналинга, а еще влияет на то, как клетки рака мочевого пузыря отвечают на химиотерапию. Все это подчеркивает то, что регуляторные сети, куда входят днРНК второго уровня, устроены довольно сложно [36].

Следующий уровень регуляции - посттранскрипционный. Именно здесь действует самая многочисленная группа днРНК. В чем заключается главный механизм этого уровня? Здесь наибольшее значение днРНК заключается в том, что они являются конкурентными эндогенными РНК, их еще называют молекулярными губками. Смысл в том, что эти днРНК выключают микроРНК, которые подавляют опухолевый рост, что приводит к тому, что эти микроРНК не могут взаимодействовать с их мРНК-мишенями. Но есть и другие механизмы. Например, существуют днРНК, которые умеют воздействовать на процессинг и стабильность транскриптов. Это происходит путем контроля такого процесса, как альтернативный сплайсинг. Также есть днРНК, которые служат источником для образования функциональных микроРНК.

Одной из наиболее изученных онкогенных днРНК при уротелиальной карциноме является *UCA1* (Urothelial Cancer Associated 1). Демонстрируя высокий уровень экспрессии в опухолевых тканях, *UCA1* выступает в роли системного регулятора, воздействуя на различные сигнальные пути через механизм ceRNA. Ключевая функция *UCA1* – подавление активности опухоль-супрессивных микроРНК. Так, связывание с *miR-143* снимает её ингибирующее влияние на сигнальный путь mTOR, приводя к его гиперактивации. Параллельно *UCA1* секвестрирует *miR-16*, что дерепрессирует мРНК глутаминазы *GLS2* и перепрограммирует метаболизм опухолевых клеток в сторону глутаминолиза [37].

Выше уже было показано, что днРНК *H19* рекрутирует каталитическую субъединицу PRC2 к промотору гена *CDH1*. Но эта днРНК также способна показывать многоуровневое воздействие, при котором происходит переплетение эпигенетических механизмов с посттранскрипционными. *H19* связывается с микроРНК *miR-29b*-3p, что приводит к активации трансляции гена *DNMT3B*, который кодирует ДНК-метилтрансферазу. В результате чего повышается экспрессия гена *DNMT3B*, а также происходит метилирование промоторной области таких генов-супрессоров, как *PTEN, RASSF1A, CDKN2A/p16*, что способствует пролиферации, малигнизации и апоптозу. Также следует отметить, что в первом экзоне днРНК *H19* располагается матрица для *miR-675*. То есть благодаря *H19* производятся *miR-675*, которые, в свою очередь, ингибируют синтез белка TP53. В результате чего возникает геномная нестабильность. Далее картина складывается следующим образом: две оси (H19/miR-29b/DNMT3B и H19/miR-675/p53), синергично взаимодействуют друг с другом. Плюс к этому добавляется эпигенетическое подавление Е-кадгерина.

В результате чего наблюдается высокая экспрессия днРНК *H19* при раке мочевого пузыря [38, 39].

Рассмотрим другие днРНК. У многих из них при уротелиальном раке срабатывает тот же принцип конкурентного связывания микроРНК. Например, Taurine Up-regulated Gene 1 – *TUG1*. Эта днРНК нарушает нормальную деятельность *mir-29c*. Как итог – через оси TUG1/HMGB1 и miR-142/ZEB2 растет пролиферация и метастазирование. Или, например, CALML3-AS1. Эта днРНК ингибирует работу *miR-4316*, что приводит к тому, что происходит усиление инвазии, активному клеточному делению и подавлению апоптоза. Но есть еще один важный момент. Транскрипционный фактор ZBTB2 контролирует экспрессию самой *CALML3-AS*. В итоге получается петля положительной обратной связи [40, 41].

Теперь рассмотрим днРНК *NEAT*, которая кроме основной задачи – формировании параспеклов, еще интенсивно участвует в посттранскрипционной регуляции. Ось NEAT/miR-410/HMGB1 – обеспечивает онкогенную активность *NEAT1* при уротиальной карциноме. *NEAT1* инактивирует и связывает опухоль-супрессивную *miR-410*, тем самым предотвращая ее взаимодействие с мРНК алармина *HMGB1*. Каскад провоспалительных и пролиферативных сигналов через рецепторы TLR4 и RAGE, запускается вследствие накопления белка HMGB1, и этот процесс далее активирует NF-kB и ERK/MARK пути, индуцируя продукцию IL-6 и TNF-a, что способствует ЭМП. Корреляция между гиперэкспрессией *NEAT1*, агрессивным течением рака мочевого пузыря и повышенным уровнем HMGB1 - подтверждается многочисленными клиническими данными [42].

Рассмотрим теперь такую днРНК, как *MALAT1*. Ей также свойственна многофункциональность. До этого мы уже говорили, что *MALAT1* способна стабилизировать β-катенин. Но у нее есть и другие не менее важные функции, регулирующие процесс онкогенеза на посттранскрипционном уровне:

- *MALAT1* может принимать на себя роль ceRNA. *MALAT1* в качестве ceRNA может связывать несколько микроРНК: подавляя активность *mir-125b*, усиливается экспрессия гена *Bcl-2* (антиапоптотический ген) и гена *MMP13* (отвечает за инвазию). Рассмотрим другой пример: через ось miR-34/cyclin D1 MALAT1 оказывает воздействие на клетки, усиливая их миграцию и пролиферацию.
- Регуляция альтернативного сплайсинга. В данном контексте на уровне ядерных спеклов происходит взаимодействие *MALAT1* с SR-белками.

Также стоит отметить, что экспрессия *MALAT1* связяна с E-кадгерином: чем больше днРНК, тем меньше белка. Также если *MALAT1* подавить, то TGF-β-индуцированный ЭМП блокируется. Отсюда следует, что *MALAT1* играет ключевую роль в онкогенезе РМП [43, 44, 45].

Помимо описанных выше хорошо изученных регуляторов, в онкогенезе уротелиальных карцином задействован целый ряд других днРНК, реализующих свои эффекты преимущественно через механизм ceRNA. *PVT1*, локализованный в онкогенном локусе 8q24 рядом с *MYC*, стимулирует миграцию и пролиферацию через взаимодействие с *miR-128* и последующую активацию VEGF-C, а также через оси miR-194-5p/BCLAF1 и miR-31/CDK1, подавляя апоптоз [46]. *BCAR4* коррелирует с продвинутыми стадиями и метастазированием, связывая *miR-644a* и повышая экспрессию онкогена *TLX1* [47]. *CASC9*, ассоциированный с плохим прогнозом, увеличивает инвазивный потенциал, регулируя экспрессию TGFβ2 и Fzd6, что способствует ЭМП. Хотя точный механизм связи с микроРНК требует уточнения, предполагается его участие в ceRNA-сетях [48]. *DANCR* способствует ЭМП, пролиферации и метастазированию, таргетируя *miR-335* и регулируя VEGF-C,

причём его уровень положительно коррелирует со стадией TNM и градацией опухоли [49]. *PCAT6* усиливает миграцию, инвазию и жизнеспособность клеток за счет связывания *miR-513a*, что ассоциировано со снижением общей выживаемости [50]. *ZEB1-AS1*, уровень которого повышен в тканях рака мочевого пузыря, нацеливается на *miR-27b*, подавляя апоптоз и ускоряя прогрессирование заболевания [35].

Таким образом, посттранскрипционный уровень регуляции представлен обширным набором днРНК, действующих преимущественно как «молекулярные губки» для опухоль-супрессивных микроРНК. Многие из них (*H19*, *NEAT1*, *MALAT1*) демонстрируют функциональную плейотропность, участвуя одновременно в нескольких регуляторных программах, что необходимо учитывать при разработке таргетных стратегий.

Четвертый уровень регуляции принципиально отличается от предыдущих тем, что эффекты днРНК реализуются здесь не через прямое взаимодействие с транскриптами или факторами, а через организацию внутриклеточного пространства и передачу сигналов между клетками. С одной стороны, днРНК выступают в роли каркасных элементов для формирования безмембранных органелл, с другой - упаковываются в экзосомы и действуют как дистантные медиаторы, перепрограммирующие микроокружение опухоли.

Как было отмечено ранее, *NEAT1* активно участвует в спонжировании *miR-410*. Однако изначально и фундаментально эта днРНК была открыта как ключевой структурный компонент ядерных параспеклов – динамических внутриядерных доменов, лишенных мембраны. Именно *NEAT1* служит каркасом, организующим сборку параспеклов в ответ на клеточный стресс. В этих доменах удерживаются и редактируются определенные мРНК, а также секвестрируются РНК-связывающие белки. При онкогенезе нарушение динамики параспеклов или гиперэкспрессия *NEAT1* может приводить к изменению стресс-ответа опухолевых клеток, повышая их устойчивость к апоптозу и химиотерапии. Таким образом, *NEAT1* демонстрирует редкий пример прямой связи между структурной организацией ядра и посттранскрипционной регуляцией, объединяя функции четвертого и третьего уровней [42]. Рассмотрим теперь такую днРНК, как *CCAT1-L*. В отличии от вышеупомянутой днРНК *NEAT1*, которая работает внутри ядра, *CCAT1-L* задействована в пространственной организации хроматина. А именно – сближает регуляторные элементы, которые располагаются далеко друг от друга. Каким образом все это происходит? Находясь в ядре, *CCAT1-L* помогает формировать длинные хромосомные петли. Именно благодаря этим петлям, расположенные далеко друг от друга энхансерные области, подтягиваются к промотору протоонкогена *MYC*. Как итог, из-за подобного трехмерного изменения хроматина в результате резкой активации *MYC* происходит запуск каскада сигналов, которые ведут к процессу пролиферации [32].

днРНК *MALAT1* также проявляет свою деятельность в специализированных ядерных доменах, но у нее несколько другая задача. Отличие в том, что она компартментализирует процесс сплайсинга, а не организует пространственную структуру хроматина. Выше уже было сказано, что днРНК *MALAT1* занимается такими процессами, как стабилизация β-катенина на транскрипционном уровне и спонжирование микроРНК. Но, помимо этого, днРНК *MALAT1* является составляющей частью доменов, которые обогащены факторами сплайсинга (ядерные спеклы). Так каким же образом она работает? днРНК *MALAT1* связывается с SR-белками, удерживая их в спеклах и регулирует их фосфорилирование. Это, в свою очередь, напрямую влияет на то,

насколько доступны эти факторы для процессинга пре-мРНК. Выходит, что *MALAT1* создает платформу для регуляции альтернативного сплайсинга онкогенных транскриптов путем обеспечения пространственной компартментализации сплайсинга. Вышесказанное демонстрирует роль третьего и четвертого уровней регуляции в посттранскрипционном контроле [34, 35].

Если описанный выше механизм реализуется внутри самой опухолевой клетки, экзосомальная днРНК позволяет опухоли перепрограммировать свое микроокружение и подготовить отдаленные ниши для метастазирования. Типичным примером является экзосомная форма *HOTAIR*. В ранних исследованиях *HOTAIR* рассматривался как стандартный пример днРНК первого уровня, которая способна рекрутировать PRC2 к промоторам супрессорных генов. Но канцерогенный потенциал этой днРНК не ограничивается только механизмами внутри клетки. Например, опухолевые клетки при раке мочевого пузыря могут секретировать *HOTAIR* как часть экзосом (внеклеточные структуры, выполняющие защитные функции, например, защищают РНК от деградирования, а также доставляют РНК в клетки-реципиенты). CD8+ Т-лимфоциты поглощают *HOTAIR*, которая является частью экзосом. Далее эта днРНК подавляет экспрессию интерферона-γ и перфорина. Это приводит к истощению эффекторных Т-клеток, что позволяет опухоли уклоняться от иммунного контроля. Этот механизм не только расширяет понимание роли *HOTAIR* в канцерогенезе, но и открывает перспективы использования экзосомальной днк-рнк в качестве диагностического маркера и мишени для иммунотерапии [51, 52].

Четвертый уровень регуляции показывает: днРНК способны намного больше, чем просто влиять на сигналы внутри клетки. Они работают и как архитекторы, которые организуют работу ядра, и как курьеры между клетками. Благодаря этому локальные клеточные события, несущие онкогенный характер, перерастают в полноценный ответ всей ткани – создается среда для прогрессирования, роста опухоли, а также метастазирования. Отсюда следует, что нельзя рассматривать такие днРНК, как отдельные компоненты. Они являются частью большой системы, которая связывает все воедино – от генов в ядре до поведения всей опухоли.

Таким образом, изучение и понимание молекулярных механизмов деятельности днРНК откроют нам возможности для использования их в качестве диагностических, прогностических маркеров заболеваний, а также позволят снизить устойчивость опухолей к лекарственной терапии.

Клинические значение днРНК при РМП.

днРНК обладают важным потенциалом в контексте диагностики и прогнозирования РМП. По уровню экспрессии днРНК (особенно в моче) можно делать выводы о прогрессировании опухоли. Особую важность при этом представляют днРНК-супрессоры, утрата которых приводит к более тяжелому течению заболевания: обнаружение в моче одновременного понижения экспрессии сразу двух днРНК, например, *MEG3* и *GAS5* уже может свидетельствовать о тяжелом течении заболевания.

Проблема в том, что современные методы диагностики рака мочевого пузыря являются инвазивными, при этом днРНК можно легко обнаружить в биологических жидкостях (моча или кровь), что открывает перспективы для использования днРНК в качестве маркеров ранней диагностики и прогнозирования течения рака мочевого пузыря [53].

Более того, днРНК напрямую влияют на устойчивость опухолевых клеток к воздействию препаратов и лекарств. Понимание механизмов этой устойчивости откроет новые возможности для лечения пациентов с РМП. Например, устойчивость к препаратам на основе платины возникает

в результате целого ряда механизмов, выработанных опухолевыми клетками:

Например, днРНК *PVT1* повышает экспрессию гена *MDR1* (*ABCB1*) [46]. Этот ген кодирует белки эффлюксного насоса – это комплекс белковых молекул, который подавляет активность лекарственных препаратов.

Другая днРНК *TUG1* помогает опухолевым клеткам рака мочевого пузыря бесконтрольно расти, формируя при этом устойчивость к лекарственным препаратам. Это происходит путем контроля экспрессии гена *CCND2* посредством регулирования *miR-194-5p* (в норме мешает расти опухоли) через белок EZH2 [54]. Таким образом, понимание механизмов химиорезистентности к препаратам откроет новые подходы к лечению РМП.

Заключение. Данная работа обобщает современные знания о значении длинных некодирующих РНК в развитии рака мочевого пузыря. В последнее годы ученые рассматривают их как ключевые регуляторы онкогенеза, которые участвуют в развитии и прогрессировании опухоли, например, одни днРНК могут усиливать развитие опухоли (*UCA1*, *HOTAIR*, *MALAT1*, *NEAT1*, *PVT1*), а другие – подавлять (*MEG3*, *GAS5*).

днРНК обладают огромным многообразием молекулярных механизмов, начиная от эпигенетического контроля путем воздействия на белки группы поликомб и модуляции активности ключевых транскрипционных факторов (молекулярные «приманки» и «блокаторы», и заканчивая контролем экспрессии генов, регуляцией альтернативного сплайсинга, а также упаковкой в экзосомы, межклеточной коммуникацией, перепрограммированием микроокружения опухоли и организацией внутриклеточного пространства. Также стоит отметь, что днРНК могут воздействовать не только на одном эпигенетическом уровне, а сразу на нескольких.

Частые рецидивы и плохие прогнозы при раке мочевого пузыря вынуждают искать новые биомаркеры заболевания. Изученные в данном обзоре механизмы, клиническое значение, а также функции днРНК показывают, что днРНК можно использовать в качестве диагностических и прогностических маркеров рака мочевого пузыря. Но также стоит отметить, что прежде, чем внедрить биомаркеры днРНК в клиническую практику, нужно для начала применить их на более больших выборках, а также изучить безопасность их использования в долгосрочной перспективе.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при частичном финансировании государственного задания №125012900944–7.

Financial support

The study was carried out with partial funding from state assignment №125012900944–7.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Клинические рекомендации, Рак мочевого пузыря [Электронный ресурс] [дата обращения: 17.07.2025]. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo puzyrya_23.pdf?ysclid=m7egahgong453155147

2. Chung KT. The Etiology of Bladder Cancer and its Prevention. Archives of Cancer Science and Therapy. 2013;5:346-361. DOI: http://dx.doi.org/10.4172/1948-5956.1000226

3. Ng KL. The Etiology of Bladder Cancer. In: Barber N and Ali A, editors. Urologic Cancers. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. DOI: https://doi.org/10.36255/exon-publications-urologic-cancers-etiology-bladder-cancer

4. Hu Q, Egranov SD, Lin C, et al. Long noncoding RNA loss in immune suppression in cancer. Pharmacology and Therapeutics. 2020;213:107591. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107591

5. Kan RL, Chen J, Sallam T. Crosstalk between epitranscriptomic and epigenetic

mechanisms in gene regulation. Trends in Genetics. 2022;38(2):182-193. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.06.014

6. Wang XW, Liu CX, Chen LL, et al. RNA structure probing uncovers RNA structure-dependent biological functions. Nature Chemical Biology. 2021;17(7):755-766. DOI: https://doi.org/10.1038/s41589-021-00805-7

7. Mohapatra S, Pioppini C, Ozpolat B, et al. Non-coding RNAs regulation of macrophage polarization in cancer. Molecular Cancer. 2021;20(1):24. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-021-01313-x

8. Fang Z, Xu J, Zhang B, et al. The promising role of noncoding RNAs in cancer-associated fibroblasts: an overview of current status and future perspectives. Journal of Hematology and Oncology. 2020;13(1):154. DOI: https://doi.org/10.1186/s13045-020-00988-x

9. Zhang H, Liu B, Shi X, et al. Long noncoding RNAs: Potential therapeutic targets in cardiocerebrovascular diseases. Pharmacology and Therapeutics. 2021;221:107744. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107744

10. Liu K, Gao L, Ma X, at al. Long non-coding RNAs regulate drug resistance in cancer. Molecular Cancer. 2020;19(1):54. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-020-01162-0

11. Cheng J, Meng J, Zhu L, et al. Exosomal noncoding RNAs in Glioma: biological functions and potential clinical applications. Molecular Cancer. 2020;19(1):66. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-020-01189-3

12. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2023;24:430-447. DOI: https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8

13. Kelley D, Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell-specific class of long noncoding RNAs. Genome Biology. 2012;13(11):R107. DOI: https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-11-r107

14. Gong C, Maquat LE. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements. Nature. 2011;470(7333):284-288. DOI: https://doi.org/10.1038/nature09701

15. Татосян КА, Зиневич ЛС, Демин ДЭ, и др. Функциональные особенности длинных некодирующих РНК, содержащих последовательности мобильных генетических элементов. Молекулярная биология. 2020;54(5):718-724. DOI: https://doi.org/10.31857/S0026898420050109

16. Blumenstiel JP. From the Cauldron of Conflict: Endogenous Gene Regulation by piRNA and Other Modes of Adaptation Enabled by Selfish Transposable Elements. Seminars in Cell and Developmental Biology. 2025;164:1-12. DOI: https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2024.05.001

17. Yang J, Liang F, Zhang F, et al. Recent advances in the reciprocal regulation of m6A modification with non-coding RNAs and its therapeutic application in acute myeloid leukemia. Pharmacology and Therapeutics. 2024;259:108671. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108671

18. Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010;464(7291):1071-1076. DOI: https://doi.org/10.1038/nature08975

19. Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth. Journal of Thoracic Oncology. 2011;6(12):1984-1992. DOI: https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182307eac

20. Zhu J, Wang S, Bai H, et al. Long non-coding RNAs in the progression and metastasis of bladder cancer: New directions in blood and urine. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2020;129:110398. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110398

21. Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of *UCA1* as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma. Clinical Cancer Research. 2006;12(16):4851-4858. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-0134

22. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. Cell. 2018;172(3):393-407. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011

23. Slack FJ, Chinnaiyan AM. The Role of Non-coding RNAs in Oncology. Cell. 2019;179(5):1033-1055. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.017

24. Ramaiah MJ. Corrigendum to “Functions and epigenetic aspects of *miR-15/16*: Possible future cancer therapeutics” [Gene Rep. 12 (2018) 149–164]. Gene Reports. 2020;21:100857. DOI: https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100857

25. Beylerli O, Musaev E, Wang C, et al. Tumor Microenvironment Dynamics: The Regulatory Influence of Long Non-coding RNAs.

Gene Expression. 2025;24(2):139-155. DOI: https://doi.org/10.14218/GE.2024.00069

26.Kim DH, Marinov GK, Pepke S, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals dynamic changes in lncRNA expression during reprogramming. Cell Stem Cell. 2015;16(1):88-101. DOI: https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.11.005

27.Li HJ, Gong X, Li ZK, et al. Role of Long Non-coding RNAs on Bladder Cancer. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9:672679. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672679

28.Yu X, Wang R, Han C, et al. A Panel of Urinary Long Non-coding RNAs Differentiate Bladder Cancer from Urocystitis. Journal of Cancer. 2020;11(4):781-787. DOI: https://doi.org/10.7150/jca.37006

29.Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010;464(7291):1071-1076. DOI: https://doi.org/10.1038/nature08975

30.Liu C, Chen Z, Fang J, et al. *H19*-derived *miR-675* contributes to bladder cancer cell proliferation by regulating p53 activation. Tumor Biology. 2016;37(1):263-270. DOI: https://doi.org/10.1007/s13277-015-3779-2

31.Sun J, Du Q, Zhao L, et al. Long non-coding RNA *H19* mediates the *miR-29b*/transforming growth factor-β1/Drosophila mothers against decapentaplegic 3 signalling pathway to promote bladder fibrosis in diabetic rats. International Urology and Nephrology. 2024;56(8):2779-2791. DOI: https://doi.org/10.1007/s11255-024-03992-z

32.Zhang C, Wang W, Lin J, et al. lncRNA CCAT1 promotes bladder cancer cell proliferation, migration and invasion. International Brazilian Journal of Urology. 2019;45(3):549-559. DOI: https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2018.0450

33.Yang T, Li S, Liu J, et al. lncRNA-*NKILA*/NF-κB feedback loop modulates laryngeal cancer cell proliferation, invasion, and radioresistance. Cancer Medicine. 2018;7(5):2048-2063. DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.1405

34.Топчиева ЛВ, Курбатова ИВ, Корнева ВА. Экспрессия длинных некодирующих РНК *MALAT1*, GAS5, *TUG1* при артериальной гипертензии. Труды Карельского научного центра РАН. 2024;7:16-27. DOI: https://doi.org/10.17076/eb1973

35.Mehmandar-Oskuie A, Jahankhani K, Rostamlou A, et al. Molecular landscape of LncRNAs in bladder cancer: From drug resistance to novel LncRNA-based therapeutic strategies. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2023;165:115242. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115242

36.Liu C, Xu P, Shao S, et al. The value of urinary exosomal lncRNA *SNHG16* as a diagnostic biomarker for bladder cancer. Molecular Biology Reports. 2023;50(10):8297-8304. DOI: https://doi.org/10.1007/s11033-023-08667-z

37.Li Z, Li X, Wu S, et al. Long non-coding RNA *UCA1* promotes glycolysis by upregulating hexokinase 2 through the mTOR-STAT3/microRNA143 pathway. Cancer Science. 2014;105(8):951-955. DOI: https://doi.org/10.1111/cas.12461

38.Lv M, Zhong Z, Huang M, et al. Corrigendum to «lncRNA *H19* regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer by *miR-29b*-3p as competing endogenous RNA». Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research. 2022;1869(8):119281. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2022.119281

39.Qiu T, Xue M, Li X, et al. Comparative evaluation of long non-coding RNA-based biomarkers in the urinary sediment and urinary exosomes for non-invasive diagnosis of bladder cancer. Molecular Omics. 2022;18(10):938-947. DOI: https://doi.org/10.1039/d2mo00107a

40.Tan J, Liu B, Zhou L, et al. LncRNA *TUG1* promotes bladder cancer malignant behaviors by regulating the miR-320a/FOXQ1 axis. Cellular Signalling. 2022;91:110216. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110216

41.Lu P, Jiang Y, Xia Z. Long noncoding RNA *TUG1* decreases bladder cancer chemo-sensitivity toward doxorubicin through elevating KPNA2 expression and activating the PI3K/AKT pathway via adsorbing *miR-582-5p*. Anti-Cancer Drugs. 2023;34(1):144-154. DOI: https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001393

42.Li K, Niu L, Zhang X, et al. *NEAT1* is a therapeutic target for reversing T-cell exhaustion in bladder cancer. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2025;13(12):e013733. DOI: https://doi.org/10.1136/jitc-2025-013733

43.Song X, Guo Y, Song P, et al. Non-coding RNAs in Regulating Tumor Angiogenesis. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9:751578. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.751578

44.Zhou X, Ao X, Jia Z, et al. Non-coding RNA in cancer drug resistance: Underlying mechanisms and clinical applications. Frontiers in

Oncology. 2022;12:951864. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.951864

45. Toden S, Zumwalt TJ, Goel A. Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer. Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer. 2021;1875(1):188491. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188491

46. Chen M, Zhang R, Lu L, et al. LncRNA *PVT1* accelerates malignant phenotypes of bladder cancer cells by modulating miR-194-5p/BCLAF1 axis as a ceRNA. Aging. 2020;12(21):22291-22312. DOI: https://doi.org/10.18632/aging.202203

47. Wang X, He H, Rui W, et al. Long Non-Coding RNA BCAR4 Binds to *miR-644a* and Targets TLX1 to Promote the Progression of Bladder Cancer. OncoTargets and Therapy. 2020;13:2483-2490. DOI: https://doi.org/10.2147/ott.s232965

48. Zhan Y, Zhang L, Yu S, et al. Long non-coding RNA CASC9 promotes tumor growth and metastasis via modulating FZD6/Wnt/β-catenin signaling pathway in bladder cancer. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2020;39(1):136. DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-020-01624-9

49. Ping Q, Shi Y, Yang M, et al. LncRNA DANCR regulates lymphatic metastasis of bladder cancer via the miR-335/VEGF-C axis. Translational Andrology and Urology. 2021;10(4):1743-1753. DOI: https://doi.org/10.21037/tau-21-226

50. Zhang Y, Chen L, Luo G. Long non-coding RNA PCAT6 regulates bladder cancer progression via the microRNA-143-3p/PDIA6 axis. Experimental and Therapeutic Medicine. 2021;22(3):947. DOI: https://doi.org/10.3892/etm.2021.10379

51. Berrondo C, Flax J, Kucherov V, et al. Expression of the Long Non-Coding RNA *HOTAIR* Correlates with Disease Progression in Bladder Cancer and Is Contained in Bladder Cancer Patient Urinary Exosomes. PLoS ONE. 2016;11(1):e0147236. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147236

52. Abida, EL, Alhazmi BH, Alzahrani AR, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR*: A biomarker and therapeutic target in urological tumors. Pathology Research and Practice. 2024;262:155549. DOI: https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155549

53. Huang C, Liao X, Jin H, et al. *MEG3*, as a Competing Endogenous RNA, Binds with *miR-27a* to Promote PHLPP2 Protein Translation and Impairs Bladder Cancer Invasion. Molecular Therapy Nucleic Acids. 2019;16:51-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.01.014

54. Yu G, Zhou H, Yao W, et al. LncRNA *TUG1* Promotes Cisplatin Resistance by Regulating CCND2 via Epigenetically Silencing *miR-194-5p* in Bladder Cancer. Molecular Therapy Nucleic Acids. 2019;16:257-271. DOI: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.017

References

1. Clinical Practice Guidelines, Bladder Cancer [Internet] [cited 2025 July 7]. Russian. Available from: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo puzyrya_23.pdf?ysclid=m7egahgong453155147

2. Chung KT. The Etiology of Bladder Cancer and its Prevention. Archives of Cancer Science and Therapy. 2013;5:346-361. DOI: http://dx.doi.org/10.4172/1948-5956.1000226

3. Ng KL. The Etiology of Bladder Cancer. In: Barber N and Ali A, editors. Urologic Cancers. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. DOI: https://doi.org/10.36255/exon-publications-urologic-cancers-etiology-bladder-cancer

4. Hu Q, Egranov SD, Lin C, et al. Long noncoding RNA loss in immune suppression in cancer. Pharmacology and Therapeutics. 2020;213:107591. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107591

5. Kan RL, Chen J, Sallam T. Crosstalk between epitranscriptomic and epigenetic mechanisms in gene regulation. Trends in Genetics. 2022;38(2):182-193. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.06.014

6. Wang XW, Liu CX, Chen LL, et al. RNA structure probing uncovers RNA structure-dependent biological functions. Nature Chemical Biology. 2021;17(7):755-766. DOI: https://doi.org/10.1038/s41589-021-00805-7

7. Mohapatra S, Pioppini C, Ozpolat B, et al. Non-coding RNAs regulation of macrophage polarization in cancer. Molecular Cancer. 2021;20(1):24. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-021-01313-x

8. Fang Z, Xu J, Zhang B, et al. The promising role of noncoding RNAs in cancer-associated fibroblasts: an overview of current status and future perspectives. Journal of Hematology and Oncology. 2020;13(1):154. DOI: https://doi.org/10.1186/s13045-020-00988-x

9. Zhang H, Liu B, Shi X, et al. Long noncoding RNAs: Potential therapeutic targets in

cardiocerebrovascular diseases. Pharmacology and Therapeutics. 2021;221:107744. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107744

10. Liu K, Gao L, Ma X, at al. Long non-coding RNAs regulate drug resistance in cancer. Molecular Cancer. 2020;19(1):54. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-020-01162-0

11. Cheng J, Meng J, Zhu L, et al. Exosomal noncoding RNAs in Glioma: biological functions and potential clinical applications. Molecular Cancer. 2020;19(1):66. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-020-01189-3

12. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2023;24:430-447. DOI: https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8

13. Kelley D, Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell-specific class of long noncoding RNAs. Genome Biology. 2012;13(11):R107. DOI: https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-11-r107

14. Gong C, Maquat LE. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements. Nature. 2011;470(7333):284-288. DOI: https://doi.org/10.1038/nature09701

15. Tatosyan KA, Zinevich LS, Demin DE, et al. Functional characteristics of long noncoding RNAs containing sequences of mobile genetic elements. Molecular biology. 2020;54(5):718-724. Russian. DOI: https://doi.org/10.31857/S0026898420050109

16. Blumenstiel JP. From the Cauldron of Conflict: Endogenous Gene Regulation by piRNA and Other Modes of Adaptation Enabled by Selfish Transposable Elements. Seminars in Cell and Developmental Biology. 2025;164:1-12. DOI: https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2024.05.001

17. Yang J, Liang F, Zhang F, et al. Recent advances in the reciprocal regulation of m6A modification with non-coding RNAs and its therapeutic application in acute myeloid leukemia. Pharmacology and Therapeutics. 2024;259:108671. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108671

18. Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010;464(7291):1071-1076. DOI: https://doi.org/10.1038/nature08975

19. Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth. Journal of Thoracic Oncology. 2011;6(12):1984-1992. DOI: https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182307eac

20. Zhu J, Wang S, Bai H, et al. Long non-coding RNAs in the progression and metastasis of bladder cancer: New directions in blood and urine. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2020;129:110398. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110398

21. Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of *UCA1* as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma. Clinical Cancer Research. 2006;12(16):4851-4858. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-0134

22. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. Cell. 2018;172(3):393-407. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011

23. Slack FJ, Chinnaiyan AM. The Role of Non-coding RNAs in Oncology. Cell. 2019;179(5):1033-1055. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.017

24. Ramaiah MJ. Corrigendum to “Functions and epigenetic aspects of *miR-15/16*: Possible future cancer therapeutics” [Gene Rep. 12 (2018) 149–164]. Gene Reports. 2020;21:100857. DOI: https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100857

25. Beylerli O, Musaev E, Wang C, et al. Tumor Microenvironment Dynamics: The Regulatory Influence of Long Non-coding RNAs. Gene Expression. 2025;24(2):139-155. DOI: https://doi.org/10.14218/GE.2024.00069

26. Kim DH, Marinov GK, Pepke S, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals dynamic changes in lncRNA expression during reprogramming. Cell Stem Cell. 2015;16(1):88-101. DOI: https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.11.005

27. Li HJ, Gong X, Li ZK, et al. Role of Long Non-coding RNAs on Bladder Cancer. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9:672679. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672679

28. Yu X, Wang R, Han C, et al. A Panel of Urinary Long Non-coding RNAs Differentiate Bladder Cancer from Urocystitis. Journal of Cancer. 2020;11(4):781-787. DOI: https://doi.org/10.7150/jca.37006

29. Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms

chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010;464(7291):1071-1076. DOI: https://doi.org/10.1038/nature08975

30. Liu C, Chen Z, Fang J, et al. *H19*-derived *miR-675* contributes to bladder cancer cell proliferation by regulating p53 activation. Tumor Biology. 2016;37(1):263-270. DOI: https://doi.org/10.1007/s13277-015-3779-2

31. Sun J, Du Q, Zhao L, et al. Long non-coding RNA *H19* mediates the *miR-29b*/transforming growth factor-β1/Drosophila mothers against decapentaplegic 3 signalling pathway to promote bladder fibrosis in diabetic rats. International Urology and Nephrology. 2024;56(8):2779-2791. DOI: https://doi.org/10.1007/s11255-024-03992-z

32. Zhang C, Wang W, Lin J, et al. lncRNA CCAT1 promotes bladder cancer cell proliferation, migration and invasion. International Brazilian Journal of Urology. 2019;45(3):549-559. DOI: https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2018.0450

33. Yang T, Li S, Liu J, et al. lncRNA-*NKILA*/NF-κB feedback loop modulates laryngeal cancer cell proliferation, invasion, and radioresistance. Cancer Medicine. 2018;7(5):2048-2063. DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.1405

34. Topchieva LV, Kurbatova IV, Korneva VA. Expression of long non-coding RNAs *MALAT1*, *GAS5*, and *TUG1* in arterial hypertension. Transactions of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences. 2024;7:16-27. Russian. DOI: https://doi.org/10.17076/eb1973

35. Mehmandar-Oskuie A, Jahankhani K, Rostamlou A, et al. Molecular landscape of LncRNAs in bladder cancer: From drug resistance to novel LncRNA-based therapeutic strategies. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2023;165:115242. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115242

36. Liu C, Xu P, Shao S, et al. The value of urinary exosomal lncRNA *SNHG16* as a diagnostic biomarker for bladder cancer. Molecular Biology Reports. 2023;50(10):8297-8304. DOI: https://doi.org/10.1007/s11033-023-08667-z

37. Li Z, Li X, Wu S, et al. Long non-coding RNA *UCA1* promotes glycolysis by upregulating hexokinase 2 through the mTOR-STAT3/microRNA143 pathway. Cancer Science. 2014;105(8):951-955. DOI: https://doi.org/10.1111/cas.12461

38. Lv M, Zhong Z, Huang M, et al. Corrigendum to «lncRNA *H19* regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer by *miR-29b*-3p as competing endogenous RNA». Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research. 2022;1869(8):119281. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2022.119281

39. Qiu T, Xue M, Li X, et al. Comparative evaluation of long non-coding RNA-based biomarkers in the urinary sediment and urinary exosomes for non-invasive diagnosis of bladder cancer. Molecular Omics. 2022;18(10):938-947. DOI: https://doi.org/10.1039/d2mo00107a

40. Tan J, Liu B, Zhou L, et al. LncRNA *TUG1* promotes bladder cancer malignant behaviors by regulating the miR-320a/FOXQ1 axis. Cellular Signalling. 2022;91:110216. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110216

41. Lu P, Jiang Y, Xia Z. Long noncoding RNA *TUG1* decreases bladder cancer chemo-sensitivity toward doxorubicin through elevating KPNA2 expression and activating the PI3K/AKT pathway via adsorbing *miR-582-5p*. Anti-Cancer Drugs. 2023;34(1):144-154. DOI: https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001393

42. Li K, Niu L, Zhang X, et al. *NEAT1* is a therapeutic target for reversing T-cell exhaustion in bladder cancer. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2025;13(12):e013733. DOI: https://doi.org/10.1136/jitc-2025-013733

43. Song X, Guo Y, Song P, et al. Non-coding RNAs in Regulating Tumor Angiogenesis. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9:751578. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.751578

44. Zhou X, Ao X, Jia Z, et al. Non-coding RNA in cancer drug resistance: Underlying mechanisms and clinical applications. Frontiers in Oncology. 2022;12:951864. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.951864

45. Toden S, Zumwalt TJ, Goel A. Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer. Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer. 2021;1875(1):188491. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188491

46. Chen M, Zhang R, Lu L, et al. LncRNA *PVT1* accelerates malignant phenotypes of bladder cancer cells by modulating miR-194-5p/BCLAF1 axis as a ceRNA. Aging. 2020;12(21):22291-22312. DOI: https://doi.org/10.18632/aging.202203

47. Wang X, He H, Rui W, et al. Long Non-Coding RNA BCAR4 Binds to *miR-644a* and Targets TLX1 to Promote the Progression of Bladder Cancer. OncoTargets and Therapy.

2020;13:2483-2490. DOI: https://doi.org/10.2147/ott.s232965

48. Zhan Y, Zhang L, Yu S, et al. Long non-coding RNA CASC9 promotes tumor growth and metastasis via modulating FZD6/Wnt/β-catenin signaling pathway in bladder cancer. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2020;39(1):136. DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-020-01624-9

49. Ping Q, Shi Y, Yang M, et al. LncRNA DANCR regulates lymphatic metastasis of bladder cancer via the miR-335/VEGF-C axis. Translational Andrology and Urology. 2021;10(4):1743-1753. DOI: https://doi.org/10.21037/tau-21-226

50. Zhang Y, Chen L, Luo G. Long non-coding RNA PCAT6 regulates bladder cancer progression via the microRNA-143-3p/PDIA6 axis. Experimental and Therapeutic Medicine. 2021;22(3):947. DOI: https://doi.org/10.3892/etm.2021.10379

51. Berrondo C, Flax J, Kucherov V, et al. Expression of the Long Non-Coding RNA *HOTAIR* Correlates with Disease Progression in Bladder Cancer and Is Contained in Bladder Cancer Patient Urinary Exosomes. PLoS ONE. 2016;11(1):e0147236. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147236

52. Abida, EL, Alhazmi BH, Alzahrani AR, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR*: A biomarker and therapeutic target in urological tumors. Pathology Research and Practice. 2024;262:155549. DOI: https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155549

53. Huang C, Liao X, Jin H, et al. *MEG3*, as a Competing Endogenous RNA, Binds with *miR-27a* to Promote PHLPP2 Protein Translation and Impairs Bladder Cancer Invasion. Molecular Therapy Nucleic Acids. 2019;16:51-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.01.014

54. Yu G, Zhou H, Yao W, et al. LncRNA *TUG1* Promotes Cisplatin Resistance by Regulating CCND2 via Epigenetically Silencing *miR-194-5p* in Bladder Cancer. Molecular Therapy Nucleic Acids. 2019;16:257-271. DOI: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.017

Статья поступила в редакцию 10 апреля 2026 г.
Поступила после доработки 26 мая 2026 г.
Принята к печати 3 июня 2026 г.

Received 10 April 2026
Revised 26 May 2026
Accepted 3 June 2026

Информация об авторах

Салих Амирович Мустафин, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: msahate66@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0002-5146-8669.

Галия Фуатовна Гималова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Института урологии и клинической онкологии, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: galiyagimalova@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0779-4678.

Ирина Ришатовна Гилязова, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: gilyasova_irina@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9499-5632.

Виталий Олегович Диаров, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: RiltiX@Yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7779-9922.

Валерий Камелевич Шакуров, врач-онколог ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: moleculargenetics@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0004-4524-6765.

Адель Альбертович Измайлов, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: izmailov75@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8461-9243.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии образования, академик Академии Наук Республики Башкортостан, научный руководитель ФГБУН Институт биохимии и

генетики Уфимского научного центра Российской академии наук; заведующий кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2987-3334.

Information about the authors

Salikh A. Mustafin, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Bashkir State Medical University; Junior Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: msahate66@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0002-5146-8669.

Galiia F. Gimalova, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetics at the Institute of Urology and Clinical Oncology, Associate Professor at the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: galiyagimalova@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0779-4678.

Irina R. Gilyazova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: gilyasova_irina@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9499-5632.

Vitaly O. Diarov, Junior Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: RiltiX@Yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7779-9922.

Valery K. Shakurov, Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia, E-mail: moleculargenetics@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0004-4524-6765.

Adel A. Izmailov, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Urology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: izmailov75@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8461-9243.

Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Scientific Director, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS; Head of the Department of Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2987-3334.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-2 **УДК 575:616.89:616-053.2**

JAK2 intragenic deletion associated with chromosome instability and neurodevelopmental disease

Maria E. Iuditskaia[1,2], Elizaveta D. Pankratova[1], Oksana S. Kurinnaia[1,2], Nadezhda E. Kvaskova[3], Ekaterina V. Semina[1], Yulia A. Chaika[1], Ivan Y. Iourov[1,2]

[1] Russian Mental Health Research Center,
34 Kashirskoe Hgw., Moscow, 115522, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University,
2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia
[3] Kazaryan Clinic of Neurology and Epileptology,
9/2 Mantulinskaya St., Moscow, 123100, Russia
Corresponding author: Ivan Y. Iourov (ivan.iourov@gmail.com)

Abstract

Background: Copy number variations and chromosome instability are common causes of neurodevelopmental diseases. However, associations between copy number genomic changes, chromosome instability and brain dysfunctions are rarely described due to the lack of focus on the interplay between these phenomena. **The aim of the study:** To describe two cases of an association between an intragenic deletion within exon 5 of the *JAK2* gene, chromosome instability and neurodevelopmental disease. **Materials and methods:** Two girls presenting with intellectual disability, epilepsy, autistic traits and congenital anomalies were studied using cytogenetic and molecular cytogenetic approaches, including SNP-array analysis and original bioinformatic methods. **Results:** Two unrelated girls with neurodevelopmental disorders and chromosome instability were found to carry an identical intragenic deletion affecting exon 5 of the *JAK2* gene. No additional pathogenic copy number variants associated with neurodevelopmental disease or chromosome instability were detected. Interactome analysis revealed enrichment of the JAK-STAT, PI3K-Akt, and cytokine signaling pathways, highlighting the involvement of *JAK2* in genome maintenance and cellular homeostasis. **Conclusion:** The findings suggest that intragenic deletions of *JAK2* may represent a rare molecular genetic mechanism linking chromosome instability and neurodevelopmental disease. These observations support the role of copy number variations affecting key signaling pathways in the pathogenesis of brain disorders associated with genomic/chromosomal instability.

Keywords: intragenic copy number variant; deletion; epilepsy; intellectual disability; neurodevelopmental disorder; *JAK2*; JAK-STAT signaling

Acknowledgments: We would like to express our gratitude to Dr. Irina A. Demidova and Dr. Alexey D. Kolotii.

For citation: Iuditskaia ME, Pankratova ED, Kurinnaia OS, et al. *JAK2* intragenic deletion associated with chromosome instability and neurodevelopmental disease. Research Results in Biomedicine. 2026;12(4):551-558. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-2

Introduction. Copy number variations (CNVs) are recognized as an important contributor to brain dysfunction and neurodevelopmental disorders. Moreover, CNVs commonly alter genes involved in critical intracellular pathways shaping the genetic landscape of brain (neurodevelopmental) disorders [1, 2]. A wide spectrum of molecular pathways (i.e., from neuronal signaling/axon guidance to programmed cell death) is changed either by single or by a combination of CNVs in brain diseases [2, 3]. It is noteworthy that these molecular pathways are not necessarily related to brain functioning per se. In other words, brain diseases may result from alterations to universal pathways critical for cellular and tissue homeostasis [3, 4]. One of these pathways is genome stability maintenance, alterations to which produce genomic or chromosomal instability. Genome instability represents a common mechanism for brain diseases. Intercellular instability at chromosomal and molecular levels may affect specifically brain tissue (tissue-specific instability/mosaicism) to initiate a pathogenic cascade leading to neurodevelopmental, neurobehavioral, neurodegenerative or psychiatric disease [5-9]. Analyses of cancer cells/tissues, which systematically demonstrate genome/chromosome instability, demonstrate that mutational changes within the genes involved in genome-safeguarding pathways are the most recognized molecular genetic cause of genomic instability [10]. More importantly, similar mechanisms are observed in other types of diseases associated with genome instability (e.g., immunological diseases, neurodegenerative disorders). Genome and chromosome instability is an important part of pathogenetic cascades leading to disease and aging [7, 11].

According to an accepted model of genome instability involvement in brain dysfunction, a mutation (gene mutations, CNVs or chromosomal abnormalities) initiates instability, which provokes intracellular pathologic changes [12, 13]. There is a growing number of cases demonstrating CNVs/gene mutations associated with chromosome/genome instability in brain diseases [7, 9, 12]. Here, we report two individuals with neurodevelopmental diseases, chromosome instability and identical deletions in exon 5 of the *JAK2* gene, a component of JAK-STAT signaling pathway implicated in vital cellular processes generally related to cancer and inflammation [14].

The aim of the study. To describe two cases of an association between an intragenic deletion within exon 5 of *JAK2*, chromosome instability and neurodevelopmental disease (intellectual disability, epilepsy with autistic traits).

Materials and methods. Two individuals with *JAK2* deletions were retrieved from a neurodevelopmental cohort of 802 children with intellectual disability, autism spectrum disorders, epilepsy and/or congenital malformations analyzed using molecular karyotyping by SNP array (platform: CytoScan HD Arrays by Affymetrix (Santa Clara, CA); ~2.7 billion markers/~750,000 SNPs), as described earlier [12, 15]. Original bioinformatic methods for prioritization of CNVs using system biology analyses for in silico modulating functional consequences of genomic copy number changes [3, 12, 16]. These approaches to CNVs prioritization are based on in silico analysis of transcriptome, interactome (proteome) and metabolome [3, 16]. Interactome analysis of the gene deleted in affected individuals was made by STRING DB, https://string-db.org/ [17]. Cytogenetic analysis was performed using classical karyotyping by G- and C-banding [12]. Metaphase chromosomes were analyzed and karyotypes were interpreted according to the recommendations of the International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN 2024) [18].

Results and discussion. We report the results of an analysis of two girls with neurodevelopmental disorders examined using chromosomal microarray analysis (SNP-array) and cytogenetic methods. The first patient (6 years old) presented with temporal lobe focal epilepsy, mild intellectual disability, a speech delay and autistic traits. The second patient (2 years old) exhibited moderate intellectual disability accompanied by hyperactivity, abnormal fear responses, ataxia, facial dysmorphisms, and epileptiform activity on EEG. Genome-wide SNP-array analysis identified identical deletions (size: 6,862 bp; 9p24.1; chr9:5,040,373–5,047,234; hg38) in both individuals. This deletion affected exon 5 of *JAK2* (Fig. 1).

Since CNVs constitute a substantial component of genomic variability influencing diverse biological processes and disease phenotypes according to the variome concept, [3] other detectable CNVs were addressed in the pathogenic context. Consequently, no additional pathogenic or likely pathogenic copy number variants associated with neurodevelopmental disorders, epilepsy, intellectual disability, autism spectrum disorders, or chromosome instability were found. *JAK2* deletion was concluded to represent the unique, albeit recurrent genomic change, which is associated with shared clinical and cytogenetic findings in both patients. Thus, the application of high-resolution genome-wide SNP-array has enabled precise detection of an intragenic deletion affecting the *JAK2* gene and exclusion of additional clinically irrelevant genomic imbalances. Such approaches have proven valuable for detecting disease-associated genomic alterations and characterizing complex genomic landscapes in both constitutional and acquired disorders [12, 15].

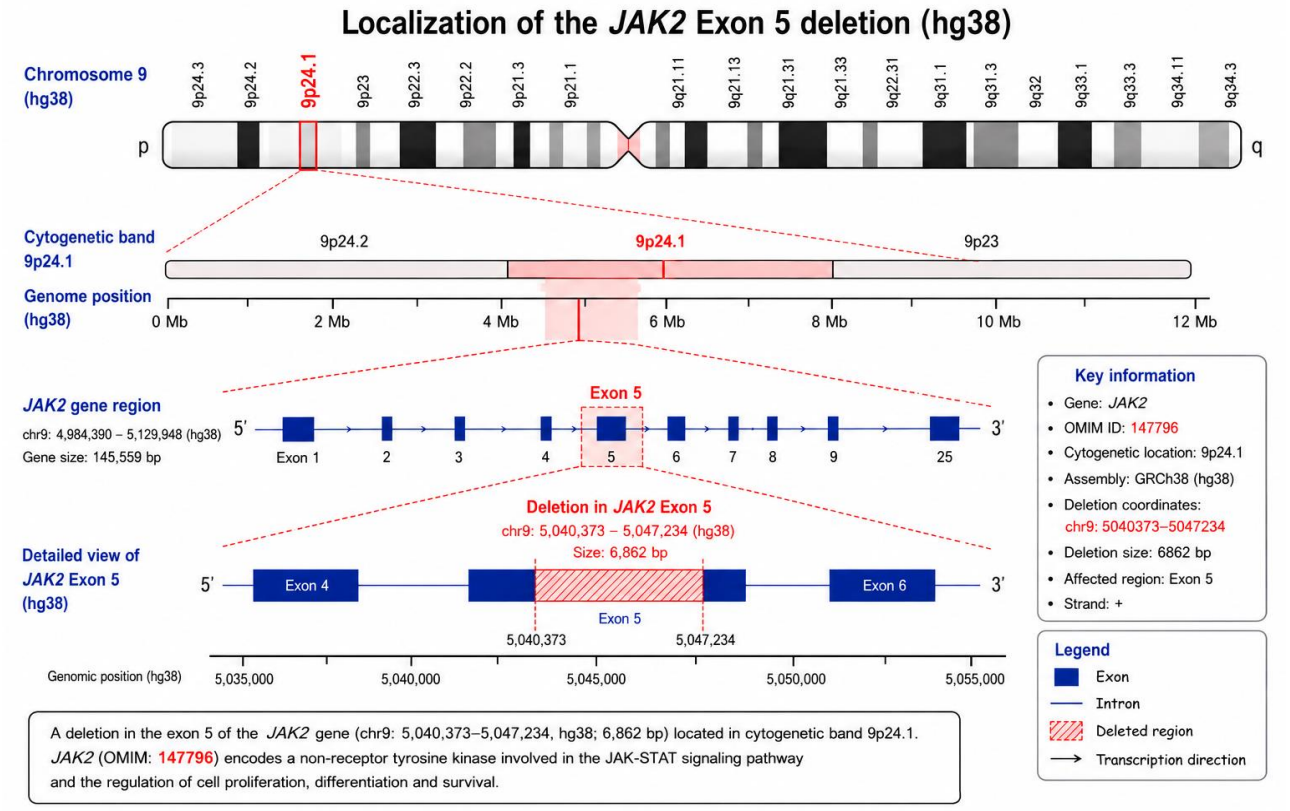


Fig. 1. Localization of the *JAK2* exon 5 deletion (hg38). A deletion (6,862 bp) (chr9:5,040,373–5,047,234; 9p24.1) affects exon 5 of the *JAK2* gene (OMIM: 147796). The figure shows the position of the deletion on chromosome 9, the structure of the *JAK2* locus, and genomic coordinates of the deleted region.

G-banding analyses of girls' karyotypes demonstrated multiple structural and morphological abnormalities (non-specific translocations, chromosome loss and fragility) resulted in chromosome instability in both patients (Fig. 2). Chromosome instability and somatic chromosomal mosaicism are common mechanisms underlying neurodevelopmental, psychiatric, and neurodegenerative disorders [5-9, 16]. Genome instability may arise through DNA repair defects, chromosome segregation errors, or other alterations to genome maintenance pathways and can contribute to disease pathogenesis by generating cellular heterogeneity and genomic imbalance [11, 12, 13]. The karyotypic alterations involved several non-homologous chromosomes and were not restricted to a single chromosomal region, suggesting a generalized defect in genome maintenance rather than local alterations to chromosomal structures. The coexistence of chromosome instability and identical intragenic *JAK2* deletions in two unrelated patients supports the possibility that abnormal JAK2 functioning contributes to genome instability.

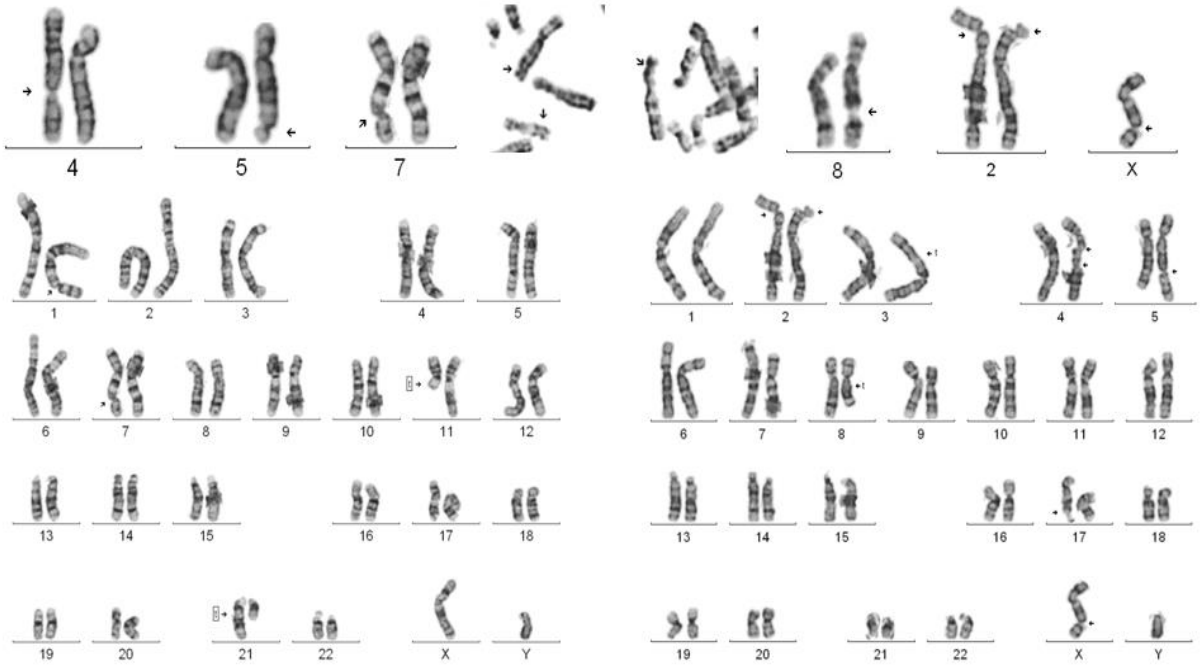


Fig. 2. Chromosomal instability associated with *JAK2* exon 5 deletion. Chromosome panel (upper panel), parts and full metaphase plates (upper and bottom panels): arrows indicate fragility of chromosomes 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 17 and X; "t" indicates translocations between chromosomes 11/21 and 3/8.

Although JAK2 is primarily known as a central component of the JAK-STAT signaling pathway, recent studies indicate a broader role in cellular homeostasis, signal transduction, and maintenance of genomic integrity [14, 19, 20]. JAK2-dependent signaling has been implicated in regulation of cell-cycle progression, DNA damage response, mitotic spindle checkpoint control, cellular survival, and inflammatory signaling [19, 20]. Empirical data suggest that JAK2 participates in safeguarding chromosome segregation and genome stability, whereas JAK2 dysfunction may result in chromosome missegregation and accumulation of genomic unrepaired damage. Chowdhury et al. have shown that JAK2-CHK2 signaling is required for the correct functioning of the mitotic spindle assembly checkpoint and the preservation of genome stability. This provides a plausible mechanistic link between JAK2 deficiency and chromosome (genome) instability [21].

Interactome analysis has revealed significant enrichment of proteins participating in the JAK-STAT signaling pathway, cytokine-cytokine receptor interaction, and PI3K-Akt signaling pathway (Fig. 3). These pathways are involved in regulation of cell proliferation, apoptosis, immune responses, neuronal development, and maintenance of cellular homeostasis [19, 20]. In addition, several interaction partners of JAK2 were linked to mechanisms associated with DNA damage response, cell-cycle regulation, and genome surveillance, providing further support for a potential connection between JAK2 haploinsufficiency and chromosome instability.

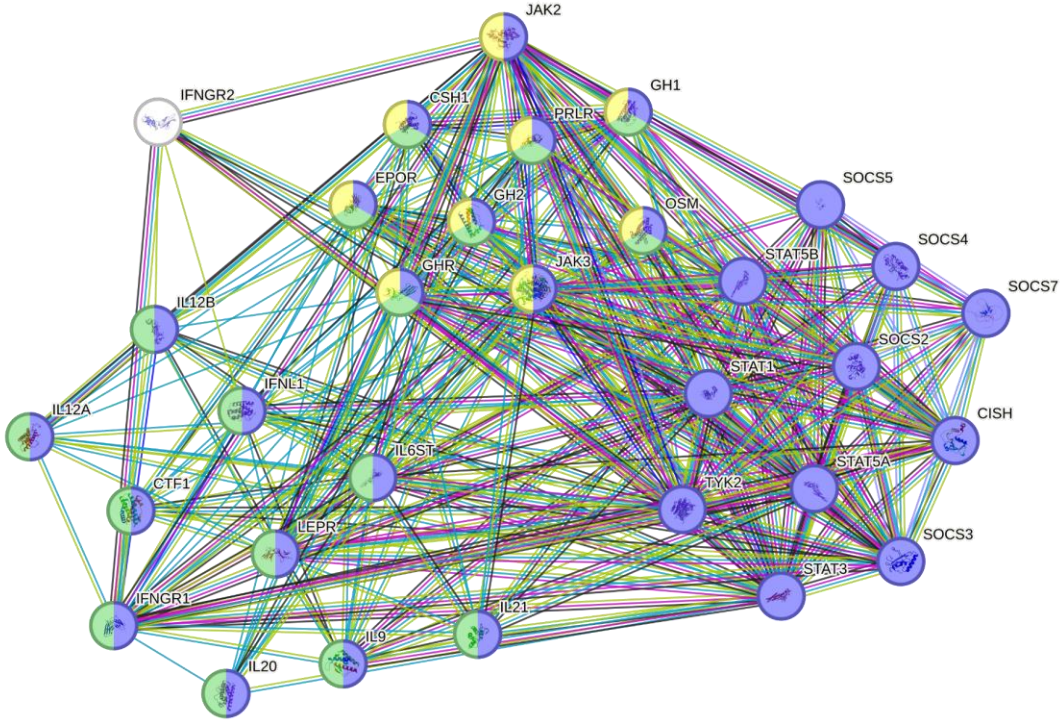


Fig. 3. STRING protein-protein interaction network of JAK2. The network shows significant enrichment of gene products involved in the JAK-STAT signaling pathway (blue; KEGG hsa04630), Cytokine-cytokine receptor interaction (green; KEGG hsa04060), and PI3K-Akt signaling pathway (yellow; KEGG hsa04151). These pathways represent major biological processes associated with JAK2 and its interaction partners, highlighting the central role of JAK2 in cytokine signaling, cell proliferation, survival, and immune regulation.

The JAK-STAT pathway has also been implicated in neurodevelopment and neuronal maintenance [19]. Dysregulation of this signaling cascade has been associated with intellectual disability, autism spectrum disorders, epilepsy, and neurodegenerative diseases. Recent studies have evidenced that JAK2/STAT3 signaling may represent an important molecular target in neurodegenerative disorders through an effect on neuroinflammation, neuronal survival, and neural network homeostasis [22]. Therefore, deletion of exon 5 of *JAK2* may contribute to disease pathogenesis through a dual mechanism involving both altered neuronal signaling and increased chromosomal instability. The convergence of these processes may represent a pathogenic cascade linking a single-gene copy number variant to genome instability and neurodevelopmental abnormalities.

Conclusion. We describe two unrelated individuals with neurodevelopmental disorders and chromosome instability carrying an identical intragenic deletion affecting the *JAK2* gene. Interactome analysis highlighted the involvement of JAK2 in signaling networks related not only to cytokine signaling

and neuronal function, but also to genome maintenance and cellular homeostasis. These observations support the hypothesis that copy number variations affecting genes involved in fundamental cellular pathways may contribute simultaneously to chromosome instability and brain dysfunction. Accordingly, *JAK2* intragenic deletions may represent a rare molecular genetic mechanism linking genomic instability to neurodevelopmental disease. Given the limited number of reported cases involving disruption of JAK-STAT signaling components in the context of chromosome instability and neurodevelopmental or neurodegenerative disorders, further studies are needed to clarify the pathogenic role of *JAK2* alterations and to better understand the molecular mechanisms linking signaling pathway dysfunction, genome instability, and neurological disease. However, it appears that the uncovered mechanism for brain dysfunction mediated by genome instability might be relevant for additional neurodevelopmental and neurobehavioral diseases [7, 23]. Moreover, genome instability and somatic chromosomal mosaicism confined to brain areas are important parts of pathogenetic cascades producing devastative neurodegenerative and psychiatric diseases [24]. In the light of the present finding, it seems important to mention that there is as potential to design successful therapies for diseases resulted from JAK-STAT pathway defects [25]. Accordingly, it can be suggested that such therapeutic interventions are effective in treating neurodevelopmental diseases associated with JAK-STAT alterations. In total, one may conclude that studies highlighting interplay between intragenic CNVs, genome/chromosome instability and neurodevelopmental disorders possess not only basic value for understating fundamental biomedical principals, but also diagnostic and practical meaning providing new opportunities for successful treatment of childhood brain diseases.

Financial support

This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Federal Scientific and Technical Programme for Genetic Technologies Development for 2019-2030, Agreement № 075-15-2025-474.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Kushima I, Nakatochi M, Ozaki N. Copy number variations and human well-being: integrating psychiatric, physical, and socioeconomic perspectives. Biological Psychiatry. 2025;98(2):116-125. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.11.019

2. Wang T, Trabzonlu K, Jones EF, et al. How copy number variations shape brain developmental disorders: unraveling the synaptic puzzle. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2026;80(3):166-179. DOI: https://doi.org/10.1111/pcn.70009

3. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. The variome concept: focus on CNVariome. Molecular Cytogenetics. 2019;12:52. DOI: https://doi.org/10.1186/s13039-019-0467-8

4. Charney E. The "golden age" of behavior genetics? Perspectives on Psychological Science. 2022;17(4):1188-1210. DOI: https://doi.org/10.1177/17456916211041602

5. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism. Genes. 2019;10(5):379. DOI: https://doi.org/10.3390/genes10050379

6. Potter H, Chial HJ, Caneus J, et al. Chromosome instability and mosaic aneuploidy in neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. Frontiers in Genetics. 2019;10:1092. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01092

7. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. Causes and consequences of genome instability in psychiatric and neurodegenerative diseases. Molecular Biology. 2021;55(1):42-53. DOI: https://doi.org/10.31857/S0026898421010158

8. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. Somatic mosaicism in the diseased brain. Molecular Cytogenetics. 2022;15(1):45. DOI: https://doi.org/10.1186/s13039-022-00624-y

9. Graham JH, Schlachetzki JCM, Yang X, et al. Genomic mosaicism of the brain: origin, impact, and utility. Neuroscience Bulletin.

2024;40(6):759-776. DOI: https://doi.org/10.1007/s12264-023-01124-8

10. Jilderda LJ, Zhou L, Foijer F. Understanding how genetic mutations collaborate with genomic instability in cancer. Cells. 2021;10(2):342. DOI: https://doi.org/10.3390/cells10020342

11. Andarawi S, Vodickova L, Uttarilli A, et al. Defective DNA repair: a putative nexus linking immunological diseases, neurodegenerative disorders, and cancer. Mutagenesis. 2025;40(1):4-19. DOI: https://doi.org/10.1093/mutage/geae029

12. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. The cytogenomic "theory of everything": chromohelkosis may underlie chromosomal instability and mosaicism in disease and aging. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(21):8328. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21218328

13. Heng J, Heng HH. Karyotype as code of codes: an inheritance platform to shape the pattern and scale of evolution. Biosystems. 2023;233:105016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2023.105016

14. Hoffmann M, Hennighausen L. Spotlight on amino acid changing mutations in the JAK-STAT pathway: from disease-specific mutation to general mutation databases. Scientific Reports. 2025;15(1):6202. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-90788-5

15. Brandt VP, Sander C, Holland L, et al. High resolution genome-wide SNP array analyses on matched colorectal-based lung and brain metastases. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2026;152(2):47. DOI: https://doi.org/10.1007/s00432-026-06427-7

16. Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. Current Bioinformatics. 2017;12(1):19-26. DOI: https://doi.org/10.2174/1574893611666160606164849

17. Szklarczyk D, Nastou K, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2025: protein networks with directionality of regulation. Nucleic Acids Research. 2025;53(D1):D730-D737. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkae1113

18. ISCN (2024): An International System for Human Cytogenomic Nomenclature, Hastings RJ, Moore S, Chia N (eds), S Karger, Basel, 2024.

19. Agashe RP, Lippman SM, Kurzrock R. JAK: not just another kinase. Molecular Cancer Therapeutics. 2022;21(12):1757-1764. DOI: https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-22-0323

20. Philips RL, Wang Y, Cheon H, et al. The JAK-STAT pathway at 30: much learned, much more to do. Cell. 2022;185(21):3857-3876. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.023

21. Chowdhury MAN, Wang SW, Suen CS, et al. JAK2-CHK2 signaling safeguards the integrity of the mitotic spindle assembly checkpoint and genome stability. Cell Death and Disease. 2022;13(7):619. DOI: https://doi.org/10.1038/s41419-022-05077-0

22. Panda SP, Kesharwani A, Datta S, et al. JAK2/STAT3 as a new potential target to manage neurodegenerative diseases: an interactive review. European Journal of Pharmacology. 2024;970:176490. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176490

23. Qing X, Zhang G, Wang ZQ. DNA damage response in neurodevelopment and neuromaintenance. FEBS Journal. 2023;290(13):3300-3310. DOI: https://doi.org/10.1111/febs.16535

24. Iourov IY, Vorsanova, SG, Pankratova ED, et al. Unstable genomes in the human brain: what does it mean for personalized psychiatry and neurology. Personalized Psychiatry and Neurology. 2025;5(4):16-25. DOI: https://doi.org/10.52667/2712-91792025-5-4-16-25

25. Lv Y, Qi J, Babon JJ, et al. The JAK-STAT pathway: from structural biology to cytokine engineering. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024;9(1):221. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-024-01934-w

Received 11 June 2026
Revised 25 July 2026
Accepted 4 August 2026

Information about the authors

Maria E. Iuditskaia, Junior Researcher at the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenetics, Institute of Biological Psychiatry, Russian Mental Health Research Center; Junior Researcher at the Professor Vorsanova Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia E-mail: myudickaya@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4443-7039.

Elizaveta D. Pankratova, Junior Researcher at the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenetics, Institute of Biological Psychiatry, Russian Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, E-mail: elizaveta_pankratova99@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6456-592X.
Oksana S. Kurinnaia, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Professor Vorsanova Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Senior Researcher at the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenetics, Institute of Biological Psychiatry, Russian Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: kurinnaiaos@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7087-3929.
Nadezhda E. Kvaskova, Cand. Sci. (Medicine), Epileptologist, Kazaryan Clinic of Neurology and Epileptology, Moscow, Russia, E-mail: nekvaskova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1844-3227.
Ekaterina V. Semina, Doct. Sci. (Biology), Deputy Director for Research and Project Activities, Head of the Institute of Biological Psychiatry, Russian Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: e-semina@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3927-9286.
Yulia A. Chaika, MD, Doct. Sci. (Medicine), Director, Russian Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: director@ncpz.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7182-2472.
Ivan Y. Iourov, Doct. Sci. (Biology), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Professor of the Russian Academy of Sciences), Head of the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenetics, Institute of Biological Psychiatry, Russian Mental Health Research Center; Head of the Professor Vorsanova Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4134-8367.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-3 **УДК 616.1;616-092**

Экспрессия гена β1-адренорецептора (*ADRB1*) при желудочковых и наджелудочковых нарушениях ритма сердца в детском возрасте

Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва, Л.И. Свинцова, Е.В. Якимова, С.А. Афанасьев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
ул. Набережной реки Ушайки, д. 10, г. Томск, 634050, Российская Федерация
Автор для переписки: Э.Ф. Муслимова (muslimovef@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Исследование баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы имеет прогностическое значение для оценки риска рецидива аритмий. Проводниками влияния симпатического отдела в сердце являются β1-адренорецепторы (β1-АР). Изменение экспрессии гена β1-АР *ADRB1* может предшествовать десенситизации рецепторов при гиперсимпатикотонии. **Цель исследования:** Оценка уровня экспрессии гена β1-АР *ADRB1* в лейкоцитах детей с наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями, в том числе после проведения радиочастотной аблации (РЧА). **Материалы и методы:** Выборку составили 50 детей (возраст 13 (11; 15) лет). У 12 пациентов диагностирована желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), у 15 – феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), у 10 – АВ-узловые реципрокные тахикардии (АВУРТ). Группу контроля составили 13 здоровых детей. Длительность аритмологического анамнеза 1-2 года. Обследования включили ЭКГ в 12 отведениях, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ. Экспрессию *ADRB1* оценили до аблации и на 4 сутки после РЧА относительно гена *GAPDH* с помощью капельной цифровой ПЦР. **Результаты:** При аритмиях экспрессия *ADRB1* была на порядок ниже ($p<0,01$), чем в контроле. После РЧА при феномене WPW экспрессия увеличилась в 2 раза ($p=0,036$), при АВУРТ отмечена тенденция на увеличение ($p=0,074$), при ЖЭС экспрессия не изменилась ($p=0,128$). При аритмиях экспрессия после РЧА оставалась ниже, чем в контроле ($p<0,05$). Среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) до и после РЧА при аритмиях не отличалась от значений в группе контроля ($p>0,05$). Но у детей с ЖЭС после РЧА выявлено значимое ($p=0,028$) снижение ЧСС. **Заключение:** Выявлена сниженная экспрессия гена β1-адренорецептора *ADRB1* в лейкоцитах детей с ЖЭС, АВУРТ и феноменом WPW относительно здоровых детей. После радиочастотной аблации экспрессия гена *ADRB1* увеличилась при наджелудочковых аритмиях, но при ЖЭС не изменилась, что сочеталось со снижением ЧСС.

Ключевые слова: ADRB1; β1-адренорецепторы; экспрессия гена; желудочковая экстрасистолия; феноменом WPW; АВ-узловая реципрокная тахикардия; детский возраст

Для цитирования: Муслимова ЭФ, Реброва ТЮ, Свинцова ЛИ, и др. Экспрессия гена

β1-адренорецептора (*ADRB1*) при желудочковых и наджелудочковых нарушениях ритма сердца в детском возрасте. Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(4):559-573. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-3

B1-adrenergic receptor gene (*ADRB1*) Expression in Ventricular and Supraventricular Heart Rhythm Disorders in Childhood

Elvira F. Muslimova, Tatiana Y. Rebrova, Liliya I. Svintsova, Evgeniya V. Yakimova, Sergey A. Afanasiev

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
10 Ushaika Embankment St., Tomsk, 634050, Russia
Corresponding author: Elvira F. Muslimova (muslimovef@yandex.ru)

Abstract

Background: Studying the balance between the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system has prognostic value for assessing the risk of arrhythmia recurrence. The conductors of the sympathetic division in the heart are β1-adrenergic receptors (β1-AR). Altered expression of the β1-AR *ADRB1* gene may precede receptor desensitization in hypersympathicotonia. **The aim of the study:** To assess the level of expression of the β1-AR *ADRB1* gene in leukocytes of children with supraventricular and ventricular arrhythmias, including after radiofrequency ablation (RFA). **Materials and methods:** The sample included 50 children (age 13 (11; 15) years). 12 patients were diagnosed with ventricular extrasystole (VES), 15 with Wolff-Parkinson-White (WPW) phenomenon, 10 with atrioventricular reciprocating tachycardia (AVRT). The control group consisted of 13 healthy children. The duration of arrhythmological history was 1-2 years. Clinical examinations included 12-lead ECG, 24-hour Holter ECG monitoring. *ADRB1* expression was assessed before ablation and on the 4th day after RFA relative to the *GAPDH* gene using droplet digital PCR. **Results:** In arrhythmias, *ADRB1* expression was an order of magnitude lower ($p<0.01$) than in the control. After RFA, in the case of WPW phenomenon, the expression increased 2-fold ($p=0.036$), in the case of AVRT, a tendency to increase was noted ($p=0.074$), in the case of VES, the expression didn't change ($p=0.128$). In the case of arrhythmias, the expression after RFA remained lower than in the control ($p<0.05$). The average daily heart rate (HR) before and after RFA in the arrhythmia groups didn't differ significantly from the values in the control group ($p>0.05$). However, in children with VES, a significant ($p=0.028$) decrease in HR was found after RFA. **Conclusion:** Reduced expression of the β1-adrenergic receptor gene *ADRB1* was detected in leukocytes of children with VES, AVRT, and WPW phenomenon compared to healthy children. After radiofrequency ablation, *ADRB1* gene expression increased in supraventricular arrhythmias but remained unchanged in VES, which was accompanied by a decrease in heart rate.

Keywords: ADRB1; β1-adrenergic receptors; gene expression; ventricular extrasystole; WPW phenomenon; atrioventricular reciprocating tachycardia; childhood

For citation: Muslimova EF, Rebrova TY, Svintsova LI, et al. B1-adrenergic receptor gene (*ADRB1*) Expression in Ventricular and Supraventricular Heart Rhythm Disorders in Childhood. Research Results in Biomedicine. 2026;12(4):559-573. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-3

Введение. Важнейшей задачей по сохранению здоровья населения и увеличению активного долголетия являются меры по предупреждению и эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание должно уделяться детскому возрасту. Именно в это время закладывается и база здоровья, и основа патологий, реализующихся у взрослых. Негативной следует считать тенденцию к хронизации патологических процессов у детей, что приводит в дальнейшем к сокращению ожидаемой продолжительности жизни взрослого населения [1].

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний нарушения ритма сердца у детей занимают особое положение. Аритмии в детском возрасте часто возникают при отсутствии органического поражения сердца, могут протекать без клинических симптомов (или симптомы неспецифичны) и манифестируют сердечной недостаточностью или приводят к летальному исходу. Разнообразие клинических форм аритмий и особенностей их патогенеза, в ряде случаев отсутствие определенности в понимании механизмов их возникновения и прогрессирования создают затруднения в выборе тактики лечения и делают проблему нарушений ритма одной из самых сложных для детской кардиологии [2].

Развитие аритмий зависит не только от наличия аритмогенного субстрата, но и от действия дополнительных триггерных механизмов, которые также влияют на тяжесть течения и риск осложнений. Дополнительные пути проведения электрического сигнала в сердце лежат в основе формирования таких наджелудочковых аритмий (НЖА) как атриовентрикулярные узловые реципрокные тахикардии (АВУРТ) и феномен/синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) [3, 4]. Патофизиологическими механизмами возникновения эктопического стимула в желудочке, способствующего появлению желудочковой экстрасистолы (ЖЭС), служат микрориентри, аномальный автоматизм и триггерная активность (задержанная постдеполяризация). Среди экстракардиальных факторов развития аритмий большое значение имеют нарушения нейрогуморальной регуляции ритма, приводящие к изменению электрических процессов в кардиомиоцитах [5, 6].

Значимым фактором риска нарушений ритма является дисфункция вегетативной нервной системы, непосредственно регулирующей работу сердца. Исследование баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы, в том числе после проведения радиочастотной катетерной аблации (РЧА), имеет прогностическое значение для оценки риска рецидива или осложнений аритмий [7, 8]. Основными проводниками влияния симпатического отдела в сердце являются β-адренергические рецепторы (β-АР), среди которых в норме у человека в кардиомиоцитах преобладают β1-АР. Основная функция β-АР в сердце заключается в регуляции частоты и сократимости в ответ на симпатическое высвобождение катехоламинов [7]. Предложены разные способы оценки напряженности симпатической нервной системы, в том числе основанные на определении β-адренореактивности и десенситизации β-АР [9]. Но на количество и десенситизацию β1-АР влияют предшествующие изменения в экспрессии гена β1-АР *ADRB1*.

Прямая оценка адренореактивности миокарда предполагает изучение биопсийного материала, который не всегда возможно получить. Это делает востребованными исследования, направленные на выявления ассоциаций между β-адренореактивностью более доступных для лабораторного анализа клеток крови и клиническими параметрами, отражающими тяжесть течения заболевания. Например, в исследовании Sun X et al (2021) показана корреляция между экспрессией гена *ADRB1*

в мононуклеарах периферической крови и показателями артериального давления при гипертонии [10]. В этой же работе выявлена линейная зависимость между экспрессией гена в мононуклеарах и в кардиомиоцитах образцов, взятых при операциях по поводу врожденных пороков сердца. Следовательно, уровень экспрессии гена *ADRB1* в клетках крови может служить косвенным критерием состояния симпатоадреналового звена и фактической адренореактивности при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Цель исследования. Оценка уровня экспрессии гена β1-адренорецептора *ADRB1* в лейкоцитах детей с наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями, в том числе после проведения радиочастотной аблации.

Материалы и методы исследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания № 208 от 20.01.2021). У всех включенных в исследование лиц получено добровольное информированное согласие.

Общую выборку составили 50 человек (26 мальчиков и 24 девочки) в возрасте 13 (11; 15) лет, обследованные в отделении детской кардиологии НИИ кардиологии, г. Томск. Общую выборку разделили на группы аритмий и группу контроля. У 12 пациентов диагностирована ЖЭС, у 15 пациентов установлено наличие феномена WPW, у 10 пациентов – АВУРТ. Группу контроля составили 13 здоровых детей. Длительность аритмологического анамнеза пациентов составила от 1 до 2 лет.

Во время госпитализации у всех детей провели сбор жалоб и анамнеза, выполнили объективное обследование, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, эхокардиографическое исследование сердца. У всех пациентов с аритмиями диагностирована сердечная недостаточность I функционального класса в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Клинические данные пациентов включены в «Регистр исследований адренореактивности у кардиологических больных» [11].

Этапы диагностики нарушений ритма сердца соответствовали актуальным клиническим рекомендациям [5, 12]. Пациенты с ЖЭС характеризовались наличием лекарственно устойчивой аритмии с эктопической активностью, превышающей 15%. Пациенты с АВУРТ имели клинически значимые симптомы в виде внезапных эпизодов тахикардии. Пациентов с феноменом WPW госпитализировали в связи с выявлением по данным ЭКГ характерных изменений в виде наличия дельта-волны, короткого интервала PQ, расширенного комплекса QRS, дискордантных изменений реполяризации (депрессия сегмента ST и инверсия зубца T), которые сохранялись при наблюдении в динамике, при отсутствии жалоб.

Пациентов не включали в исследование при наличии врожденных пороков сердца, первичных электрических заболеваний миокарда, при выявлении лабораторных признаков миокардита, а также в случае острых инфекционных заболеваний.

Всем детям с аритмиями выполнена операция РЧА. Показания к вмешательству определены в соответствии с национальными рекомендациями [13] с учётом рекомендаций Американской и Европейской ассоциаций аритмологов и детских кардиологов [14]. На 4 сутки после проведения РЧА в этих группах повторно выполнили ЭКГ, ХМ-ЭКГ и эхокардиографию.

У всех включенных в исследование детей оценены уровни циркулирующих катехоламинов адреналина и норадреналина в плазме крови методом иммуноферментного анализа. Использованы коммерческие наборы Adrenaline ELISA Fast Track (LDN Labor Diagnostika Nord, Германия) и Noradrenaline ELISA Fast Track (LDN Labor Diagnostika Nord, Германия).

Концентрацию адреналина и норадреналина рассчитывали по калибровочной кривой с использованием программного обеспечения SkanIt Software 3.0 (Thermo Scientific, США) и выражали в пг/мл.

Для исследования экспрессии гена *ADRB1* (ENSG00000043591) в лейкоцитах получали образцы периферической венозной крови в вакутейнеры с К3ЭДТА в условиях процедурного кабинета до РЧА и на 4 сутки после лечения. В течение 10 минут после взятия образцов из них выделяли РНК методом сорбции на спин-колонках с помощью набора InnuPREP Blood RNA Kit (Analytik Jena, Германия). Качество выделенной РНК оценивали спектрофотометрическим методом по отношению A260/A280 (NanoVue, Heaithcare Bio-Science, Швеция). Значения находились в пределах от 1,93 до 2,3. Далее проводили синтез комплементарной ДНК с использованием реактивов RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, США). Образцы хранили в низкотемпературном морозильнике при -80°С на базе лаборатории «Криобанк биологических образцов», НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) применяли следующие праймеры и TaqMan зонды: ADRB1–F = CAGGTGAACTCGAAGCCC; ADRB1–R = CTCCCATCCCTTCCCAA; ADRB1–probe = FAM–AAAGCCACGGACCGTTGCAC–BHQ1. Ген глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы *GAPDH* (ENSG00000111640) использован в качестве референсного. Праймеры и зонды для генов *ADRB1* и *GAPDH* подобраны и синтезированы ООО «ДНК–Синтез» (Россия) и проходили проверку в системе BLAST.

Экспрессию гена *ADRB1* оценивали с помощью капельной цифровой ПЦР с использованием системы RainSure DropDx-2044HT (Китай) Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» (https://www.tnimc.ru/ckp/). Для постановки использованы картриджи IC4 для капельной цифровой ПЦР (RainSure_3.04.01.4001-10), масло минеральное для генерации эмульсии образца, предназначенное для работы с TaqMan зондами (RainSure_3.02.01.4064), мастер-микс для капельной цифровой ПЦР с зондами (RainSure_3.02.01.4066). Постановку делали в дублях, для одной пробы использован один картридж (две лунки картриджа использовали для целевого гена, две – для референсного). Регистрацию результатов ПЦР и пересчет на копии/мкл для каждого гена осуществлялся с помощью программного обеспечения «GeneCount Analysis Software» версии 1.0 (Suzhou Precigenome Ltd., Китай).

Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ «Statistical Package for the Social Sciences» версии 17 (IBM, США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. Анализ количественных данных проводили с помощью непараметрического критерий Краскела-Уоллиса для сравнения нескольких групп и U-критерия Манна-Уитни для каждой независимой группы с аритмиями по сравнению с группой контроля. Анализ зависимых данных для оценки динамических изменений исследуемых показателей в отдельных нозологических группах выполняли с использованием критерия Вилкоксона. Качественные данные анализировали с помощью двустороннего точного теста Фишера. Статистически значимыми различия считались при уровне значимости p 0,05.

Результаты и их обсуждение. Клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в Таблице 1. В выборке наблюдалось незначительное перераспределение по полу: в группе с АВУРТ было меньше мальчиков, чем с других группах с аритмиями, но по сравнению с группой контроля различия не были значимыми (p = 0,190).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика групп детей с нарушением ритма сердца

Table 1

Clinical and anamnestic characteristics of groups of children with cardiac arrhythmia

Параметр	Феномен WPW (n = 15)	АВУРТ (n = 10)	ЖЭС (n = 12)	Контроль (n = 13)	p
Мужской пол	10 (66,7)	2 (20,0)	8 (66,7)	6 (46,2)	0,092
Возраст, лет	13 (10; 14)	14 (13; 15)	11 (10; 15)	13 (13; 16)	0,555
ИМТ, кг/м2	19 (17; 22)	19 (16; 23)	19 (15; 23)	19 (17; 21)	0,977
Бета-адреноблокаторы	0	1 (10,0)	1 (8,3)	0	0,444
минимальная ЧСС, уд/мин	50 (48; 59)	51 (47; 55)	49 (45; 53)	42 (40; 54)	0,306
максимальная ЧСС, уд/мин	151 (143; 163)	161 (152; 166)	160 (157; 163)	160 (142; 178)	0,552
среднесуточная ЧСС, уд/мин	77 (74; 92)	84 (76; 90)	81 (76; 90)	75 (71; 79)	0,970
ФВ ЛЖ, %	65 (63; 67)	64 (63; 66)	63 (62; 64)	-	0,159
Сопутствующая патология					
Избыточная масса тела, ожирение	3 (20,0)	1 (10,0)	2 (16,7)	1 (7,7)	0,818
Болезни органа зрения	2 (13,3)	1 (10,0)	2 (16,7)	0	0,548
Эпилепсия	2 (13,3)	0	1 (8,3)	0	0,540
Анемия	1 (6,7)	0	1 (8,3)	0	1,0

Примечание: качественные данные представлены в виде n (%), количественные данные в виде Me [Q1; Q3], ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.
Note: qualitative data are presented as n (%), quantitative data as Me [Q1; Q3], BMI – body mass index, HR – heart rate, LV EF – left ventricular ejection fraction.

Проведено сравнение уровня экспрессии гена *ADRB1*, нормализованного относительно *GAPDH*, в каждой группе аритмий до и после РЧА с уровнем экспрессии этого гена в группе контроля. Результаты представлены на Рисунке 1.

В группе контроля уровень экспрессии составил 0,014 (0,005; 0,021). Во всех группах с аритмиями экспрессия оказалась на порядок ниже ($p<0,01$): в группе с феноменом WPW – 0,002 (0,001; 0,005), с АВУРТ – 0,001 (0,001; 0,002), с ЖЭС – 0,003 (0,001; 0,004). После РЧА уровень экспрессии *ADRB1* у пациентов с аритмиями оставался значимо ниже, чем в группе контроля: при феномене WPW – 0,005 (0,003; 0,007) ($p = 0,030$), при АВУРТ – 0,006 (0,003; 0,009) ($p = 0,037$), при ЖЭС – 0,002 (0,002; 0,003) ($p = 0,002$).

Тем не менее, в группе детей с феноменом WPW уровень экспрессии гена *ADRB1* увеличился после РЧА примерно в 2 раза ($p = 0,036$). В группе с АВУРТ также наблюдалось увеличение экспрессии после РЧА, но уровень статистической значимости не достигнут ($p = 0,074$). В то же время в группе ЖЭС результаты после РЧА были принципиально иными: уровень экспрессии гена не изменился ($p = 0,128$). И если до РЧА уровень экспрессии между НЖА и ЖЭС не различался (для пары феномен WPW – ЖЭС $p = 0,922$; для АВУРТ-ЖЭС $p = 0,421$ по критерию Манна-Уитни), то после РЧА экспрессия гена при НЖА оказалась выше, чем при ЖЭС (для пары феномен WPW – ЖЭС $p = 0,013$; для АВУРТ – ЖЭС $p = 0,039$ по критерию Манна-Уитни).

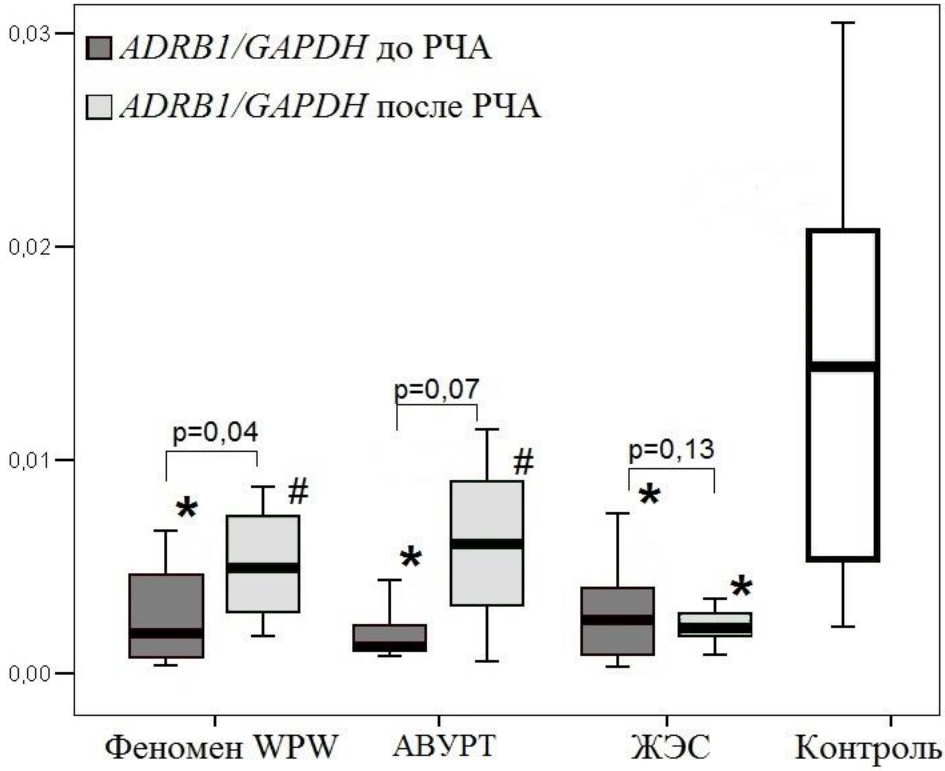


Рис. 1. Экспрессия гена *ADRB1* в лейкоцитах здоровых детей и у пациентов с феноменом WPW, атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией, желудочковой экстрасистолией до и после радиочастотной аблации

Примечание: *p<0,01 по сравнению с группой контроля, #p<0,05 по сравнению с группой контроля.

Fig. 1. *ADRB1* gene expression in leukocytes of healthy children and patients with WPW phenomenon, atrioventricular reciprocating tachycardia, ventricular extrasystole before and after radiofrequency ablation

Note: *p<0.01 compared with the control group, #p<0.05 compared with the control group.

Несмотря на различия в экспрессии гена *ADRB1*, в группах с аритмиями уровни катехоламинов в плазме крови до РЧА значимо не отличались от значений, полученных для группы контроля (p>0,05). Среди здоровых детей уровень адреналина составил 42,8 (37,6; 59,3) пг/мл, при феномене WPW – 24,6 (10,6; 83,9) пг/мл, при АВУРТ – 59,4 (34,2; 230,4) пг/мл, при ЖЭС – 101,4 (18,8; 199,7) пг/мл. Уровень норадреналина среди здоровых детей составил 303,1 (225,4; 584,1) пг/мл, при феномене WPW – 457,1 (363,6; 634,9) пг/мл, при АВУРТ – 770,9 (334,1; 935,8) пг/мл, при ЖЭС – 371,9 (190,0; 451,9) пг/мл. Между группами аритмий также отсутствовали значимые различия по уровню адреналина и норадреналина до РЧА (p>0,05). После РЧА уровень адреналина составил при феномене WPW 64,8 (16,5; 71,4) пг/мл, при АВУРТ – 100,1 (59,8; 284,5) пг/мл, при ЖЭС – 67,4 (26,2; 132,7) пг/мл. Уровень норадреналина при феномене WPW был 480,4 (405,1; 643,6) пг/мл, при АВУРТ – 697,9 (218,7; 753,8) пг/мл, при ЖЭС – 203,6 (117,6; 290,8) пг/мл. Во всех группах аритмий изменения в уровне катехоламинов после РЧА не были значимыми (p>0,05).

Помимо уровня экспрессии гена *ADRB1* и катехоламинов плазмы крови между группами с аритмиями и группой контроля сравнили среднесуточную частоту сердечных сокращений (ЧСС) по ХМ-ЭКГ (рис. 2). Среднесуточная ЧСС между ними значимо не отличалась, в отличие от уровня экспрессии гена: в группе контроля среднесуточная ЧСС составила 75 (71; 79) уд/мин, при феномене WPW – 77 (74; 92) уд/мин (p = 0,342), при

АВУРТ – 84 (76; 90) уд/мин (p = 0,278), при ЖЭС – 81 (76; 90) уд/мин (p = 0,339). На 4 сутки после проведения вмешательства среднесуточная ЧСС в группах аритмий также не отличалась от группы контроля, составив при феномене WPW 84 (76; 93) уд/мин (p = 0,173), при АВУРТ – 82 (74; 94) уд/мин (p = 0,437), при ЖЭС – 77 (68; 81) уд/мин (p = 1,0). При этом, на фоне повышения экспрессии гена после РЧА, среднесуточная ЧСС у пациентов с феноменом WPW и АВУРТ значимо не изменилась (p = 0,384 и p = 0,528, соответственно), в то время как при ЖЭС, на фоне неизменно низкой экспрессии гена, ЧСС снизилась (p = 0,028).

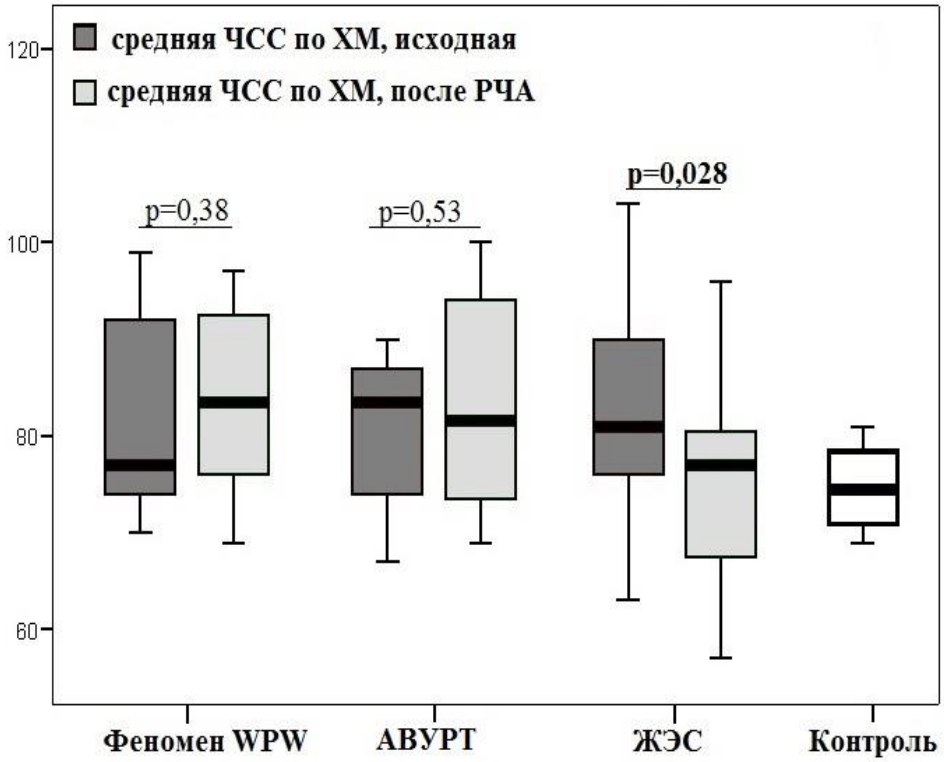


Рис. 2. Среднесуточная частота сердечных сокращений у здоровых детей и у пациентов с феноменом WPW, атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией, желудочковой экстрасистолией до и после радиочастотной аблации

Fig. 2. Average daily heart rate in healthy children and in patients with WPW phenomenon, atrioventricular reciprocating tachycardia, ventricular extrasystole before and after radiofrequency ablation

В группах с аритмиями проведена оценка фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) до и на 4 сутки после РЧА. При НЖА отсутствовали значимые динамические изменения: при феномене WPW фракция выброса ЛЖ составила 65% (63; 67) и 65% (64; 67), соответственно (p = 0,888); при АВУРТ – 64% (63; 66) и 65% (63; 66), соответственно (p = 0,480). Но если в группе с ЖЭС до РЧА фракция выброса ЛЖ была значимо ниже, чем в группе с феноменом WPW (63% (62; 64), p = 0,036), то на 4 сутки после операции увеличилась до значений, сопоставимых с группой феномена WPW (64% (63; 66), p = 0,392). Тем не менее, различия между значениями фракции выброса ЛЖ до и после РЧА внутри группы ЖЭС не достигли статистической значимости (p = 0,109).

Данная работа по оценке экспрессии β1-адренорецептора *ADRB1* является частью ряда исследований, посвящённых изучению симпатоадреналовой системы при нарушениях ритма сердца у детей. Хотя сердце и сокращается автономно, адаптация сердечной деятельности к

потребностям организма в основном осуществляется посредством эфферентных нервных окончаний, являющихся частью вегетативной нервной системы. Активация симпатического или парасимпатического отделов влияет не только на ЧСС и артериальное давление, но и на изменения электрофизиологических свойств миокарда. Чрезмерная симпатическая активность является одним из факторов риска жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [15], что определяет значимость исследований гиперсимпатикотонии в контексте аритмий у детей.

Одним из методов оценки гиперсимпатикотонии является способ определения десенситизации β-АР по β-адренореактивности мембран эритроцитов (β-АРМ). Эритроцитарная модель показывает общие для организма закономерности изменений мембранных и клеточных структур под действием катехоламинов [16]. Метод оценки β-АРМ находит всё более широкое применение в клинической практике. При этом более высокие показатели β-АРМ характеризуют меньшую фактическую адренореактивность, т.е. большую десенситизацию β-АР [9]. В проведённом ранее исследовании [17] мы установили, что показатель β-АРМ у детей с НЖА значимо не отличался от значений, полученных у здоровых детей, в то время как у детей с желудочковыми аритмиями исходно был более высоким. В этом же исследовании проведение РЧА у детей с НЖА не повлияло на величину β-АРМ после вмешательства, но при желудочковых аритмиях отмечено увеличение показателя β-АРМ ($p = 0,028$) относительно исходных значений. Следовательно, дети с желудочковыми аритмиями отличались большей десенситизацией β-АР, чем здоровые лица и дети с НЖА, до и после РЧА.

В продолжение выше описанной работы по оценке гиперсимпатикотонии у детей с аритмиями, в текущем исследовании мы оценили уровень экспрессии гена β1-адренорецептора *ADRB1* в лейкоцитах здоровых детей и детей с аритмиями. Несмотря на сопоставимые значения адреналина и норадреналина плазмы крови в группах аритмий и контроля, выявлено, что у детей и с феноменом WPW, и с АВУРТ, и с ЖЭС экспрессия гена до РЧА была значительно снижена по сравнению со здоровыми лицами. Но у детей с феноменом WPW (и на уровне тенденции при АВУРТ) после РЧА, т.е. после устранения аритмогенного субстрата в виде дополнительных путей проведения, выявлено увеличение экспрессии гена *ADRB1*, в то время как у детей с ЖЭС она осталась на прежнем уровне. Таким образом, ЖЭС у детей сопровождается десенситизацией β-АР как до, так и после РЧА, о чем свидетельствуют сниженная экспрессия гена *ADRB1* и более высокие значения β-АРМ (полученные в более раннем исследовании [17]), в то время как НЖА характеризовались только сниженной экспрессией гена *ADRB1* до РЧА.

В текущем исследовании нами также оценена среднесуточная ЧСС, и оказалось, что у детей с ЖЭС после РЧА она снижалась, в то время как при НЖА значимых динамических изменений отмечено не было. Данный эффект отчасти можно связать с особенностями реакции симпатоадреналовой системы на проведение вмешательства. С одной стороны, устранение очагов эктопической активности с помощью РЧА приводит к умеренному снижению ЧСС. Тем не менее, после вмешательства в случае ЖЭС, в отличие от НЖА, не наблюдается значимых изменений в экспрессии гена *ADRB1* клеток периферической крови. С другой стороны, можно предположить, что при ЖЭС на фоне сниженной фактической адренореактивности дополнительное повреждение миокарда при РЧА приводит к ещё более выраженной десенситизации β-АР, что отражается как в уменьшении ЧСС на фоне сниженной экспрессии гена *ADRB1*, так и в повышении β-АРМ (в соответствии с результатами [17]).

Несмотря на то, что РЧА является эффективным малоинвазивным методом лечения большинства тахиаритмий, тем не менее, сопряжена с повреждением миокарда, степень выраженности которого зависит от места аблации и прямо пропорциональна количеству наносимых аппликаций. Эти повреждения проявляются и в виде изменений биохимических маркеров, и в виде стрессовой реакции на процедуру [18, 19]. При этом известно, что положительные инотропный и хронотропный эффекты опосредуются через стимуляцию β-АР [20], следовательно, снижение чувствительности и количества рецепторов ведёт к снижению ЧСС.

Мы также оценили фракцию выброса ЛЖ у детей с аритмиями до и после РЧА, и она во всех группах соответствовала нормальным значениям. Но при ЖЭС до РЧА фракция выброса ЛЖ была значимо ниже, чем при феномене WPW, который характеризуется только электрокардиографическими изменениями, без клинических проявлений тахикардии [4]. Несмотря на маленький срок после вмешательства, в группе ЖЭС отмечалась тенденция на повышение фракции выброса ЛЖ, и, хотя различия до и после РЧА не достигли статистической значимости, значения фракции выброса ЛЖ при ЖЭС увеличились до значений группы феномена WPW.

При ряде сердечно-сосудистых заболеваний, например, сердечной недостаточности, гиперсимпатикотония направлена на компенсирование потери сократимости, но чрезмерная хроническая стимуляция β1-АР в итоге вызывает гибель клеток из-за перегрузки кальцием [7]. В случае ЖЭС снижение фактической адренореактивности может служить компенсаторно-адаптивным механизмом, ограничивающим симпатическое триггерное влияние. Так, у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца и высоким риском желудочковой тахикардии, направляемых на имплантацию автоматизированного кардиовертера-дефибриллятора, меньшие значения показателя β-АРМ (т.е. более сохранная фактическая адренореактивность) были ассоциированы с большей вероятностью обоснованного срабатывания кардиовертера-дефибриллятора по поводу эпизода желудочковой тахикардии [21].

Кроме того, согласно результатам исследования Cesury B. et al (2024), у взрослых пациентов с ЖЭС без состояний, повышающих адренергическую активность, например, сердечной недостаточности, уровни норметанефрина и метанефрина были значительно выше по сравнению с контрольной группой. Кроме того, выявлена положительная корреляция между уровнями метанефрина и норметанефрина и количеством и частотой ЖЭС [22]. В этой работе авторы приходят к выводу, что избыточный синтез катехоламинов являлся независимым предиктором полиморфной ЖЭС вследствие хронической стимуляции β-АР.

В нашей работе отсутствие значимых различий между пациентами и здоровыми детьми по уровню адреналина и норадреналина может быть связано с быстрым разрушением катехоламинов в плазме; периоды полувыведения катехоламинов очень короткие, к тому же их высвобождение кратковременно меняется в течение суток. Поэтому оценка уровня синтезируемых в организме катехоламинов путем определения их стабильных продуктов распада в суточной моче у детей могла бы показать более явные различия.

Таким образом, дети с ЖЭС отличались сниженной по сравнению со здоровыми лицами адренореактивностью, при этом проведение РЧА в этой группе приводило к снижению среднесуточной ЧСС и умеренному увеличению фракции выброса ЛЖ. Полученные результаты дают основание говорить о наличии выраженной десенситизации β1-адренорецепторов у пациентов с ЖЭС как до, так и в первые 4 суток после РЧА. Для проверки требуется исследование на большей выборке с учётом

дополнительных факторов, способных повлиять на адренореактивность; также требуется оценить динамику изменения адренореактивности в отдаленный период после РЧА. При подтверждении, с учётом данных о динамике в отделённый период, полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования риска рецидива аритмии или развития сердечной недостаточности.

Проведённое исследование имеет ряд ограничений. Небольшая выборка не позволила провести анализ с поправкой на дополнительный факторы, способные повлиять на экспрессию гена и уровни катехоламинов. Требуется проверка полученных результатов в большей выборке. Кроме того, важно оценить динамику изменения β-адрено-реактивности в более отдалённый период после РЧА. Также мы оценивали экспрессию гена *ADRB1* у детей с феноменом WPW, но требуется проведение исследования у пациентов с синдромом WPW для анализа показателей при наличии выраженных клинических симптомов. Помимо этого, важно определить не только экспрессию гена *ADRB1* в лейкоцитах, но и представленность самих β1-АР в клетках и их связь с другими показателями активности симпатоадреналовой системы.

Заключение. Выявлена сниженная экспрессия гена β1-адренорецептора *ADRB1* в лейкоцитах детей с желудочковой экстрасистолией, атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией и феноменом Вольфа-Паркинсона-Уайта относительно здоровых детей. После радиочастотной аблации экспрессия гена *ADRB1* увеличилась при наджелудочковых аритмиях, но при ЖЭС экспрессия не изменилась, что сочеталось со снижением ЧСС.

Информация о финансировании
ФНИ 122020300183-4.
Financial support
FSI 122020300183-4.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Карпова ОБ, Щепин ВО, Загоруйченко АА. Региональные особенности здоровья подростков в Российской Федерации в 2012–2018 гг. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(4):89-94. DOI: https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-89-94

2. Школьникова МА. Аритмология детского возраста - важное направление детской кардиологии. Вестник аритмологии. 2021;28(4):5-8. DOI: https://doi.org/10.35336/VA-2021-4-5-8

3. Alken FA, Scherschel K, Zhu E, et al. Langzeitergebnisse der katheterablation bei AV-knoten-reentry-tachykardien und akzessorischen leitungsbahnen. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie. 2023;34(4):278-285. DOI: https://doi.org/10.1007/s00399-023-00965-0

4. Арингазина РА, Мусина АЗ, Жолдасова НЖ, и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: особенности патогенеза, диагностики и катетерной аблации. Кардиологический вестник. 2023;18(3):29‑34. DOI: https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803129

5. Баранов АА, Васичкина ЕС, Ильдарова РА, и др. Желудочковая экстрасистолия у детей. Педиатрическая фармакология. 2018;15(6):435-446. DOI: https://doi.org/10.15690/pf.v15i6.1981

6. Черкасов НС, Доронина ТН, Ледяев МЯ. Значение факторов риска желудочковой экстрасистолии у юных атлетов. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2023;20(1):64-68. DOI: https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-1-64-68

7. Perez DM. Targeting adrenergic receptors in metabolic therapies for heart failure. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(11):5783. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22115783

8. Плотникова ИВ, Афанасьев СА, Перевозникова ЮЕ, и др. Вклад вегетативной нервной системы в формирование нарушений

ритма сердца в детском возрасте (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(2):23-29. DOI: https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-23-29

9. Хазова ЕВ, Булашова ОВ. Значение определения адренореактивности организма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Практическая медицина. 2021;19(6):20-25. DOI: https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-6-20-25

10. Sun X, Zhou M, Wen G, et al. Paroxetine attenuates cardiac hypertrophy via blocking GRK2 and ADRB1 Interaction in Hypertension. Journal of the American Heart Association. 2021;10(1):e016364. DOI: https://doi.org/10.1161/jaha.120.016364

11. Афанасьев СА, Фальковская АЮ, Реброва ТЮ, и др. Регистр исследований адренореактивности у кардиологических больных. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2022620137, 17.01.2022. Заявка № 2021623371 от 30.12.2021.

12. Ковалёв ИА, Хамнагадаев ИА, Свинцова ЛИ, и др. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии у детей. Педиатрическая фармакология. 2019;16(3):133-143. DOI: https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2024

13. Ревишвили АШ, Шляхто ЕВ, Попов СВ, и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; 2017.

14. Philip SJ, Kanter RJ, writing committee, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: Developed in partnership with the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Heart Rhythm. 2016;13(6):e251-289. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.009

15. La Rovere MT, Gorini A, Schwartz PJ. Stress, the autonomic nervous system, and sudden death. Autonomic Neuroscience. 2022;237:102921. DOI: https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102921

16. Рудакова ЛВ, Батищева ГА, Никитина ТН, и др. Спектрофото- и цветометрическое определение показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Прикладные информационные аспекты медицины. 2023;26(3):85-91. DOI: https://doi.org/10.18499/2070-9277-2023-26-3-85-91

17. Реброва ТЮ, Перевозникова ЮЕ, Муслимова ЭФ, и др. Адренореактивность мембран эритроцитов у подростков с суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями до и после радиочастотной аблации. Бюллетень сибирской медицины. 2024;23(3):83-90. DOI: https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-83-90

18. Перегудина ОЛ, Чуева КА, Татарский РБ, и др. Маркеры повреждения и воспаления миокарда после радиочастотной аблации у детей и подростков. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):26-31. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4756

19. Зайфрид ОЛ, Чуева КА, Васичкина ЕС, и др. Маркеры повреждения миокарда при интервенционном лечении тахиаритмий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(1):9-17. DOI: http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-9-17

20. Motiejunaite J, Amar L, Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. Annales d'Endocrinologie. 2021;82(3-4):193-197. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.012

21. Atabekov TA, Batalov RE, Rebrova TY, et al. Ventricular tachycardia incidence and erythrocyte membranes β-adrenoreactivity in patients with implanted cardioverter-defibrillator. PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology. 2022;45(4):452-460. DOI: https://doi.org/10.1111/pace.14479

22. Cesur B, Elcik D, Cetinkaya Z, et al. Association between excess catecholamine synthesis and polymorphic premature ventricular contraction. Journal of Electrocardiology. 2024;82:59-63. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.11.010

References

1. Karpova OB, Shchepin VO, Zagoruychenko AA. Regional characteristics of adolescent health in the Russian Federation in 2012-2018. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021;66(4):89-94. Russian. DOI: https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-89-94

2. Shkolnikova M.A. Pediatric arrhythmology is an important direction of pediatric cardiology. Journal of Arrhythmology. 2021;28(4):5-8. Russian. DOI: https://doi.org/10.35336/VA-2021-4-5-8

3. Alken FA, Scherschel K, Zhu E, et al. Langzeitergebnisse der katheterablation bei AV-knoten-reentry-tachykardien und akzessorischen leitungsbahnen. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie. 2023;34(4):278-285. DOI: https://doi.org/10.1007/s00399-023-00965-0

4. Aringazina RA, Mussina AZ, Zholdassova NG, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: features of pathogenesis, diagnosis and catheter ablation. Russian Cardiology Bulletin. 2023;18(3):29-34. Russian. DOI: https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803129

5. Baranov AA, Vasichkina ES, Ildarova RA, et al. Premature Ventricular Contraction in Children. Pediatric pharmacology. 2018;15(6):435-446. Russian. DOI: https://doi.org/10.15690/pf.v15i6.1981

6. Cherkasov NS, Doronina TN, Ledyaev MY. The importance of ventricular extrasystole risk factors in young athletes. Journal of Volgograd State Medical University. 2023;20(1):64-68. Russian. DOI: https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-1-64-68

7. Perez DM. Targeting adrenergic receptors in metabolic therapies for heart failure. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(11):5783. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22115783

8. Plotnikova IV, Afanasyev SA, Perevoznikova YE, et al. The effect of the autonomic nervous system on the formation of cardiac arrhythmias in childhood (review). The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;38(2):23-29. Russian. DOI: https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-23-29

9. Khazova EV, Bulashova OV. Significance of determining the body's adrenergic reactivity in patients with chronic heart failure. Practical medicine. 2021;19(6):20-25. Russian. DOI: https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-6-20-25

10. Sun X, Zhou M, Wen G, et al. Paroxetine attenuates cardiac hypertrophy via blocking GRK2 and ADRB1 Interaction in Hypertension. Journal of the American Heart Association. 2021;10(1):e016364. DOI: https://doi.org/10.1161/jaha.120.016364

11. Afanasiev SA, Falkovskaya AY, Rebrova TY, et al. Registry of studies of adrenoreactivity in cardiac patients. Certificate of database registration RU 2022620137, 17.01.2022. Application No. 2021623371 dated 30.12.2021. Russian.

12. Kovalev IA, Khamnagadaev IA, Svintsova LI, et al. Supraventricular Tachycardia in Children. Pediatric pharmacology. 2019;16(3):133-143. Russian. DOI: https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2024

13. Revishvili AS, Shlyakhto EV, Popov SV, et al. Clinical guidelines for conducting electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. M.: All-russian scientific society of specialists in clinical electrophysiology, arrhythmology and cardiac pacing; 2017. Russian.

14. Philip SJ, Kanter RJ, writing committee, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: Developed in partnership with the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Heart Rhythm. 2016;13(6):e251-289. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.009

15. La Rovere MT, Gorini A, Schwartz PJ. Stress, the autonomic nervous system, and sudden death. Autonomic Neuroscience. 2022;237:102921. DOI: https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102921

16. Rudakova LV, Batishcheva GA, Nikitina TN, et al. Spectrophoto and digital colorimetric determination indicator of beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes of patients with bronchial asthma. Applied Information Aspects of Medicine. 2023;26(3):85-91. Russian. DOI: https://doi.org/10.18499/2070-9277-2023-26-3-85-91

17. Rebrova TYu, Perevoznikova YuE, Muslimova EF, et al. Beta-adrenergic reactivity of

erythrocyte membranes in adolescents with supraventricular and ventricular arrhythmias before and after radiofrequency ablation. Bulletin of Siberian Medicine. 2024;23(3):83-90. Russian. DOI: https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-83-90

18. Peregudina OL, Chueva KA, Tatarsky RB, et al. Markers of myocardial injury and inflammation after radiofrequency ablation in children and adolescents. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4756. Russian. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4756

19. Zajfrid OL, Chueva KA, Vasichkina ES, et al. Markers of myocardial damage after radiofrequency ablation of tachyarrhythmia. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2020;24(1):9-17. Russian. DOI: http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-9-17

20. Motiejunaite J, Amar L, Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. Annales d'Endocrinologie. 2021;82(3-4):193-197. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.012

21. Atabekov TA, Batalov RE, Rebrova TY, et al. Ventricular tachycardia incidence and erythrocyte membranes β-adrenoreactivity in patients with implanted cardioverter-defibrillator. PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology. 2022;45(4):452-460. DOI: https://doi.org/10.1111/pace.14479

22. Cesur B, Elcik D, Cetinkaya Z, et al. Association between excess catecholamine synthesis and polymorphic premature ventricular contraction. Journal of Electrocardiology. 2024;82:59-63. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.11.010

Статья поступила в редакцию 13 августа 2025 г.
Поступила после доработки 20 ноября 2025 г.
Принята к печати 12 декабря 2025 г.

Received 13 August 2025
Revised 20 November 2025
Accepted 12 December 2025

Информация об авторах

Эльвира Фаритовна Муслимова, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация, E-mail: muslimovef@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7361-2161.

Татьяна Юрьевна Реброва, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация, E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3667-9599.

Лилия Ивановна Свинцова, доктор медицинских наук, заведующая отделением детской кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация, E-mail: lis@cardio-tomsk.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2056-4060.

Евгения Валентиновна Якимова, младший научный сотрудник отделения детской кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация, E-mail: iakimova.evgeniia@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0001-5928-949X.

Сергей Александрович Афанасьев, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация, E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6066-3998.

Information about the authors

Elvira F. Muslimova, Cand. Sc. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute – Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, E-mail: muslimovef@yandex.ru, ORCID:

https://orcid.org/0000-0001-7361-2161.
Tatiana Y. Rebrova, Cand. Sc. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute – Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3667-9599.
Liliya I. Svintsova, Doct. Sci. (Medicine), Head of the Department of Pediatric Cardiology, Cardiology, Research Institute – Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, E-mail: lis@cardio-tomsk.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2056-4060.
Evgenia V. Yakimova, Junior Researcher at the Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute – Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, E-mail: iakimova.evgeniia@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0001-5928-949X.
Sergey A. Afanasiev, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute – Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6066-3998.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
PHARMACOLOGY

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-4 **УДК 615**

Epigallocatechin-3-gallate suppresses the T47D breast cancer cell proliferation, possibly associated with the inhibition of the JAK/STAT3 pathway

Ahmed Al-Qubati, Chrismawan Ardianto, Tri Widiandani, Ahmad D. Nurhan, I N.B. Sumartha, Junaidi Khotib, Mahardian Rahmadi

Airlangga University,
Nanizar Zaman Joenoes Building, (C) Campus Mulyorejo, Surabaya, 60115, Indonesia
Corresponding author: Mahardian Rahmadi (mahardianr@ff.unair.ac.id)

Abstract

Background: Breast cancer is a prevalent global health concern, characterized by uncontrolled cell proliferation and dysregulation of the cell cycle. The JAK/STAT3 pathway has been implicated in promoting cell proliferation and breast cancer development. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) has shown promising anticancer properties, including inhibition of cell proliferation, invasion, and metastasis. **The aim of the study:** To investigate the effect of EGCG in inhibiting breast cancer cell proliferation and IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway. **Materials and methods:** T47D breast cancer cells line were used in this study. Lipopolysaccharide (LPS) was used to activate the JAK/STAT3 signaling pathway in the T47D breast cancer cells. Seven concentrations of EGCG and Tamoxifen (as a positive control) were used in this study. The cell proliferation analysis was assessed using the MTT assay at 24, 48, and 72 hours (h). In addition, cyclin D1 mRNA, total STAT3, and pSTAT3 protein expression were evaluated using Real-Time qPCR and ELISA, respectively. **Results:** This study revealed that EGCG effectively inhibited the proliferation of both LPS induced T47D and non-induced T47D cells, with the highest efficacy observed at 72 h and a concentration of 100 µM. EGCG downregulated the total STAT3 and pSTAT3 expression in LPS induced T47D cells, possibly by inhibiting the IL-6/JAK/STAT3 pathway. The IC50 values of EGCG in LPS induced T47D cells group were found to be 1.45±0.21 µM, 1.92±0.09 µM and 1.99±0.050 µM at 24, 48, and 72 h, respectively, while in non-induced T47D cells group were 15.49±0.42 µM, 16.26±0.07 µM and 16.10±0.04 µM at the same time points. In comparison, the IC50 values for tamoxifen in LPS induced T47D cells were 9.47±0.52 µM, 10.66±0.11 µM, and 9.47±0.28 µM at 24, 48, and 72 h, respectively. **Conclusion:** This study found that EGCG suppresses T47D breast cancer cell proliferation in a time and dose-dependent manner. In addition, EGCG attenuated the LPS induced STAT3 activation in the T47D breast cancer cell line.

Keywords: epigallocatechin-3-gallate; breast cancer; cell proliferation; STAT3; T47D cells
Acknowledgements: The authors extend their appreciation to the Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Airlangga University and the Faculty of Pharmacy Airlangga University.

For citation: Al-Qubati A, Ardianto Ch, Widiandani T, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses the T47D breast cancer cell proliferation, possibly associated with the inhibition of the JAK/STAT3 pathway. Research Results in Biomedicine. 2026;12(4):574-583. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-4

Introduction. Cancer is one of the deadliest noncommunicable diseases affecting humans. According to the International Agency for Research on Cancer, there were approximately 9.7 million cancer deaths, and 19.9 million new cancer diagnoses worldwide in 2022. Assuming there is no change in overall cancer rates, by 2050, it is predicted that there will be 35 million new cancer cases worldwide. This number is 77% higher than in 2022 [1]. This shows the significant challenges faced by the world in handling cancer, as highlighted in the Sustainable Development Goals [2].

Among all types of cancer, breast cancer is the type of cancer that has the second highest prevalence and mortality worldwide. Furthermore, among the female population, breast cancer is the type of cancer with the highest incidence [1]. There are several reasons why cases of this cancer continue to increase, one of which is that this cancer is so challenging to treat. This is primarily due to the unclear cellular mechanisms of the cancer cells themselves. However, over time, cancer cells are known to have several significantly dysregulated signaling pathways [3]. Several studies found that proinflammatory cytokines play an essential role in breast cancer development. Cytokines modify the host immune cell response through several mechanisms, including influencing the immune cell function, promoting angiogenesis, survival, migration, angiogenesis, proliferation, and potentially contributing to cancer spread by causing proinflammatory secretions such as Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), and Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) [4].

The overproduction of proinflammatory cytokines, especially IL-6, in multiple cells around the tumor microenvironment causes activation of Janus kinase (JAK). Moreover, JAK is a key factor of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation in response to the proinflammatory cytokines stimulation in cancer cells. STAT3 is a transcription factor that contributes to upregulating the expression of numerous genes such as c-Myc, Cyclin D1, and Mcl-1. This pathway contributes to the proliferation, survival, and metastasis of cancer cells. Furthermore, overactivation of JAK/STAT3 in cancer cells causes changes in the behavior or microenvironment of cancer cells, which causes them to evade the body's anti-tumor immune response [5, 6].

Cancer is often treated with radiation and chemotherapy drugs such as doxorubicin, cisplatin, 5-fluorouracil, Methotrexate and paclitaxel. These drugs effectively treat malignant cancer. Chemotherapy drugs suppress the rapidly growing cells in several organs, such as the gastrointestinal tract cells, the brain, and the bone marrow, by modulating several cell signaling pathways. However, the indiscriminate cytotoxicity of these drugs often results in unfavorable effects on physical and psychological health [7, 8]. Therefore, treatment innovations that have specific effects on various cancer cells with minimal side effects still need to be explored.

Green tea, which contains Epigallocatechin gallate (EGCG), has recently been studied for its potential as a new anticancer agent due to its low toxicity and high efficacy based on its multitarget activity. EGCG prevents cancer development probably through its multiple effects, such as antioxidant, anti-inflammatory, anticancer,

and anti-angiogenesis [9, 10, 11]. However, the molecular mechanism of EGCG in breast cancer is still not fully understood.

A previous study has shown the ability of EGCG to suppress the JAK/STAT signaling pathway. The suppression of JAK/STAT signaling by EGCG is demonstrated by the decrease in STAT phosphorylation, followed by suppression of interferon expression in melanoma cancer cells [12].

The aim of the study. Although EGCG has been known to modulate the JAK/STAT3 pathway, there is currently no evidence elucidating the effects of EGCG on the JAK/STAT3 pathway in suppressing T47D breast cancer cell proliferation. Therefore, this study aimed to investigate the possible involvement of the JAK/STAT3 pathway by EGCG in suppressing breast cancer cell proliferation using T47D breast cancer cells.

Materials and methods

Cell Culture and Treatment Preparation. The T47D breast cancer cell line was obtained from the In Vitro Laboratory, Faculty of Pharmacy, Airlangga University, Indonesia. T47D breast cancer cells were propagated in vitro in RPMI-1640 medium supplemented with 10% FBS, 100 U/mL penicillin, and 100 µg/mL streptomycin. Cells were maintained at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO_2.

EGCG stock solution was prepared by dissolving 9.2 mg in 0.4 mL deionized water and 1.6 mL phenol-free DMEM medium to obtain 2 mL of 10 mM EGCG. Different concentrations of EGCG (1, 10, 50, and 100 µM) were prepared from 10 mM EGCG stock solution for cell treatment. The tamoxifen stock solution was prepared by dissolving 5 mg of tamoxifen in 500 µl of DMSO. A sub-stock tamoxifen solution was prepared by mixing 7.430 µl of tamoxifen stock solution with 992.570 µl RPMI media to have a final solution of 200 µM. Different concentrations of tamoxifen (0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, and 20 µM) were prepared from the 200 µM tamoxifen sub-stock solution. Activation of the IL-6/JAK/STAT3 pathway in T47D breast cancer cells was performed using 1 µg/mL Lipopolysaccharide (LPS).

Cell Proliferation Analysis. A cell proliferation assay was performed to observe the cell proliferation. The cells were seeded (2000 cells/well) in the 96-well culture plates. Five groups were made to analyze the T47D breast cancer cell proliferation: The first group was the baseline group, which comprised non-induced T47D breast cancer cells exposed to seven concentrations of EGCG (0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, and 10 µM), which served as a baseline for comparison with the treatment group. The second group was the treatment group, which was exposed to EGCG (0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, and 10 µM), which aimed to assess the effect of EGCG on the LPS Induced T47D cells. The third group was the positive control group, which received seven different concentrations of Tamoxifen (0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1, and 2 µM). The third group served as a reference for evaluating the effects of the treatment group on LPS induced T47D cells. The fourth group was the LPS control group, which contained LPS induced T47D only. The fifth group was the negative control group, which consisted of non-induced T47D cells only. The effect of the groups on cell proliferation was assessed at 3 time points (24 h, 48 h, and 72 h).

After the incubation period, the media was removed, and the cells were labeled with MTT solution (0.5 mg/ml in PBS) and incubated at room temperature overnight. Moreover, the resulting formazan dye was solubilized with a 10% SDS stopper in 0.01 N HCl. The sample absorption was measured at 570 nm in a microplate reader. Cell Inhibition was expressed as a percentage rate of exposed cells in the LPS control group and the negative control group.

Total STAT3 and pSTAT3 Expression Analysis. The LPS induced proinflammatory cytokines in the T47D breast cancer cell lines were utilized to prepare cell lysates for subsequent analysis. Initially, the cells were seeded in 60 mm petri dishes, with a density of $2 \times 10^{\wedge 5}$ cells per dish. The cells were then divided into three groups: the treatment group, which received 100 µM EGCG; the positive control group, treated with 20 µM Tamoxifen; and the LPS control group, which consisted of

untreated LPS induced T47D breast cancer cells. Following the treatment, the cells were allowed to be incubated for 72 h to achieve the best effect of EGCG, which was determined based on the cell proliferation analysis for LPS induced T47D cells at 24 h, 48 h, and 72 h. Subsequently, the cells were harvested, wherein the supernatant was discarded, and 1 ml of media was added to the cells. This was washed twice using 0.5 ml of PBS, then centrifuged at 500 x g for 5 minutes at 4°C, and the supernatant was discarded. For STAT3 and pSTAT3 expression analysis, the ELISA Kit (Abcam) was used and conducted as specified by the manufacturer's protocol.

Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (PCR). Cyclin D1 mRNA relative expression was measured using the reverse transcription PCR method from the T47D breast cancer cell lysate. Total RNA was extracted using an RNA purification kit (Jena Bioscience, Germany) and reverse transcribed to cDNA with GoScript^{TM} Reverse Transcription System (Promega, USA). The amplification process was performed using the GoTaq qPCR master mix (Promega, USA) and the real-time PCR thermal cycler instrument (MygoPro, UK). The following primers were used: cyclin D1 (86 bp, forward: 5-'CTGTGCATCTACACCGACAACTC-3'; reverse: 5-'AGGTTCCACTTGAGCTTGTTCAC-3'), and GAPDH (200 bp, forward: 5-'GAAGTCAGGTGGAGCGAGG-3'; reverse: 5-'TGGGTGGAATCATATTGGAACAT-3'). Amplification results (CT) were further processed using the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method.

Statistical Analysis. This study used SPSS software (version 27) for statistical analysis. Data was shown as mean ± SD. One-way and two-way ANOVA, followed by LSD's post hoc test were used in this study.

Results

The Inhibitory Effect of EGCG on T47D Cell Proliferation

The inhibitory effect of the EGCG and Tamoxifen on T47D breast cancer cell proliferation at several time points is shown in Fig. 1 and Table 1.

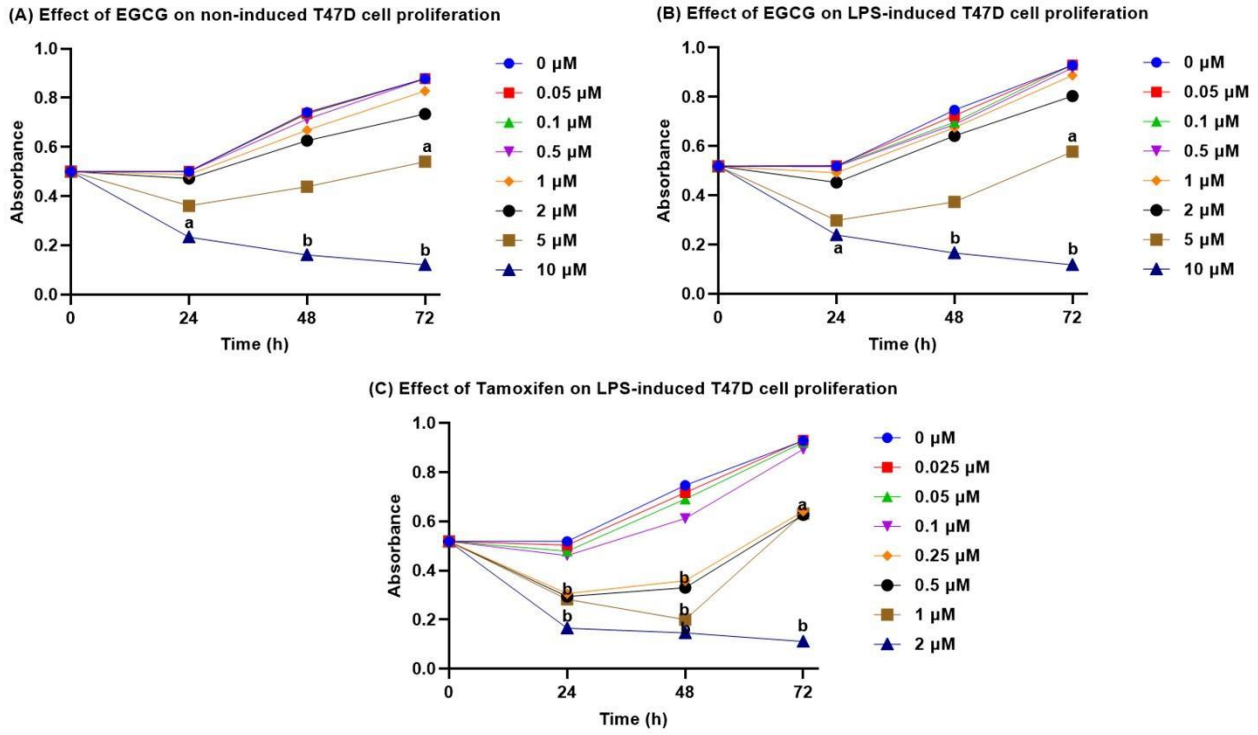


Fig. 1. Effect of the different groups on T47D cell proliferation over time. Each line represents the mean ± SD. (A) The effect of EGCG on non-induced T47D cells, (B) The effect of EGCG on LPS

induced T47D cells, (C) The effect of Tamoxifen on LPS induced T47D cells. [a]p<0.05, [b]p<0.01 vs 0 μM group

Table 1

IC50 values of the groups against T47D breast cancer cells at 24, 48 and 72 h

Group	Type of cell	Time		
		24 h	48 h	72 h
EGCG (Baseline Group)	Non Induced T47D	15.49 ± 0.42	16.26 ± 0.07	16.1 ± 0.04
EGCG (Treatment Group)	LPS Induced T47D	1.45 ± 0.21	1.92 ± 0.09	1.99 ± 0.05
Tamoxifen (Positive Control Group)	LPS Induced T47D	9.47 ± 0.52	10.66 ± 0.11	9.47 ± 0.28

Note: Data are shown as mean ± SD.

In Fig. 1, EGCG and tamoxifen treatment reduce the proliferation of LPS induced T47D and non-induced T47D cells. This effect depends on the concentration of EGCG and tamoxifen. Amongst EGCG concentrations, 10 μM, 5 μM and 2 μM showed the highest inhibitory effect on cell proliferation at the 3 time points compared to other EGCG concentrations in both the baseline group and treatment group, with comparable inhibitory rates over time as well. On the other hand, Tamoxifen 2 μM, 1 μM, 0.5 μM and 0.25 μM showed the highest inhibitory effect on proliferation at the three-time points compared to the other concentrations in the tamoxifen group. Furthermore, EGCG 10 μM in the baseline group and treatment group showed a comparable inhibitory effect to Tamoxifen 2 μM at the three time points. At the same time, EGCG 5 μM in the baseline group and treatment group showed a comparable inhibitory effect to Tamoxifen 1 μM and 0.5 μM in the positive control group at 24 hr. and 72 hr.

The present study found that the IC50 (concentration of 50% inhibition) of EGCG in the treatment group shows the best value compared to the baseline group. The IC50 values of EGCG in LPS induced T47D cells group were found to be 1.45 ± 0.21 μM, 1.92 ± 0.09 μM and 1.99 ± 0.050 μM at 24, 48, and 72 h, respectively, while in non-induced T47D cells group the values were 15.49 ± 0.42 μM, 16.26 ± 0.07 μM and 16.10 ± 0.04 μM at the same time points. In comparison, the IC50 values for tamoxifen in LPS induced T47D cells were 9.47 ± 0.52 μM, 10.66 ± 0.11 μM, and 9.47 ± 0.28 μM at 24, 48, and 72 h, respectively. In addition, there are no significantly different results of the IC50 at different time point analysis.

The Inhibitory Effect of EGCG on the Total STAT3 and pSTAT3 Expression

The present study showed that EGCG and Tamoxifen treatment significantly downregulate the STAT3 expression in the LPS induced T47D breast cancer cells (Fig. 2A). In line with STAT3 protein expression results, the EGCG and Tamoxifen treatment also reduced the phosphorylation of STAT3 in the LPS induced T47D breast cancer cells (Fig. 2B). This result indicates that EGCG and Tamoxifen suppressed both production and activation of STAT3 protein in the LPS induced T47D breast cancer cells.

Relative mRNA expressions of Cyclin D1

The results highlighted the differential regulation of cyclin D1 mRNA expression in response to the LPS control group, EGCG treatment group, and positive control group in LPS induced T47D (Fig. 3). The Cyclin D1 mRNA expression in the treatment group tended to be downregulated compared to the LPS control and positive control groups. Conversely, the positive group result suggested an upregulation of Cyclin D1 mRNA expression compared to the LPS control group. However, the statistical analysis showed no significant difference in Cyclin D1 mRNA expression among the treatment groups.

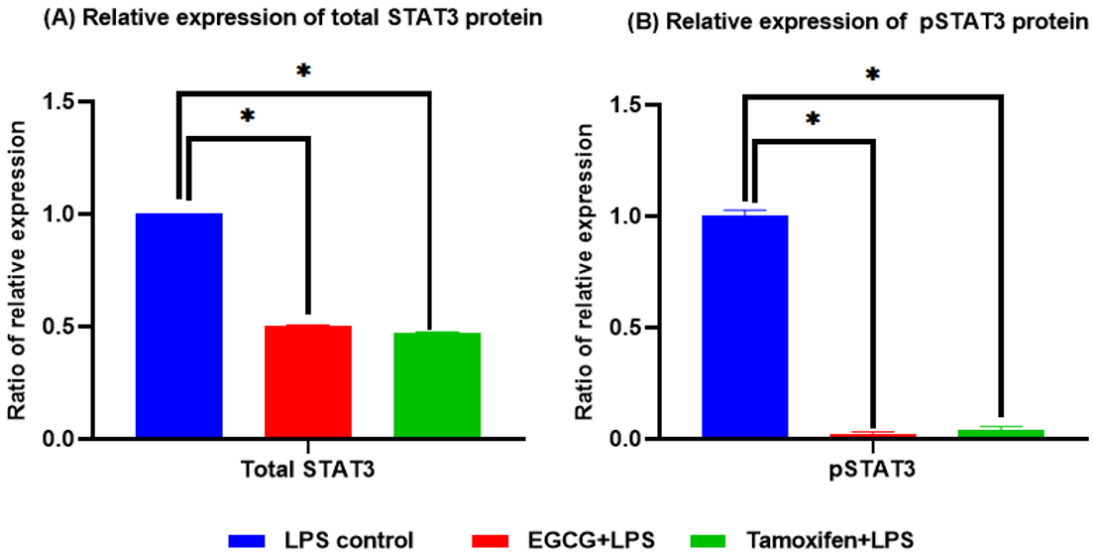


Fig. 2. (A) Effect of the different groups on the relative expression of total STAT3 protein in LPS induced T47D. (B) Effect of the different groups on the relative expression of pSTAT3 protein in

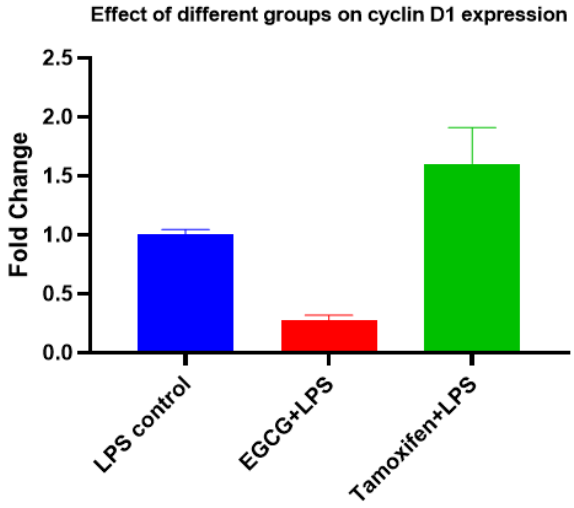


Fig. 3. mRNA expression of cyclin D1 in response to the different treatment in LPS induced T47D breast cancer cells

Discussion. This study aimed to analyze the role of EGCG in suppressing breast cancer cell proliferation in T47D breast cancer cells through inhibition of the JAK/STAT3 Pathway. T47D is one of the five ERα-positive breast cancer cell lines that are highly responsive to IL-6 treatment, with an IL-6 pathway activation signature (PAS) of ≥ 1 [13]. Thus, the T47D breast cancer cell line is used in this study.

The present study's findings showed that EGCG produced a strong inhibitory effect on the proliferation of LPS induced T47D and non-LPS induced T47D cells in a time- and dose-dependent manner. The effects of EGCG on LPS induced T74D cells and non LPS induced T47D cells showed that EGCG affected both groups to almost the same extent at three time points (24 h, 48 h, 72 h), which means that EGCG showed its effect over time. The results of the time- and dose-dependent inhibitory effects of EGCG are in line with previous findings [14, 15, 16]. The inhibitory effect of EGCG on T47D cell proliferation is also in line with several previous findings showing that EGCG suppresses growth in several cell lines. The ability of EGCG to reduce cell proliferation was found to be

independent of ER in ER-positive MCF-7 and triple-negative MDA-MB-231 cell lines [17]. Other studies have shown that EGCG reduces the proliferation of MDA-MB-231 cells [18] and SK-BR-3 cells, which are human breast cancer cell lines that overexpress the Her2 gene product (Neu/ErbB-2) [19].

In the present study, the highest reduction in cell proliferation at 3 time points (24 h, 48 h, 72 h) was found at 10 μM EGCG concentration in both LPS induced T47D cells and non LPS induced T47D cell groups. The highest inhibition rates of EGCG in LPS induced T47D cells and non LPS induced T47D cells were 96.97% and 95.81% at 72 h, respectively. While the highest cell proliferation results were achieved with 100 μM EGCG, 5 μM showed acceptable reduction in LPS induced T47D cells and non-induced T47D cells with inhibition rates of 41.95% and 45.44% after 72 h in LPS induced T47D cells and non-induced T47D cells, respectively, which is in line with the previous studies results [20, 21].

In terms of molecular aspects, LPS caused an increase in the STAT3 protein expression and phosphorylation in the T47D cells. This result indicates that LPS successfully activated the JAK/STAT3 pathway. EGCG treatment significantly reduced both total STAT3 protein expression and STAT3 phosphorylation, indicating the inhibitory effect of EGCG on the STAT3 pathway in T47D cells. This result is in line with the previous study that showed the inhibitory effect of EGCG on the JAK/STAT3 pathway in the MCF7 breast cancer cell lines and nasopharyngeal carcinoma cell [22, 23]. This STAT3 inhibition implicates to the downregulation of Bcl-2, Survivin and c-Myc expression in the nasopharyngeal carcinoma cell. In addition to JAK, the suppression of STAT3 phosphorylation may occur through inhibition of EGCG on STAT3 at the 705-tyrosine residue [24].

In the transcription stage, the present study found that tamoxifen caused an upregulation of cyclin D1 mRNA expression in the LPS induced T47D cells, which may be explained by the Tamoxifen effect on various signaling pathways involved in cell cycle regulation. Previous studies have suggested that high cyclin D1 expression is associated with Tamoxifen resistance, which explains the negative impact of cyclin D1 in ER-positive breast cancer [25]. Moreover, in ER-positive breast cancer, LEM4 activates the D-CDK4/6-Rb pathway to accelerate the G1–S transition, increasing cyclin D1. Therefore, LEM4 reduces the inhibitory effect of tamoxifen on the G1–S phase transition of breast cancer cells [26].

The downregulation effect of EGCG on Total STAT3, pSTAT3 and cyclin D1 expression could be due to the inhibition of IL-6/JAK/STAT3 pathway since the binding of IL-6 to its receptor on the surface of breast cancer cells induces a conformational change that allows GP130 to be dimerized and phosphorylated by JAK proteins [27]. This process leads to the phosphorylation of STAT3, which facilitates the transcription of several genes, including cyclin D1, that promote cell proliferation [5, 6, 27]. Cyclin D1 downregulation by EGCG was found to be associated with the breast cancer cell growth inhibition [18]. In addition, another study also observed that EGCG downregulated Cyclin D1 levels in lung cancer cells [28].

The findings of this study contribute to the growing body of evidence supporting EGCG as a potential therapeutic agent for breast cancer treatment by inhibiting the JAK/STAT3 pathway. The selective inhibition of cancer cell proliferation without affecting healthy cells highlights the promising therapeutic potential of EGCG [29]. However, further research is necessary to fully understand the underlying molecular mechanisms through which EGCG exerts its inhibitory effects. Additionally, future studies should explore the potential synergistic effects of EGCG with other treatment modalities, such as chemotherapy or targeted therapies, to enhance its anticancer efficacy. This study underscores the importance of investigating natural compounds like EGCG for their potential anticancer properties. With further research and development, EGCG could become a valuable addition to the therapeutic

agents of breast cancer, offering a targeted and potentially less toxic therapeutic option.

Conclusion. This study provides valuable insights into the inhibitory effects of EGCG on T47D breast cancer cell proliferation. The findings demonstrate that EGCG suppresses the proliferation of both LPS induced T47D cells and non-induced T47D cells in a time and dose-dependent manner. Moreover, this study demonstrates the ability of EGCG to inhibit the JAK/STAT3 pathway, evidenced by the inhibition of total STAT3 and pSTAT3 expression in LPS induced T47D cells. In addition, EGCG also tends to suppress the cyclin D1 mRNA expression in T47D breast cancer cells.

Financial support

This research was funded by the Universitas Airlangga under the scheme of Airlangga Research Fund 2024 (Penelitian Tesis Magister Airlangga Tahun 2024 No. 445/UN3.LPPM/PT.01.03/2024).

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Ca-A Cancer Journal for Clinicians. 2024;74(3):229-263. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21834

2. United Nations [Internet]. Sustainable Development Goals; 2015 [cited 2025 May 10]. Available from: https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/

3. Zhang S, Xiao X, Yi Y, et al. Tumor initiation and early tumorigenesis: molecular mechanisms and interventional targets. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024;9(1):149. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-024-01848-7

4. Takeuchi Y, Gotoh N. Inflammatory cytokine-enriched microenvironment plays key roles in the development of breast cancers. Cancer Science. 2023;114(5):1792-1799. DOI: https://doi.org/10.1111/cas.15734

5. Chen Y, Zhang W, Bai X, et al. Targeting the transcriptional activity of STAT3 by a novel fusion protein. BMC Cancer. 2022;22(1):751. DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-022-09837-1

6. Yin Y, Wang Z, Hu Y, et al. Caffeic acid hinders the proliferation and migration through inhibition of IL-6 mediated JAK-STAT-3 signaling axis in human prostate cancer. Oncology Research. 2024;32(12):1881-1890. DOI: https://doi.org/10.32604/or.2024.048007

7. Anand U, Dey A, Chandel AKS, et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. Genes and Diseases. 2022;10(4):1367-1401. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007

8. Grusdat NP, Stäuber A, Tolkmitt M, et al. Routine cancer treatments and their impact on physical function, symptoms of cancer-related fatigue, anxiety, and depression. Supportive Care in Cancer. 2022;30(5):3733-3744. DOI: https://doi.org/10.1007/s00520-021-06787-5

9. Lee HW, Choi JH, Seo D, et al. EGCG-induced selective death of cancer cells through autophagy-dependent regulation of the p62-mediated antioxidant survival pathway. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research. 2024;1871(3):119659. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2024.119659

10. Wang Y, Jin SS, Li DT, et al. Improving the anti-tumor effect of EGCG in colorectal cancer cells by blocking EGCG-induced YAP activation. American Journal of Cancer Research. 2023;13(4):1407-1424.

11. Jia Z, Maishi N, Takekawa H, et al. Targeting Tumor Endothelial Cells by EGCG Using Specific Liposome Delivery System Inhibits Vascular Inflammation and Thrombosis. Cancer Medicine. 2024;13(23):e70462. DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.70462

12. Ravindran Menon D, Li Y, Yamauchi T, et al. EGCG Inhibits Tumor Growth in Melanoma by Targeting JAK-STAT Signaling and Its Downstream PD-L1/PD-L2-PD1 Axis in Tumors and Enhancing Cytotoxic T-Cell Responses. Pharmaceuticals. 2021;14(11):1081. DOI: https://doi.org/10.3390/ph14111081

13. Casneuf T, Axel AE, King P, et al. Interleukin-6 is a potential therapeutic target in interleukin-6 dependent, estrogen receptor-α-positive breast cancer. Breast Cancer: Targets and Therapy. 2016;8:13-27. DOI: https://doi.org/10.2147/BCTT.S92414

14. Zan L, Chen Q, Zhang L, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses growth and tumorigenicity in breast cancer cells by downregulation of miR-25. Bioengineered. 2019;10(1):374-382. DOI: https://doi.org/10.1080/21655979.2019.1657327

15. Marín V, Burgos V, Pérez R, et al. The Potential Role of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in Breast Cancer Treatment. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(13):10737. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms241310737

16. Moradzadeh M, Hosseini A, Erfanian S, et al. Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis in human breast cancer T47D cells through down-regulation of PI3K/AKT and Telomerase. Pharmacological Reports. 2017;69(5):924-928. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.04.008

17. Moreira L, Araújo I, Costa T, et al. Quercetin and epigallocatechin gallate inhibit glucose uptake and metabolism by breast cancer cells by an estrogen receptor-independent mechanism. Experimental Cell Research. 2013;319(12):1784-1795. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.05.001

18. Hong OY, Noh EM, Jang HY, et al. Epigallocatechin gallate inhibits the growth of MDA-MB-231 breast cancer cells via inactivation of the β-catenin signaling pathway. Oncology Letters. 2017;14(1):441-446. DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2017.6108

19. Filippi A, Picot T, Aanei CM, et al. Epigallocatechin-3-O-gallate alleviates the malignant phenotype in A-431 epidermoid and SK-BR-3 breast cancer cell lines. International Journal of Food Sciences and Nutrition. 2018;69(5):584-597. DOI: https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1401980

20. Ranzato E, Magnelli V, Martinotti S, et al. Epigallocatechin-3-gallate elicits Ca2+ spike in MCF-7 breast cancer cells: essential role of Cav3.2 channels. Cell Calcium. 2014;56(4):285-295. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.09.002

21. Thangapazham RL, Singh AK, Sharma A, et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo. Cancer Letters. 2007;245(1-2):232-241. DOI: https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.01.027

22. Luo X, Guo L, Zhang L, et al. Bioinformatics analysis of microarray profiling identifies the mechanism of focal adhesion kinase signalling pathway in proliferation and apoptosis of breast cancer cells modulated by green tea polyphenol epigallocatechin 3-gallate. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2018;70(12):1606-1618. DOI: https://doi.org/10.1111/jphp.13010

23. Lin CH, Chao LK, Hung PH, et al. EGCG inhibits the growth and tumorigenicity of nasopharyngeal tumor-initiating cells through attenuation of STAT3 activation. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2014;7(5):2372-2381.

24. Peng H, Lin X, Wang Y, et al. Epigallocatechin gallate suppresses mitotic clonal expansion and adipogenic differentiation of preadipocytes through impeding JAK2/STAT3-mediated transcriptional cascades. Phytomedicine. 2024;129:155563. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155563

25. Ahlin C, Lundgren C, Embretsén-Varro E, et al. High expression of cyclin D1 is associated to high proliferation rate and increased risk of mortality in women with ER-positive but not in ER-negative breast cancers. Breast Cancer Research and Treatment. 2017;164(3):667-678. DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-017-4294-5

26. Yao J, Deng K, Huang J, et al. Progress in the Understanding of the Mechanism of Tamoxifen Resistance in Breast Cancer. Frontiers in Pharmacology. 2020;11:592912. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2020.592912

27. To SQ, Dmello RS, Richards AK, et al. STAT3 Signaling in Breast Cancer: Multicellular Actions and Therapeutic Potential. Cancers. 2022;14(2):429. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14020429

28. Dong Z, Wu J, He L, et al. EGCG inhibits tobacco smoke-promoted proliferation of lung cancer cells through targeting CCL5. Phytomedicine. 2025;139:156512. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156512

29. Romano A, Martel F. The Role of EGCG in Breast Cancer Prevention and Therapy. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2021;21(7):883-898. DOI: https://doi.org/10.2174/1389557520999201211194445

Received 11 April 2025
Revised 27 June 2025
Accepted 16 July 2025

Information about the authors

Ahmed Al-Qubati, M.Pharm, Post-graduate Student, Faculty of Pharmacy, Airlangga University, Surabaya, Indonesia, E-mail: ahmed.al.qubati-2021@ff.unair.ac.id, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9949-4095.

Chrismawan Ardianto, PhD (Pharmacology), Associate Professor at the Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy, Airlangga University, Surabaya, Indonesia, E-mail: chrismawan-a@ff.unair.ac.id, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3713-7900.
Tri Widiandani, PhD (Medicinal Chemistry), Associate Professor at the Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Airlangga University, Surabaya, Indonesia, E-mail: tri-w@ff.unair.ac.id, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0156-6095.
Ahmad D. Nurhan, M.Pharm, Lecturer at the Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy, Airlangga University, Surabaya, Indonesia, E-mail: ahmaddzulfikri@ff.unair.ac.id, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9584-0667.
I N.B. Sumartha, M.Pharm, Post-graduate Student, Research Assistant at the Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy, Airlangga University, Surabaya, Indonesia, E-mail: sumarthabudi10@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0009-0008-2509-6930.
Junaidi Khotib, Professor in Biopharmaceutics, Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Airlangga University, Surabaya, Indonesia, E-mail: junaidi-k@ff.unair.ac.id, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8468-8441.
Mahardian Rahmadi, PhD (Pharmacology), Associate Professor at the Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy, Airlangga University, Surabaya, Indonesia, E-mail: mahardianr@ff.unair.ac.id, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7256-2446.

CC BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-5 **УДК 615**

Hepatoprotective Role of Semaglutide in Sepsis: Experimental Evidence from Mice

Salsabeel H. Alrufaie[1], Ali M. Janabi[2]

[1] Al-Najaf Al-Ashraf Teaching Hospital,
Al Najaf Al Ashraf Health Directorate, Najaf, 54001, Iraq
[2] University of Kufa,
21 P.O Box, Najaf, 54001, Iraq
Corresponding author: Ali M. Janabi (alim.hashim@uokufa.edu.iq)

Abstract
Background: Sepsis, a disease characterized by physiological, pathological, and metabolic abnormalities resulting from infection, represents a significant public health concern that incurs substantial financial costs globally and is the primary cause of mortality in intensive care units. **The aim of the study:** To evaluate the hepatoprotective effects of Semaglutide against liver injury caused by cecal ligation and puncture-induced sepsis. **Materials and methods:** A total of 24 male albino Swiss mice, aged eight to twelve weeks, weighing 25-35 g, divided into four groups (n=6 in each group): Sham, CLP, CLP+DMSO and CLP+ Semaglutide. In the sham group, mice were anaesthetized and subjected to a laparotomy procedure but without performing CLP; in contrast, those in the sepsis group animals were subjected to cecal ligation and puncture. CLP+DMSO-group received DMSO (vehicles of Semaglutide) by intraperitoneal injection one hr. before CLP. In the CLP+ Semaglutide group, 50 µg/kg was injected intraperitoneally one hr. before CLP. Biochemical parameters (GPT, GPT, IL-6, TNFα, MDA, GSH, Bax, pERK1/2 and caspase-3) and histopathological changes were assessed. **Results:** Endotoxemia caused by CLP caused a substantial increase in serum GPT and GOT, also increased tissue IL-6, TNFα, MDA, Bax and caspase-3 levels while simultaneously decreasing GSH and increasing phosphorylation and activation of ERK1/2. Semaglutide treatment mitigated these effects by lowering inflammatory, oxidative stress and apoptotic markers, enhancing antioxidant defences, and improving histological outcomes. **Conclusion:** Semaglutide demonstrates significant Hepatoprotective effects in CLP-induced endotoxemia, primarily through its antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic properties.
Keywords: Cecal ligation and puncture; Semaglutide; Inflammation; Oxidative stress; Apoptosis; Extracellular regulated kinases 1/2

For citation: Alrufaie SH, Janabi AM. Hepatoprotective Role of Semaglutide in Sepsis: Experimental Evidence from Mice. Research Results in Biomedicine. 2026;12(4):584-598. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-5

Abbreviations
GLP-1 – glucagon-like peptide 1;
CLP – cecal ligation and puncture;
GPT – glutamate pyruvate transaminase;
GOT – glutamate oxaloacetate transaminase;
IL-6 – interleukin 6;

TNFα – tumour necrosis factor-alpha;
GSH – reduced glutathione;
MDA – malondialdehyde;
Bax – Bcl2 associated x protein;
ERK1/2 – extracellular regulating kinases 1/2;
TLR – a tool like receptor;
HIRI – hepatic ischemia reperfusion injury.

Introduction. Sepsis, a disease characterized by physiological, pathological, and metabolic abnormalities resulting from infection, represents a significant public health concern that incurs substantial financial costs globally and is the primary cause of mortality in intensive care units [1]. Significant advancements in critical care medicine have characterized sepsis as organ failure arising from the dysregulation of the immunological response to infection. The prevalence of this illness continues to increase steadily. Morbidity is highly associated with societal ageing and the prevalence of various comorbidities, particularly metabolic disorders [2]. Sepsis can lead to multiple organ dysfunction, affecting the lungs, liver, kidneys, and cardiac system. Liver dysfunction is a significant disease in sepsis. It correlates with a poor prognosis, as the liver plays a vital physiological role in regulating immunological defence against infection, detoxification, hormonal equilibrium, cytokine generation, and coagulation [3].

Progress in molecular biology has clarified most pathogenic events related to sepsis. Improving comprehension of sepsis pathogenesis is essential for diagnosis, monitoring, and treatment progress. The sepsis triad consists of systemic inflammation, coagulation, and compromised fibrinolysis. Microbial infections and inflammatory responses are involved in the pathophysiology of sepsis. Research indicated that tissue infection and traumatic injury activated the humoral system, leading to the release of several cytokines. The result is a systemic inflammatory response, changes in hemostasis, and organ dysfunction [4]. The liver is a significant organ in the human body, participating in physiological processes like immunity, metabolism, and detoxification. The liver is among the organs most vulnerable to sepsis. Sepsis-related liver injury (SRLI) denotes hepatic damage induced directly or indirectly by sepsis, leading to abnormalities in biochemical assays and hepatic insufficiency, or perhaps liver failure [5]. Liver failure and dysfunction correlate with a poor prognosis and elevated mortality rates in septic patients, ranging from 54% to 68%, which exceeds the mortality rates observed in septic patients with respiratory failure, the most prevalent organ failure resulting from sepsis [6].

In contrast to a controlled localized response to infectious pathogens, sepsis disrupts the highly organized equilibrium between inflammatory and anti-inflammatory immune responses. Increases in pro- and anti-inflammatory reactions cause many cytokines, mediators, and pathogen-related molecules to be synthesized and released, which promotes coagulopathy and activates the complement system [7]. Increased release of classic inflammatory cytokines, such as interleukins (IL 1β, IL 6), tumour necrosis factor (TNF α), and monocytic chemotactic protein (MCP-1), precipitates numerous immunopathological events in sepsis, commonly termed a ‘cytokine storm [8, 9]. Cecal ligation and puncture (CLP) serves as a conventional animal model for sepsis [10]. It is frequently utilized to investigate the pathophysiology and treatment targets of sepsis. The persistent dissemination of cecal contents into the abdominal cavity facilitates bacterial entry into the bloodstream, ultimately resulting in systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. The CLP mouse model partially simulates the progression of pathophysiological phenomena akin to those in humans, including early-stage inflammatory changes, and demonstrates cytokine kinetics

comparable to those observed in clinical sepsis [11].

Aim of the study. This study aims to evaluate the hepatoprotective effects of Semaglutide against liver injury caused by cecal ligation and puncture-induced sepsis.

Materials and methods

Animal preparation. A total of 24 male albino Swiss mice, aged eight to twelve weeks, weighing between 25 and 35 g, were acquired from the Animal House Centre, Faculty of Science, University of Kufa. Animals were accommodated in a distinct room under a 12hrs light/12hrs dark regimen, maintained at twenty-four ± two degrees Celsius and a humidity of 60-65 per cent [12]. The University of Kufa's Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) approved all experimental protocols when the necessary applications were submitted (2122, 23/1/2025).

Study design. Twenty-four Swiss albino adult male mice were divided into four groups (n = 6 each): Sham, CLP, CLP+DMSO and CLP + Semaglutide. In the sham group, mice were anaesthetized and subjected to a laparotomy procedure but without performing CLP; this group was considered a negative control. In contrast, those in the sepsis group animals were subjected to cecal ligation and puncture. A 1.5 cm midline abdominal incision exposed the cecum and subsequently ligated immediately below the ileocecal valve with a 5.0 suture, resulting in almost 75% of the cecal length being ligated, which led to high-grade sepsis. A bilateral double puncture of the cecum was executed using a 22-gauge needle, Fig. 1 [13]. Subsequently, the needle was delicately extracted, and the cecum was compressed. A minimal quantity of faces was expelled through the two apertures. The cecum was repositioned anatomically, the incision was sutured using 6.0 silk surgical thread, and 1 ml of prewarmed 37°C normal saline was administered intraperitoneally immediately post-surgery to compensate for heat and fluid loss during the treatment. CLP+DMSO-group received DMSO (vehicles of Semaglutide) by intraperitoneal injection one hr. before CLP. In the CLP + Semaglutide group, 50 µg/kg was injected intraperitoneally one hr. before CLP. Animals received i.p. injections of xylazine and ketamine at doses of 10 mg/kg and 100 mg/kg, respectively, during the procedure [14, 15].

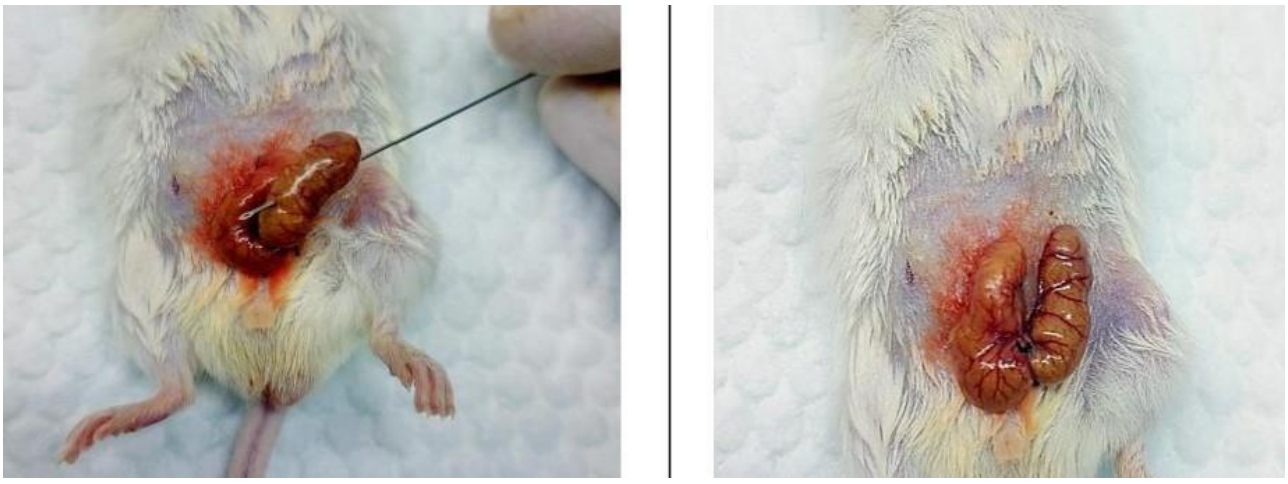


Fig. 1. Cecal ligated below ileocecal valve by 5.0 suture, then punctured by 22-gauge needle

Preparation of Semaglutide. Semaglutide has a solubility of 20 mg/4 ml in DMSO and should be prepared immediately before use. Dosage was delivered intraperitoneally, based on body weight.

Sampling techniques. Blood sample collection. Mice were euthanized 24 hours following CLP or sham surgery. A volume of blood (~1 ml) was obtained from the heart via the intracardiac method, and the samples were left to coagulate for 10 to 20 minutes at

ambient temperature. The serum was subsequently isolated from the entire blood using centrifugation at 3000 RPM for 10 minutes [16, 17]. The sera were kept at -80°C to determine serum GPT and GOT activity.

Biochemical analysis. For biochemical analysis, the harvested liver tissues were carefully dissected and rinsed, then divided into two portions. The right lobe was homogenized and subsequently stored at -80°C. Homogenization was performed using a high-intensity ultrasonic liquid processor in a 1:10 weight-to-volume ratio of phosphate-buffered saline (PBS) supplemented with 1% Triton X-100 and a protease inhibitor cocktail [18]. After centrifuging the homogenate for ten minutes at 5000 rpm and 4 °C, the supernatants were used to evaluate a number of biochemical markers. Using a mouse ELISA kit, MDA: Cat. No. SL0370Mo and Bax: Cat. No. SL0766Mo from Sunlong Biotech Company while others (GSH: Cat. No. EA0123Mo, TNFα: Cat. No. E0117Mo, IL-6: Cat. No. E0049Mo and Caspase-3: Cat. No. E1513Mo) using mice ELISA kit from Bioassay Technology Laboratory, China.

Tissue sampling for immunohistochemistry

1) Tissue sectioned by microtome into 3-micrometer thickness in positively charged slides 2- Deparaffinization

2) Heat retrieving for 20 minutes

3) Blocking agent peroxidase for 5 minutes, followed by wash buffer

4) Primary antibody, phosphoERK1/2 [Elabscience Bionovation Inc., USA, Cat. No. E-AB-

5) 20869] for 30 minutes, followed by wash buffer

6) Secondary antibody mouse/rabbit poly detector plus DAB HRP brown [BIO SB, USA, and Cat. No. BSB 0269] for 30 minutes, followed by wash buffer

7) HRP (horse radish peroxidase) for 30 minutes, followed by wash buffer

8) Chromogen for 10minutes

9) Counterstaining by hematoxylin

10) Clearing and mounting

Subsequently, five samples were randomly chosen from each group, and five fields of view were randomly picked from each chosen sample for photography using a light microscope (100× and 400×). The results are presented as a quick H-score, which is calculated by multiplying the proportion of positive cells (P) by the cell intensity (I).

Tissue sampling for histopathology

1) After 24 hours of tissue fixation in 10% formalin, tissue processing started by use of an automated tissue processor for 20 hours, including the following steps: (A) dehydration in different alcohol concentrations from 50% to 100%. (B) Clearing in xylene. (C) Paraffin impregnation. (D) Paraffin embedding.

2) Tissue sectioning by microtome

3) Deparaffinization.

4) Tissue staining, hematoxylin, and eosin staining include the following steps: (A) Rehydration in different alcohol concentrations from 100% to 70% each for 2 minutes. (B) Distilled water for 1 minute. (C) hematoxylin for 1:30 min. (D) rinse in tap water for 10 min. (E) eosin staining for one month. (F) different alcohol concentrations from 70% to 100% each for 2 min. (H) clearing in xylene, followed by mounting. The pathologist scrutinized the slides for liver damage using light microscopy at magnifications of X100 or X400. Histopathological alterations of the liver were classified according to Batts-Ludwig scoring systems as necro inflammatory activity grade: grade 0: no portal, periportal and lobular activity. Grade 1: minimal patchy or infrequent. Grade 2: mild (some or all portal tract) while lobular activity (mild little hepatocyte damage). Grade 3: moderate (all portal tract), moderate lobular activity. Grade 4: severe (may have bridging fibrosis), steatosis activity grade and fibrosis grade [19].

Analysis of statistics. California's GraphPad Prism 8 was used for the analyses. The data were shown as mean ± SEM. One-way ANOVA was used for the analysis of variance, and the Benforonni test for multiple comparisons was used. Histopathology changes were compared between groups using a one-way Kruskal-Wallis analysis of variance. For every test, the threshold for statistical significance was established at $P<0.05$.

Results. Sepsis was maintained for twenty-four hours. One hr. before CLP, the animals were pre-treated i.p. with DMSO (as a vehicle), Semaglutide (50 µg/kg), or left untreated (Sham and CLP groups).

Effect on hepatic function enzymes

Comparing the CLP group to the sham group, a significant increase in serum GOT and GPT was noted. When compared to the CLP group, the CLP + Semaglutide group significantly reduced serum liver function markers (GOT, GPT), but the CLP+DMSO group did not significantly lower liver enzymes, Fig. 2.

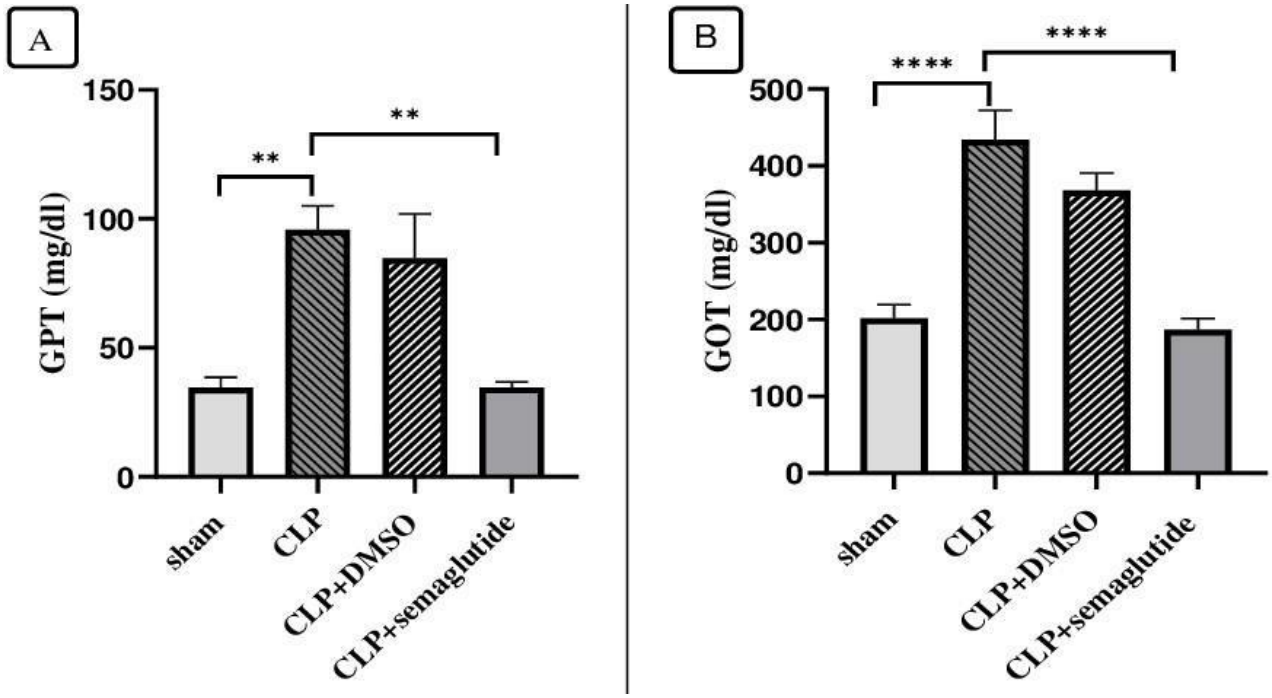


Fig. 2. Liver function markers analysis. **A** GPT level of study groups, **B** GOT level of study groups
Mice were subjected to sepsis by CLP for 24 hrs. Mice were pre-treated with either vehicle (DMSO), Semaglutide (50 µg/kg) 1 hr. before CLP, or left untreated (sham and CLP group). Serum levels GPT and GOT were determined using spectrophotometric method. Data were analyzed using one-way ANOVA and the Bonferroni multiple comparisons test for multiple interpretation. Data are shown as mean ± SEM, ** P<0.01, **** P<0.0001

Impact on inflammatory mediators within the tissue

Comparing the CLP group to the sham group, significant increases in hepatic tissue IL 6 and TNF alpha were noted. Tissue inflammatory indicators were dramatically reduced in the CLP + Semaglutide group (IL-6, TNFα) while CLP+DMSO group none significantly lowered liver tissue homogenate TNFα and IL6, Fig. 3.

Modulation of oxidative stress biomarkers

Mice in the CLP group showed a significant increase in MDA and a significant drop in GSH in their hepatic tissue compared to the Sham group. Hepatic tissue levels of oxidative marker (MDA) and antioxidant marker (GSH) were considerably lower and higher, respectively, in the CLP + Semaglutide group, while the CLP+DMSO group showed non-significant change when compared with the CLP group, Fig. 4.

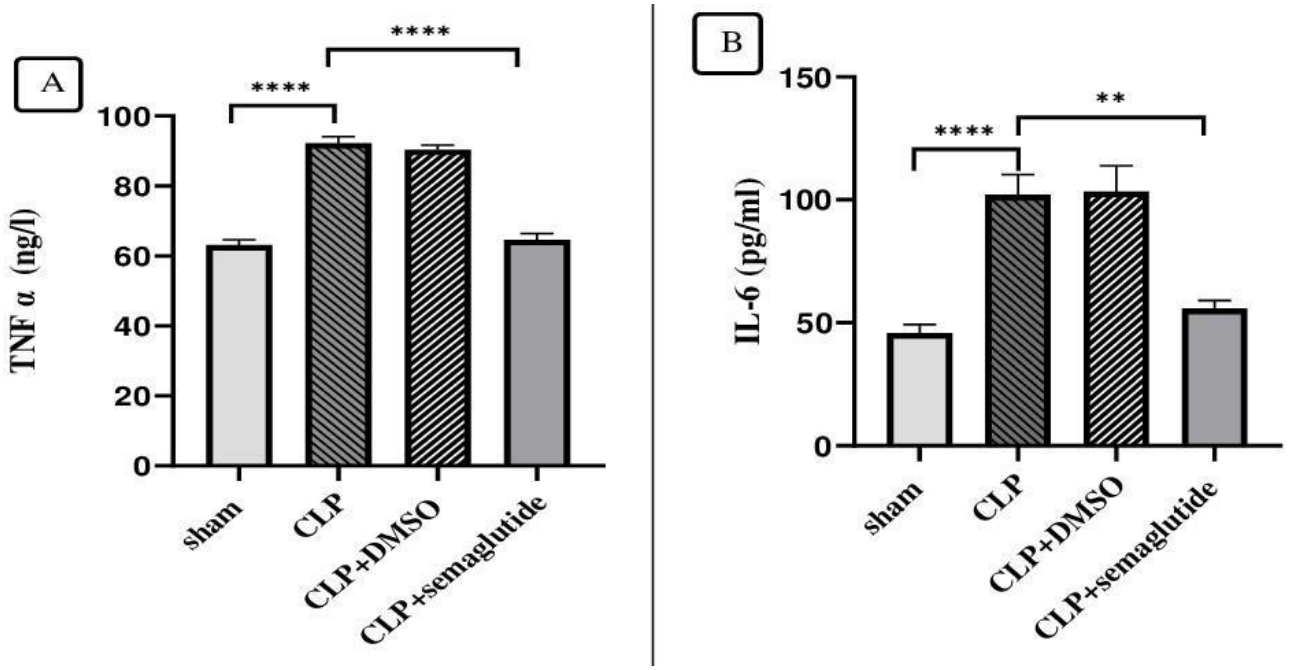


Fig. 3. Hepatic inflammatory markers analysis. **A** TNFα level of study groups, **B** IL-6 level of study groups. Mice were subjected to sepsis by CLP for 24 hrs. Mice were pre-treated with either vehicle (DMSO), Semaglutide (50 µg/kg) 1 hr. before CLP, or left untreated (sham and CLP group). TNFα and IL-6 levels were determined using ELISA kits. Data were analyzed using one-way ANOVA and the Bonferroni multiple comparisons test for multiple interpretation. Data are shown as mean ± SEM, ** P<0.01, **** P<0.0001

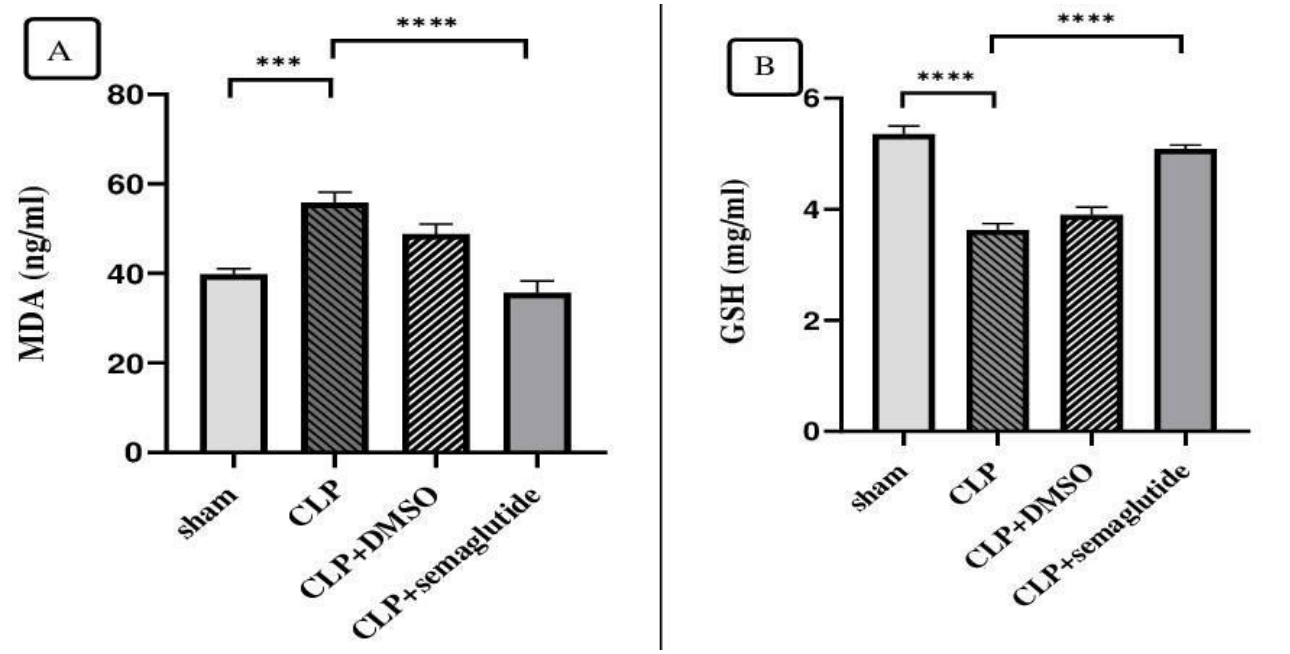


Fig. 4. Hepatic oxidative stress markers analysis. **A.** MDA level of study groups, **B.** GSH level of study groups. Mice were subjected to sepsis by CLP for 24 hrs. Mice were pre-treated with either vehicle (DMSO) or Semaglutide (50 µg/kg) 1 hr. before CLP or left untreated (sham and CLP group). The concentration of oxidative marker (MDA) and antioxidant (GSH) levels was determined using ELISA kits. Data were analyzed using one-way ANOVA and the Bonferroni multiple comparisons test. Data are shown as mean ± SEM, ***P<0.001, ****P<0.0001

Effect on apoptosis markers

Significant elevations in Caspase 3 and Bax in hepatic tissue of the CLP group when compared to the Sham group. With the CLP + Semaglutide group, hepatic tissue levels of apoptotic markers Caspase-3 and Bax levels were significantly decreased in comparison to the CLP group, while the CLP + DMSO group had non-significant change when compared with the CLP group, Fig. 5.

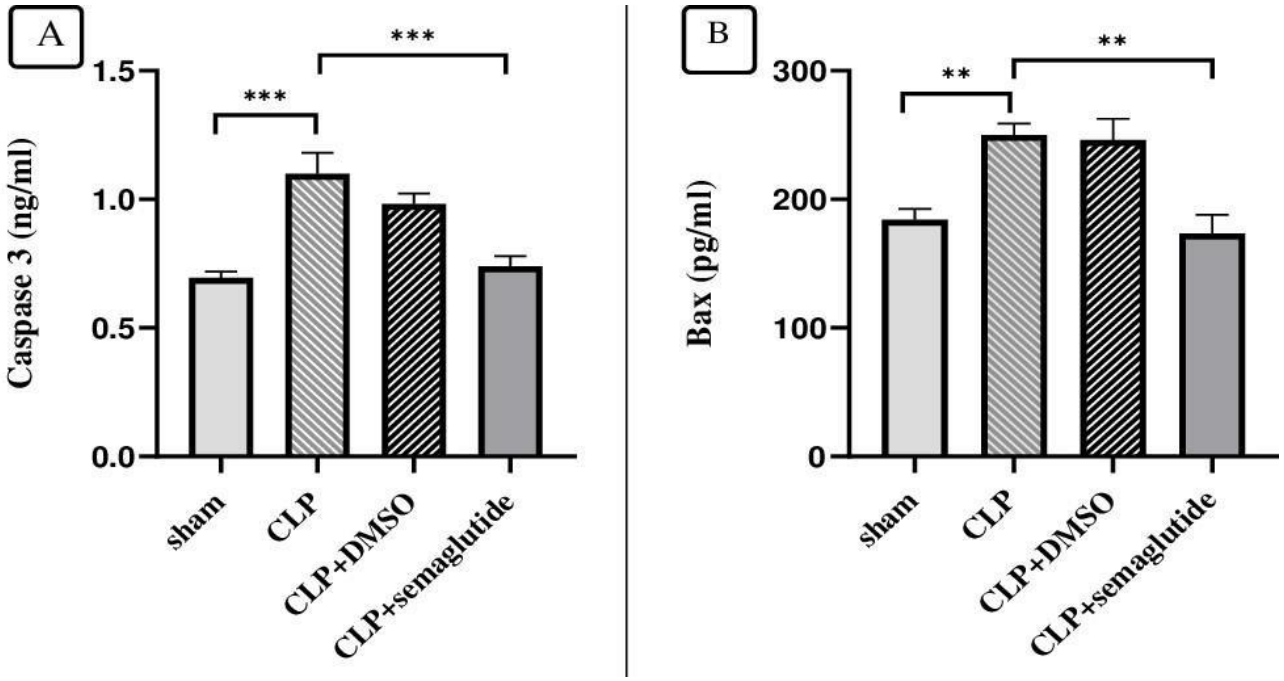


Fig. 5. Hepatic apoptosis markers analysis. **A.** caspase-3 level of study groups, **B.** Bax level of study groups. Mice were subjected to sepsis by CLP for 24 hrs. Mice were pre-treated with either vehicle (DMSO) or Semaglutide (50 µg/kg) 1 hr. before CLP or left untreated (sham and CLP group). The concentration of proapoptotic markers (caspase 3) and (Bax) levels was determined using ELISA kits. Data were analyzed using one-way ANOVA and the Bonferroni multiple comparisons test. Data are shown as mean ± SEM, **P<0.01, ***P<0.001

Effect on hepatic tissue damage

A histologic investigation was conducted to assess the extent of liver damage after 24 hours of CLP.

Mice in the CLP and CLP+DMSO groups exhibited significant damage relative to the sham group. In contrast, histological examination of the liver in CLP + Semaglutide group revealed a minor degree of hepatic injury, Fig. 6, 7 and Table, while fibrosis grade is zero in all study groups.

Semaglutide-attenuated sepsis induces activation of ERK1/2 in hepatic tissue

Immunohistochemical data revealed a significant increase of phospho ERK 1/2 in the hepatic tissue of CLP and CLP+DMSO groups when compared with the sham group. In contrast, Semaglutide treatment significantly reduced sepsis-induced elevation in nuclear expression and activation in ERK1/2, Fig. 8, 9.

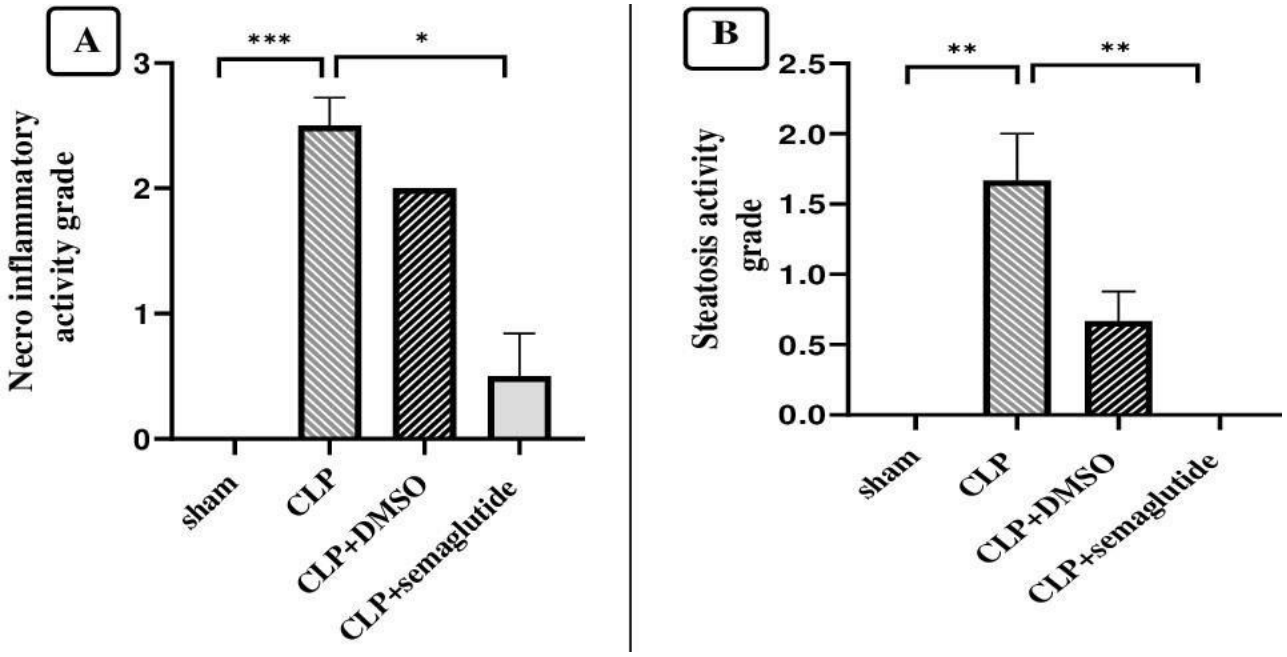


Fig. 6. Hepatic tissue damage analysis. **A.** necro inflammatory activity grade of study groups, **B.** steatosis activity grade of study groups. Mice were subjected to sepsis by CLP for 24 hrs. Mice were pre-treated with either vehicle (DMSO) or Semaglutide (50 µg/kg) 1 hr. before CLP or left untreated (sham and CLP group). Liver damage grade was determined by a histopathologist. Data were analyzed using non parametric analysis with Kruskal-Wallis test for multiple comparisons. Data are shown as mean ± SEM, * P<0.05, **P<0.01, ****P<0.001

Table

Hepatic tissue histopathologic examination after H and E staining

Group	Portal inflammation	Centrilobular inflammation	Hepatocyte ballooning	Apoptosis	Necrosis	Steatosis
Sham	Absent of inflammation	Absent of inflammation	Absent of hepatocyte ballooning	Absent of apoptosis	Absent of necrosis	Absent of steatosis
CLP	Mild in most area	Mild focal	Present of ballooning	Present of apoptosis	Absent of necrosis	average of microvascular steatosis is 25%
CLP+ DMSO	Mild in some area	Mild focal	Present of ballooning	Present of apoptosis	Absent of necrosis	average of microvascular steatosis in is 5%
Treated group	mild in some area	mild focal	Present of ballooning	Present of apoptosis	Absent of necrosis	N0 steatosis appears in the treated group

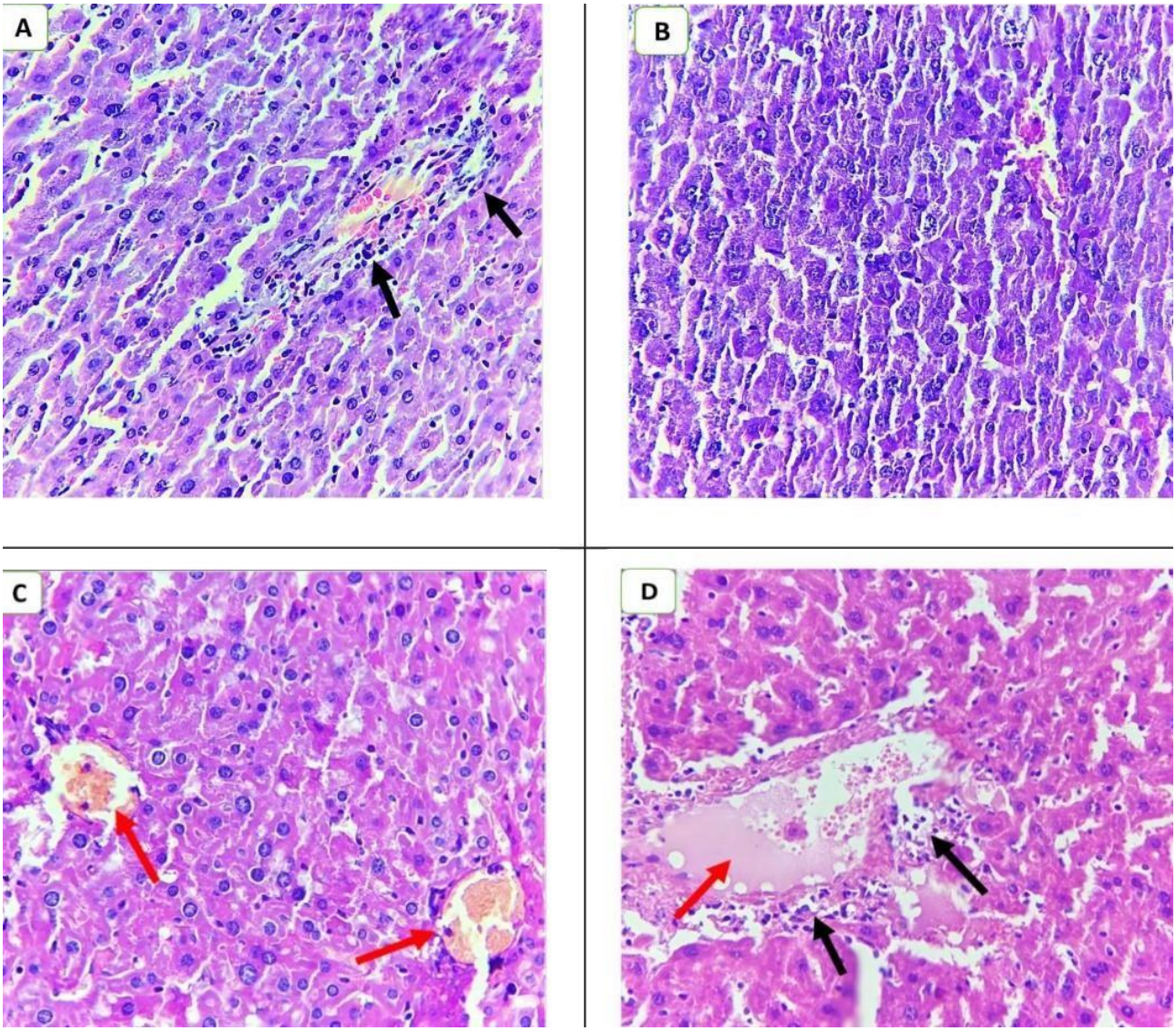


Fig. 7. Effect of Semaglutide on histopathological finding. **(A)** CLP group: animals undergo CLP-induced sepsis, necro inflammatory grade is 3, liver tissue with moderate portal inflammation and Centrilobular inflammation (black arrows). **(B)** Sham group: animals in this group are anaesthetized and then undergo laparotomy without induction of sepsis by CLP; necro inflammatory grade is zero. **(C)** CLP + Semaglutide group: animals were administered Semaglutide (50µg/kg) intraperitoneally 1 hrs before CLP, necro inflammatory grade is zero, vascular congestion (red arrow). **(D)** CLP+DMSO group: Animals were administered DMSO (vehicle for Semaglutide) intraperitoneally one hour before CLP, and the necro inflammatory grade was 2. A & B&C&D X 400, H&E staining

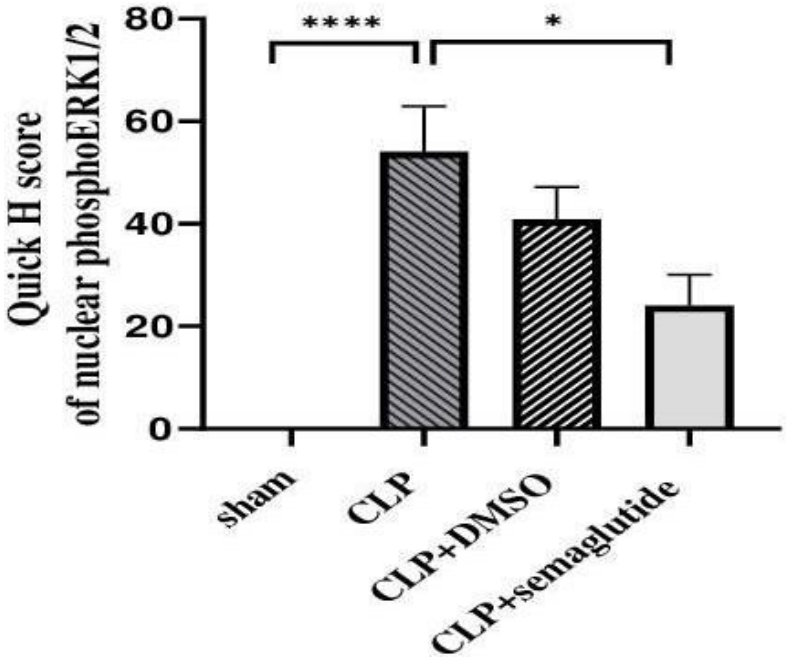


Fig. 8. Hepatic phospho ERK1/2 analysis. Mice were subjected to sepsis by CLP for 24 hrs. Mice were pre-treated with either vehicle (DMSO), Semaglutide (50 µg/kg) 1 hr. before CLP, or left untreated (sham and CLP group). Liver pERK1/2 was determined by IHC. Data were analyzed using one-way ANOVA and the Bonferroni multiple comparisons test. Data are shown as mean ± SEM, *P<0.05, ****P<0.0001

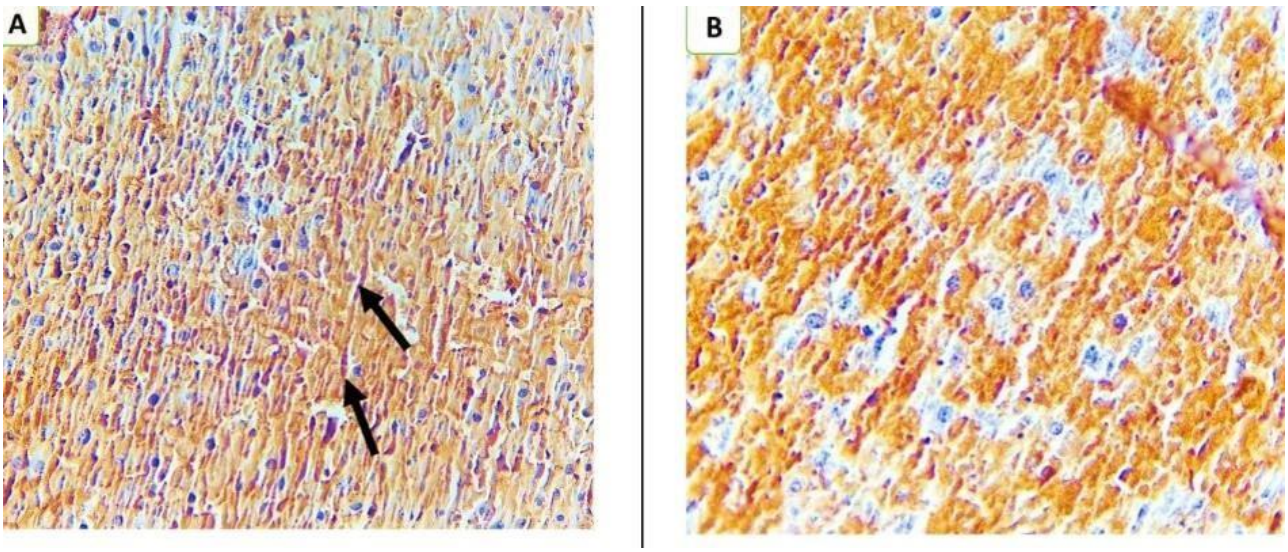


Fig. 9. Effect of Semaglutide on phospho ERK1/2 by immunohistochemistry. **(A)** CLP group: animals undergo CLP-induced sepsis; the mean quick H score of nuclear expression for this group is 54, liver tissue with moderate intensity nuclear expression in 20% of the examined tissue (black arrows). **(B)** Sham group: animals in this group are anaesthetized and then undergo laparotomy without induction of sepsis by CLP; the mean of quick H score of nuclear expression is zero.

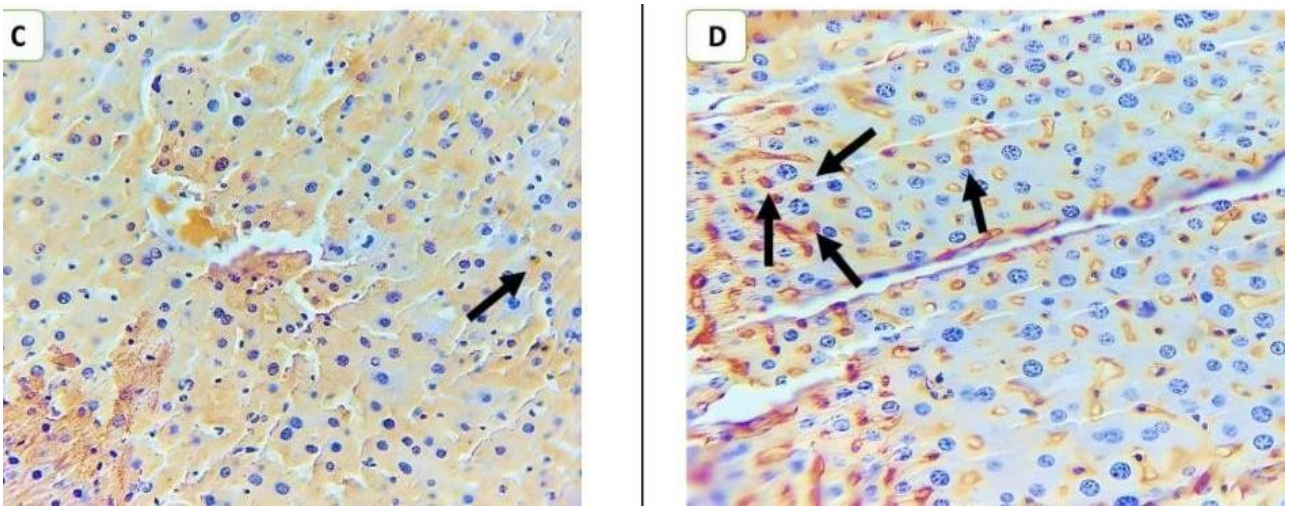


Fig. 9. Effect of Semaglutide on phospho ERK1/2 by immunohistochemistry. **(C)** CLP + Semaglutide group: animals administered Semaglutide (50µg/kg) intraperitoneally one hr. before CLP, mean quick H score of nuclear expression for this group is 24, weak nuclear expression (black arrow). **(D)** CLP+DMSO group: animals were administered DMSO (vehicle for Semaglutide) intraperitoneally one hr. before CLP, mean of quick H score of nuclear expression is 40.8, liver tissue with moderate intensity nuclear staining (black arrows) in examined tissue, A & B&C&D X 400, IHC.

Discussion. Sepsis is a primary cause of severe organ failure due to an uncontrolled host response to infection and is regarded as a significant contributor to mortality in critically sick patients despite the application of modern antibiotics and resuscitation therapy [20]. In this study, blood levels of GPT and GOT, which are primary indications of liver injury, were elevated in the CLP and vehicle-treated groups compared to the sham group. These findings align with those of Ibrahim et al., who similarly observed elevated levels of both enzymes in rats subjected to CLP compared to the sham group [13]; in the Semaglutide group, levels of GPT and GOT were reduced significantly when compared with the CLP group. Other studies suggest Semaglutide had a lowering effect on these enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease [21]. TNFα is a cytokine predominantly synthesized by activated macrophages in reaction to damage. It is currently believed that numerous effects of bacterial sepsis result from the release of this polypeptide. Specifically, TNFα has been demonstrated to play a role in septic shock [22]. The present investigation revealed a significant increase in TNF α and IL-6 levels in the liver homogenates of the CLP and vehicle-treated groups compared with the sham group. These results are supported by those of Damas et al., who studied forty critically ill patients with documented infections during their stay in a surgical intensive care unit. The maximum levels of TNFα and IL-6 observed in patients with peritonitis and patients with septic shock showed a brief TNFα peak during the acute episode; in contrast with patients without septic shock, the levels of TNFα and IL-6 were normal or slightly elevated, IL-6 serum levels were almost always above normal value during bacterial infection. The serum level of IL-6 seemed to be correlated with the severity of the illness. There was a large difference between IL-6 peak levels observed in survivors and in non-survivors, as well as between patients with and without septic shock. Because the highest IL-6 values were observed during septic shock, a good correlation could be observed between IL6 and TNFα while treatment with Semaglutide resulted in a significant decrease in TNFα and IL-6 levels compared to the CLP group; this finding reveals that Semaglutide has a protective effect against sepsis conform with study indicated that the concentration of IL-6 increase with increase the severity of

sepsis in human [23] and aligned with prior reports that examined the effect of Semaglutide on brain injury after sepsis and reveal that Semaglutide can mitigate brain impairment during CLP-induced polymicrobial sepsis in male mice by modifying TLR4\STAT3 downstream signalling pathways, hence lowering the inflammatory cytokines TNF-α and IL-6 [24].

Another study found that Tirzepatide (GLP-1, GIP dual agonist) had a significant decrease in IL-6 levels after ischemia-reperfusion injury to renal rats [15]. GSH effectively indicates the tissue's antioxidant capacity, whereas MDA levels immediately signify oxidative damage to the tissue. Another study demonstrated higher hepatic TNF-α in untreated septic rats, which was positively linked with heightened hepatic oxidative stress and diminished antioxidant capacity [25].

A previous study found that High serum MDA levels maintained throughout the initial week of follow-up were correlated with severity and mortality in septic patients, in line with this study that hepatic MDA level is significantly increased in CLP and vehicle-treated groups of sepsis [26]. During the acute phase of sepsis, there is an increase in the synthesis of glutathione in the liver and other tissues, highlighting its essential role in this illness. Hepatic glutathione levels significantly decline within six hours of sepsis onset, indicating increased vulnerability to oxidative stress in septic patients [27], and another study found GSH levels reduced in animals with renal ischemic reperfusion injury [28, 29].

Another study confirms that glutathione has emerged as a significant determinant of cytokine production in sepsis. Studies indicate that glutathione exhibits potent anti-inflammatory effects by reducing proinflammatory cytokines such as TNF-α and IL-1β [30]. This study demonstrates that the treated group significantly reduced hepatic MDA levels. The untreated sepsis group showed a significant reduction in the hepatic antioxidant defence marker (GSH) compared to the sham group. Treatment with Semaglutide after CLP surgery significantly attenuated the sepsis-induced reduction in hepatic GSH level, in line with another study that reveals that Semaglutide protects cardiac microvascular endothelial cells against hypoxia /reoxygenation injury via decreased oxidative stress and increased antioxidant marker such as GSH [31]. Sepsis triggers hepatocellular apoptosis, resulting in organ damage and dysfunction [32]. Consequently, inhibition of apoptosis might mitigate sepsis-induced hepatocellular injury [33]. At the same time, the prevailing view suggested that patient mortality from sepsis resulted from an excessive inflammatory response; it is now evident that numerous fatalities arise from the host's inability to initiate an efficient immunological response. As sepsis advances, patients enter a condition of immunoparalysis characterized by the host's inability to eliminate the invading pathogen and an increased susceptibility to subsequent infections. A primary factor contributing to the immunoparalysis in sepsis is the depletion of essential immunological effector cells, such as dendritic cells and lymphocytes. These cells die due to apoptosis triggered by sepsis. The inhibition of sepsis-induced apoptosis through several techniques, including reducing proapoptotic marker expression, enhances survival rates. This discovery indicates that apoptosis is crucial in the disorder's aetiology [34].

In this study, the level of proapoptotic markers such as caspase three and Bax significantly decreased in the semaglutide group compared with the sepsis and vehicle-treated group, so the Hepatoprotective effect of Semaglutide also contributed to the antiapoptotic effect that lines with Jieng et al. study that Semaglutide pretreatment significantly reduced cleaved caspase three expression and elevated Bcl-2 levels in rats with lipopolysaccharide-induced acute lung damage [35].

Another study showed that Semaglutide inhibited apoptosis by inhibiting the expression of Bax, suggesting a protective role against Alzheimer's disease in clinical studies [36]. Histological analysis demonstrated that the liver tissues of mice treated with CLP exhibited significant morphological damage compared to the sham group. The features

include steatosis, hepatocellular ballooning, apoptosis, portal inflammation, Centrilobular inflammation, and vascular congestion.

This study investigated the fact that pretreatment with Semaglutide enhanced the morphological characteristics of liver tissues, indicating its potential significance as a protective agent against liver injury. The ERK1/2 pathway is a crucial signal transduction mechanism that governs numerous biological responses. Sepsis results in the overexpression and phosphorylation of ERK1/2 [37]. Our findings indicated that sepsis induces increased phosphorylation of ERK1/2. To our knowledge, no published data have addressed the link between phosphorylated ERK1/2 and the efficacy of Semaglutide in enhancing liver function post-sepsis in a CLP model in mice. The current study revealed that pretreatment with Semaglutide led to a considerable enhancement in liver function metrics. This result aligned with others; in hepatic ischemia-reperfusion injury, necrosis results in hepatic damage, which triggers autophagy by activating ERK1/2. Necrostatin-1 mitigates this harm by diminishing the expression of ERK1/2 [38]. At the same time, another study suggests that Pretreatment with Salidroside serves as a therapeutic intervention that safeguards hepatocytes from HIRI in murine models by blocking the ERK1/2 signalling pathway, consequently reducing inflammation, apoptosis, and autophagy in the liver [39].

Conclusion. This study has identified that Semaglutide reduced the inflammatory cytokines, TNF-α, IL-6, and oxidative stress indicator, MDA, while increasing the antioxidant marker, GSH. Furthermore, they markedly decreased the apoptotic markers, caspase-3, and Bax. They mitigated the liver injury following CLP through a decrease in the activation of ERK1/2, suggesting that Semaglutide has the potential to attenuate liver injury via its anti-inflammatory, antioxidant and antiapoptotic influences.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. New England Journal of Medicine. 2013;369(21):2063. DOI: https://doi.org/10.1056/nejmc1312359

2. Cavaillon JM, Singer M, Skirecki T. Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads. EMBO Molecular Medicine. 2020;12(4):e10128. DOI: https://doi.org/10.15252/emmm.201810128

3. Nesseler N, Launey Y, Aninat C, et al. Clinical review: the liver in sepsis. Critical Care. 2012;16(5):235. DOI: https://doi.org/10.1186/cc11381

4. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature. 2002;420(6917):885-891. DOI: https://doi.org/10.1038/nature01326

5. Guo H, Ni M, Xu J, et al. Transcriptional enhancement of GBP-5 by BATF aggravates sepsis-associated liver injury via NLRP3 inflammasome activation. FASEB Journal. 2021;35(6):e21672. DOI: https://doi.org/10.1096/fj.202100234R

6. Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. Critical Care Medicine. 2007;35(11):2538-2546. DOI: https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000284492.30800.00

7. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Seminars in Immunopathology. 2017;39(5):517-528. DOI: https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8

8. Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, et al. Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis. Annals of Gastroenterological Surgery. 2018;2(5):351-358. DOI: https://doi.org/10.1002/ags3.12194

9. Wentowski C, Mewada N, Nielsen ND. Sepsis in 2018: a review. Anaesthesia and Intensive Care Medicine. 2019;20(1):6-13. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2018.11.009

10. Rittirsch D, Huber-Lang MS, Flierl MA, et al. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. Nature Protocols. 2009;4(1):31-36. DOI: https://doi.org/10.1038/nprot.2008.214

11. Deng D, Li X, Liu C, et al. Systematic investigation on the turning point of over-inflammation to immunosuppression in CLP mice model and their characteristics. International Immunopharmacology. 2017;42:49-58. DOI: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.11.011

12. Ghazi A, Abood SH, Alaqouli H, et al. Ibudilast and octreotide can ameliorate acute pancreatitis via downregulation of the inflammatory cytokines and Nuclear Factor-Kappa B expression. Annals of Tropical Medicine and Public Health. 2019;22(Suppl 4):1-7. DOI: https://doi.org/10.36295/ASRO.2019.22041

13. Ibrahim YF, Fadl PR, Ibrahim SAE, et al. Protective effect of febuxostat in sepsis-induced liver and kidney injuries after cecal ligation and puncture with the impact of xanthine oxidase, interleukin 1β, and c-Jun N-terminal kinases. Human and Experimental Toxicology. 2020;39(7):906-919. DOI: https://doi.org/10.1177/0960327120905957

14. Alaasam ER, Janabi AM, Al-Buthabhak KM, et al. Nephroprotective role of resveratrol in renal ischemia-reperfusion injury: a preclinical study in Sprague-Dawley rats. BMC Pharmacology and Toxicology. 2024;25(1):82. DOI: https://doi.org/10.1186/s40360-024-00809-8

15. Alkhafaji GA, Janabi AM. GIP/GLP-1 dual agonist tripeptide ameliorates renal ischemia/reperfusion damage in rats. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2025;17(2):165-173. DOI: https://doi.org/10.22159/ijap.2025v17i2.53156

16. Jallawee HQ, Janabi AM. Trandolapril improves renal ischemia-reperfusion injury in adult male rats via activation of the autophagy pathway and inhibition of inflammation, oxidative stress, and apoptosis. Journal of Bioscience and Applied Research. 2024;10(6):114-127. DOI: https://doi.org/10.21608/jbaar.2024.315239.1077

17. Alkhafaji GA, Janabi AM. Protective effects of bexagliflozin on renal function in a rat model of ischemia-reperfusion injury: an experimental animal study. Journal of Nephropharmacology. 2025;14(2):e12760. DOI: https://doi.org/10.34172/npj.2025.12760

18. Al-Tameemi T, Qassam H, Rayish NH. Semaglutide in renal ischemia-reperfusion injury in mice. Journal of Medicine and Life. 2023;16(2):317-324. DOI: https://doi.org/10.25122/jml-2022-0291

19. Chowdhury AB, Mehta KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. Clinical and Experimental Medicine. 2023;23(2):273-285. DOI: https://doi.org/10.1007/s10238-022-00799-z

20. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. New England Journal of Medicine. 2003;348(2):138-150. DOI: https://doi.org/10.1056/nejmra021333

21. Bandyopadhyay S, Das S, Samajdar SS, et al. Role of Semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. Diabetology and Metabolic Syndrome. 2023;17(10):102849. DOI: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102849

22. Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumour necrosis factor. New England Journal of Medicine. 1987;316(7):379-385. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM198702123160705

23. Damas P, Ledoux D, Vrindts MNY, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. Annals of Surgery. 1992;215(4):356-362. DOI: https://doi.org/10.1097/00000658-199204000-00009

24. Shnaien AA, Mohammad AR, Hassan ES. Neuroprotective effect of semaglutide in endotoxemia mouse model. Iranian Journal of War and Public Health. 2023;15(2):1001-1007. DOI: https://doi.org/10.58209/ijwph.15.2.199

25. Al-Kadi A, Al-Shaimaa FA, Nashwa FG, et al. Silymarin protects against sepsis-induced acute liver and kidney injury via anti-inflammatory and antioxidant mechanisms in the rat. Journal of Advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences. 2020;3(4):190-197. DOI: https://doi.org/10.21608/jabps.2020.37074.1091

26. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, et al. Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients. Critical Care. 2013;17:R290. DOI: https://doi.org/10.1186/cc13155

27. Tandon R, Tandon A. Unraveling the multifaceted role of glutathione in sepsis: a comprehensive review. Cureus. 2024;16(3):e56896. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.56896

28. Alsaaty EH, Janabi AM. Moexipril improves renal ischemia/reperfusion injury in adult male rats. Journal of Contemporary Medical Sciences. 2024;10(1):25-30. DOI: https://doi.org/10.22317/jcms.v10i1.1477

29. Alaasam ER, Janabi AM. Erythropoietin protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats via inhibition of

oxidative stress, inflammation and apoptosis. Journal of Contemporary Medical Sciences. 2023;9(4):233-238. DOI: https://doi.org/10.22317/jcms.v9i4.1405

30. Junita D, Prasetyo AA, Muniroh M, et al. The effect of glutathione as adjuvant therapy on levels of TNF-α and IL-10 in Wistar rat peritonitis model. Annals of Medicine and Surgery. 2021;66:102406. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102406

31. Ying Z, Chen Y. Semaglutide protects cardiac microvascular endothelial cells against hypoxia/reoxygenation injury through the suppression of the SR-Ca2+-XO-ROS axis via activation of the GLP-1R/PI3K/Akt/Survivin pathways. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(16 Suppl):C43. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.158

32. Gao X, Yan X, Yin Y, et al. Therapeutic targeting of apoptosis inhibitor of macrophage/CD5L in sepsis. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2019;60(3):323-334. DOI: https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0272OC

33. Yoon JH, Gores GJ. Death receptor-mediated apoptosis and the liver. Journal of Hepatology. 2002;37(3):400-410. DOI: https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00209-x

34. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. Nature Reviews Immunology. 2006;6(11):813-822. DOI: https://doi.org/10.1038/nri1943

35. Jiang Z, Tan J, Yuan Y, et al. Semaglutide ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting HDAC5-mediated activation of the NF-κB signalling pathway. Human and Experimental Toxicology. 2022;41:9603271221125931. DOI: https://doi.org/10.1177/09603271221125931

36. Chang YF, Zhang D, Hu WM, et al. Semaglutide-mediated protection against Aβ correlated with enhancement of autophagy and inhibition of apoptosis. Journal of Clinical Neuroscience. 2020;81:234-239. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.09.054

37. Liu R, Jiang H, Tian Y, et al. Astragaloside IV protects against polymicrobial sepsis by inhibiting lymphocyte inflammatory response and apoptosis. Journal of Surgical Research. 2016;200(1):315-323. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.08.024

38. Hong JM, Kim SJ, Lee MS. Role of necroptosis in autophagy signalling during hepatic ischemia and reperfusion. Toxicology and Applied Pharmacology. 2016;308:1-10. DOI: https://doi.org/10.1016/J.TAAP.2016.08.010

39. Feng J, Zhang Q, Mo W, et al. Salidroside pretreatment attenuates apoptosis and autophagy during hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting mice's mitogen-activated protein kinase pathway. Drug Design, Development and Therapy. 2017;11:1989-2006. DOI: https://doi.org/10.2147/dddt.s136792

Received 27 May 2025
Revised 2 July 2025
Accepted 16 July 2025

Information about the authors

Salsabeel H. Alrufaie, BSc (Pharmacy), Pharmacist at the Department of Autoimmune Disease, Al-Najaf Al-Ashraf Teaching Hospital, Najaf, Iraq, E-mail: salsabeelhaidermajeed1@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0009-0003-9164-6594.

Ali M. Janabi, PhD (Molecular Pharmacology), Professor, Head of the Department Pharmacology and Toxicology, University of Kufa, Najaf, Iraq, E-mail: alim.hashim@uokufa.edu.iq, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8569-7964.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-6 **УДК 615.225.2.03:577.21**

Фармакокинетический профиль ривароксабана при коморбидном сахарном диабете 2 типа: результаты оценки генетических и метаболических факторов

И.В. Сычев[1], Е.В. Колпачкова[2], А.И. Скрипка[3], А.А. Соколова[3], Д.А. Напалков[3], Ш.П. Абдуллаев[1], К.Б. Мирзаев[1,4], П.О. Бочков[5], В.В. Фомин[3,4], Д.А. Сычев[1,4]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
Абрикосовский пер., д. 2, г. Москва, 119435, Российская Федерация
[2] Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ»,
Грузинский пер., д. 3А, г. Москва, 123056, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова»,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Российская Федерация
[4] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования»,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Российская Федерация
[5] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Московский научно-практический центр лабораторных исследований
Департамента здравоохранения города Москвы»,
Ореховый бульвар, д. 49, корп. 1, г. Москва, 115580, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.В. Колпачкова (kat86502844@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Сочетание фибрилляции предсердий (ФП) и сахарного диабета 2 типа (СД2) у пациентов требует персонализированного подхода к назначению прямых пероральных антикоагулянтов. Роль фармакогенетических предикторов, а также самого фактора СД2 в межиндивидуальной вариабельности концентрации ривароксабана в этой сложной когорте остается малоизученной. **Цель исследования:** Оценить влияние коморбидного СД2 и носительства полиморфных маркеров генов *ABCB1* (rs1045642, c.3435T>C; rs2032582, c.2677T>G), *CYP3A4* (rs35599367, c.522-191C>T), *CYP3A5* (rs776746, c.219-237A>G) и *CYP2J2* (c.522-191C>T, rs890293) на равновесную остаточную концентрацию ($C_{min,ss}$) ривароксабана. **Материалы и методы:** В проспективное нерандомизированное исследование включено 102 пациента с ФП, принимавших ривароксабан (15 или 20 мг/сут): 47 пациентов с СД2 и 55 пациентов без нарушений углеводного обмена. Количественное определение $C_{min,ss}$ в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-

спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для оценки ассоциаций рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). **Результаты:** Наличие СД2 оказалось значимым фактором вариабельности $C_{min,ss}$. У пациентов с диабетом концентрация препарата достоверно чаще оказывалась ниже предела количественного определения (44,7% против 25,5%; p=0,041) либо превышала верхнюю границу целевых значений (17,0% против 1,8%; p=0,011). В группе без СД2 целевой терапевтический диапазон достигался значительно чаще (72,7% против 38,3%; p<0,001). При этом падение концентрации ниже порога у пациентов с СД2 не сопровождалось тромбоэмболическими осложнениями. Носительство изученных аллельных вариантов не продемонстрировало строгих статистически значимых ассоциаций (p>0,05) с уровнем $C_{min,ss}$ и частотой кровотечений. Однако зафиксирована клинико-фармакологическая тенденция к снижению $C_{min,ss}$ у гомозиготных носителей аллеля T (генотип TT) гена *ABCB1* rs1045642 (ОШ 2,43; 95% ДИ 0,95–6,22; p=0,091). **Заключение:** Сахарный диабет 2 типа выступает существенным фактором риска выхода остаточной равновесной концентрации ривароксабана за пределы терапевтического окна, преимущественно в сторону ее снижения. Изученные полиморфизмы изоферментов цитохрома P450 и P-гликопротеина не оказывают самостоятельного детерминирующего влияния на фармакокинетику препарата в исследованной выборке. Для валидации безопасности выявленных фармакокинетических колебаний у коморбидных пациентов требуются исследования на более крупных когортах.

Ключевые слова: ривароксабан; фармакогенетика; терапевтический лекарственный мониторинг; фибрилляция предсердий; сахарный диабет 2 типа; *ABCB1*; *CYP3A4*; *CYP3A5*; *CYP2J2*

Для цитирования: Сычев ИВ, Колпачкова ЕВ, Скрипка АИ, и др. Фармакокинетический профиль ривароксабана при коморбидном сахарном диабете 2 типа: результаты оценки генетических и метаболических факторов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(4):599-614. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-6

Pharmacokinetic profile of rivaroxaban in comorbid type 2 diabetes mellitus: results of assessment of genetic and metabolic factors

Ivan V. Sychev[1], Ekaterina V. Kolpachkova[2], Alena I. Skripka[3], Anastasiya A. Sokolova[3], Dmitry A. Napalkov[4], Sherzod P. Abdullaev[1], Karin B. Mirzaev[1,4], Pavel O. Bochkov[5], Viktor V. Fomin[3,4], Dmitry A. Sychev[1,4]

[1] Petrovsky National Research Centre of Surgery,
2 Abrikosovsky Ln., Moscow, 119435, Russia
[2] MEDSI Group of Companies,
3A, Gruzinsky Ln., Moscow, 123056, Russia
[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8-2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
[4] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1-1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

[5] Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Studies,
49-1 Orekhovy Blvd., Moscow, 115580, Russia
Corresponding author: Ekaterina V. Kolpachkova (kat86502844@yandex.ru)

Abstract

Background: The combination of atrial fibrillation (AF) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in patients requires a personalized approach to prescribing oral anticoagulants. The role of pharmacogenetic predictors and the T2DM factor itself in the variability of rivaroxaban responses between individuals in this regional cohort remains poorly understood. **The aim of the study:** To evaluate the impact of comorbid T2DM and polymorphic markers of the *ABCB1* (rs1045642, c.3435T>C; rs2032582, c.2677T>G), *CYP3A4* (rs35599367, c.522-191C>T), *CYP3A5* (rs776746, c.219-237A>G) and *CYP2J2* (c.522-191C>T, rs890293)) genes on the steady-state residual characteristic ($C_{min,ss}$) of rivaroxaban. **Materials and methods:** A prospective, non-randomized study included 102 patients with AF receiving rivaroxaban (15 or 20 mg/day): 47 patients with type 2 diabetes and 55 patients without diabetes. Plasma Cmin,ss was determined using high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection (HPLC-MS/MS). Genotyping was performed using polymerase chain reaction (PCR) at time point. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated to assess associations. **Results:** The presence of type 2 diabetes was a significant predictor of $C_{min,ss}$ variability. In patients with diabetes, stabilization was consistently more often below the digital detection limit (44.7% vs. 25.5%; p=0.041) or exceeded the target limit (17.0% vs. 1.8%; p=0.011). In the group without T2DM mutation therapy, the range was significantly more common (72.7% vs. 38.3%; p<0.001). Moreover, a drop in the condition below the threshold in patients with T2DM was not accompanied by thromboembolic indicators. Carriage of the studied allelic variants did not demonstrate strict statistically significant associations (p>0.05) with the level of $C_{min,ss}$ and constant. However, a clinical and pharmacological trend toward decreased $C_{min,ss}$ was observed in homozygous carriers of the T allele (TT genotype) of the *ABCB1* rs1045642 gene (OR 2.43; 95% CI 0.95–6.22; p=0.091). **Conclusion:** Type 2 diabetes mellitus is a significant risk for the development of residual steady-state effects of rivaroxaban beyond the therapeutic window, exclusively in the downside. The studied cytochrome P450 and P-glycoprotein isoenzyme polymorphisms do not allow independent determination of the drug's pharmacological kinetics in the study sample. Studies in larger cohorts are required to verify the safety of the identified pharmacokinetic fluctuations in comorbid patients.

Keywords: rivaroxaban; pharmacogenetics; therapeutic drug monitoring; atrial fibrillation; type 2 diabetes mellitus; *ABCB1*; *CYP3A4*; *CYP3A5*; *CYP2J2*

For citation: Sychev IV, Kolpachkova EV, Skripka AI, et al. Pharmacokinetic profile of rivaroxaban in comorbid type 2 diabetes mellitus: results of assessment of genetic and metabolic factors. Research Results in Biomedicine. 2026;12(4):599-614. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-6

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) и сахарный диабет 2 типа (СД2) прочно закрепились в статусе неинфекционных эпидемий XXI века, демонстрируя неуклонный рост заболеваемости в популяции. Оба эти хронических сердечно-сосудистых заболевания ложатся тяжелым бременем на системы здравоохранения, существенно ухудшая качество жизни и отдаленный прогноз пациентов [1, 2].

Взаимоотягощающее влияние этих патологий формирует сложный клинический континуум. Хотя точные патогенетические механизмы, лежащие в основе их сочетания, продолжают изучаться, очевидно, что метаболические нарушения при СД2 запускают процессы структурного ремоделирования миокарда предсердий, способствуя более ранней манифестации аритмии. Эпидемиологические данные

подтверждают: наличие СД2 повышает риск развития ФП в 1,4-2,1 раза, при этом нарушения углеводного обмена верифицируются у 10-25% пациентов с данной формой нарушения ритма [2, 3]. Более того, диабет признан мощным независимым предиктором развития кардиоэмболического инсульта у коморбидных больных с ФП [4].

Столь высокий тромбоэмболический риск диктует абсолютную необходимость проведения профилактической антикоагулянтной терапии. Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) закономерно вытеснили антагонисты витамина К из рутинной практики благодаря более предсказуемому профилю безопасности. Одним из наиболее востребованных препаратов этой группы является ривароксабан – селективный ингибитор фактора Ха [5].

Несмотря на фиксированные стандартные режимы дозирования, плазменная концентрация ривароксабана подвержена существенной межиндивидуальной вариабельности. Фармакокинетика препарата характеризуется сложной системой биотрансформации. Ключевую роль в печеночном клиренсе антикоагулянта играют изоферменты системы цитохрома Р450, где основной метаболизм обеспечивается изоформами CYP3A4/5 и CYP2J2. Одновременно с этим, абсорбция и элиминация препарата жестко контролируются эффлюксным мембранным транспортером – Р-гликопротеином [6, 7, 8].

Именно вариабельность активности этих ферментных и транспортных систем обуславливает колебания остаточной равновесной концентрации ($C_{min,ss}$) препарата в крови. Отклонение $C_{min,ss}$ от предполагаемого терапевтического окна сопряжено с серьезными клиническими рисками: чрезмерная кумуляция антикоагулянта многократно увеличивает вероятность развития жизнеугрожающих геморрагических осложнений, тогда как недостаточная экспозиция оставляет пациента без должной защиты перед угрозой инсульта [9].

В поисках надежных предикторов фармакокинетики ПОАК фокус исследовательского внимания предсказуемо сместился в область фармакогенетики. В качестве наиболее перспективных маркеров рассматриваются полиморфизмы генов, кодирующих функциональную активность упомянутых транспортных и метаболических белков. В частности, пристально изучается влияние носительства различных аллелей генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5* и *CYP2J2* на индивидуальный профиль безопасности и терапевтический эффект ривароксабана [6, 8, 10].

Однако попытки транслировать фармакогенетические данные в реальную клиническую практику сталкиваются с очевидными трудностями. Результаты доступных на сегодняшний день исследований, включая работы P. Kuehl, J. Nakagawa и их соавторов, демонстрируют крайне противоречивые данные относительно реального клинического вклада этих полиморфных вариантов в метаболизм препарата. В различных популяционных выборках заявленные генетические ассоциации зачастую не воспроизводятся [7].

Отдельным, практически неизученным аспектом остается фармакокинетика ривароксабана в специфических, метаболически скомпрометированных когортах. До настоящего времени в литературе отсутствует объективная информация о том, как носительство полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5* и *CYP2J2* влияет на уровень $C_{min,ss}$ у пациентов с ФП, отягощенной сахарным диабетом 2 типа. Учитывая, что диабет сам по себе инициирует глубокие метаболические сдвиги, способные модифицировать активность печеночных ферментов, оценка влияния генетических факторов именно в этой коморбидной группе представляет собой актуальную научную задачу, требующую прицельного клинического исследования.

Цель исследования. Оценить влияние наличия сахарного диабета 2 типа и полиморфных маркеров генов *ABCB1* (rs1045642, c.3435T>C; rs2032582, c.2677T>G), *CYP3A4* (rs35599367, c.522-191C>T), *CYP3A5* (rs776746, c.219-237A>G) и *CYP2J2* (c.522-191C>T, rs890293) на равновесную остаточную концентрацию ривароксабана и профиль безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования и клиническая характеристика пациентов Открытое нерандомизированное проспективное исследование проводилось в период с ноября 2020 г. по март 2023 г. на клинической базе УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и ФГБНУ "РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского". Длительность наблюдения за пациентами составила 1 год. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (выписка из протокола № 31-20 от 11.11.2020 г.).

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению пациенты принимали ривароксабан в дозе 15 мг или 20 мг 1 раз в сутки. Критерием редукции дозы до 15 мг служило снижение клиренса креатинина (КК) ниже 50 мл/мин, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта [11]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по формуле CKD-EPI. При включении в исследование всем пациентам проводился сбор анамнеза, объективный осмотр, оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc и риска геморрагических событий по шкале HAS-BLED, а также забор крови для стандартных клинических, биохимических и коагулологических (АЧТВ) исследований.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ)

Кровь для оценки минимальной остаточной равновесной концентрации ривароксабана (Cmin,ss) забирали из вены утром на 5-е сутки регулярного приема препарата, выдерживая интервал 23-24 часа после применения последней дозы. Забор производился в вакуумные пробирки с литий-гепарином (Improvacuter, Китай) объемом 6 мл. После центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 мин, полученную плазму отделяли и замораживали при температуре -28°C до проведения анализа.

Количественную оценку Cmin,ss ривароксабана осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) на жидкостном хроматографе Agilent 1200, совмещенном с масс-спектрометром Agilent 6410. Условия ионизации: электроспрей в положительном режиме, регистрация спектров – в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). В качестве внутреннего стандарта применяли дейтерированный аналог ривароксабана. Обработку масс-спектров и расчет концентраций выполняли в программном обеспечении Agilent Mass Hunter Workstation (версии Data Acquisition v. B.08.02, Qualitative Navigator v. B.08.00, Qualitative Workflow v. B.08.00).

Оценку полученных значений Cmin,ss проводили с учетом референсных терапевтических диапазонов для соответствующих доз. Для дозы 20 мг целевой диапазон составил 12 – 137 нг/мл, для дозы 15 мг – 18-136 нг/мл. Значения < 5 нг/мл расценивались как находящиеся ниже предела количественного определения. С целью нивелирования влияния различных дозировок на фармакокинетические параметры для генетического анализа дополнительно рассчитывали нормализованный индекс – отношение остаточной концентрации к принятой суточной дозе (Cmin,ss/D).

Молекулярно-генетическое исследование

Генотипирование проводилось с использованием венозной крови, которую отбирали в объеме 4 мл в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с К3 ЭДТА и замороженная при -

28°C до анализа. Выделение ДНК и анализ полиморфных вариантов rs1045642 и rs2032582 гена *ABCB1*, rs35599367 гена *CYP3A4*, rs776746 гена *CYP3A5* и rs890293 гена *CYP2J2* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием комплектов реагентов «SNP-Скрин». Реакцию амплификации проводили на термоциклере CFX96 Touch Real Time System (Bio-Rad) по следующему протоколу: инкубация при 95 °C в течение 3 мин, затем 50 циклов денатурации (95 °C – 10 сек) и отжига (60 °C – 30 сек). Лабораторный этап исследования реализован на базе ЦГИМУ ФГБНУ «РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского».

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 26.0). На первом этапе проверяли характер распределения количественных признаков – применялись тесты Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В зависимости от результата для сравнения двух независимых групп применяли t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального — непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки связей между непрерывными показателями использовали метод простой линейной регрессии. Отдельно проводили оценку соответствия распределения частот генотипов закону Харди-Вайнберга для подтверждения генетического равновесия в исследуемой выборке. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов

В итоговый анализ были включены данные 102 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Исследуемая когорта была разделена на две группы: основную группу составили 47 пациентов (46,1%) с сопутствующим СД2, контрольную группу – 55 пациентов (53,9%) без нарушений углеводного обмена. В распределении по полу преобладали женщины – 57 человек (55,9%), мужчин было 45 (44,1%). Средний возраст обследованных составил 68,9 ± 9,7 лет.

Стандартную дозу ривароксабана 20 мг/сут получали 86 пациентов (84,3%). Редукция дозы до 15 мг/сут потребовалась 16 пациентам (15,7%).

В структуре сопутствующей патологии наиболее часто регистрировалась артериальная гипертензия – у 88 пациентов (87,1%). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 26 (25,5%) больных, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 21 (20,6%). В анамнезе 12 пациентов (11,8%) перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), 7 пациентов (6,9%) – инфаркт миокарда. Сравнительный анализ демографических и клинических характеристик не выявил статистически значимых различий между группами с СД2 и без него по возрасту, полу и структуре сопутствующих заболеваний. Подробная клиническая характеристика выборки представлена в Таблице 1.

Таблица 1 (начало)

Клинические характеристики обследованных пациентов

Beginning of Table 1

Clinical characteristics of patient examinations

Показатель	Значение (n = 102)
Женский пол, n (%)	57 (55,9)
Мужской пол, n (%)	45 (44,1)
Возраст, лет, M (SD)	68,9 ± 9,7
ИМТ, кг/м2, Me [Q_{25} ; Q_{75}]	29 [26; 34]
Артериальная гипертензия, n (%)	88 (87,1)
ИБС, n (%)	26 (25,5)
ХСН, n (%)	21 (20,6)
Острый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	7 (6,9)

Таблица 1 (окончание)

Клинические характеристики обследованных пациентов

End of Table 1

Clinical characteristics of patient examinations

Показатель	Значение (n = 102)
ОНМК в анамнезе, n (%)	12 (11,8)
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1.73 м2, M (SD)	65,4 ± 15,3
Клиренс креатинина, мл/мин, M (SD)	66,5 ± 17,7
Кровотечения малые, n (%)	19 (18,6)
Кровотечения небольшие клинически значимые, n (%)	4 (3,9)
Терапия иАПФ/БРА, n (%)	84 (82,4)
Терапия бета-блокаторами, n (%)	65 (63,7)
Терапия ингибиторами протонной помпы, n (%)	59 (57,8)
Терапия БКК, n (%)	26 (25,7)
Прием НПВС, n (%)	1 (1)

Примечание: БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.
Note: CCB – calcium channel blockers, ARB – angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors, IHD – ischemic heart disease, BMI – body mass index, NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs, acute cerebrovascular accident – acute cerebrovascular accident, GFR – glomerular filtration rate, CHF – chronic heart failure.

Популяционная генетика и результаты генотипирования

Распределение частот аллелей и генотипов по исследуемым полиморфным маркерам представлено в Таблице 2. В исследуемой выборке не было выявлено ни одного гомозиготного носителя минорных аллелей по генам *CYP2J2* (rs890293, генотип AA) и *CYP3A4* (rs35599367, генотип TT).

Анализ популяционного равновесия показал, что распределение частот генотипов для полиморфизмов rs1045642 гена *ABCB1*, rs776746 гена *CYP3A5*, rs35599367 гена *CYP3A4* и rs890293 гена *CYP2J2* соответствовало закону Харди-Вайнберга (p> 0,05), что свидетельствует о репрезентативности выборки по данным локусам. Исключение составил полиморфный маркер rs2032582 гена *ABCB1*: распределение генотипов (GG – 35,3%, GT – 37,2%, TT – 27,5%) статистически значимо отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга (p = 0,016).

Таблица 2 (начало)

Распределение аллелей и генотипов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP3A5* (rs776746), *CYP2J2* (rs890293)

Beginning of Table 2

The distribution of alleles and genotypes for *ABCB1* (rs1045642, rs2032582), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP3A5* (rs776746), and *CYP2J2* (rs890293)

Ген	SNP	Генотип	n (%)	Частота минорного аллеля (%)	p-value (Харди-Вайнберг)
ABCB1	rs2032582, c.2677T>G	TT	28 (27,5%)	53,9%	0,016*
		TG	38 (37,2%)		
		GG	36 (35,3%)		
ABCB1	rs1045642, c.3435T>C	CC	19 (18,6%)	45,1%	0,552
		CT	54 (52,9%)		
		TT	29 (28,4%)		
CYP3A5	rs776746, c.219-237A>G	AA	2 (2,0%)	92,6%	0,083
		AG	11 (10,8%)		
		GG	89 (87,2%)		

Таблица 2 (окончание)

Распределение аллелей и генотипов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP3A5* (rs776746), *CYP2J2* (rs890293)

End of Table 2

The distribution of alleles and genotypes for *ABCB1* (rs1045642, rs2032582), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP3A5* (rs776746), and *CYP2J2* (rs890293)

Ген	SNP	Генотип	n (%)	Частота минорного аллеля (%)	p-value (Харди-Вайнберг)
CYP2J2	rs890293, c.-76A>C	CC	88 (86,3%)	6,9%	1,000
		CA	14 (13,7%)		
CYP3A4	rs35599367, c.522-191C>T	CC	93 (91,2%)	4,4%	1,000
		CT	9 (8,8%)		

Фармакогенетические ассоциации с концентрацией ривароксабана

Для углубленной оценки вклада генетических факторов в вариабельность остаточной равновесной концентрации $C_{min,ss}$ был проведен попарный анализ каждого изучаемого генотипа в сравнении с наиболее распространенным (референсным) «диким» вариантом в соответствующем локусе. Степень ассоциации оценивалась посредством расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) с применением точного критерия Фишера.

В целом, проведенный анализ не выявил строгих статистически значимых различий ($p < 0,05$) в распределении уровней $C_{min,ss}$ в зависимости от носительства полиморфных маркеров генов *CYP2J2* (rs890293), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP3A5* (rs776746) и *ABCB1* (rs1045642, rs2032582).

Тем не менее, детальный расчет позволил зафиксировать ряд важных клинико-фармакологических тенденций. Наибольший интерес представляет распределение концентраций относительно носительства полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*. У пациентов, являющихся носителями гомозиготного генотипа TT, шансы регистрации концентрации ривароксабана ниже предела обнаружения оказались в 2,43 раза выше по сравнению с носителями референсного гетерозиготного варианта CT (ОШ 2,43; 95% ДИ 0,95–6,22). Хотя данное различие продемонстрировало лишь уровень статистической тенденции ($p = 0,091$), оно может указывать на влияние данного локуса на ускоренный клиренс или сниженную абсорбцию антикоагулянта.

Схожая картина наблюдалась для пациентов с гомозиготным генотипом TT по локусу rs2032582 гена *ABCB1*, у которых шансы падения концентрации ниже терапевтического порога также были повышены (ОШ 2,45; 95% ДИ 0,89–6,81; $p = 0,123$). Для гетерозиготного варианта AG гена *CYP3A5* вероятность снижения $C_{min,ss}$ составила ОШ 2,61 (95% ДИ 0,74–9,29; $p = 0,177$). По остальным изученным аллелям, включая ген *CYP2J2*, распределение концентраций между подгруппами носило сопоставимый характер без явных признаков генетической детерминации. Полные результаты оценки отношения шансов и доверительных интервалов представлены в Таблице 3.

Таблица 3

Распределение равновесной остаточной концентрации ривароксабана при различных генотипах

Table 3

Distribution of steady-state residual rivaroxaban concentration across different genotypes

Ген и полиморфизм	Генотип	Всего, n	Ниже предела, n (%) ОШ (95% ДИ); p-value	Целевые значения, n (%) ОШ (95% ДИ); p-value	Выше целевых, n (%) ОШ (95% ДИ); p-value
CYP2J2 rs890293	**CC** (реф.)	88	29 (33,0) —	53 (60,2) —	6 (6,8) —
	AC	14	6 (42,9) *1,53 (0,48–4,81); p=0,548*	5 (37,5) *0,37 (0,11–1,19); p=0,144*	3 (21,4) *3,73 (0,81–17,08); p=0,105*
CYP3A4*22 rs35599367	**CC** (реф.)	93	32 (34,4) —	52 (55,9) —	9 (9,7) —
	CT	9	3 (33,3) *0,95 (0,22–4,07); p=1,000*	6 (66,7) *1,58 (0,37–6,69); p=0,728*	0 *0,47 (0,03–8,70); p=1,000*
CYP3A5*3 rs776746	**GG** (реф.)	89	28 (31,5) —	53 (59,6) —	8 (9,0) —
	AG	11	6 (54,5) *2,61 (0,74–9,29); p=0,177*	4 (36,4) *0,39 (0,11–1,42); p=0,199*	1 (9,1) *1,01 (0,11–8,96); p=1,000*
	AA	2	1 (50,0) *2,18 (0,13–36,10); p=0,538*	1 (50,0) *0,68 (0,04–11,21); p=1,000*	0 *1,92 (0,08–43,32); p=1,000*
ABCB1 rs1045642	**CT** (реф.)	54	15 (27,8) —	34 (63,0) —	5 (9,3) —
	CC	19	6 (31,6) *1,20 (0,39–3,74); p=0,774*	10 (52,6) *0,65 (0,23–1,88); p=0,586*	3 (15,8) *1,84 (0,39–8,56); p=0,421*
	TT	29	14 (48,3) *2,43 (0,95–6,22); p=0,091*	14 (48,3) *0,55 (0,22–1,37); p=0,246*	1 (3,4) *0,35 (0,04–3,15); p=0,660*
ABCB1 rs2032582	**GT** (реф.)	38	11 (28,9) —	24 (63,2) —	3 (7,9) —
	GG	36	10 (27,8) *0,94 (0,34–2,60); p=1,000*	22 (61,1) *0,92 (0,36–2,35); p=1,000*	4 (11,1) *1,46 (0,30–7,02); p=0,707*
	TT	28	14 (50,0) *2,45 (0,89–6,81); p=0,123*	12 (42,9) *0,44 (0,16–1,19); p=0,135*	2 (7,1) *0,90 (0,14–5,76); p=1,000*

Примечание: (реф.) – референсный (наиболее часто встречающийся в выборке) генотип, с которым производилось сравнение остальных подгрупп. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Значения p-value рассчитаны с использованием точного критерия Фишера (поправка на нулевые значения вносилась при необходимости).

Note: (ref.) – reference genotype (the most frequent in the sample) against which the other subgroups were compared. OR – odds ratio; CI – confidence interval. P-values were calculated using Fisher's exact test (adjustments for zero values were made where necessary).

Влияние сахарного диабета 2 типа на фармакокинетику ривароксабана

Наиболее выраженные фармакокинетические сдвиги наблюдались при межгрупповом сравнении пациентов в зависимости от наличия углеводных нарушений. У пациентов с сопутствующим СД2 значения $C_{min,ss}$ статистически значимо чаще находились за пределами референсного терапевтического окна.

Так, концентрация препарата опускалась ниже границы количественного определения у 21 пациента с СД2 (44,7%), тогда как в группе без диабета этот

показатель составил 14 пациентов (25,5%) (p = 0,041). Доля пациентов, у которых концентрация превысила верхнюю границу целевых значений, также была достоверно выше в группе СД2: 8 пациентов (17,0%) против 1 пациента (1,8%) в группе без диабета (p = 0,011).

В свою очередь, достижение целевых уровней $C_{min,ss}$ достоверно чаще регистрировалось именно у пациентов без СД2: 40 пациентов (72,7%) против 18 пациентов (38,3%) в группе с СД2 (p < 0,001). Анализ взаимосвязи подтвердил наличие статистически значимой связи средней силы между наличием коморбидного СД2 и отклонениями равновесной остаточной концентрации ривароксабана (V Крамера от 0,2 до 0,4). Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4

Распределение значений равновесной остаточной концентрации ривароксабана в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Table 4

Distribution of equilibrium residual rivaroxaban concentration values according to the presence of type 2 diabetes mellitus

Значение $C_{min,ss}$	Наличие СД2 (n=47)	Отсутствие СД2 (n=55)	ОШ (95% ДИ)	V Крамера	p-value
Ниже границы определения, n (%)	21 (44,7)	14 (25,5)	2,37 (1,02-5,5)	0,202	0,041
Целевые значения, n (%)	18 (38,3)	40 (72,7)	0,23 (0,1-0,54)	0,347	< 0,001
Выше целевых значений, n (%)	8 (17,0)	1 (1,8)	11,0 (1,3-92,2)	0,267	0,011

Обсуждение. Поиск предикторов эффективности и безопасности терапии прямыми пероральными антикоагулянтами, в частности ривароксабаном, остается актуальной клинической задачей. Хотя общепринятые референсные значения терапевтического диапазона концентрации ривароксабана до сих пор не валидированы [9, 12, 13], в исследовании M. Miklič и соавт. была продемонстрирована прямая корреляция между уровнем равновесной концентрации препарата и частотой геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий (48±30 против 34±26 нг/мл; p=0,02) [14].

Ключевым и наиболее примечательным результатом нашей работы стало выявление выраженного влияния сочетания диабета и фибрилляции предсердий на фармакокинетику антикоагулянта. Среди пациентов с СД2 значения $C_{min,ss}$ статистически значимо чаще (44,7% случаев) оказывались ниже предела количественного определения. При этом мы столкнулись с клиническим парадоксом: у пациентов с диабетом, имевших остаточную равновесную концентрацию ниже порога определения (< 5 нг/мл), не было зафиксировано тромбоэмболических осложнений. Аналогичным образом, превышение целевых значений концентрации в данной когорте не сопровождалось развитием клинически значимых кровотечений. Выявленный феномен может отражать сложный характер метаболических и гемодинамических сдвигов при СД2 и диктует необходимость проведения крупных проспективных исследований с оценкой отдаленных клинических исходов.

В то же время, фармакогенетическая часть исследования продемонстрировала нулевой результат. В проанализированной выборке носительство полиморфизмов rs1045642 и rs2032582 гена *ABCB1*, rs35599367 гена *CYP3A4*, rs776746 гена *CYP3A5* и rs890293 гена *CYP2J2* не оказывало статистически значимого влияния на остаточную концентрацию ривароксабана и частоту кровотечений ни в

общей когорте, ни в подгруппе пациентов с СД2.

Полученные нами данные частично согласуются с результатами предшествующих работ [15-18]. В частности, Д.А. Сычев и соавт. также не выявили статистически значимых различий в параметрах $C_{min,ss}$ и нормализованного индекса $C_{min,ss}$ D в зависимости от полиморфизмов генов цитохрома Р-450 [16,17]. Например, значения $C_{min,ss}$ D у носителей генотипов AG и GG по локусу rs776746 гена *CYP3A5* статистически не различались ($p>0,05$). Данные литературы относительно влияния гена *ABCB1* остаются противоречивыми: K. Ing Lorenzini и соавт. описывают связь полиморфизма c.3435 C>T с более высокими концентрациями препарата и геморрагиями, в то время как другие исследовательские группы подобной ассоциации не находят [18, 19, 20].

Особого внимания заслуживает изофермент *CYP2J2*, который, по данным Zhao и соавт., обеспечивает до 41,1% метаболизма ривароксабана (вклад *CYP3A4* оценивается скромнее – 27,3%). В нашей когорте отсутствовали пациенты с гомозиготным генотипом по полиморфизму rs890293 гена *CYP2J2* [10]. Аналогичная картина наблюдалась в исследовании J. Nakagawa и соавт., где не было выявлено ни одного носителя гомозиготного генотипа *CYP2J2*7* [7]. Это подтверждает редкость данного варианта в популяции и требует многократного увеличения объема выборок для адекватной оценки его вклада.

К основным ограничениям настоящего исследования следует отнести небольшой объем выборки, что не позволило сформировать собственные референсные значения терапевтического диапазона $C_{min,ss}$ [19] и выявить достоверные клинико-генетические предикторы безопасности терапии. Как отмечалось выше, ограничением стала нулевая частота встречаемости гомозиготных генотипов по полиморфизмам rs35599367 гена *CYP3A4* и rs890293 гена *CYP2J2*. Кроме того, панель генотипирования включала только по одному полиморфному варианту для генов *CYP3A4/5* и *CYP2J2*. Мы не анализировали такие функционально значимые варианты, как rs2242480, rs2246709, rs3735451 гена *CYP3A4* и rs7515289, rs11572325 гена *CYP2J2*, потенциальное влияние которых на клиренс антикоагулянта показано в ряде работ. Наконец, выявленное отклонение распределения частот генотипов по локусу rs2032582 гена *ABCB1* от равновесия Харди-Вайнберга требует сдержанной интерпретации данных по этому участку генома; данный сдвиг может быть обусловлен как ограниченным размером, так и выраженной клинической спецификой когорты коморбидных пациентов.

Заключение. Изученные полиморфные варианты генов *ABCB1, CYP3A4, CYP3A5* и *CYP2J2* не продемонстрировали статистически значимого влияния на равновесную остаточную концентрацию ривароксабана и частоту геморрагических осложнений. При этом установлено, что наличие коморбидного сахарного диабета 2 типа сопряжено со снижением концентрации препарата ниже пороговых значений. Важно отметить, что данная фармакокинетическая особенность не привела к увеличению частоты тромбоэмболических событий в исследуемой выборке. Окончательная валидация этих данных, а также поиск предикторов безопасности антикоагулянтной терапии требуют проведения расширенных исследований на более крупных выборках с длительным периодом мониторинга и обязательным включением носителей редких аллельных вариантов.

Информация о финансировании

При поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019-2030

годы, соглашение № 075-15-2025-463 от 29 мая 2025 г).

Financial support

Supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (The Federal Scientific-technical program for genetic technologies development for 2019-2030, Agreement No. 075-15-2025-463 dated 29 May 2025).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i4482. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.i4482

2. Coleman CI, Costa OS, Brescia CW, et al. Thromboembolism, bleeding and vascular death in nonvalvular atrial fibrillation patients with type 2 diabetes receiving rivaroxaban or warfarin. Cardiovascular Diabetology. 2021;20(1):52. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-021-01250-5

3. Huxley RR, Filion KB, Konety S, et al. Meta-Analysis of Cohort and Case–Control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. American Journal of Cardiology. 2011;108(1):56-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.004

4. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Chest. 2012;141(1):147-153. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.11-0862

5. Almalbis CA, Redzuan AM, Andrada CP, et al. Peak and trough concentrations of apixaban and rivaroxaban in adult patients: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2025;23(4):1289-1314. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.12.032

6. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nature Genetics. 2001;27(4):383-391. DOI: https://doi.org/10.1038/86882

7. Nakagawa J, Kinjo T, Iizuka M, et al. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. 2021;128(2):297-304. DOI: https://doi.org/10.12970/2311-052X.2019.07.02

8. Cosmi B, Salomone L, Cini M, et al. Observational study of the inter-individual variability of the plasma concentrations of direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) and the effect of rs4148738 polymorphism of ABCB1. Journal of Cardiology and Therapy. 2019;7:8-14. DOI: https://doi.org/10.12970/2311-052X.2019.07.02

9. Wu H, Yu Q, Jin P, et al. Association of rivaroxaban plasma trough concentrations with clinical characteristics and outcomes. Frontiers in Pharmacology. 2025;16:1563745. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1563745

10. Wang L, Chen G, Hu W, et al. Effect of Gene Polymorphism on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of Rivaroxaban: State-of-the-Art Review. Drug Design, Development and Therapy. 2025;19:7321-7331. DOI: https://doi.org/10.2147/DDDT.S534569

11. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс] [дата обращения 22.07.2026]. URL: https://www.rlsnet.ru/drugs/ksarelto-37544

12. Tsai HON, Goh JJN, Aw JWX, et al. Comparison of rivaroxaban concentrations between Asians and Caucasians and their correlation with PT/INR. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2018;46:541-548. DOI: https://doi.org/10.1007/s11239-018-1726-y

13. Sin C, Wong K, Siu CW, et al. Utilization of international normalized ratio-derived formula to predict plasma rivaroxaban level—Validation study and real-world experience. International Journal of Laboratory Hematology. 2024;46(6):1101-1108. DOI: https://doi.org/10.1111/ijlh.14347

14. Miklič M, Mavri A, Vene N, et al. Intra- and inter-individual rivaroxaban concentrations and potential bleeding risk in patients with atrial fibrillation. European Journal of Clinical Pharmacology. 2019;75(8):1069-1075. DOI: https://doi.org/10.1007/s00228-019-02693-2

15. Wu T, Wu S, Li L, et al. The impact of ABCB1, CYP3A4/5 and ABCG2 gene polymorphisms on rivaroxaban trough concentrations and bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation. Human Genomics. 2023;17(1):59. DOI: https://doi.org/10.1186/s40246-023-00506-3

16. Шаталова НА, Сычев ДА, Мирзаев КБ, и др. Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2023;19(5):470-478. DOI: https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2970

17. Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention. 2019;26:413-420. DOI: https://doi.org/10.1007/s40292-019-00342-4

18. Lorenzini KI, Daali Y, Fontana P, et al. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with ABCB1 genetic defect. Frontiers in Pharmacology. 2016;7:494. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00494

19. Šimičević L, Slišković AM, Kirhmajer MV, et al. Risk Factors for Rivaroxaban Related Bleeding Events-Possible Role of Pharmacogenetics: Case Series. Pharmacy. 2023;11(1):29. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmacy11010029

20. Wang F, Li Z, Huang Y, et al. Effect of ABCB1 SNP polymorphisms on the plasma concentrations and clinical outcomes of rivaroxaban in Chinese NVAF patients: a population pharmacokinetic-based study. Frontiers in Pharmacology. 2025;16:1574949. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1574949

References

1. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i4482. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.i4482

2. Coleman CI, Costa OS, Brescia CW, et al. Thromboembolism, bleeding and vascular death in nonvalvular atrial fibrillation patients with type 2 diabetes receiving rivaroxaban or warfarin. Cardiovascular Diabetology. 2021;20(1):52. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-021-01250-5

3. Huxley RR, Filion KB, Konety S, et al. Meta-Analysis of Cohort and Case–Control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. American Journal of Cardiology. 2011;108(1):56-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.004

4. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Chest. 2012;141(1):147-153. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.11-0862

5. Almalbis CA, Redzuan AM, Andrada CP, et al. Peak and trough concentrations of apixaban and rivaroxaban in adult patients: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2025;23(4):1289-1314. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.12.032

6. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nature Genetics. 2001;27(4):383-391. DOI: https://doi.org/10.1038/86882

7. Nakagawa J, Kinjo T, Iizuka M, et al. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. 2021;128(2):297-304. DOI: https://doi.org/10.12970/2311-052X.2019.07.02

8. Cosmi B, Salomone L, Cini M, et al. Observational study of the inter-individual variability of the plasma concentrations of direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) and the effect of rs4148738 polymorphism of ABCB1. Journal of Cardiology and Therapy. 2019;7:8-14. DOI: https://doi.org/10.12970/2311-052X.2019.07.02

9. Wu H, Yu Q, Jin P, et al. Association of rivaroxaban plasma trough concentrations with clinical characteristics and outcomes. Frontiers in Pharmacology. 2025;16:1563745. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1563745

10. Wang L, Chen G, Hu W, et al. Effect of Gene Polymorphism on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of Rivaroxaban: State-of-the-Art Review. Drug Design, Development and Therapy. 2025;19:7321-7331. DOI: https://doi.org/10.2147/DDDT.S534569

11. Register of Medicines of Russia [Internet] [cited: 2026 July 22]. Russian. Available from: https://www.rlsnet.ru/drugs/ksarelto-37544

12. Tsai HON, Goh JJN, Aw JWX, et al. Comparison of rivaroxaban concentrations between Asians and Caucasians and their correlation with PT/INR. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2018;46:541-548. DOI: https://doi.org/10.1007/s11239-018-1726-y

13. Sin C, Wong K, Siu CW, et al. Utilization of international normalized ratio-derived formula to predict plasma rivaroxaban level—Validation study and real-world experience.

International Journal of Laboratory Hematology. 2024;46(6):1101-1108. DOI: https://doi.org/10.1111/ijlh.14347

14. Miklič M, Mavri A, Vene N, et al. Intra- and inter-individual rivaroxaban concentrations and potential bleeding risk in patients with atrial fibrillation. European Journal of Clinical Pharmacology. 2019;75(8):1069-1075. DOI: https://doi.org/10.1007/s00228-019-02693-2

15. Wu T, Wu S, Li L, et al. The impact of ABCB1, CYP3A4/5 and ABCG2 gene polymorphisms on rivaroxaban trough concentrations and bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation. Human Genomics. 2023;17(1):59. DOI: https://doi.org/10.1186/s40246-023-00506-3

16. Shatalova NA, Sychev DA, Mirzoev KB, et al. Pharmacogenetics and pharmacokinetics of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(5):470-478. Russian. DOI: https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2970

17. Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention. 2019;26:413-420. DOI: https://doi.org/10.1007/s40292-019-00342-4

18. Lorenzini KI, Daali Y, Fontana P, et al. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with ABCB1 genetic defect. Frontiers in Pharmacology. 2016;7:494. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00494

19. Šimičević L, Slišković AM, Kirhmajer MV, et al. Risk Factors for Rivaroxaban Related Bleeding Events-Possible Role of Pharmacogenetics: Case Series. Pharmacy. 2023;11(1):29. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmacy11010029

20. Wang F, Li Z, Huang Y, et al. Effect of ABCB1 SNP polymorphisms on the plasma concentrations and clinical outcomes of rivaroxaban in Chinese NVAF patients: a population pharmacokinetic-based study. Frontiers in Pharmacology. 2025;16:1574949. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1574949

Статья поступила в редакцию 22 июля 2026 г.
Поступила после доработки 13 августа 2026 г.
Принята к печати 24 августа 2026 г.

Received 22 July 2026
Revised 13 August 2026
Accepted 24 August 2026

Информация об авторах

Иван Витальевич Сычев, научный сотрудник Центра предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: sychev_iv@bk.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0227-2651.

Екатерина Владимировна Колпачкова, врач-кардиолог АО «Группа компаний «МЕДСИ», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: kat86502844@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2766-087X.

Алена Игоревна Скрипка, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: alenskripka@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6753-1365.

Анастасия Андреевна Соколова, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: sokolovastasya2@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5938-8917.

Дмитрий Александрович Напалков, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: dminap@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6241-2711.

Шерзод Пардабоевич Абдуллаев, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,

г. Москва, Российская Федерация, E-mail: abdullaev.sp@med.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9001-1499.

Карин Бадавиевич Мирзаев, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора Центра предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: karin05doc@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9307-4994.

Павел Олегович Бочков, кандидат биологических наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: bok-of@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8555-5969.

Виктор Викторович Фомин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2682-4417.

Дмитрий Алексеевич Сычев, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН, директор Центра предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: dimasychev@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4496-3680.

Information about the authors

Ivan V. Sychev, Researcher at the Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, E-mail: sychev_iv@bk.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0227-2651.

Ekaterina V. Kolpachkova, Cardiologist, MEDSI Group of Companies, Moscow, Russia, E-mail: kat86502844@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2766-087X.

Alena I. Skripka, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy №1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: alenskripka@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6753-1365.

Anastasiya A. Sokolova, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Faculty Therapy №1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: sokolovastasya2@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5938-8917.

Dmitry A. Napalkov, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Faculty Therapy №1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: dminap@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6241-2711.

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, E-mail: abdullaev.sp@med.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9001-1499.

Karin B. Mirzaev, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Deputy director of the Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy, Petrovsky National Research Centre of Surgery; Professor at the B.E. Votchal Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, E-mail: karin05doc@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9307-4994.

Pavel O. Bochkov, Cand. Sci. (Biology), Deputy Director for Research, Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Studies, Moscow, Russia, E-mail: bok-of@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8555-5969.

Viktor V. Fomin, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Russian Medical Academy of

Continuous Professional Education; Head of the Department of Faculty Therapy №1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2682-4417.

Dmitry A. Sychev, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy, Petrovsky National Research Centre of Surgery; Head of the B.E. Votchal Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, E-mail: dimasychev@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4496-3680.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
MEDICINE

CC BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-7 **УДК 613.2:612.67**

Метаболический хаос: роль ультрапереработанных продуктов в долголетии (обзор)

А.В. Мартыненко[1], А.Н. Ильницкий[2]

[1] Общество с ограниченной ответственностью
«Многофункциональный медицинский центр «M-Clinic»,
ул. Тантана, д. 1, г. Ташкент, 100142, Республика Узбекистан
[2] Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,
Волоколамское шоссе, д. 116, г. Москва, 125371, Российская Федерация
Автор для переписки: А.В. Мартыненко (docalex120@gmail.com)

Резюме

Актуальность: Ультрапереработанные продукты (УПП) стали неотъемлемой частью современного питания благодаря удобству и доступности, однако их низкая питательная ценность связана с ростом хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Это особенно значимо в условиях глобального старения населения, где поддержание здорового долголетия является приоритетом геронтологии. **Цель исследования:** Изучить влияние потребления УПП на здоровье и продолжительность жизни, с акцентом на пожилой возраст, и обосновать концепцию «метаболического хаоса» как маркера их негативного воздействия. **Материалы и методы:** Проведен систематический обзор 40 исследований 2015-2025 гг. из баз PubMed, Scopus, Web of Science и др., включая метаанализы, когортные и рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) (общая выборка >1 млн участников). Включались работы с классификацией УПП по системе NOVA, исключались исследования с выборкой <100 человек или без четкого определения УПП. Качество оценивалось по шкале Newcastle-Ottawa и системе NutriGrade. **Результаты:** Установлено, что УПП повышают риски ожирения (26-97%), сердечно-сосудистых заболеваний (17-23%), сахарного диабета 2 типа (12-37%), когнитивных нарушений (22-44%), остеопороза (52-78%) и саркопении (60%). Эти эффекты опосредованы системным воспалением (например, повышением С-реактивного белка), дисбиозом микробиоты (снижением разнообразия бактерий) и эпигенетическими сдвигами (гиперметилированием генов воспаления), формируя «метаболический хаос», ускоряющий старение. Ограничения связаны с гетерогенностью методов оценки УПП и преобладанием наблюдательных данных. **Заключение:** Потребление УПП представляет риск для здорового долголетия, способствуя росту ХНИЗ. Сокращение их доли в рационе и популяризация продуктов с минимальной обработкой (цельнозерновые крупы, свежие или сушеные овощи и фрукты, зелень, рыба и белое мясо) необходимы для сохранения здоровья пожилых.

Концепция «метаболического хаоса» может стать основой для разработки биомаркеров и стратегий профилактики в геронтологии.
Ключевые слова: ультрапереработанные продукты; метаболический хаос; долголетие; ожирение; сердечно-сосудистые заболевания; сахарный диабет; остеопороз; саркопения; качество жизни

Для цитирования: Мартыненко АВ, Ильницкий АН. Метаболический хаос: роль ультрапереработанных продуктов в долголетии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(4):615-632. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-7

Metabolic chaos: the role of ultra-processed foods in longevity (review)

Aleksandr V. Martynenko[1], Andrei N. Ilnitski[2]

[1] M-Clinic Multifunctional Medical Center,
1 Tantana St., Tashkent, 100142, Uzbekistan
[2] Gerontology Research Medical Center,
116 Volokolamskoe Hgw., Moscow, 125371, Russia
Corresponding author: Aleksandr V. Martynenko (docalex120@gmail.com)

Abstract
Background: Ultra-processed foods (UPFs) have become an integral part of modern diets due to their convenience and accessibility; however, their low nutritional value has been linked to an increase in chronic non-communicable diseases (NCDs). This is particularly significant in the context of an ageing global population, where promoting healthy longevity is a gerontological priority. **The aim of the study:** To examine the impact of UPFs consumption on health and lifespan in older age groups, and to substantiate 'metabolic chaos' as a marker of its adverse effects. **Materials and methods:** A systematic review of 40 studies from 2015-2025 was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, and other databases, encompassing meta-analyses, cohort studies, and RCTs (total sample >1 million participants). Studies using the NOVA classification for UPFs were included; those with samples <100 or lacking clear UPF definitions were excluded. The quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale and the NutriGrade system. **Results:** UPFs consumption increases the risk of obesity (26-97%), cardiovascular diseases (17-23%), type 2 diabetes (12-37%), cognitive impairments (22-44%), osteoporosis (52-78%), and sarcopenia (60%). These effects are mediated by systemic inflammation (e.g. increased levels of C-reactive protein), changes in the composition of the microbiota (reduced bacterial diversity) and epigenetic shifts (hypermethylation of genes involved in inflammation), forming a state of 'metabolic chaos' that accelerates ageing. Limitations include heterogeneous UPFs assessment methods and reliance on observational data. **Conclusion:** UPFs consumption threatens active longevity, exacerbating NCDs burden. Reducing their dietary share and promoting whole foods are vital for elderly health preservation. The 'metabolic chaos' concept may underpin biomarker development and preventive strategies in gerontology.
Keywords: ultra-processed foods; metabolic chaos; longevity; obesity; cardiovascular diseases; type 2 diabetes; osteoporosis; sarcopenia; quality of life

For citation: Martynenko AV, Ilnitski AN. Metabolic chaos: the role of ultra-processed foods in longevity (review). Research Results in Biomedicine. 2026;12(4):615-632. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-7

Введение. Современный этап развития человечества характеризуется беспрецедентным технологическим прогрессом, затронувшим и пищевую промышленность. Эволюция питания – от традиционных методов добычи и приготовления пищи до массового производства ультрапереработанных продуктов (УПП) – отражает адаптацию общества к ускоренному ритму жизни и урбанизации. УПП, включающие сладкие напитки, готовые блюда и упакованные закуски, отличаются высокой степенью промышленной обработки, содержат добавки (консерванты, подсластители, эмульгаторы) и обладают длительным сроком хранения. Это снижает их питательную ценность: они бедны клетчаткой, витаминами и минералами, в отличие от продуктов, приготовленных традиционными методами, такими как ферментация или сушка, сохраняющими часть полезных свойств, хотя консервирование может снижать содержание некоторых витаминов [1].

Глобальный рост потребления УПП сопровождается изменением пищевых привычек, что вызывает тревогу в контексте демографического старения. По данным ВОЗ (2024), доля населения старше 60 лет к 2050 году достигнет 22%, что подчеркивает важность факторов, влияющих на здоровое старение [2]. Долголетие, как цель геронтологии, предполагает не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение ее качества, что напрямую зависит от профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Многолетние исследования указывают на связь УПП с ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом 2 типа (СД2), нейродегенеративными расстройствами и нарушениями опорно-двигательного аппарата, формируя феномен «метаболического хаоса» – системного дисбаланса, ускоряющего возрастные патологии [3].

Настоящий систематический обзор предлагает интегративный взгляд на влияние УПП на здоровье с акцентом на пожилой возраст. Выбор этой группы обусловлен повышенной уязвимостью к ХНИЗ, снижением метаболической устойчивости и увеличением распространенности возраст-ассоциированных заболеваний, что делает негативное воздействие УПП особенно значимым для здорового долголетия [4]. Уникальность исследования заключается в концепции «метаболического хаоса» как маркера многофакторного воздействия УПП, потенциально связанного с эпигенетическими и микробиомными сдвигами, что открывает новые горизонты для геронтологии.

Цели исследования. Провести систематический анализ научной литературы о влиянии УПП на здоровье человека. Оценить взаимосвязь потребления УПП с риском смертности от ХНИЗ. Проанализировать влияние УПП на продолжительность и качество жизни в контексте здорового долголетия.

Материалы и методы исследования. Для систематического обзора были использованы данные из рецензируемых источников, опубликованных в период с 2015 по 2025 годы, доступных в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, The BMJ, The Lancet и JAMA. Выбор временного диапазона обусловлен стремительным ростом исследований УПП в последние годы и необходимостью актуальности данных для современных популяций. Поиск проводился по ключевым словам и фразам: «ультрапереработанные продукты», «смертность», «сердечно-сосудистые заболевания», «нарушения обмена веществ», «качество жизни», «режимы питания», «эпидемиология питания», а также их эквивалентам на английском языке («ultra-processed foods», «mortality», «cardiovascular disease» и др.). Использовались логические операторы (AND, OR) для комбинирования терминов и повышения точности поиска.

Критерии включения:

1. Исследования, опубликованные в рецензируемых журналах за указанный период.

2. Систематические обзоры, метаанализы, когортные исследования и рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), анализирующие влияние УПП на здоровье человека.

3. Работы, использующие классификацию УПП по системе NOVA или аналогичные подходы для четкого определения категории продуктов.

4. Исследования с фокусом на взрослых популяциях (>50 лет – порог, соответствующий периоду начала ускоренного накопления хронических неинфекционных заболеваний и возраст-ассоциированных метаболических нарушений), включая пожилых, как наиболее релевантных для геронтологии.

Критерии исключения:

1. Исследования с малыми выборками (<100 участников) или низкой статистической мощью (p>0,05 без клинической значимости), например, пилотное исследование Smith et al. (2018) с выборкой 75 человек [5].

2. Эксперименты на животных, не позволяющие экстраполяции на человека, такие как работа Jones et al. (2020) на мышах [6].

3. Работы без четкого определения УПП или с фокусом на отдельных нутриентах без контекста ультрапереработки, например, анализ потребления сахара без учета обработки.

Первичный отбор проводился по заголовкам и аннотациям, затем – по полным текстам. По состоянию на январь 2025 г., из 5454 записей, найденных на первом этапе, 112 прошли полнотекстовую проверку, из них 40 исследований были включены в обзор после оценки соответствия критериям. Качество исследований оценивалось с использованием шкалы Newcastle-Ottawa для когортных и поперечных исследований, которая анализирует три домена: отбор выборки, сопоставимость групп и оценку исходов/экспозиции (диапазон 0-9 баллов; ≥7 баллов расценивались как высокое качество) и системы NutriGrade, оценивающей достоверность доказательств с учетом риска смещения, точности, неоднородности, прямоты доказательств и наличия смещения публикации (диапазон 0-10 баллов; ≥8 баллов – высокая достоверность). Риск смещения публикации анализировался на основе симметрии данных: он был низким для исследований по ожирению и сердечно-сосудистым заболеваниям, но высоким для работ по деменции из-за ограниченного числа публикаций.

Данные извлекались по следующим параметрам: дизайн исследования, размер выборки, возраст участников, уровень потребления УПП (низкий, умеренный, высокий), исходы здоровья (заболеваемость, смертность, качество жизни), статистические показатели (ОР, КР, 95% ДИ, I^2). Анализ проводился качественно с использованием Microsoft Excel для систематизации данных и синтеза доказательств, без количественного метаанализа из-за гетерогенности методик оценки УПП.

Результаты и их обсуждение

Исторический контекст и рост потребления УПП. Истоки зависимости общества от готовой пищи уходят в эпоху урбанизации. Формирование мегаполисов повлекло за собой ограничение жилой площади, нехватку места или надлежащих приспособлений для приготовления пищи. Кроме того, приобретение топлива для приготовления могло стоить столько же, сколько сами продукты, плюс ко всему сохранялась опасность пожаров при приготовлении на открытом огне. В городах римской античности большая часть населения, проживавшего в инсулах, многоэтажных домах, зависела от продавцов продуктов питания. По утрам хлеб, замоченный в вине, ели в качестве быстрого перекуса, а позже – овощи и рагу [7]. В Азии, китайцы XII века ели жареное тесто, супы и фаршированные булочки, все из которых до сих пор существуют, как

востребованная закуска. Их современники – жители Багдада – дополняли домашние блюда обработанными бобовыми, покупными крахмалами и даже готовым к употреблению мясом. В средние века жители Лондона и Парижа поддерживали многочисленных торговцев, которые продавали пироги, пирожки, фланы, вафли, блины и мясо [8]. Как и в римских городах античности, многие, у кого не было средств и возможностей готовить себе еду, полагались на уличные заведения. Современная эпоха УПП началась в середине XX века в США, в период послевоенного экономического подъема, став основой «золотой эры» фастфуда [9]. В СССР формирование культуры потребления УПП происходило по иной траектории. До 1980-х годов массовое потребление продуктов, сопоставимых с современными УПП, было ограничено вследствие централизованной системы снабжения, дефицита и ориентации на домашнее приготовление пищи. Промышленная переработка в основном была направлена на консервацию и длительное хранение (консервы, хлебобулочные изделия, колбасные продукты), но без широкого использования пищевых добавок. Резкий рост доступности и потребления УПП в России произошёл в 1990-е годы и ускорился в 2000-х на фоне рыночной либерализации, глобализации пищевой индустрии и экспансии сетей быстрого питания, что сопровождалось изменением пищевых паттернов и ростом распространённости ХНИЗ [10, 11, 12]. Сегодня УПП составляют значительную долю рациона во многих странах, что сопровождается увеличением научного интереса к их влиянию на здоровье.

Но по мере развития спроса на УПП, рос научный интерес к влиянию потребления этих продуктов на здоровье. Появляется все больше доказательств того, что частое употребление УПП повышает риски развития хронических неинфекционных заболеваний, которые ухудшают прогноз по продолжительности и качеству жизни населения [13].

Избыточный вес и ожирение

Избыточный вес и ожирение представляют собой глобальную проблему общественного здравоохранения, масштабы которой продолжают расти. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на март 2024 года, около 2,5 миллиарда взрослых в возрасте 18 лет и старше имеют избыточный вес, из них более 890 миллионов страдают ожирением, при этом в Российской Федерации эпидемиологические данные исследования ЭССЕ-РФ также свидетельствуют о высокой распространённости ожирения и связанных с ним кардиометаболических факторов риска, вносящих существенный вклад в структуру хронических неинфекционных заболеваний и смертности населения [14, 15]. Эти состояния являются модифицируемыми факторами риска для большинства хронических неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии, сахарный диабет 2 типа и некоторые виды рака, что делает их ключевыми мишенями для профилактики в контексте долголетия [16].

Многолетние исследования демонстрируют устойчивую связь между потреблением ультрапереработанных продуктов (УПП) и увеличением массы тела. УПП, отличающиеся высоким содержанием простых углеводов, трансжиров и добавленных сахаров, одновременно характеризуются низким уровнем клетчатки и микронутриентов, что способствует перееданию и нарушению метаболического равновесия. Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), проведенное Холлом и соавторами, показало, что диета, основанная на УПП, приводит к увеличению потребления энергии на 500 ккал в день по сравнению с диетой из цельных продуктов. Участники, находившиеся на такой диете в условиях свободного доступа к пище (ad libitum), демонстрировали стабильный набор веса, что подчеркивает роль УПП в развитии ожирения [17].

Проспективные когортные исследования подтверждают эти выводы на популяционном уровне. В Бразильском лонгитюдном исследовании здоровья взрослых (ELSA-Brasil, n=15 105, 9 лет наблюдения) и исследовании Университета Сегимьенто в Наварре (SUN, n=19 899, 10 лет наблюдения) участники с самым высоким уровнем потребления УПП (верхний квинтиль) имели на 26-29% более высокий риск развития избыточного веса или ожирения по сравнению с группой с минимальным потреблением [18]. Поперечные исследования в Бразилии и США выявили, что лица с высоким потреблением УПП (верхний квинтиль) имели на 31-48% большую вероятность избыточного веса, на 41-97% – ожирения и на 41-62% – абдоминального ожирения (окружность талии ≥88 см у женщин и ≥102 см у мужчин) [19].

Особое внимание в контексте метаболических последствий ожирения уделяется неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), распространенность которой увеличивается параллельно росту потребления УПП. Метаанализ Henney et al. (2023), включивший 9 исследований и 60 961 участника, показал, что умеренное потребление УПП (по сравнению с низким) связано с увеличением риска НАЖБП на 3%, а высокое – на 42% ($p<0,01$). Эффект «доза-реакция» подтверждает причинно-следственную связь, а низкий риск смещения публикации (по данным воронкообразных графиков) и высокая гетерогенность ($I^2=89\%$ для высокого потребления) подчеркивают надежность этих выводов. Качество исследований оценивалось с использованием шкалы Newcastle-Ottawa и системы NutriGrade, что обеспечило достоверность доказательной базы [20].

Связь между потреблением УПП и ожирением имеет особое значение для пожилого населения, где избыточный вес усугубляет возрастные метаболические изменения, повышая риск сопутствующих заболеваний и снижая продолжительность здоровой жизни. Систематический анализ демонстрирует, что УПП являются независимым фактором риска ожирения, а их широкое распространение требует разработки стратегий общественного здравоохранения, направленных на сокращение потребления таких продуктов.

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной смертности во всем мире, особенно среди пожилого населения, что делает их ключевым объектом исследований в области геронтологии [21]. Многофакторная природа ССЗ включает как немодифицируемые (возраст, пол, наследственность и расовая принадлежность, генетика), так и модифицируемые факторы риска (курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность, ожирение, артериальная гипертензия и т.д.), среди которых питание занимает центральное место. В последние годы значительное внимание уделяется роли ультрапереработанных продуктов (УПП) в развитии ССЗ, учитывая их высокое содержание трансжиров, натрия и добавленных сахаров, а также низкий уровень полезных нутриентов [22].

Метаанализ Mendoza et al. (2024), основанный на данных трех крупных американских когорт и 22 проспективных исследований, выявил значимую связь между потреблением УПП и риском ССЗ. Участники с самым высоким уровнем потребления УПП демонстрировали увеличение риска ССЗ на 17%, ишемической болезни сердца (ИБС) на 23% и инсульта на 9% по сравнению с группой минимального потребления. Качество доказательств было оценено как высокое для ИБС, умеренное для ССЗ в целом и низкое для инсульта, что отражает различия в методологии и объеме данных. Отдельные подгруппы УПП показали неоднородные эффекты: сахаросодержащие и искусственно подслащенные напитки, а также чрезмерно обработанное мясо ассоциировались с повышенным риском, тогда как хлеб и цельнозерновые хлопья демонстрировали нейтральную связь [23].

Проспективные когортные исследования подтверждают эти выводы. В исследовании Framingham Offspring Study после 18 лет наблюдения каждая дополнительная ежедневная порция УПП увеличивала риск ССЗ на 7% [24]. Аналогичные результаты получены во французской когорте NutriNet-Santé, где высокое потребление УПП сопровождалось 12% ростом риска ССЗ [25]. Метаанализ Chen et al. (2020), охвативший 20 исследований и 334 114 участников, выявил ассоциацию высокого потребления УПП с увеличением риска не только ССЗ, но и смертности от всех причин, гипертонии и метаболического синдрома [26].

Особое внимание уделяется гипертензии – одному из наиболее распространенных проявлений ССЗ, частота которого увеличивается с возрастом. Рандомизированное интервенционное исследование MedLey с участием лиц старше 64 лет показало, что средиземноморская диета, в отличие от питания с высоким содержанием УПП, снижала систолическое артериальное давление и улучшала эндотелиальную функцию у участников, которые придерживались рациона в течение 6 месяцев. Эти данные подчеркивают потенциал диетических вмешательств для коррекции рисков, связанных с УПП [27].

Механизмы влияния УПП на ССЗ включают повышение уровня воспалительных маркеров (IL-6, TNF-α, hs-CRP), окислительный стресс и дислипидемию, вызванные избытком трансжиров и натрия. Метаанализ Micha et al. (2017) подтвердил, что эти компоненты, характерные для УПП, являются независимыми факторами риска ССЗ. Для пожилых людей, у которых возрастные изменения сосудов уже присутствуют, потребление УПП усугубляет прогноз, увеличивая вероятность сердечно-сосудистых событий и снижая продолжительность жизни [28].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что УПП оказывают системное негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, усиливая бремя заболеваемости и смертности. Это подчеркивает необходимость разработки профилактических стратегий, направленных на снижение потребления УПП, особенно в пожилом возрасте, где сохранение сердечно-сосудистого здоровья критично для здорового долголетия.

Сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, частота которого резко увеличивается с возрастом, что делает его значимым фактором, ограничивающим долголетие [29]. Основные патогенетические механизмы СД2 включают инсулинорезистентность и дисфункцию β-клеток поджелудочной железы, часто усугубляемые неправильным питанием. УПП, богатые рафинированными углеводами, добавленными сахарами и трансжирами, рассматриваются как ключевой модифицируемый фактор риска развития этого состояния.

Метаанализ Vitale et al. (2024) выявил устойчивую положительную связь между высоким потреблением УПП и увеличением риска СД2 на 37%, а также гипертонии, гипертриглицеридемии, низкого уровня холестерина ЛПВП и ожирения. Однако качество доказательств было оценено как неудовлетворительное из-за гетерогенности методов оценки потребления УПП, что требует осторожности при интерпретации данных [30]. Более масштабный систематический обзор и метаанализ Delpino et al. (2022), охвативший почти 1,1 миллиона участников, подтвердил дозозависимую связь: умеренное потребление УПП увеличивало риск СД2 на 12%, а высокое – на 31%. Низкая гетерогенность при умеренном потреблении и умеренная при высоком указывают на надежность этих выводов [31].

В американских проспективных когортах увеличение доли УПП в рационе на 10% сопровождалось ростом риска СД2

на 12%. Анализ подгрупп показал, что продукты с высоким содержанием сахаров (напитки, соусы, готовые блюда) и жиров животного происхождения усиливали риск, тогда как цельнозерновые продукты, йогурты и некоторые закуски демонстрировали нейтральный или защитный эффект. Эти различия подчеркивают неоднородность УПП как категории и необходимость дифференцированного подхода к их оценке [32].

Механизмы влияния УПП на развитие СД2 включают хроническое повышение гликемической нагрузки, индукцию воспаления и нарушение микробиоты кишечника. Высокое содержание простых углеводов и трансжиров в УПП способствует резким скачкам глюкозы в крови, что со временем приводит к истощению инсулиновой секреции. Кроме того, дисбиоз микробиоты, вызванный дефицитом клетчатки и избытком искусственных добавок, усиливает метаболический стресс, что особенно значимо для пожилых, у которых возрастные изменения обмена веществ уже присутствуют.

Для пожилого населения СД2 представляет двойную угрозу: он увеличивает риск развития сопутствующих заболеваний (ССЗ, нефропатия) и ухудшает качество жизни за счет осложнений, таких как полинейропатия и снижение мобильности. Метаанализы подчеркивают, что УПП не только повышают заболеваемость СД2, но и осложняют его течение, увеличивая риск инвалидности и смертности. Интервенционные исследования, такие как MedLey, демонстрируют, что переход на диету с низким содержанием УПП (например, средиземноморскую) улучшает метаболические показатели, что может быть использовано в профилактике СД2 среди стареющего населения [27, 33].

Таким образом, потребление УПП является значимым фактором риска развития СД2, особенно в пожилом возрасте, где метаболическая устойчивость снижена. Сокращение доли УПП в рационе и акцент на цельных продуктах могут стать эффективной стратегией для снижения заболеваемости и улучшения прогноза долголетия.

Заболевания нервной системы

Психические и нейродегенеративные расстройства представляют собой значительную нагрузку для глобального здравоохранения, особенно в условиях старения населения. По данным Глобального исследования бремени болезней (GBD 2019), распространенность психических расстройств с 1990 года не снизилась, несмотря на рост доступности лечения, что подчеркивает необходимость поиска новых подходов к их профилактике [34]. Комиссия журнала The Lancet по глобальному психическому здоровью признала психическое здоровье фундаментальным правом человека, а Stein и соавторы в своей публикации предложили включить психические расстройства в «большую четверку» неинфекционных заболеваний наряду с ССЗ, раком и диабетом. В этом контексте влияние ультрапереработанных продуктов (УПП) на состояние нервной системы приобретает особую актуальность, особенно для пожилых, у которых возрастные изменения мозга увеличивают риск развития когнитивных и эмоциональных нарушений [35].

Механизмы воздействия УПП на нервную систему связаны с их составом – высоким содержанием простых сахаров и насыщенных жиров, а также низким уровнем клетчатки и микронутриентов. Эти факторы способствуют увеличению внутриклеточных прооксидантов, хроническому воспалению и нарушению состава микробиоты кишечника. Ось «кишечник-мозг» играет ключевую роль в метаболизме и передаче сигналов, влияющих на нейротрансмиттеры и когнитивные функции. Martínez Leo и Segura Campos (2020) показали, что дисбиоз микробиоты, вызванный УПП, может быть пусковым механизмом нейродегенеративных заболеваний (НДЗ),

таких как деменция и болезнь Альцгеймера [36].

Многоцентровое когортное исследование в Бразилии с участием 10 775 человек выявило, что потребление УПП ускоряет снижение когнитивных функций на 28% (p=0,003) и исполнительных функций на 25% (p=0,01) за 8 лет наблюдения. Эти данные особенно значимы для этнически разнообразных популяций и подчеркивают потенциальный вред УПП для когнитивного резерва в пожилом возрасте [37]. Метаанализ Lane et al. (2022), основанный на 17 наблюдательных исследованиях (385 541 участник), показал, что высокое потребление УПП связано с увеличением вероятности депрессии и тревожного расстройства, а также с 22% ростом риска последующей депрессии в проспективных когортах [38].

Связь УПП с деменцией была исследована в метаанализе Henney et al. (2024), включившем 10 наблюдательных исследований и 867 316 участников. Высокое потребление УПП увеличивало риск деменции на 44% (p=0,02), тогда как умеренное потребление не показало значимой ассоциации (p=0,13). Высокая гетерогенность (I^2=97%) обусловлена различиями в возрасте участников, методах диагностики деменции и этническом составе популяций. Низкий риск смещения публикации подтверждает надежность выводов, хотя причинно-следственные связи требуют дальнейших исследований [39].

Для пожилых людей когнитивное снижение и психические расстройства напрямую влияют на качество жизни, увеличивая зависимость и риск инвалидности. УПП, нарушая нейропластичность и усиливая нейровоспаление, ускоряют возрастные изменения нервной системы, что делает их ограничение важной стратегией профилактики [40]. Текущие рекомендации общественного здравоохранения, основанные на этих данных, призывают к сокращению потребления УПП для защиты когнитивного здоровья и снижения риска НДЗ, особенно в стареющих популяциях.

Таким образом, УПП оказывают многостороннее негативное влияние на нервную систему, способствуя когнитивному снижению, депрессии и деменции. Эти эффекты особенно критичны для пожилого возраста, где сохранение психического здоровья является неотъемлемой частью здорового долголетия. Необходимы дальнейшие проспективные и экспериментальные исследования для уточнения причинно-следственных путей и разработки таргетированных вмешательств.

Остеопороз

Остеопороз остается одной из ключевых проблем геронтологии, обусловливая высокий риск патологических переломов, снижение мобильности и ухудшение качества жизни в пожилом возрасте. Несмотря на прогресс в фармакотерапии, направленной на укрепление костной ткани, глобальное бремя осложнений остеопороза сохраняется значительным. Международный метаанализ FRAX, основанный на данных 64 когорт, подтвердил, что переломы в анамнезе увеличивают риск последующих переломов, подчеркивая необходимость профилактики [41]. В последние годы внимание исследователей привлекла роль УПП как потенциального фактора, влияющего на минеральную плотность костей (МПК) и риск остеопороза, особенно в контексте стареющего населения.

Поперечное исследование Brooks et al. (2025) среди взрослых США старше 50 лет (основано на NHANES – Национальное обследование состояния здоровья и питания в США) выявило связь между потреблением УПП и состоянием костной ткани. Участники с самым высоким потреблением УПП (верхний квинтиль, 76,3% потребляемой энергии) имели на 52% больший риск остеопении или остеопороза, с акцентом на переломы [42]. Другое исследование Wang et al. (2024), также использующее NHANES (n=10 678), подтвердило снижение МПК шейки бедра

(β = −0,003) и рост риска остеопороза на 78,9% при высоком потреблении УПП (>57,51% энергии), фокусируясь на костной плотности. Несмотря на пересечение баз данных, различия в исходах (переломы против МПК) усиливают общий вывод [43].

Механизмы воздействия УПП на костную ткань многофакторны. Высокое содержание натрия, фосфатов и добавленных сахаров в УПП нарушает гомеостаз кальция и фосфора, усиливая резорбцию костей. Дефицит витамина D, магния и других микронутриентов, характерный для таких продуктов, дополнительно ухудшает остеогенез [44]. Кроме того, хроническое воспаление и окислительный стресс, индуцированные УПП, могут подавлять активность остеобластов и стимулировать остеокласты, что особенно критично для пожилых, у которых возрастное снижение МПК уже присутствует [45].

Для пожилого населения остеопороз увеличивает риск падений и переломов, что приводит к инвалидности и снижению продолжительности активной жизни. Связь УПП с остеопорозом подчеркивает необходимость пересмотра пищевых привычек в этой группе. Интервенционные стратегии, включающие сокращение потребления УПП и повышение физической активности, могут замедлить прогрессирование остеопении и снизить частоту переломов.

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о значимой роли УПП в развитии остеопороза, особенно среди пожилых женщин. Эти эффекты усугубляют возрастные изменения скелета, повышая уязвимость к осложнениям и снижая качество жизни. Профилактика остеопороза в контексте долголетия требует комплексного подхода, включая ограничение УПП и оптимизацию питания для поддержания костного здоровья.

Саркопения

Саркопения, определяемая как возрастная потеря массы и функции скелетных мышц, является центральным компонентом снижения двигательной активности, повышения риска падений, переломов и инвалидности в пожилом возрасте. По данным Международной рабочей группы по саркопении, это состояние начинается в среднем возрасте и прогрессирует на протяжении жизни, достигая пика значимости после 60-70 лет [46]. Учитывая демографическое старение населения, связь саркопении с УПП представляет особый интерес для геронтологии, так как питание играет ключевую роль в поддержании мышечной массы и силы.

Поперечное исследование на основе данных NHANES выявило значимую линейную ассоциацию между потреблением УПП и снижением мышечной массы (p=0,0117). После корректировки на такие показатели, как возраст, пол и физическая активность, участники с самым высоким уровнем потребления УПП демонстрировали на 60% больший риск низкой мышечной массы и снижение индекса тощей массы конечностей относительно массы тела. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость этих результатов, исключив влияние случайных факторов [47]. Аналогичные выводы сделаны в исследовании Almeida et al. (2022), проведенном среди пожилых жителей Бразилии. Лица, потреблявшие УПП чаще 1-2 раз в неделю, имели повышенную вероятность саркопении по сравнению с теми, кто ограничивал их потребление. Даже при низкой частоте употребления УПП наблюдался рост риска, что указывает на кумулятивный эффект этих продуктов [48].

Механизмы влияния УПП на развитие саркопении связаны с их низкой питательной ценностью. Высокое содержание простых углеводов и трансжиров при дефиците белка, витамина D, омега-3 жирных кислот и антиоксидантов ограничивает синтез мышечного белка и усиливает катаболические процессы. Хроническое воспаление, индуцированное УПП, дополнительно подавляет анаболические

сигналы, такие как путь mTOR, критически важный для мышечного гомеостаза. Кроме того, дисбиоз микробиоты кишечника, вызванный недостатком клетчатки, может нарушать метаболизм аминокислот, необходимых для поддержания мышечной ткани [49].

Для пожилых людей саркопения представляет собой не только физическую, но и социальную проблему, увеличивая зависимость и снижая качество жизни. Связь с УПП усугубляет этот процесс, так как несбалансированное питание ускоряет возрастную атрофию мышц. Снижение мышечной массы и силы, в свою очередь, повышает риск падений и переломов, формируя порочный круг с остеопорозом и другими возраст-ассоциированными состояниями [50].

Профилактика саркопении требует комплексного подхода, включающего оптимизацию питания и физическую активность. Исследования показывают, что замена УПП на природные, с меньшей термической и химической обработкой, богатые белком и микронутриентами, может замедлить прогрессирование саркопении и улучшить функциональные показатели у пожилых. Например, диеты с высоким содержанием растительных и животных белков (рыба, бобовые) в сочетании с упражнениями сопротивления демонстрируют положительный эффект на мышечную массу и силу [51].

Таким образом, потребление УПП является значимым фактором риска развития саркопении, усиливая возрастное снижение мышечной функции и ограничивая продолжительность здоровой жизни. Эти данные подчеркивают необходимость пересмотра пищевых привычек пожилого населения и внедрения стратегий, направленных на сокращение доли УПП в рационе, для поддержания мышечного здоровья и обеспечения здорового долголетия.

Обсуждение. Результаты настоящего систематического обзора подчеркивают системное негативное влияние УПП на здоровье, охватывающее метаболические, сердечно-сосудистые, эндокринные, неврологические и опорно-двигательные системы. Эти эффекты особенно значимы для пожилого населения, где возрастные изменения усиливают уязвимость к хроническим заболеваниям, сокращая продолжительность активной жизни. Концепция «метаболического хаоса», предложенная в исследовании, отражает комплексное нарушение гомеостаза, вызванное УПП, проявляющееся в ожирении, ССЗ, СД2, когнитивных расстройствах, остеопорозе и саркопении.

Связь УПП с ожирением и НАЖБП указывает на их роль в создании положительного энергетического баланса и метаболического стресса, что запускает каскад патологических процессов, включая ССЗ и СД2 [28, 31, 39]. Высокое потребление УПП усиливает воспаление и окислительный стресс, что особенно критично для пожилых с ослабленными компенсаторными механизмами. Нейродегенеративные эффекты УПП, такие как когнитивное снижение и деменция, опосредуются через ось «кишечник-мозг», причём дисбиоз микробиоты может модулировать эпигенетические изменения, влияющие на экспрессию генов, связанных со старением мозга (например, BDNF или APOE), например, ускорение эпигенетического возраста [37, 39]. Этот аспект требует дальнейшего изучения, так как он открывает перспективы для таргетированных вмешательств.

Остеопороз и саркопения, связанные с УПП, иллюстрируют их воздействие на опорно-двигательный аппарат [42, 47]. Дефицит белка, кальция и витамина D, наряду с избытком натрия и фосфатов, нарушает костный и мышечный метаболизм, ускоряя атрофию тканей. Сравнение с данными литературы показывает, что диеты с низким содержанием УПП (например, средиземноморская) обладают защитным эффектом, подчеркивая контраст между традиционным и ультрапереработанным питанием [33]. Связь УПП с риском рака не была основной целью обзора, хотя

отдельные исследования указывают на ассоциацию с колоректальным раком, что требует дальнейшего анализа [52].

Ограничения исследования связаны с методологическими аспектами. Гетерогенность методов оценки потребления УПП (например, различия в классификации по системе NOVA или использование субъективных опросников) может искажать результаты. Так, некоторые исследования показали вариабельность рисков более 50% в зависимости от подхода к сбору данных, что снижает воспроизводимость [48]. Преобладание наблюдательных дизайнов затрудняет установление причинно-следственных связей, а отсутствие биомаркеров «метаболического хаоса» (например, С-реактивного белка или маркеров микробиоты) ограничивает глубину анализа. Перспективы включают долгосрочные РКИ для оценки эффектов снижения УПП на маркеры долголетия (теломерная длина, эпигенетический возраст) и изучение микробиома как медиатора этих процессов [5].

УПП представляют угрозу для здорового долголетия, увеличивая рост возраст-ассоциированных заболеваний. Интеграция данных об эпигенетических механизмах и разработка биомаркеров могут вывести исследования УПП на новый уровень, обеспечивая базу для персонализированной профилактики. Это требует совместных усилий ученых и органов здравоохранения для ограничения потребления УПП и продвижения традиционных диет.

Заключение. УПП оказывают многофакторное негативное воздействие на здоровье, повышая риски ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, когнитивных нарушений, остеопороза и саркопении. Эти эффекты особенно выражены в пожилом возрасте, где метаболическая устойчивость снижена, а хронические патологии ограничивают продолжительность и качество жизни. Механизмы включают нарушение энергетического баланса, хроническое воспаление, дисбиоз микробиоты и дефицит нутриентов, формируя «метаболический хаос», который ускоряет старение на клеточном и системном уровнях.

Систематический обзор подчеркивает необходимость мер общественного здравоохранения: просвещения населения, регулирования производства УПП и популяризацию качественных продуктов с меньшей технологической обработкой. Уникальный вклад исследования – в концепции «метаболического хаоса» как интегративного маркера влияния УПП, с потенциалом для разработки биомаркеров (например, маркеров воспаления или эпигенетического возраста), что может стать новым направлением в геронтологии. Ограничение УПП способно замедлить прогрессирование возраст-ассоциированных заболеваний, обеспечив активное долголетие. Работа обосновывает приоритетность борьбы с УПП как фактором, препятствующим здоровому старению, и закладывает основу для дальнейших исследований их эпигенетических и микробиомных эффектов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Laudan RA. Plea for Culinary Modernism: Why We Should Love New, Fast, Processed Food. Gastronomica: the journal of food and culture. 2001;1:36-44. DOI: https://doi.org/10.1525/gfc.2001.1.1.36

2. Obesity and overweight [Internet]. WHO. 2024 [cited 2025 Feb 19]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

3. Wang M, Du X, Huang W, Xu Y. Ultra-processed Foods Consumption Increases the Risk of Hypertension in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. American Journal of Hypertension. 2022;35(10):892-901. DOI: https://doi.org/10.1093/ajh/hpac069

4. Esposito S, Gialluisi A, Di Castelnuovo A, et al. Ultra-processed food consumption is associated with the acceleration of biological aging in the Moli-sani Study. American Journal of Clinical Nutrition. 2024;120(6):1432-1440. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2024.10.006

5. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. JAMA Internal Medicine. 2019;179(4):490-498. DOI: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7289

6. Flauzino PA, Baltar VT, Radin Pereira L, et al. Exploring the Associations between Media and Instagram Interaction Patterns with Weight Bias among Undergraduate Nutrition Students in the Brazilian Nutritionists Health Study. Nutrients. 2024;16(14):2310. DOI: https://doi.org/10.3390/nu16142310

7. Dupont F. Daily life in ancient Rome. Oxford: Blackwell; 1992.

8. Kiple KF, Ornelas KC, editors. The Cambridge world history of food. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2000.

9. Jakle JA, Sculle KA. Fast food: roadside restaurants in the automobile age. Baltimore (MD): Johns Hopkins University Press; 1999.

10.Земцов АЛ. Продовольственная программа СССР на период до 1990 года" - реализация и итоги. Проблемы Науки. 2016;13(55):56-62.

11.Бурак ЛЧ. Ультрапереработанные продукты питания: методы снижения их калорийности и повышения пищевой ценности (Обзор предметного поля). Health, Food & Biotechnology. 2025;7(2):41-75. DOI: https://doi.org/10.36107/hfb.2025.i2.s258

12.Ильющенко ДВ. Культура советского общепита в 1970-х - 1980-х годах: достижения и проблемы. Вестник МГУКИ. 2015;2(64):97-100.

13.Jardim MZ, de Lima Costa BV, Pessoa MC, et al. Ultra-processed foods increase noncommunicable chronic disease risk. Nutrition Research. 2021;95:19-34. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.08.006

14.NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. The Lancet. 2024;403(10431):1027-1050. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2

15.Бойцов СА, Драпкина ОМ, Шляхто ЕВ, и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. DOI: https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007

16.GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020;396(10258):1223-1249. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2

17.Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. Cell Metabolism. 2019;30(1):67-77.e3. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008

18.Canhada SL, Luft VC, Giatti L, et al. Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Public Health Nutrition. 2020;23(6):1076-1086. DOI: https://doi.org/10.1017/S1368980019002854

19.Silva FM, Giatti L, de Figueiredo RC, et al. Consumption of ultra-processed food and obesity: cross sectional results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) cohort (2008-2010). Public Health Nutrition. 2018;21(12):2271-2279. DOI: https://doi.org/10.1017/S1368980018000861

20.Henney AE, Gillespie CS, Alam U, et al. Ultra-Processed Food Intake Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2023;15(10):2266. DOI: https://doi.org/10.3390/nu15102266

21.World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Электронный ресурс]. Geneva: WHO; 2021 [дата обращения 18.03.2025]. URL: https://www.who.int/news-

room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

22.Qu Y, Hu W, Huang J, et al. Ultra-processed food consumption and risk of cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis. EClinicalMedicine. 2024;69:102484. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102484

23.Mendoza K, Smith-Warner SA, Rossato SL, et al. Ultra-processed foods and cardiovascular disease: analysis of three large US prospective cohorts and a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. The Lancet Regional Health - Americas. 2024;37:100859. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100859

24.Juul F, Vaidean G, Lin Y, et al. Ultra-Processed Foods and Incident Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77(12):1520-1531. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.047

25.Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). BMJ. 2019;365:l1451. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.l1451

26.Chen X, Zhang Z, Yang H, et al. Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. Nutrition Journal. 2020;19(1):86. DOI: https://doi.org/10.1186/s12937-020-00604-1

27.Davis CR, Hodgson JM, Woodman R, et al. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the MedLey randomized intervention trial. American Journal of Clinical Nutrition. 2017;105(6):1305-1313. DOI: https://doi.org/10.3945/ajcn.116.146803

28.Micha R, Shulkin ML, Peñalvo JL, et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). PLoS ONE. 2017;12(4):e0175149. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175149

29.Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. The Lancet. 2017;389(10085):2239-2251. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2

30.Vitale M, Costabile G, Testa R, et al. Ultra-Processed Foods and Human Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Advances in Nutrition. 2024;15(1):100121. DOI: https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.09.009

31.Delpino FM, Figueiredo LM, Bielemann RM, et al. Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. International Journal of Epidemiology. 2022;51(4):1120-1141. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyab247

32.Chen Z, Khandpur N, Desjardins C, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: Three Large Prospective U.S. Cohort Studies. Diabetes Care. 2023;46(7):1335-1344. DOI: https://doi.org/10.2337/dc22-1993

33.Levy RB, Rauber F, Chang K, et al. Ultra-processed food consumption and type 2 diabetes incidence: A prospective cohort study. Clinical Nutrition. 2021;40(5):3608-3614. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.018

34.GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Psychiatry. 2022;9:137-150. DOI: https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3

35.Stein DJ, Benjet C, Gureje O, et al. Integrating mental health with other non-communicable diseases. BMJ. 2019;364:l295. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.l295

36.Leo EEM, Campos MRS. Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. Nutrition. 2020;71:110609. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110609

37.Gomes Goncalves N, Vidal Ferreira N, Khandpur N, et al. Association Between Consumption of Ultraprocessed Foods and Cognitive Decline. JAMA Neurology. 2023;80(2):142-150. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4397

38.Lane MM, Gamage E, Travica N, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Mental Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients. 2022;14(13):2568. DOI: https://doi.org/10.3390/nu14132568

39.Henney AE, Gillespie CS, Alam U, et al. High intake of ultra-processed food is associated with dementia in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Journal of Neurology. 2024;271(1):198-210. DOI: https://doi.org/10.1007/s00415-023-12033-1

40.Li H, Li S, Yang H, et al. Association of Ultraprocessed Food Consumption With Risk of

Dementia: A Prospective Cohort Study. Neurology. 2022;99(10):e1056-e1066. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200871

41.Kanis JA, Johansson H, McCloskey EV, et al. Previous fracture and subsequent fracture risk: a meta-analysis to update FRAX. Osteoporosis International. 2023;34(12):2027-2045. DOI: https://doi.org/10.1007/s00198-023-06870-z

42.Brooks ELG, Tangney CC, Ritz EM. Ultra-processed food intake and prevalence of osteoporosis in US adults aged 50 years and older: a cross-sectional analysis. Osteoporosis International. 2025;36(3):455-464. DOI: https://doi.org/10.1007/s00198-025-07394-4

43.Wang S, Xie J, Zhai D, et al. Association between ultra-processed food and osteoporosis: a cross-sectional study based on the NHANES database. Nutrition and Metabolism. London. 2024;21(1):69. DOI: https://doi.org/10.1186/s12986-024-00843-7

44.Zaretsky J, Griess-Fishheimer S, Carmi A, et al. Ultra-processed food targets bone quality via endochondral ossification. Bone Research. 2021;9(1):14. DOI: https://doi.org/10.1038/s41413-020-00127-9

45.Lv JL, Wei YF, Sun JN, et al. Ultra-processed food consumption and metabolic disease risk: an umbrella review of systematic reviews with meta-analyses of observational studies. Frontiers in Nutrition. 2024;11:1306310. DOI: https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1306310

46.Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. Journal of the American Medical Directors Association. 2011;12(4):249-56. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003

47.Kong W, Xie Y, Hu J, et al. Higher ultra processed foods intake is associated with low muscle mass in young to middle-aged adults: a cross-sectional NHANES study. Frontiers in Nutrition. 2024;11:1280665. DOI: https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1280665

48.de Almeida HC, da Silva Lage VK, de Paula FA, et al. Association Between Ultra-Processed Foods Frequency of Intake and Sarcopenia in Older Adults: A Cross-Sectional Study. Research, Society and Development. 2022;11(11):e60111133129. DOI: https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33129

49.Hong SH, Bae YJ. Association of Dietary Vegetable and Fruit Consumption with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2024;16(11):1707. DOI: https://doi.org/10.3390/nu16111707

50.Polito A, Barnaba L, Ciarapica D, et al. Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(10):5591. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23105591

51.Cawthon PM, Manini T, Patel SM, et al. Putative Cut-Points in Sarcopenia Components and Incident Adverse Health Outcomes: An SDOC Analysis. Journal of the American Geriatrics Society. 2020;68(7):1429-1437. DOI: https://doi.org/10.1111/jgs.16517

52.Isaksen IM, Dankel SN. Ultra-processed food consumption and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Clinical Nutrition. 2023;42(6):919-928. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.03.018

References

1. Laudan RA. Plea for Culinary Modernism: Why We Should Love New, Fast, Processed Food. Gastronomica: the journal of food and culture. 2001;1:36-44. DOI: https://doi.org/10.1525/gfc.2001.1.1.36

2. Obesity and overweight [Internet]. WHO. 2024 [cited 2025 Feb 19]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

3. Wang M, Du X, Huang W, Xu Y. Ultra-processed Foods Consumption Increases the Risk of Hypertension in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. American Journal of Hypertension. 2022;35(10):892-901. DOI: https://doi.org/10.1093/ajh/hpac069

4. Esposito S, Gialluisi A, Di Castelnuovo A, et al. Ultra-processed food consumption is associated with the acceleration of biological aging in the Moli-sani Study. American Journal of Clinical Nutrition. 2024;120(6):1432-1440. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2024.10.006

5. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. JAMA Internal Medicine. 2019;179(4):490-498. DOI: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7289

6. Flauzino PA, Baltar VT, Radin Pereira L, et al. Exploring the Associations between Media and Instagram Interaction Patterns with Weight Bias among Undergraduate Nutrition Students in the Brazilian Nutritionists Health Study. Nutrients.

2024;16(14):2310. DOI: https://doi.org/10.3390/nu16142310

7. Dupont F. Daily life in ancient Rome. Oxford: Blackwell; 1992.

8. Kiple KF, Ornelas KC, editors. The Cambridge world history of food. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2000.

9. Jakle JA, Sculle KA. Fast food: roadside restaurants in the automobile age. Baltimore (MD): Johns Hopkins University Press; 1999.

10. Zemtsov AL. The USSR food program up to 1990: implementation and outcomes [Internet]. Problems of Science. 2016;13(55):56-62. Russian.

11. Burak lCh. Ultra-processed Foods: Methods to Reduce their Caloric Content and Increase their Nutritional Value (Scoping Review). Health, Food & Biotechnology. 2025;7(2):41-75. Russian. DOI: https://doi.org/10.36107/hfb.2025.i2.s258

12. Ilyushchenko DV. The culture of Soviet public catering in the 1970s–1980s: achievements and challenges. Bulletin of the Moscow State University of Culture and Arts. 2015;2(64):92-100. Russian.

13. Jardim MZ, de Lima Costa BV, Pessoa MC, et al. Ultra-processed foods increase noncommunicable chronic disease risk. Nutrition Research. 2021;95:19-34. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.08.006

14. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. The Lancet. 2024;403(10431):1027-1050. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2

15. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. Russian. DOI: https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007

16. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020;396(10258):1223-1249. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2

17. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. Cell Metabolism. 2019;30(1):67-77.e3. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008

18. Canhada SL, Luft VC, Giatti L, et al. Ultra-processed foods, incident overweight and obesity, and longitudinal changes in weight and waist circumference: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Public Health Nutrition. 2020;23(6):1076-1086. DOI: https://doi.org/10.1017/S1368980019002854

19. Silva FM, Giatti L, de Figueiredo RC, et al. Consumption of ultra-processed food and obesity: cross sectional results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) cohort (2008-2010). Public Health Nutrition. 2018;21(12):2271-2279. DOI: https://doi.org/10.1017/S1368980018000861

20. Henney AE, Gillespie CS, Alam U, et al. Ultra-Processed Food Intake Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2023;15(10):2266. DOI: https://doi.org/10.3390/nu15102266

21. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2025 Mar 18]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

22. Qu Y, Hu W, Huang J, et al. Ultra-processed food consumption and risk of cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis. EClinicalMedicine. 2024;69:102484. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102484

23. Mendoza K, Smith-Warner SA, Rossato SL, et al. Ultra-processed foods and cardiovascular disease: analysis of three large US prospective cohorts and a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. The Lancet Regional Health - Americas. 2024;37:100859. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100859

24. Juul F, Vaidean G, Lin Y, et al. Ultra-Processed Foods and Incident Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77(12):1520-1531. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.047

25. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). BMJ. 2019;365:l1451. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.l1451

26. Chen X, Zhang Z, Yang H, et al. Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. Nutrition Journal. 2020;19(1):86. DOI: https://doi.org/10.1186/s12937-020-00604-1

27. Davis CR, Hodgson JM, Woodman R, et al. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the MedLey randomized intervention trial. American Journal of Clinical Nutrition. 2017;105(6):1305-1313. DOI: https://doi.org/10.3945/ajcn.116.146803

28. Micha R, Shulkin ML, Peñalvo JL, et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). PLoS ONE. 2017;12(4):e0175149. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175149

29. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. The Lancet. 2017;389(10085):2239-2251. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2

30. Vitale M, Costabile G, Testa R, et al. Ultra-Processed Foods and Human Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Advances in Nutrition. 2024;15(1):100121. DOI: https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.09.009

31. Delpino FM, Figueiredo LM, Bielemann RM, et al. Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. International Journal of Epidemiology. 2022;51(4):1120-1141. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyab247

32. Chen Z, Khandpur N, Desjardins C, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: Three Large Prospective U.S. Cohort Studies. Diabetes Care. 2023;46(7):1335-1344. DOI: https://doi.org/10.2337/dc22-1993

33. Levy RB, Rauber F, Chang K, et al. Ultra-processed food consumption and type 2 diabetes incidence: A prospective cohort study. Clinical Nutrition. 2021;40(5):3608-3614. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.018

34. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Psychiatry. 2022;9:137-150. DOI: https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3

35. Stein DJ, Benjet C, Gureje O, et al. Integrating mental health with other non-communicable diseases. BMJ. 2019;364:l295. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.l295

36. Leo EEM, Campos MRS. Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. Nutrition. 2020;71:110609. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110609

37. Gomes Goncalves N, Vidal Ferreira N, Khandpur N, et al. Association Between Consumption of Ultraprocessed Foods and Cognitive Decline. JAMA Neurology. 2023;80(2):142-150. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4397

38. Lane MM, Gamage E, Travica N, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Mental Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients. 2022;14(13):2568. DOI: https://doi.org/10.3390/nu14132568

39. Henney AE, Gillespie CS, Alam U, et al. High intake of ultra-processed food is associated with dementia in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Journal of Neurology. 2024;271(1):198-210. DOI: https://doi.org/10.1007/s00415-023-12033-1

40. Li H, Li S, Yang H, et al. Association of Ultraprocessed Food Consumption With Risk of Dementia: A Prospective Cohort Study. Neurology. 2022;99(10):e1056-e1066. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200871

41. Kanis JA, Johansson H, McCloskey EV, et al. Previous fracture and subsequent fracture risk: a meta-analysis to update FRAX. Osteoporosis International. 2023;34(12):2027-2045. DOI: https://doi.org/10.1007/s00198-023-06870-z

42. Brooks ELG, Tangney CC, Ritz EM. Ultra-processed food intake and prevalence of osteoporosis in US adults aged 50 years and older: a cross-sectional analysis. Osteoporosis International. 2025;36(3):455-464. DOI: https://doi.org/10.1007/s00198-025-07394-4

43. Wang S, Xie J, Zhai D, et al. Association between ultra-processed food and osteoporosis: a cross-sectional study based on the NHANES database. Nutrition and Metabolism. London. 2024;21(1):69. DOI: https://doi.org/10.1186/s12986-024-00843-7

44. Zaretsky J, Griess-Fishheimer S, Carmi A, et al. Ultra-processed food targets bone quality via endochondral ossification. Bone Research.

2021;9(1):14. DOI: https://doi.org/10.1038/s41413-020-00127-9

45. Lv JL, Wei YF, Sun JN, et al. Ultra-processed food consumption and metabolic disease risk: an umbrella review of systematic reviews with meta-analyses of observational studies. Frontiers in Nutrition. 2024;11:1306310. DOI: https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1306310

46. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. Journal of the American Medical Directors Association. 2011;12(4):249-56. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003

47. Kong W, Xie Y, Hu J, et al. Higher ultra processed foods intake is associated with low muscle mass in young to middle-aged adults: a cross-sectional NHANES study. Frontiers in Nutrition. 2024;11:1280665. DOI: https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1280665

48. de Almeida HC, da Silva Lage VK, de Paula FA, et al. Association Between Ultra-Processed Foods Frequency of Intake and Sarcopenia in Older Adults: A Cross-Sectional Study. Research, Society and Development. 2022;11(11):e60111133129. DOI: https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33129

49. Hong SH, Bae YJ. Association of Dietary Vegetable and Fruit Consumption with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2024;16(11):1707. DOI: https://doi.org/10.3390/nu16111707

50. Polito A, Barnaba L, Ciarapica D, et al. Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(10):5591. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23105591

51. Cawthon PM, Manini T, Patel SM, et al. Putative Cut-Points in Sarcopenia Components and Incident Adverse Health Outcomes: An SDOC Analysis. Journal of the American Geriatrics Society. 2020;68(7):1429-1437. DOI: https://doi.org/10.1111/jgs.16517

52. Isaksen IM, Dankel SN. Ultra-processed food consumption and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Clinical Nutrition. 2023;42(6):919-928. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.03.018

Статья поступила в редакцию 13 ноября 2025 г.
Поступила после доработки 10 апреля 2026 г.
Принята к печати 12 мая 2026 г.

Received 13 November 2025
Revised 10 April 2026
Accepted 12 May 2026

Информация об авторах

Александр Владимирович Мартыненко, кандидат медицинских наук, врач-терапевт, гериатр ООО «Многофункциональный медицинский центр «M-Clinic», г. Ташкент, Республика Узбекистан, E-mail: docalex120@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5068-9753.

Андрей Николаевич Ильницкий, доктор медицинских наук, профессор, Первый заместитель директора АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: a-ilnitski@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1090- 4850.

Information about the authors

Aleksandr V. Martynenko, Cand. Sci. (Medicine), General Practitioner, Geriatrician, M-Clinic Multifunctional Medical Center, Tashkent, Uzbekistan, E-mail: docalex120@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5068-9753.

Andrei N. Ilnitski, Doct. Sci. (Medicine), Professor, First Deputy Director, Gerontology Research Medical Center, Moscow, Russia, E-mail: a-ilnitski@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1090- 4850.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-8 **УДК 618.3-06:615.03**

Сравнительный анализ международных подходов к скринингу и терапии инфекций, передаваемых половым путем, у беременных (обзор)

Д.А. Плешкова[1,2], В.Н. Покусаева[1], И.А. Эйдельштейн[1], Р.С. Козлов[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет», ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, 214019, Российская Федерация
[2] Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Смоленск», 1-й Краснофлотский переулок, д. 15, г. Смоленск, 214025, Российская Федерация
Автор для переписки: Д.А. Плешкова (avch13D@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: В обзоре представлен анализ международных руководств по скринингу и терапии инфекций, передаваемых половым путем, при беременности. **Цель исследования:** Проведение сравнительного анализа международных подходов к скринингу и терапии инфекций, передаваемых половым путем при беременности. **Материалы и методы:** Для подготовки обзора использованы отечественные и зарубежные национальные и международные рекомендации, рекомендации профессиональных сообществ, посвященные диагностике и терапии инфекций, передаваемых половым путем, и опубликованные в течение последних 7 лет. Поиск научных данных осуществлялся в базах PubMed, Medline, Cochrane, Google Scholar. **Результаты:** Представлена сравнительная характеристика современных подходов к проведению скрининга у беременных на хламидийную, гонококковую, микоплазменную инфекции и урогенитальный трихомониаз. Большинство изученных документов подчеркивают целесообразность проведения скрининга для выявления хламидийной и гонококковой инфекции при беременности. В ряде рекомендаций беременные женщины – одна из целевых групп, для которой необходим скрининг на урогенитальный трихомониаз. Возможность реализации рутинного скрининга беременных на микоплазменную инфекцию остается наиболее дискутабельным вопросом. Приведены рекомендуемые варианты терапии данных инфекций при беременности. Рекомендации по лечению гонококковой инфекции и урогенитального трихомониаза сопоставимы в различных руководствах. Для лечения хламидийной инфекции при беременности предпочтение отдается однократному пероральному приему азитромицина. Ограничение терапевтических возможностей при выявлении у беременных устойчивости *Mycoplasma genitalium* к макролидам подчеркивается рядом авторов. **Заключение:** Формирование устойчивости возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, к рекомендуемой антибактериальной терапии – объект пристального внимания акушеров-гинекологов, клинических фармакологов, микробиологов. Эпидемиологический надзор за устойчивостью возбудителей инфекций,

передаваемых половым путем, к антибактериальным препаратам остается чрезвычайно актуальным.

Ключевые слова: инфекции, передающиеся половым путем; беременность; массовый скрининг; химиотерапия; лекарственная устойчивость

Для цитирования: Плешкова ДА, Покусаева ВН, Эйдельштейн ИА, и др. Сравнительный анализ международных подходов к скринингу и терапии инфекций, передаваемых половым путем, у беременных (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(4):633-651. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-8

Comparative analysis of international approaches to screening and management of sexually transmitted diseases in pregnant women (review)

Daria A. Pleshkova[1,2], Vita N. Pokusaeva[1], Inna A. Edelstein[1], Roman S. Kozlov[1]

[1] Smolensk State Medical University,
28 Krupskaya St., Smolensk, 214019, Russia
[2] RZD-Medicine Clinical Hospital, Smolensk,
15 1st Krasnoflotsky Alley, Smolensk, 214025, Russia
Corresponding author: Daria A. Pleshkova (avch13D@yandex.ru)

Abstract

Background: The review presents the analysis of international guidelines for screening and treatment of sexually transmitted infections during pregnancy. **The aim of the study:** To conduct a comparative analysis of international approaches to screening and treatment of sexually transmitted infections during pregnancy. **Materials and methods:** Russian and foreign national and international guidelines, guidelines of professional communities published for the past 7 years on diagnostics and therapy of sexually transmitted infections. The search for scientific data was conducted in the PubMed, Medline, Cochrane and Google Scholar databases. **Results:** A comparative characteristic of modern approaches to screening for chlamydial, gonococcal, mycoplasmal infections and urogenital trichomoniasis in pregnancy is presented. The advisability of screening for chlamydial and gonococcal infections during pregnancy has been emphasized in most of the reviewed guidelines. In several guidelines pregnant women are one of the target groups for which screening for urogenital trichomoniasis is required. The possibility to implement routine screening for mycoplasmal infection in pregnant women remains the most controversial issue. Recommended options for treating these infections during pregnancy are provided. Recommendations for the treatment of gonococcal infection and urogenital trichomoniasis are comparable in various guidelines. The single oral dose of azithromycin is preferred for the treatment of chlamydial infection during pregnancy. However, several authors emphasize limited therapeutic options for pregnant women in case of identified resistance to macrolides in *Mycoplasma genitalium*. **Conclusion:** The development of resistance of sexually transmitted infections pathogens to recommended antibacterial therapy is under constant study by obstetricians and gynecologists, clinical pharmacologists and microbiologists. Epidemiological surveillance of

the resistance in sexually transmitted infections pathogens to antibacterial drugs remains extremely important.
Keywords: sexually transmitted infections; pregnancy; mass screening; chemotherapy; drug resistance

For citation: Pleshkova DA, Pokusaeva VN, Edelstein IA, et al. Comparative analysis of international approaches to screening and management of sexually transmitted diseases in pregnant women (review). Research Results in Biomedicine. 2026;12(4):633-651. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-8

Введение. Пренатальное наблюдение и ведение беременности предусматривают комплексное обследование беременных с целью выявления состояний, способных оказать неблагоприятное влияние на акушерские и перинатальные исходы. Использование различных скрининговых программ позволяет расширить возможности превентивной медицины. Согласно Драпкиной О.М. и Самородской И.В. (2019), фундамент в области научных подходов к организации и внедрению скрининговой программы был заложен еще в середине прошлого века, когда Wilson J. и Jungner G. была опубликована монография «Principles and Practice of Screening for Disease». В 2008 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) издала рекомендации «Основы политики. Скрининг в Европе», обобщив критерии целесообразности введения скрининга, опубликованные ранее: состояние (заболевание) представляет собой важную проблему общественного здравоохранения; существует подходящий безопасный и приемлемый для изучаемой популяции диагностический тест, обладающий чувствительностью и специфичностью; возможно выявить заболевание на раннем этапе развития; существует признанное и установленное лечение или вмешательство; стоимость выявления случаев заболевания экономически сбалансирована и оправдана [1].

Так, скрининг, направленный на раннюю диагностику бессимптомной бактериурии, вагинальных инфекций, трансмиссивных заболеваний, носительства *Streptococcus agalactiae*, позволяет предупредить значительное число инфекционно-токсических заболеваний у матери и новорожденного, что позитивным образом сказывается на показателях их заболеваемости и смертности. Доброхотовой Ю.Э. и соавт. (2020) показано, что на инфекционный фактор приходится до 15% всех ранних и до 66% поздних неблагоприятных исходов беременности [2]. В этом аспекте актуальной проблемой остается профилактика, своевременная диагностика и лечение инфекций, передающихся половым путем (ИППП), распространенность которых остается достаточно высокой. Так, по данным ВОЗ, в 2020 году в возрастной группе 15-49 лет зарегистрировано 374 млн. новых случаев ИППП [3].

В настоящее время в развитии осложнений беременности, пуэрперия и перинатального периода существенная роль среди инфекций невирусной этиологии отведена четырем возбудителям ИППП: *Chlamydia trachomatis* (CT), *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Trichomonas vaginalis* (TV) и *Mycoplasma genitalium* (MG). Распространённость гонококковой, хламидийной, микоплазменной инфекций и урогенитального трихомониаза варьирует в зависимости от географического региона исследования. По данным метаанализов Salari N. et al. (2025) и Vaezzadeh K. et al. (2022), глобальная распространенность CT и NG при беременности составила 8,4% (95% ДИ 5,8–12,1) и 1,85% (95% ДИ 1,73–1,97%), соответственно [4, 5]. Частота встречаемости микоплазменной инфекции в когорте беременных женщин оценивается Hu M. et al. (2023) в диапазоне 1-17% [6].

Распространенность урогенитального трихомониаза при беременности, согласно Li R.T. et al. (2022), составляет около 15%, причем риск реинфицирования или персистенции инфекции достигает 44% [7].

По данным Hufstetler K. et al. (2024) и Filho A.C. et al. (2023), с указанными ИППП могут быть ассоциированы невынашивание беременности, плацентарные нарушения, преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), послеродовые гнойно-септические осложнения, инфицирование плода и новорожденного [8, 9]. Так, метанализ He W. et al. (2020), продемонстрировал большую частоту преждевременных родов (ПР) (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,11-2,22, p=0,010); ПРПО (ОШ 4,33; 95% ДИ 1,81-10,42, p=0,001); низкой массы тела детей при рождении (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,14-4,27, p=0,019) у пациенток, инфицированных CT, – что привело к увеличению перинатальной смертности в 1,5 раза по сравнению с популяцией неинфицированных (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,22-2,06, p=0,007) [10].

По данным метаанализа Vallely L.M. et al. (2021), гонококковая инфекция у беременных имеет схожие последствия: беременность чаще осложняется преждевременными родами (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,21-1,99, n=18 исследований); ПРПО (ОШ 1,41, 95% ДИ 1,02-1,92, n=9). У новорожденных при инфицировании NG чаще наблюдается низкая масса тела при рождении (ОШ 1,66, 95% ДИ 1,12-2,48, n=8) и офтальмия (ОШ 4,21, 95% ДИ 1,36-13,04, n=6), более чем в 2 раза увеличивается риск перинатальной смертности (ОШ 2,16, 95% ДИ 1,35-3,46, n=9) [11].

Урогенитальный трихомониаз, остающийся самой распространенной ИППП невирусной этиологии, приводит, по мнению Flagg E.W. et al. (2019), к аналогичным осложнениям гестации и перинатального периода [12]. Так, по данным метаанализа Van Gerven O.T. et al. (2021), выявлена значимая связь между трихомониазом и ПР (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,08-1,50), ПРПО (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,53-2,29) и низкой массой тела детей при рождении (ОШ 2,12; 95% ДИ 1,15-3,91) [13].

Изучение влияния микоплазменной инфекции на течение и исход беременности и послеродового периода является активным направлением работы множества научных коллективов. По данным Yu J. et al. (2023), Jensen J.S. et al. (2022) и Noda-Nicolau N.M. et al. (2022), микоплазменная инфекция ассоциирована с развитием бесплодия, ПР и самопроизвольных абортов [14, 15, 16]. В актуальных российских Клинических рекомендациях (2024) отмечается, что инфицирование MG при беременности может приводить к формированию фетоплацентарной недостаточности, хориоамнионита, послеродового эндомиометрита [17].

Вышеуказанные статистические данные о распространенности инфекций и их роли в развитии неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов подчеркивают целесообразность раннего выявления и эрадикации возбудителей ИППП. Важно отметить, что моно- или ко-инфекция, вызванная ИППП, часто характеризуется бессимптомным течением. В связи с этим, согласно Wynn A. et al. (2022) и Workowski K.A. et al. (2021), проведение дополнительных лабораторных тестов, основанное только на клинических проявлениях, не позволяет своевременно выявить патогенную микрофлору, как следствие, пропущенные материнские инфекции влекут за собой потенциально предотвратимые случаи материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [18, 19]. С этой точки зрения, рутинный скрининг на CT, NG, TV и MG представляется вполне логичным. Однако вопрос выявления ИППП у беременных и подбора терапии остается достаточно контраверсионным.

Инициативы внедрения единой программы скрининга на ИППП при беременности выдвигались, однако, она так и не была создана. Объем, кратность, целесообразность, методики скрининга на ИППП, а также подлежащие ему группы

женщин – предмет активного обсуждения мирового акушерско-гинекологического сообщества. Разные страны и регионы приводят различные параметры скрининга, и до настоящего времени согласие в отношении необходимости и характеристик рутинного обследования беременных не достигнуто.

Вопросы химиотерапии сексуально трансмиссивных заболеваний при беременности являются не менее сложной проблемой мировой практики. Известно, что спектр применяемых при терапии ИППП препаратов сужен не только естественной восприимчивостью CT, NG, TV и MG к отдельным группам антибактериальных препаратов, но и вероятностью развития тератогенного действия, а, следовательно, противопоказанием для назначения беременным. В частности, Nguyen J. et al. (2025) не рекомендуют применение тетрациклинов, фторхинолонов, аминокгликозидов во время гестации [20]. Особенности фармакотерапии у беременных, а также научные данные о росте лекарственной устойчивости, регистрируемой у возбудителей ИППП, по мнению Davis P. et al. (2025), Machalek D.A. et al. (2020) и Giacani L. et al. (2025), демонстрируют актуальность дальнейших исследований, направленных на совершенствование методов диагностики и лечения урогенитальных инфекций при беременности [21, 22, 23].

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа международных подходов к скринингу и терапии инфекций, передаваемых половым путем, при беременности.

Материалы и методы исследования. Поиск научных данных осуществлялся в базах PubMed, Medline, Cochrane, Google Scholar с использованием ключевых слов: «sexually transmitted infections», «pregnant women», «treatment», «guideline», «*Chlamydia trachomatis*», «*Neisseria gonorrhoeae*», «*Trichomonas vaginalis*», «*Mycoplasma genitalium*», «antimicrobial resistance», «mutations». Глубина поиска составила 7 лет (2019-2025 г.). В анализ вошли рекомендации ВОЗ, национальные и международные рекомендации, рекомендации профессиональных сообществ врачей акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, опубликованные в свободном доступе.

Результаты и их обсуждение. Установленные различия в подходах разных стран к скринингу на ИППП у беременных отражены в Таблице 1.

Таблица 1 (начало)

Различия в подходах к скринингу на CT, NG, TV, MG у беременных согласно проанализированным национальным и международным рекомендациям

Beginning of Table 1

Differences in approaches to screening for CT, NG, TV, MG in pregnant women according to analyzed national and international guidelines

№	Страна руководства, год издания	Рекомендуемые параметры скрининга и подлежащие ему группы женщин			
		CT	NG	TV	MG
1	Российская Федерация (РФ), 2023 [24]	Рутинный скрининг методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не рекомендован; ПЦР на данные инфекции применяется по показаниям			
2	Канада, 2023 [25]	Скрининг методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) в 1 триместре, при наличии высокого риска – во всех трех триместрах		-	-
3	Южно-Африканская Республика (ЮАР), 2022 [26]	Тестирование МАНК при 1-м антенатальном визите и в 32 недели			Рутинный скрининг бессимптомных женщин не рекомендован

Таблица 1 (окончание)

Различия в подходах к скринингу на CT, NG, TV, MG у беременных согласно проанализированным национальным и международным рекомендациям

End of Table 1

Differences in approaches to screening for CT, NG, TV, MG in pregnant women according to analyzed national and international guidelines

№	Страна руководства, год издания	Рекомендуемые параметры скрининга и подлежащие ему группы женщин			
		CT	NG	TV	MG
4	Австралия, 2022 [27]	Тестирование беременных <30 лет при 1-м антенатальном визите		Рутинный скрининг не рекомендован	
5	Соединённые Штаты Америки (США), 2021 [19]	Скрининг беременных <25 лет, ≥25 с повышенным риском инфицирования при 1-м антенатальном визите; в группе повышенного риска – повторное тестирование в 3 триместре		Ежегодный скрининг женщин в условиях высокой распространенности, бессимптомных женщин с высоким риском заражения, бессимптомных женщин с ВИЧ-инфекцией.	Рутинный скрининг не рекомендован
6	Республика Беларусь, ред. 2023 [28]	Скрининг методом ПЦР при 1-м антенатальном визите	Скрининг МАНК/ культуральным методом при 1-м антенатальном визите	-	Скрининг методом ПЦР при 1-м антенатальном визите
7	Европейский союз (ЕС), 2025 [29]	Скрининг методом ПЦР	-	-	-
8	ВОЗ, 2024 [30]	-	-	Рекомендовано включение тестирования на TV в существующие программы скрининга на NG и CT	Рутинный скрининг не рекомендован

Примечание: «-» нет данных.
Note: «-» no data.

При сравнении положений анализируемых рекомендаций в отношении скрининга беременных на ИППП в РФ с другими странами необходимо отметить, что большинство руководств, содержащих информацию по хламидийной (Канада, 2023; ЮАР, Австралия, 2022; США, 2021; Республика Беларусь, 2023; ЕС, 2025) и гонококковой инфекции (Канада, 2023; ЮАР, Австралия, 2022; США 2021; Республика Беларусь, 2023; ЕС, 2025), рекомендуют как минимум однократное обязательное тестирование при беременности методом ПЦР/МАНК. Пренатальное тестирование на CT не является стандартной практикой во всем мире. Так, группа китайских исследователей под руководством Liu L. et al. (2023) сообщают о планируемом внедрении комплексной программы профилактики хламидиоза у беременных [31]. Hufstetler K. et al. (2024), а также Workowski K.A. et al. (2021) подчеркивают целесообразность применения именно молекулярно-генетических методов исследования в связи с их чувствительностью и специфичностью [8, 19].

В отношении урогенитального трихомониаза в трех руководствах (ЮАР, 2022; США, 2021; ВОЗ, 2024) предложено проводить рутинное тестирование беременных. По мнению Muzny CA et al. (2025), целесообразен скрининг на урогенитальный трихомониаз всех беременных женщин [32].

Наиболее дискутабельной в отношении использования рутинного

скрининга остается микоплазменная инфекция. В большинстве рекомендаций (РФ, 2023; ЮАР, Австралия, 2022; США, 2021; Республика Беларусь, 2023; ВОЗ, 2024) обследование на MG среди бессимптомных беременных не рекомендовано, что объясняется в том числе и ограничением возможностей лечения при регистрации мутаций (Австралия, 2022; США, 2021) [19, 27].

Отличия национальных стратегий, направленных на профилактику гравидарных осложнений ИППП, заключаются не только в отсутствии единых диагностических подходов, но и особенностях химиотерапии для эрадикации CT, NG, TV, MG. Несмотря на достаточно ограниченный список антибактериальных препаратов, подходы к их назначению при ИППП, схемы и дозировка при беременности в различных странах имеют принципиальные отличия.

Терапия хламидийной инфекции

Обобщенные данные по принятой тактике лечения хламидийной инфекции у беременных представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Рекомендации по терапии хламидийной инфекции при беременности

Table 2

Recommendations for the treatment of chlamydial infection during pregnancy

№	Страна руководства, год издания	Рекомендованные препараты, дозировка, кратность приема, длительность лечения
1	РФ, 2024 [33]	Азитромицин 1,0 г per os однократно или амоксициллин 500 мг per os 3 раза в сутки, курсом 7 дней
2	Канада, 2023 [25]	Азитромицин 1 г per os однократно или амоксициллин 500 мг per os 3 раза в день курсом 7 дней или эритромицин 2 г/день per os в несколько приемов курсом 7 дней или эритромицин 1 г/день per os в несколько приемов курсом 14 дней
3	Республика Корея, 2023 [34]	Азитромицин 1 г per os однократно или амоксициллин 500 мг per os 3 раза в день курсом 7 дней
4	Федеративная Республика Германия (ФРГ), 2022 [35]	Азитромицин 1,5 г per os однократно или эритромицин 500 мг per os 4 раза в день курсом 7 дней или эритромицин 500 мг 2 раза в день per os курсом 14 дней
5	Австралия, 2022 [27]	Азитромицин 1 г per os однократно
6	США, 2021 [19]	Азитромицин 1 г per os однократно или амоксициллин 500 мг per os 3 раза в день курсом 7 дней
7	Сингапур, 2021 [36]	Азитромицин 1 г per os однократно или амоксициллин 500 мг per os 3 раза в день курсом 7 дней или эритромицин 500 мг per os 4 раза в день курсом 7 дней
8	ФРГ, 2019 [37]	Азитромицин 1,5 г per os однократно или эритромицин 500 мг per os 4 раза в день курсом 7дней или эритромицин 500 мг per os 2 раза в день курсом 14 дней
9	ЕС, 2025 [29]	Линии терапии: 1 – азитромицин 1 г per os однократно; 2 – амоксициллин 500 мг per os 3 раза в день курсом 7 дней или эритромицин 500 мг per os 2 раза в день курсом 7 дней; 3 – доксициклин 100 мг per os 2 раза в день курсом 7 дней в 1 триместре, когда другие препараты противопоказаны или неэффективны
10	ВОЗ, 2021 [38]	Эритромицин 500 мг per os 4 раза в день курсом 7 дней или азитромицин 1 г per os однократно

Примечание: «per os» – перорально.
Note: «per os» – orally.

Изучение подходов к лечению хламидийной инфекции позволило сделать вывод, что в большинстве руководств (Канада, Корея, 2023; ФРГ, Австралия, 2022; США, 2021; Сингапур, 2021; ФРГ, 2019, ЕС, 2025; ВОЗ, 2024) терапией первой линии остается однократный пероральный прием 1 г или 1.5 г азитромицина. И хотя Benamri I. et al. (2021) отмечается возможность развития устойчивости CT к макролидам в результате мутации в генах 23S рРНК, однако, по мнению Mohammadzadeh F. Et al. (2019), доказательная база в отношении влияния данных мутаций на невосприимчивость к терапии недостаточна [39, 40]. Тем не

менее, Авчинникова Д.А. и соавт. (2024) акцентируют внимание на негативных последствиях данной терапии в случаях ко-инфицирования хламидийной и микоплазменной инфекцией, что особенно неблагоприятно в когорте беременных ввиду вероятности развития устойчивости *Mycoplasma genitalium* к азитромицину [41]. Применение эритромицина рекомендовано большинством руководств (Канада, 2023; ФРГ, 2022, Сингапур, 2021; ФРГ, 2019; ЕС, 2025; ВОЗ, 2024). Однако существуют различия в кратности приема. Суточная дозировка составляет, как правило, 1-2 г, а длительность приема – 7-14 дней. В литературе упоминается о возможном неблагоприятном действии макролидов на плод и новорожденного. Так, по данным метаанализа Fan H. et al. (2019), назначение макролидов во время беременности было связано с повышенным риском выкидыша, детского церебрального паралича и/или эпилепсии, только эпилепсии, пороков развития желудочно-кишечного тракта [42]. Также Fan H. et al. (2020) сообщают о тератогенном воздействии эритромицина в первом триместре [43]. Использование амоксициллина представляется Rodrigues R. et al. (2022) более безопасным при беременности [44]. Режим его приема эквивалентен во всех изученных рекомендациях – 500 мг перорально 3 раза в день курсом 7 дней. Необходимо отметить, что одно из руководств (ЕС, 2025) допускает назначение доксициклина в 1 триместре беременности в случаях наличия противопоказаний к назначению макролидов или их неэффективности [29].

Терапия гонококковой инфекции

Обобщенные данные по терапии гонококковой инфекции у беременных представлены в Таблице 3.

Таблица 3

Рекомендации по терапии гонококковой инфекции при беременности

Table 3

Recommendations for the treatment of gonococcal infection during pregnancy

№	Страна руководства, год издания	Рекомендованные препараты, дозировка, кратность приема, длительность лечения
1	РФ, 2024 [45]	Цефтриаксон 1 г в/м однократно или цефиксим 400 мг per os однократно
2	Канада, 2023 [25]	Цефтриаксон 250 мг в/м + азитромицин 1 г per os однократно
3	ФРГ, 2022 [35]	Цефтриаксон 1 г в/в или в/м; азитромицин 2 г per os однократно
4	Австралия, 2022 [27]	Цефтриаксон 500 мг в/м однократно + азитромицин 1 г per os однократно. При чувствительности NG к пенициллину: амоксициллин 3 г per os + пробенецид 1 г per os + азитромицин 1 г per os, однократно
5	США, 2021 [19]	Цефтриаксон 500 мг в/м однократно
6	Сингапур, 2021 [36]	Цефтриаксон 500 мг в/м однократно; при непереносимости цефалоспоринов – спектиномицин
7	ФРГ, 2019 [37]	Цефтриаксон 1 г в/в или в/м. При наличии противопоказаний к цефтриаксону и доказанной чувствительности к макролидам: азитромицин 2 г per os однократно
8	ВОЗ, 2021 [38]	Цефтриаксон 250 мг в/м + азитромицин 1 г per os однократно или цефиксим 400 мг per os + азитромицин 1 г per os однократно

Примечание: «в/м» – внутримышечно; «в/в» – внутривенно; «per os» – перорально.
Note: «i/m» – intramuscular; «i/v» – intravenous; «per os» – orally.

В большинстве рекомендаций (РФ, 2024; США, 2021; ФРГ, Австралия, 2022; Сингапур, 2021; ФРГ, 2019; ВОЗ, 2021) при NG у беременных в качестве терапии первого выбора предложена однократная инъекция цефтриаксона в дозировке 0,5-1 г, считающаяся, по мнению Hufstetler K. et al. (2024) и Fifer H. et al. (2025), достаточно эффективной при лечении неосложненной инфекции [8, 46]. Зарегистрированные случаи неэффективности лечения, согласно Fifer H. et al. (2025) и Vanderpool S.F. et al. (2025), связаны с экстрагенитальной инфекцией [46, 47]. В качестве альтернативной схемы возможно использование цефиксима в дозе 400 мг,

перорально однократно (РФ, 2024; ВОЗ, 2021). Отдельные рекомендации (Канада, 2023; Австралия, 2022) предусматривают дополнительное одновременное применение азитромицина при невозможности исключения хламидийной инфекции [25, 27]. По данным Jacobsson S. et al. (2025), устойчивость NG к цефтриаксону в 2022 (0,03%) году по сравнению с 2019 (0,06%) оставалась низкой, к цефиксиму – снизилась (от 0,8% в 2019 до 0,3% в 2022,), к азитромицину возросла (от 9,0% в 2019 до 24,9% в 2022) [48]. Вместе с тем, Hufstetler K. et al. (2024) и Fifer H. et al. (2024) сообщают о случаях неэффективности лечения гонококковой инфекции цефтриаксоном, в особенности в Азиатско-Тихоокеанском регионе [8, 49]. Японские исследователи, в частности Suzuki S. (2023), сообщают о 2,2% (3/315) случаев регистрации устойчивости NG, выделенных от беременных, к цефтриаксону [50]. В этой связи Lefebvre B. et al. (2025) полагают, что надзор за устойчивостью к антибактериальным препаратам у NG имеет решающее значение в контексте случаев неэффективности лечения и распространения микроорганизмов с широкой лекарственной устойчивостью по всему миру [51].

Терапия урогенитального трихомониаза

Обобщенные данные по терапии урогенитального трихомониаза у беременных представлены в Таблице 4.

Таблица 4

Рекомендации по терапии урогенитального трихомониаза при беременности

Table 4

Recommendations for the treatment of urogenital trichomoniasis during pregnancy

№	Страна руководства, год издания	Рекомендованные препараты, дозировка, кратность приема, длительность лечения
1	РФ, 2024 [52]	Метронидазол 2,0 г per os однократно или метронидазол 500 мг per os 2 раза в сутки курсом 7 дней
2	ФРГ, 2022 [35]	Метронидазол 500 мг per os 2 раза в день курсом 10 дней.
3	Австралия, 2022 [27]	Метронидазол 400 мг per os 2 раза в день курсом 7 дней или метронидазол 2 г per os однократно
4	США, 2021 [19]	Метронидазол 500 мг per os 2 раза в день курсом 7 дней
5	Сингапур, 2021 [36]	Метронидазол 400-500 мг per os 2 раза в день курсом 7 дней или метронидазол 2 г per os однократно
6	ФРГ, 2019 [37]	Метронидазол 2 г per os однократно
7	ВОЗ, 2024 [30]	Метронидазол 400 мг или 500 мг per os 2 раза в день курсом 7 дней или метронидазол 2 г per os однократно
8	ВОЗ, 2021 [38]	Метронидазол 200 мг или 250 мг per os 3 раза в день курсом 7 дней

Примечание: «per os» – перорально.
Note: «per os» – orally.

Метронидазол впервые предложен для лечения трихомониаза еще в 1959 году и является рекомендуемым средством первой линии для лечения у взрослых. При этом, как отмечает Muzny C.A. et al. (2025), пероральный метронидазол – единственный 5-нитроимидазол, рекомендованный для применения у беременных с урогенитальным трихомониазом, т. к. назначение тинидазола, секнидазола и орнидазола во время беременности противопоказано [32]. По данным Muzny C.A. et al. (2025), многие клинические руководства актуализировали рекомендации в отношении дозировки и режима приема метронидазола после подтверждения более высокой эффективности многократного перорального приема (500 мг два раза в день курсом 7 дней) по сравнению 2 г однократно [32]. Опубликованные Marques-Silva M. et al. (2021), Graves K.J. et al. (2020), Geretti A.M. et al. (2022) исследования свидетельствуют о

возможности развития лекарственной устойчивости TV [53, 54, 55]. Клинический случай неэффективности терапии метронидазолом у беременной пациентки приводит Donya T. Sabet et al. (2025) [56]. Все это подчеркивает необходимость продолжения исследований, направленных на изучение механизмов формирования устойчивости TV, контроля за распространенностью устойчивых TV, особенно в популяции беременных.

Терапия микоплазменной инфекции

Обобщенные данные по терапии микоплазменной инфекции у беременных представлены в Таблице 5.

Таблица 5

Рекомендации по терапии микоплазменной инфекции при беременности

Table 5

Recommendations for the treatment of mycoplasma infection during pregnancy

№	Страна руководства, год издания	Рекомендованные препараты, дозировка, кратность приема, длительность лечения
1	РФ, 2024 [17]	Эритромицин 500 мг per os 4 раза в день курсом 7 дней или эритромицин 500 мг per os 2 раза в день курсом 14 дней
2	ФРГ, 2022 [35]	Азитромицин 1,5 - 2 г per os однократно или азитромицин per os по следующей схеме: 1 г 1 день, 500 мг 4 дня или пристинамицин 1 г per os 4 раза в день курсом 10 дней
3	Австралия, 2022 [27]	При чувствительности MG макролидам: азитромицин 1 г per os, затем 500 мг ежедневно 3 дня (всего 2,5 г). При устойчивости MG к макролидам: пристинамицин 1 г per os 4 раза в день курсом 10 дней. Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в день курсом 7-14 дней (при отсутствии других вариантов лечения)
4	США, 2021 [19]	Выбор терапии с учетом определения резистентности MG (схемы с применением доксициклина+азитромицина или доксициклина + моксифлоксацина). Особенности лечения при беременности не конкретизируются.
5	Сингапур, 2021 [36]	Азитромицин 1 г per os, затем 500 мг per os 3 дня. При устойчивости MG к макролидам во время беременности возможности терапии ограничены.
6	ФРГ, 2019 [37]	Азитромицин per os по схеме: 500 мг в 1-й день, 250 мг 2-5-й день или 1,5-2 г per os однократно
7	ЕС, 2021 [15]	Азитромицин per os по схеме: 500 мг в 1-й день, 250 мг в день 2–5 дней или джозамицин 500 мг per os 3 раза в день курсом 10 дней или пристинамицин 1 г per os 4 раза в день курсом 10 дней
8	ВОЗ, 2024 [30]	Учет индивидуального профиля резистентности, данных эпиднадзора или предполагаемой резистентности, основанной на типичной практике назначения антибиотиков. Пристинамицин 1 г per os 4 раза в день курсом 10 дней.
9	ВОЗ, 2021 [38]	Азитромицин per os по схеме: 500 мг 1-й день, 250 мг 2-5-й день.

Примечание: «per os» – перорально.
Note: «per os» – orally.

Большинство исследователей подчеркивают, что на сегодняшний день наибольшие трудности вызывает подбор терапии беременным с микоплазменной инфекцией. Выбор тактики ведения у них, по данным Muzny C.A. et al. (2025) и Wood G.E. et al. (2023), требует консультации смежных специалистов и клинических фармакологов [32, 57]. Ранее российскими Клиническими рекомендациями (2021) при лечении микоплазменной инфекции у беременных было рекомендовано назначение азитромицина перорально по следующей схеме: 500 мг однократно в 1-й день, после 250 мг однократно в течение 4 дней или джозамицина перорально 500 мг 3 раза в сутки, курсом 10 дней [58]. В актуальных Российских клинических рекомендациях (2024) предложено применение эритромицина [17]. Препаратом выбора для большинства стран остается азитромицин. Machalek D.A. et al. (2020) сообщают о случаях неэффективности терапии азитромицином

[22]. В исследовании Hufstetler K. et al. (2024), а также в ряде руководств (США, 2021; ВОЗ, 2024) рекомендуется отказ от изолированного применения азитромицина в пользу двуступенчатой терапия с определением чувствительности выделенной MG к макролидам [8, 19, 30]. Однако возможности подбора препарата именно в когорте беременных, согласно Nguyen J. et al. (2020), остаются ограниченными ввиду противопоказаний к назначению тетрациклинов (доксициклин, миноциклин), фторхинолонов (моксифлоксацин, ситафлоксацин) [20]. В качестве альтернативной терапии, согласно руководствам (Австралия, 2022; ВОЗ, 2024), может рассматриваться препарат группы стрептограминов – пристинамицин [27, 30]. Однако недостаточная изученность безопасности использования при беременности требует проведения дальнейших масштабных исследований, как отмечается в ряде руководств (Сингапур, 2021; ФРГ, 2019) [36, 37]. Кроме того, данный препарат доступен для применения не во всех странах. В частности, в Российской Федерации он не имеет государственной регистрации. В исследовании Salado-Rasmussen K. et al. (2025), сообщается об эффективности и перспективности применения лефамулина – полусинтетического антибиотика класса плевромутилинов, проявляющего мощную бактерицидную активность против MG, обладающих устойчивостью к макролидам, фторхинолонам и сочетанной устойчивостью [59]. Авторы обновленного обзора по безопасности антибиотиков во время беременности, Nguyen J. et al. (2025), рекомендуют, однако, избегать применения лефамулина при беременности ввиду полученных в исследовании на животных данных о неблагоприятном влиянии на плод [20].

Иной взгляд на проблему демонстрируют Jensen, J.S. et al. (2021), предлагающие отложить терапию микоплазменной инфекции до родов ввиду отсутствия иных терапевтических опций с доказанной безопасностью для плода при наличии устойчивости MG к макролидам [15]. Подобный подход также нуждается в дальнейшем изучении и оценке рисков возникновения неблагоприятных акушерских и перинатальных последствий при отказе от терапии.

Заключение. Вопрос методологии внедрения скрининга беременных на ИППП является одним из ключевых в предотвращении репродуктивных потерь. Позиции разных стран и международных организаций в отношении скрининга на ИППП имеют существенные различия. Большинство национальных и международных руководств выступает за необходимость проведения скрининга беременных на хламидийную и гонококковую инфекции и его дальнейшего внедрения в тех регионах, где он ещё не проводится. Урогенитальный трихомониаз рассматривается как инфекция, для которой целесообразно введение по крайней мере выборочного скрининга целевых групп, в том числе беременных женщин. Реализация программ тотального скрининга на микоплазменную инфекцию у беременных остается наиболее дискутабельным вопросом, в том числе, ввиду возможности возникновения сложной терапевтической ситуации, характеризующейся отсутствием безопасных вариантов лечения из-за распространения устойчивости MG к макролидам.

Подходы к лечению гонококковой инфекции и урогенитального трихомониаза практически полностью сопоставимы в проанализированных руководствах. Для терапии хламидийной и микоплазменной инфекции при беременности применяется общий спектр препаратов (азитромицин, эритромицин), что подчеркивает необходимость комплексного тестирования беременной для своевременного выявления ко-инфицирования с целью предотвращения развития лекарственной устойчивости. В течение последнего десятилетия наблюдается смена подходов к терапии микоплазменной инфекции,

заключающаяся в постепенном отказе от изолированного назначения азитромицина в пользу двухэтапной терапии, учитывающей статус устойчивости выделенной MG, локальную распространенность резистентности MG и особенности выбора антибактериальной терапии. Схемы терапии микоплазменной инфекции в общей популяции предусматривают применение тетрациклинов и фторхинолонов, назначение которых противопоказано при беременности. Регистрация роста устойчивости MG к макролидам, в том числе при беременности, и сообщения о неэффективности лечения диктуют необходимость переосмысления существующих терапевтических подходов при терапии микоплазменной инфекции у беременных, поиска новых эффективных вариантов лечения. В этой связи эпидемиологический надзор за устойчивостью возбудителей ИППП остается актуальной многопрофильной задачей международного врачебного сообщества.

Информация о финансировании
Финансирование данной работы не проводилось.
Financial support
No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Драпкина ОМ, Самородская ИВ. Скрининг: терминология, принципы и международный опыт. Профилактическая медицина. 2019;22(1):90-97. DOI: https://doi.org/10.17116/profmed20192201190

2. Доброхотова ЮЭ, Бондаренко КР, Шадрова ПА. Современный взгляд на инфекционный фактор и возможные патогенетические механизмы ранних репродуктивных потерь. Проблемы репродукции. 2020;26(3):23-30. DOI: https://doi.org/10.17116/repro20202603123

3. World Health Organization (WHO). Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. [Электронный ресурс] [дата обращения 13.07.2025]. URL: https://www.drugsandalcohol.ie/34388/1/WHO_Global_progress_report_on_HIV.pdf.

4. Salari N, Olfat N, Ghasemi H, et al. The global prevalence of Chlamydia trachomatis genital infection in pregnant women: a meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2025;311(2):529-542. DOI: https://doi.org/10.1007/s00404-024-07928-x

5. Vaezzadeh K, Sepidarkish M, Mollalo A, et al. Global prevalence of Neisseria gonorrhoeae infection in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection. 2023;29(1):22-31. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.008

6. Hu M, Souder JP, Subramaniam A, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection and macrolide resistance in pregnant women receiving prenatal care. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2023;160(1):341-344. DOI: https://doi.org/10.1002/ijgo.14443

7. Li RT, Lin HC, Chung CH, et al. Trichomonas infection in pregnant women: a nationwide cohort study. Parasitology Research. 2022;121(7):1973-1981. DOI: https://doi.org/10.1007/s00436-022-07498-4

8. Hufstetler K, Llata E, Miele K, et al. Clinical Updates in Sexually Transmitted Infections, 2024. Journal of Women's Health. 2024;33(6):827-837. DOI: https://doi.org/10.1089/jwh.2024.0367

9. Filho AC, Marcos CRSA, Colnago JM, et al. Sexually transmitted infections with Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, and Trichomonas vaginalis in pregnant women as detected by molecular testing. Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. 2023;44(2):139-142. DOI: https://doi.org/10.4103/ijstd.ijstd_119_22

10. He W, Jin Y, Zhu H, et al. Effect of Chlamydia trachomatis on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2020;302(3):553-567. DOI: https://doi.org/10.1007/s00404-020-05664-6

11. Vallely LM, Egli-Gany D, Wand H, et al. Adverse pregnancy and neonatal outcomes

associated with Neisseria gonorrhoeae: systematic review and meta-analysis. Sexually Transmitted Infections. 2021;97(2):104-111. DOI: https://doi.org/10.1136/sextrans-2020-054653

12. Flagg EW, Meites E, Phillips C, et al. Prevalence of Trichomonas vaginalis Among Civilian, Noninstitutionalized Male and Female Population Aged 14 to 59 Years: United States, 2013 to 2016. Sexually Transmitted Diseases. 2019;46(10):e93-e96. DOI: https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001013

13. Van Gerwen OT, Craig-Kuhn MC, Jones AT, et al. Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2021;128(12):1907-1915. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.16774

14. Yu J, Zhou Y, Luo H, et al. Mycoplasma genitalium infection in the female reproductive system: Diseases and treatment. Frontiers in Microbiology. 2023;14:1098276. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1098276

15. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, et al. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022;36(5):641-650. DOI: https://doi.org/10.1111/jdv.17972

16. Noda-Nicolau NM, Tantengco OAG, Polettini J, et al. Genital Mycoplasmas and Biomarkers of Inflammation and Their Association With Spontaneous Preterm Birth and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Microbiology. 2022;13:859732. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.859732

17. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. 2024 [дата обращения 13.07.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216_2

18. Wynn A, Mussa A, Ryan R, et al. Evaluating the diagnosis and treatment of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in pregnant women to prevent adverse neonatal consequences in Gaborone, Botswana: protocol for the Maduo study. BMC Infectious Diseases. 2022;22(1):229. DOI: https://doi: 10.1186/s12879-022-07093-z

19. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recommendations and Reports. 2021;70(4):1-187. DOI: https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1

20. Nguyen J, Madonia V, Bland CM, et al. A review of antibiotic safety in pregnancy-2025 update. Pharmacotherapy. 2025;45(4):227-237. DOI: https://doi.org/10.1002/phar.70010

21. Davis P, Williams E, Andersson MI, et al. Gonorrhoea: rising cases and antimicrobial resistance. BMJ. 2025;389:r1001. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.r1001

22. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium: a systematic review and metaanalysis. The Lancet Infectious Diseases. 2020;20(11):1302-1314. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30154-7

23. Giacani L, Bradshaw CS, Muzny CA, et al. Antimicrobial Resistance in Curable Sexually Transmitted Infections. Current HIV/AIDS Reports. 2025;22(1):14. DOI: https://doi.org/10.1007/s11904-025-00722-7

24. Нормальная беременность. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. 2023 [дата обращения 13.07.2025]. URL: https:// cr.minzdrav.gov.ru/schema/288_2

25. Health Care Providers' Guide to Bacterial Sexually Transmitted Infections [Электронный ресурс]. Windsor-Essex County Health Unit, June 2023 [дата обращения 13.07.2025]. URL: https://www.wechu.org/sites/default/files/HCP_Guide_to_Bacterial_STI_2023.pdf.

26. Peters RPH, Garrett N, Chandiwana N, et al. Southern African HIV Clinicians Society 2022 guideline for the management of sexually transmitted infections: Moving towards best practice. Southern African Journal of HIV Medicine. 2022;23(1):1450. DOI: https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v23i1.1450

27. Ong JJ, Bourne C, Dean JA, et al. Australian sexually transmitted infection (STI) management guidelines for use in primary care 2022 update. Sexual Health. 2023;20(1):1-8. DOI: https://doi.org/10.1071/SH22134

28. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» [Электронный ресурс]. 2023 [дата обращения 13.07.2025]. URL: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/КП_акушерство%20и%20гинекология_пост.%20М3%20РБ%20от%2019.02.2018%20№17.pdf

29. White JA, Dukers-Muijrers NH, Hoebe CJ, et al. 2025 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. International Journal of STD and AIDS.

2025;36(6):434-449. DOI: https://doi.org/10.1177/09564624251323678

30. Recommendations for the treatment of Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium, Candida albicans, bacterial vaginosis and human papillomavirus (anogenital warts). Geneva: World Health Organization [Электронный ресурс]. 2024 [дата обращения 13.07.2025]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK605758/

31. Liu L, Li C, Sun X, et al. Effectiveness of chlamydia Test and Treat strategy in preventing adverse pregnancy outcomes: protocol for a randomized controlled trial. Frontiers in Public Health. 2023;11:1121888. DOI: https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1121888

32. Muzny CA, George S, Kissinger PJ, et al. Trichomoniasis and Other Sexually Transmitted Parasitic Diseases in Women. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2025;68(2):194-205. DOI: https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000945

33. Хламидийная инфекция. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. 2024 [дата обращения 13.07.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/194_2

34. Choi J, Choi JB, Bae S, et al. 2023 Korean sexually transmitted infections guidelines for non-gonococcal bacterial infection (chlamydia, syphilis, etc.) by the Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. Investigative and Clinical Urology. 2024;65(2):115-123. DOI: https://doi.org/10.4111/icu.20230322

35. Guidelines for STI Therapy, Diagnosis, and Prevention. German STI Society, Society for the Promotion of Sexuality, 4th edition 2023/2024 [Электронный ресурс]. 2022 [дата обращения 13.07.2025]. German. URL: https://www.dstig.de/DSTIG-Leitfaden_Auflage_04_2023-2024.pdf

36. STI Management Guidelines 7th Edition, DSC Clinic-Department of STI Control Singapore [Электронный ресурс]. 2021 [дата обращения 13.07.2025]. URL: https://www.nsc.com.sg/dsc/healthcare-professionals/publications/Documents/STI%20Management%20Guidelines%207E%20Public%20Portal%202022.pdf

37. Sexually transmitted infections (STIs) – advice, diagnostics and therapy AWMF, Germany [Электронный ресурс]. 2019 [дата обращения 13.07.2025]. German. URL: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/059-006

38. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization [Электронный ресурс]. 2021 [дата обращения 13.07.2025]. URL: httpshttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34370424/

39. Benamri I, Azzouzi M, Sanak K, et al. An overview of genes and mutations associated with Chlamydiae species' resistance to antibiotics. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2021;20(1):59. DOI: https://doi.org/10.1186/s12941-021-00465-4

40. Mohammadzadeh F, Dolatian M, Jorjani M, et al. Urogenital chlamydia trachomatis treatment failure with azithromycin: A meta-analysis. International Journal of Reproductive BioMedicine. 2019;17(9):603-620. DOI: https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i9.5093

41. Авчинникова ДА, Эйдельштейн ИА, Покусаева ВН, и др. Эпидемиология устойчивости к макролидам и фторхинолонам *Mycoplasma genitalium*, выделенных от беременных в России и Беларуси. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024;26(2):201-207. DOI: https://doi.org/10.36488/cmac.2024.2.201-207

42. Fan H, Li L, Wijlaars L, et al. Associations between use of macrolide antibiotics during pregnancy and adverse child outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2019;14(2):e0212212. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212212

43. Fan H, Gilbert R, O'Callaghan F, et al Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study. BMJ. 2020;368:m331. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m331

44. Rodrigues R, Marques L, Vieira-Baptista P, et al. Therapeutic Options for Chlamydia trachomatis Infection: Present and Future. Antibiotics. 2022;11(11):1634. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics11111634

45. Гонококковая инфекция. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. 2024 [дата обращения 13.07.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/218_2

46. Fifer H, Ismail MA, Soni S, et al. British Association of Sexual Health and HIV UK National Guideline for the Management of infection with Neisseria gonorrhoeae, 2025. International Journal of STD and AIDS. 2025;36(11-12):826-840. DOI: https://doi.org/10.1177/09564624251345195

47. Vanderpool SF, Karam N, Hammerschlag MR. Predicting the limit to ceftriaxone's use in gonorrhea treatment: impending resistance and logistical challenges. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2025;23(6):343-350. DOI: https://doi.org/10.1080/14787210.2025.2499471

48. Jacobsson S, Cole MJ, Schröder D, et al. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae and its risk groups in 23 European countries in 2022 within the European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP): a retrospective observational study. The Lancet Regional Health - Europe. 2025;54:101318. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101318

49. Fifer H, Doumith M, Rubinstein L, et al. Ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae detected in England, 2015-24: an observational analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2024;79(12):3332-3339. DOI: https://doi.org/10.1093/jac/dkae369

50. Suzuki S. Antimicrobial resistance for Neisseria gonorrhoeae infection during pregnancy in Japan. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2023;36(2):2238865. DOI: https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2238865

51. Lefebvre B, Martin I, Thorington R, et al. Extensively Drug-Resistant Neisseria gonorrhoeae Strain, Canada. Emerging Infectious Diseases. 2025;31(7):1446-1449. DOI: https://doi.org/10.3201/eid3107.250023

52. Урогенитальный трихомониаз. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. 2024 [дата обращения 13.07.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/241_3

53. Marques-Silva M, Lisboa C, Gomes N, et al. Trichomonas vaginalis and growing concern over drug resistance: a systematic review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021;35(10):2007-2021. DOI: https://doi.org/10.1111/jdv.17461

54. Graves KJ, Novak J, Secor WE, et al. A systematic review of the literature on mechanisms of 5-nitroimidazole resistance in Trichomonas vaginalis. Parasitology. 2020;147(13):1383-1391. DOI: https://doi.org/10.1017/S0031182020001237

55. Geretti AM, Mardh O, de Vries HJC, et al. Sexual transmission of infections across Europe: appraising the present, scoping the future. Sexually Transmitted Infections. 2022:sextrans-2022-055455. DOI: https://doi.org/10.1136/sextrans-2022-055455

56. Sabet DT, Yu H, Prior L, et al. Persistent Trichomoniasis in Pregnancy: A Case Report Calling for Further Research to Alternative Antibiotic Treatment. Cureus. 2025;17(3):e80702. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.80702

57. Wood GE, Bradshaw CS, Manhart LE. Update in Epidemiology and Management of Mycoplasma genitalium Infections. Infectious Disease Clinics of North America. 2023;37(2):311-333. DOI: https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.009

58. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. 2021 [дата обращения 13.07.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216_1

59. Salado-Rasmussen K, Nørgaard C, Pedersen TR, et al. In vitro test of the novel antibiotic lefamulin alone and in combination with doxycycline against Mycoplasma genitalium. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2025;69(1):e0134624. DOI: https://doi.org/10.1128/aac.01346-24

References

1. Drapkina OM, Samorodskaia IV. Screening: terminology, principles and international experience. Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(1):90-97. Russian. DOI: https://doi.org/10.17116/profmed20192201190

2. Dobrokhotova YuE, Bondarenko KR, Shadrova PA. Current view on infectious factor of early reproductive losses and possible pathogenetic mechanisms. Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(3):23-30. Russian. DOI: https://doi.org/10.17116/repro20202603123

3. World Health Organization (WHO). Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. [Internet] [cited 2025 Jul 13]. Available from: https://www.drugsandalcohol.ie/34388/1/WHO_Global_progress_report_on_HIV.pdf

4. Salari N, Olfat N, Ghasemi H, et al. The global prevalence of Chlamydia trachomatis genital infection in pregnant women: a meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2025;311(2):529-542. DOI: https://doi.org/10.1007/s00404-024-07928-x

5. Vaezzadeh K, Sepidarkish M, Mollalo A, et al. Global prevalence of Neisseria gonorrhoeae infection in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and

Infection. 2023;29(1):22-31. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.008

6. Hu M, Souder JP, Subramaniam A, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection and macrolide resistance in pregnant women receiving prenatal care. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2023;160(1):341-344. DOI: https://doi.org/10.1002/ijgo.14443

7. Li RT, Lin HC, Chung CH, et al. Trichomonas infection in pregnant women: a nationwide cohort study. Parasitology Research. 2022;121(7):1973-1981. DOI: https://doi.org/10.1007/s00436-022-07498-4

8. Hufstetler K, Llata E, Miele K, et al. Clinical Updates in Sexually Transmitted Infections, 2024. Journal of Women's Health. 2024;33(6):827-837. DOI: https://doi.org/10.1089/jwh.2024.0367

9. Filho AC, Marcos CRSA, Colnago JM, et al. Sexually transmitted infections with Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, and Trichomonas vaginalis in pregnant women as detected by molecular testing. Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. 2023;44(2):139-142. DOI: https://doi.org/10.4103/ijstd.ijstd_119_22

10. He W, Jin Y, Zhu H, et al. Effect of Chlamydia trachomatis on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2020;302(3):553-567. DOI: https://doi.org/10.1007/s00404-020-05664-6

11. Vallely LM, Egli-Gany D, Wand H, et al. Adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with Neisseria gonorrhoeae: systematic review and meta-analysis. Sexually Transmitted Infections. 2021;97(2):104-111. DOI: https://doi.org/10.1136/sextrans-2020-054653

12. Flagg EW, Meites E, Phillips C, et al. Prevalence of Trichomonas vaginalis Among Civilian, Noninstitutionalized Male and Female Population Aged 14 to 59 Years: United States, 2013 to 2016. Sexually Transmitted Diseases. 2019;46(10):e93-e96. DOI: https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001013

13. Van Gerwen OT, Craig-Kuhn MC, Jones AT, et al. Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2021;128(12):1907-1915. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.16774

14. Yu J, Zhou Y, Luo H, et al. Mycoplasma genitalium infection in the female reproductive system: Diseases and treatment. Frontiers in Microbiology. 2023;14:1098276. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1098276

15. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, et al. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022;36(5):641-650. DOI: https://doi.org/10.1111/jdv.17972

16. Noda-Nicolau NM, Tantengco OAG, Polettini J, et al. Genital Mycoplasmas and Biomarkers of Inflammation and Their Association With Spontaneous Preterm Birth and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Microbiology. 2022;13:859732. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.859732

17. Urogenital diseases caused by *Mycoplasma genitalium*. Clinical guidelines [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 13]. Russian. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216_2.

18. Wynn A, Mussa A, Ryan R, et al. Evaluating the diagnosis and treatment of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in pregnant women to prevent adverse neonatal consequences in Gaborone, Botswana: protocol for the Maduo study. BMC Infectious Diseases. 2022;22(1):229. DOI: https://doi: 10.1186/s12879-022-07093-z

19. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recommendations and Reports. 2021;70(4):1-187. DOI: https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1

20. Nguyen J, Madonia V, Bland CM, et al. A review of antibiotic safety in pregnancy-2025 update. Pharmacotherapy. 2025;45(4):227-237. DOI: https://doi.org/10.1002/phar.70010

21. Davis P, Williams E, Andersson MI, et al. Gonorrhoea: rising cases and antimicrobial resistance. BMJ. 2025;389:r1001. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.r1001

22. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium: a systematic review and metaanalysis. The Lancet Infectious Diseases. 2020;20(11):1302-1314. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30154-7

23. Giacani L, Bradshaw CS, Muzny CA, et al. Antimicrobial Resistance in Curable Sexually Transmitted Infections. Current HIV/AIDS Reports. 2025;22(1):14. DOI: https://doi.org/10.1007/s11904-025-00722-7

24.Normal pregnancy. Clinical guidelines [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 13]. Russian. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/288_2

25.Health Care Providers' Guide to Bacterial Sexually Transmitted Infections [Internet]. Windsor-Essex County Health Unit, June 2023 [cited 2025 Jul 13]. Russian. Available from: https://www.wechu.org/sites/default/files/HCP_Guide_to_Bacterial_STI_2023.pdf

26.Peters RPH, Garrett N, Chandiwana N, et al. Southern African HIV Clinicians Society 2022 guideline for the management of sexually transmitted infections: Moving towards best practice. Southern African Journal of HIV Medicine. 2022;23(1):1450. DOI: https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v23i1.1450

27.Ong JJ, Bourne C, Dean JA, et al. Australian sexually transmitted infection (STI) management guidelines for use in primary care 2022 update. Sexual Health. 2023;20(1):1-8. DOI: https://doi.org/10.1071/SH22134

28.Clinical protocol “Medical observation and provision of medical care to women in obstetrics and gynecology” [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 13]. Russian. Available from: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/КП_акушерство%20и%20гинекология_пост.%20М3%20РБ%20от%2019.02.2018%20№17.pdf

29.White JA, Dukers-Muijrers NH, Hoebe CJ, et al. 2025 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. International Journal of STD and AIDS. 2025;36(6):434-449. DOI: https://doi.org/10.1177/09564624251323678

30.Recommendations for the treatment of Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium, Candida albicans, bacterial vaginosis and human papillomavirus (anogenital warts). Geneva: World Health Organization [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 13]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK605758/

31.Liu L, Li C, Sun X, et al. Effectiveness of chlamydia Test and Treat strategy in preventing adverse pregnancy outcomes: protocol for a randomized controlled trial. Frontiers in Public Health. 2023;11:1121888. DOI: https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1121888

32.Muzny CA, George S, Kissinger PJ, et al. Trichomoniasis and Other Sexually Transmitted Parasitic Diseases in Women. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2025;68(2):194-205. DOI: https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000945

33.Chlamydial infection. Clinical guidelines [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 13]. Russian. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/194_2

34.Choi J, Choi JB, Bae S, et al. 2023 Korean sexually transmitted infections guidelines for non-gonococcal bacterial infection (chlamydia, syphilis, etc.) by the Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. Investigative and Clinical Urology. 2024;65(2):115-123. DOI: https://doi.org/10.4111/icu.20230322

35.Guidelines for STI Therapy, Diagnosis, and Prevention. German STI Society, Society for the Promotion of Sexuality, 4th edition 2023/2024 [Internet]. 2022 [cited 2025 Jul 13]. German. Available from: https://www.dstig.de/DSTIG-Leitfaden_Auflage_04_2023-2024.pdf

36.STI Management Guidelines 7th Edition, DSC Clinic -Department of STI Control Singapore [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 13]. Available from: https://www.nsc.com.sg/dsc/healthcare-professionals/publications/Documents/STI%20Management%20Guidelines%207E%20Public%20Portal%202022.pdf

37.Sexually transmitted infections (STIs) – advice, diagnostics and therapy AWMF, Germany [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 13]. German. Available from: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/059-006.

38.Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 13]. Available from: httpshttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34370424/

39.Benamri I, Azzouzi M, Sanak K, et al. An overview of genes and mutations associated with Chlamydiae species' resistance to antibiotics. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2021;20(1):59. DOI: https://doi.org/10.1186/s12941-021-00465-4

40.Mohammadzadeh F, Dolatian M, Jorjani M, et al. Urogenital chlamydia trachomatis treatment failure with azithromycin: A meta-analysis. International Journal of Reproductive BioMedicine. 2019;17(9):603-620. DOI: https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i9.5093

41.Avchinnikova DA, Eidelshtein IA, Pokusaeva VN, et al. Macrolide and fluoroquinolone resistance in Mycoplasma genitalium isolated from pregnant women in Russia and Belarus. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2024;26(2):201-

207. Russian. DOI: https://doi.org/10.36488/cmac.2024.2.201-207

42. Fan H, Li L, Wijlaars L, et al. Associations between use of macrolide antibiotics during pregnancy and adverse child outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2019;14(2):e0212212. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212212

43. Fan H, Gilbert R, O'Callaghan F, et al Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study. BMJ. 2020;368:m331. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m331

44. Rodrigues R, Marques L, Vieira-Baptista P, et al. Therapeutic Options for Chlamydia trachomatis Infection: Present and Future. Antibiotics. 2022;11(11):1634. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics11111634

45. Gonococcal infection. Clinical guidelines [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 13]. Russian. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/218_2

46. Fifer H, Ismail MA, Soni S, et al. British Association of Sexual Health and HIV UK National Guideline for the Management of infection with Neisseria gonorrhoeae, 2025. International Journal of STD and AIDS. 2025;36(11-12):826-840. DOI: https://doi.org/10.1177/09564624251345195

47. Vanderpool SF, Karam N, Hammerschlag MR. Predicting the limit to ceftriaxone's use in gonorrhea treatment: impending resistance and logistical challenges. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2025;23(6):343-350. DOI: https://doi.org/10.1080/14787210.2025.2499471

48. Jacobsson S, Cole MJ, Schröder D, et al. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae and its risk groups in 23 European countries in 2022 within the European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP): a retrospective observational study. The Lancet Regional Health - Europe. 2025;54:101318. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101318

49. Fifer H, Doumith M, Rubinstein L, et al. Ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae detected in England, 2015-24: an observational analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2024;79(12):3332-3339. DOI: https://doi.org/10.1093/jac/dkae369

50. Suzuki S. Antimicrobial resistance for Neisseria gonorrhoeae infection during pregnancy in Japan. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2023;36(2):2238865. DOI: https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2238865

51. Lefebvre B, Martin I, Thorington R, et al. Extensively Drug-Resistant Neisseria gonorrhoeae Strain, Canada. Emerging Infectious Diseases. 2025;31(7):1446-1449. DOI: https://doi.org/10.3201/eid3107.250023

52. Urogenital trichomoniasis. Clinical guidelines [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 13]. Russian. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/241_3

53. Marques-Silva M, Lisboa C, Gomes N, et al. Trichomonas vaginalis and growing concern over drug resistance: a systematic review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021;35(10):2007-2021. DOI: https://doi.org/10.1111/jdv.17461

54. Graves KJ, Novak J, Secor WE, et al. A systematic review of the literature on mechanisms of 5-nitroimidazole resistance in Trichomonas vaginalis. Parasitology. 2020;147(13):1383-1391. DOI: https://doi.org/10.1017/S0031182020001237

55. Geretti AM, Mardh O, de Vries HJC, et al. Sexual transmission of infections across Europe: appraising the present, scoping the future. Sexually Transmitted Infections. 2022:sextrans-2022-055455. DOI: https://doi.org/10.1136/sextrans-2022-055455

56. Sabet DT, Yu H, Prior L, et al. Persistent Trichomoniasis in Pregnancy: A Case Report Calling for Further Research to Alternative Antibiotic Treatment. Cureus. 2025;17(3):e80702. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.80702

57. Wood GE, Bradshaw CS, Manhart LE. Update in Epidemiology and Management of Mycoplasma genitalium Infections. Infectious Disease Clinics of North America. 2023;37(2):311-333. DOI: https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.009

58. Urogenital diseases caused by *Mycoplasma genitalium*. Clinical guidelines [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 13]. Russian. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216_1

59. Salado-Rasmussen K, Nørgaard C, Pedersen TR, et al. In vitro test of the novel antibiotic lefamulin alone and in combination with doxycycline against Mycoplasma genitalium. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2025;69(1):e0134624. DOI: https://doi.org/10.1128/aac.01346-24

Статья поступила в редакцию 17 июля 2025 г.
Поступила после доработки 14 октября 2025 г.
Принята к печати 11 ноября 2025 г.

Received 17 July 2025
Revised 14 October 2025
Accepted 11 November 2025

Информация об авторах

Дарья Андреевна Плешкова, аспирант по научной специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»; врач акушер-гинеколог ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Смоленск», г. Смоленск, Российская Федерация, E-mail: avch13D@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7586-3749.

Вита Николаевна Покусаева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», г. Смоленск, Российская Федерация, E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4326-7007.

Инна Александровна Эйдельштейн, кандидат биологических наук, научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», г. Смоленск, Российская Федерация, E-mail: ie@antibiotic.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3720-1004.

Роман Сергеевич Козлов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, ректор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», г. Смоленск, Российская Федерация, E-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8728-1113.

Information about the authors

Daria A. Pleshkova, Post-graduate Student in Scientific Specialty 3.1.4. – Obstetrics and Gynecology, Smolensk State Medical University; Obstetrician-Gynecologist, RZD-Medicine Clinical Hospital, Smolensk, Russia, E-mail: avch13D@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7586-3749.

Vita N. Pokusaeva, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Prenatal Diagnostics, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia, E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4326-7007.

Inna A. Edelstein, Cand. Sci. (Biology), Research Fellow at the Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia, E-mail: ie@antibiotic.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3720-1004.

Roman S. Kozlov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Specialist of the Russian Ministry of Health in Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Rector, Director of the Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia, E-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8728-1113.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-9 **УДК 616-053.9+617.7+61**

Предикторы для прогнозирования регрессионным методом синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологической патологией

К.Ф. Макконен[1], Е.Е. Атлас[2], Ю.Е. Антоненков[3], А.Н. Баринова[4], С.Н. Симонов[5], О.В. Судаков[3], А.В. Иванов[6], В.И. Баранов[6], М.А. Ковалевская[3]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет»,
просп. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация
[4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»,
ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация
[5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»,
ул. Интернациональная, д. 33, г. Тамбов, 392036, Российская Федерация
[6] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: К.Ф. Макконен (kristma@gmail.com)

Резюме

Актуальность: Офтальмологические заболевания и обусловленный ими зрительный дефицит представляют повышенный риск для снижения функциональности в повседневной и социальной сфере, более высокой частоты синдрома падений. Офтальмологические заболевания, сопровождающиеся зрительным дефицитом, в настоящее время рассматриваются как потенциальный маркер синдрома старческой астении из-за наличия у них общих факторов риска, таких как когнитивные нарушения, депрессия, низкая физическая активность, но о предикторах прогнозирования синдрома старческой астении практически неизвестно. **Цель исследования:** Анализ предикторов для прогнозирования синдрома

старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями. **Материалы и методы:** Проведено обследование 215 пациентов с синдромом старческой астении с наличием офтальмологических заболеваний, приведших к зрительному дефициту, и 204 пациента с синдромом старческой астении без офтальмологических заболеваний. Синдромы старческой астении и старческой преастении выявлялись по фенотипической шкале Fried L.P. Депрессия и тревога выявлялась по шкалам HADS-D и HADS-A, когнитивные нарушения по шкале Mini-Mental State Examination. Информация об офтальмологических заболеваниях и о сопутствующих соматических заболеваниях, как возможных предикторах синдрома старческой астении, получена из официальной медицинской документации. Для выделения предикторов синдрома старческой астении применялись однофакторный и многофакторный логистический анализ, ROC-анализ. **Результаты:** По результатам однофакторной логистической регрессии выявлена прогностическая способность большинства изученных потенциальных предикторов, за исключением принадлежности к мужскому полу. Так, отношение шансов для возраста составило 1,342 с 95% доверительным интервалом. Однако наибольшие величины отношения шансов установлены для синдрома старческой преастении – 2,459 (p=0,002) и когнитивных нарушений – 2,014 (p=0,005). В многофакторной логистической регрессии с поправкой по возрасту прогностическая способность отдельных предикторов незначительно уменьшилась, но осталась также, как и в однофакторной логистической регрессии, высокой для синдрома старческой преастении – 2,412 (p=0,004), когнитивных нарушений – 1,903 (p=0,017), сердечно-сосудистых заболеваний – 1,859 (p=0,006), сахарного диабета 2-го типа – 1,804 (p=0,013). Прогностическая способность данных предикторов подтверждена и результатами ROC-анализа по параметрам площади под кривой, чувствительности и специфичности. **Заключение:** Синдром старческой преастении, когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа могут использоваться в качестве предикторов для прогнозирования синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологической патологией.

Ключевые слова: синдром старческой астении; предикторы; прогнозирование; когнитивные нарушения; депрессия; тревога; логистический регрессионный анализ; ROC-анализ

Для цитирования: Макконен КФ, Атлас ЕЕ, Антоненков ЮЕ, и др. Предикторы для прогнозирования регрессионным методом синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологической патологией. Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(4):652-669. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-9

Predictors of senile asthenia syndrome in patients with ophthalmological pathology, as determined by regression analysis

Kristina F. Makkonen[1], Elena E. Atlas[2], Yuri E. Antonenkov[3], Anna N. Barinova[4], Sergey N. Simonov[5], Oleg V. Sudakov[3], Alexander V. Ivanov[6], Valery I. Baranov[6], Maria A. Kovalevskaya[3]

[1] Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
[2] Tula State University,
92 Lenin Ave., Tula, 300012, Russia

[3] Burdenko Voronezh State Medical University,
10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia
[4] Mechnikov Northwestern State Medical University,
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia
[5] Derzhavin Tambov State University,
33 Internatsionalnaya St., Tambov, 392036, Russia
[6] Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia
Corresponding author: Kristina F. Makkonen (kristma@gmail.com)

Abstract
Background: Ophthalmological diseases and the resulting visual deficits pose an increased risk for reduced functionality in the daily and social spheres, and a higher incidence of falls syndrome. Ophthalmological diseases accompanied by visual deficits are currently considered as a potential marker of senile asthenia syndrome due to the presence of common risk factors such as cognitive impairment, depression, and low physical activity, but predictors of senile asthenia syndrome remain largely unknown. **The aim of the study:** to analyze predictors of senile asthenia syndrome in patients with ophthalmological diseases. **Materials and methods:** 215 patients with senile asthenia syndrome and ophthalmological diseases leading to visual impairment, and 204 patients with senile asthenia syndrome without ophthalmological diseases, were examined. The Fried L.P. phenotypic scale detected the syndromes of senile asthenia and senile preasthenia. Depression and anxiety were identified using the HADS-D and HADS-A scales, and cognitive impairment was identified using the Mini-Mental State Examination scale. Information about ophthalmological diseases and concomitant somatic diseases as possible predictors of senile asthenia syndrome was obtained from official medical documentation. Single-factor and multifactorial logistic analysis, ROC analysis were used to identify predictors of senile asthenia syndrome. **Results:** The results of the one-factor logistic regression analysis showed that most of the potential predictors investigated had prognostic value, except for male sex. Thus, the odds ratio for age was 1.342 with a 95% confidence interval. However, the highest odds ratios were found for senile pre-asthenia syndrome – 2.459 (p=0.002) and cognitive impairment – 2.014 (p=0.005). In the age-adjusted multifactorial logistic regression, the predictive ability of individual predictors decreased slightly, but remained high, as in the univariate logistic regression, for senile pre-asthenia syndrome – 2.412 (p=0.004), cognitive impairment – 1.903 (p=0.017), cardiovascular diseases – 1.859 (p=0.006), type 2 diabetes mellitus – 1.804 (p=0.013). The results of the ROC analysis confirmed the predictive ability of these predictors with regard to the area under the curve, sensitivity and specificity. **Conclusion:** Senile pre-asthenia syndrome, cognitive impairments, cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus can be used as predictors of senile asthenia syndrome in patients with ophthalmological pathology.
Keywords: senile asthenia syndrome; predictors; forecasting; cognitive impairment; depression; anxiety; logistic regression analysis; ROC analysis

For citation: Makkonen KF, Atlas EE, Antonenkov YuE, et al. Predictors of senile asthenia syndrome in patients with ophthalmological pathology, as determined by regression analysis. Research Results in Biomedicine. 2026;12(4):652-669. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-0-9

Введение. Офтальмологические заболевания в большинстве случаев представляют возраст-ассоциированную патологию и наиболее часто встречается в пожилом и старческом возрасте [1-4]. Наиболее распространёнными заболеваниями глаз в группах старшего возраста являются первичная глаукома, возрастная макулярная дегенерация и катаракта, число случаев которых будет продолжат неуклонно увеличиваться. Так, к 2060 году общее число случаев первичной

глаукомы у людей в возрасте ≥40 лет составит 186,6 (95% ДИ: 174,3-199,0) миллиона. Южная Азия, где проживает 38,4 (95% ДИ: 31,0-45,8) миллиона человек, обгонит Восточную Азию, где проживает 36,0 (95% ДИ: 31,1-40,9) миллиона человек, и станет регионом с наибольшей долей населения в возрасте ≥40 лет, страдающего первичной глаукомой. Число регионов, в которых проживает более 10 миллионов человек, страдающих от глаукомы, увеличится с 2 (Восточная Азия и Южная Азия) до 7, включая Азиатско-Тихоокеанский регион с высоким уровнем дохода, Южную Азию, Восточную Азию, Северную Африку и Ближний Восток, Западную часть Африки к югу от Сахары, Восточную часть Африки к югу от Сахары и Юго-Восточную Азию. Напротив, к 2060 году только в одном регионе (Австралазия) будет проживать менее 1 миллиона человек, страдающих от глаукомы [4]. Возрастная макулярная дегенерация и катаракта поражают 53% и 36% людей в возрасте старше 75 лет соответственно [5, 6].

Быстрый рост числа пожилых людей ставит перед обществом серьезную задачу по улучшению здоровья этой возрастной группы. Особую озабоченность у пожилых людей вызывает развитие синдрома старческой астении, от которого, по разным оценкам, страдают от 4% до 17% взрослых в возрасте ≥65 лет [7]. Синдром старческой астении характеризуется возрастным снижением функций многих физиологических систем, что уменьшает резервы и функциональные возможности организма, повышая его уязвимость к неблагоприятным последствиям, включая падения, госпитализацию, помещение в специализированное учреждение и смертность [8]. Синдром старческой астении часто рассматривается как динамическое состояние, которое может варьироваться от нормального старения до смерти.

Синдром старческой астении – распространенный гериатрический синдром, характеризующийся повышенной уязвимостью к неблагоприятным последствиям для здоровья распространенность которого составляет приблизительно 12% среди населения в возрасте ≥65 лет и увеличивается с возрастом. Синдром старческой астении оказывает существенное влияние на качество жизни и является основным фактором, определяющим падения, переломы, послеоперационные осложнения, инвалидность, зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни и смерть, а также приводит к двукратному увеличению использования ресурсов здравоохранения и затрат [7]. По всем этим причинам синдром старческой астении считается серьезной проблемой общественного здравоохранения, требующей приоритетного внимания в различных странах. Клинические руководства и рекомендации, выпущенные международными учреждениями и научными обществами, рекомендуют запускать программы скрининга синдрома старческой астении для пожилого населения, особенно в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Эти рекомендации основаны на представлении о том, что синдром старческой астении обратим, особенно на начальных стадиях, и что существуют эффективные методы лечения этого клинического состояния [7]. Сообщается, что нутритивная и физическая поддержка способствуют улучшению состояния пациентов с синдромом старческой астении. Важно выявлять начало синдрома старческой астении, своевременно принимать меры и предотвращать переход от состояния здоровья из синдрома старческой преастении к синдрому старческой астении [8].

Зрительная функция влияет на повседневную жизнедеятельность пожилых людей. Потеря остроты зрения повышает риск развития синдрома старческой преастении и синдрома старческой преастении [9]. Кроме того, поле зрения имеет решающее значение для передвижения в целом у пожилых людей и у пациентов с глаукомой, которая является

наиболее распространенной причиной слепоты и серьезной потери поля зрения во всем мире [10]. Согласно результатам нескольких исследований, различные области дефектов поля зрения по-разному влияют на качество жизни, связанное со зрением.

Ухудшение зрения в пожилом возрасте связано с повышенным риском неблагоприятных последствий для здоровья, включая снижение функциональных возможностей, но о связи между ухудшением зрения и синдромом старческой астении известно мало. Предыдущие исследования показали связь между остротой зрения и синдрома старческой астении у людей среднего и пожилого возраста [9, 10]. Однако лишь в нескольких исследованиях изучалась распространенность синдрома старческой преастении и синдрома старческой астении, а также роль возможных факторов-медиаторов, таких как депрессия и социальная изоляция, связанных с ухудшением зрения и повышенным риском развития синдрома старческой астении [10, 11].

Цель исследования. Анализ предикторов для прогнозирования синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено среди 215 пациентов с синдромом старческой астении с наличием возраст-ассоциированных офтальмологических заболеваний (глаукома n=105 и катаракта n=110), приведших к зрительному дефициту. Данная группа пациентов обозначена как основная, а контрольная группа представлена 204 пациентами с синдромом старческой астении без офтальмологических заболеваний.

Выявление синдрома старческой астении осуществлюсь по шкале Fried L.P. [12], состоящей из пяти пунктов: усталость, неспособность подняться по лестнице без отдыха и вспомогательных средств, неспособность самостоятельно или без вспомогательных средств пройти 100 метров, наличие соматических заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, рак, инсульт и другие), непреднамеренная потеря веса ≥5% за последний год. За каждый пункт начислялся 1 балл, а общий балл варьировал от 0 до 5 баллов. В зависимости от набранного количества баллов обследованные классифицировались на три группы: отсутствие синдрома старческой астении (0 баллов), синдром старческой преастении (1-2 балла) и синдром старческой астении (3-5 баллов).

Информация о пациентах обеих групп получена путем опроса (возраст, пол, образование, курение), а также посредством извлечения из официальных статистических учётных форм (наличие или отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, офтальмологических заболеваний). Выявление синдрома депрессии и тревоги проведено по шкалам HADS-D и HADS-A соответственно, когнитивных нарушений по шкале Mini-Mental State Examination.

Основные характеристики пациентов сформированных групп представлены в Таблице 1. Результаты таблицы 1 свидетельствуют об отличии существенных различий по распределению пациентов по полу ($p>0,05$) и наличию достоверных различий по всем другим исследованным критериям.

Наиболее существенно пациенты основной и контрольной групп различались по наличию сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, синдрома депрессии, когнитивных нарушений и синдрома старческой преастении, удельный вес которых был статистически значимо выше в основной когорте. Установлены также достоверные различия по доле пациентов со средним и высшим образованием, курящих.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов сформированных групп (M±SD)

Table 1

The main medical and demographic characteristics of the study participants (±SD)

Исследуемый критерий	Контрольная группа	Основная группа	p
Возраст, лет	77,2±2,9	81,6±2,2	<0,01
Мужской пол, %	42,6±3,1	37,7±2,0	>0,05
Женский пол, %	57,4±3,5	62,3±3,1	>0,05
Среднее образование, %	40,2±2,8	58,1±3,4	<0,001
Высшее образование, %	60,8±4,3	42,7±2,7	<0,001
Курение, %	45,6±2,4	59,1±2,9	<0,001
Сердечно-сосудистые заболевания, %	58,9±2,9	74,4±3,8	<0,001
Сахарный диабет 2-го типа, %	24,0±1,6	39,5±2,7	<0,01
Синдром депрессии, %	18,6±1,5	30,7±2,4	<0,01
Синдром тревоги, %	21,1±1,6	32,1±1,9	<0,01
Когнитивные нарушения, %	15,6±1,3	35,8±2,7	<0,001
Синдром старческой преастении, %	50,9±3,0	74,4±3,8	<0,001

Исследование выполнено с соблюдением этических норм и принципов Хельсинской декларации 1975 г.

Для выявления предикторов прогнозирования синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями первоначально использовалась однофакторная логистическая регрессия, а затем скорректированная по возрасту многофакторная логистическая регрессия [13, 14]. В качестве зависимой переменной использовался балл синдрома старческой астении, а потенциальные предикторы – в качестве независимых переменных. Для оценки прогностической способности выделенных ведущих (наиболее значимых) предикторов прогнозирования синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями применялся ROC-анализ с расчетом площади под кривой, чувствительности и специфичности. Данные расчеты выполнялись в программе «Statistica 17.0».

Прогностическая способность предикторов определялась на обучающей выборке 150 пациентов основной группы и тестовой выборке – 65 пациентов основной группы, то есть в отношении 70% и 30% соответственно. Для статистической оценки достоверности различий использовался критерий X^2, а различие принималось значимым при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ потенциальных предикторов для прогнозирования синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями в однофакторной логистической регрессии выявил, что большинство из них обладают достоверной прогностической способностью, за исключением принадлежности к мужскому полу (табл. 2).

Наиболее существенно вероятность развития синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями увеличивают по сравнению с пациентами без офтальмологических заболеваний (с хорошим зрением) наличие синдрома старческой преастении, когнитивных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Величины отношения шансов для названных трех последних предикторов риска развития и прогнозирования синдрома старческой астении приблизительно одинаковы ($p>0,05$), но влияние синдрома старческой преастении более существенно.

Таблица 2

Отношения шансов для изученных предикторов синдрома старческой астении в однофакторной логистической регрессии у пациентов с офтальмологическими заболеваниями

Table 2

Odds ratios for the studied predictors of senile asthenia syndrome in univariate logistic regression in patients with ophthalmological diseases

Предиктор для прогнозирования синдрома старческой астении	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Возраст	1,342	1,126-1,573	0,034
Мужской пол	0,368	0,113-0,409	0,621
Среднее образование	1,214	1,175-1,327	0,027
Высшее образование	0,872	0,779-0,948	0,013
Курение	1,185	1,081-1,304	0,019
Сердечно-сосудистые заболевания	2,007	1,876-2,245	0,008
Сахарный диабет 2-го типа	1,983	1,745-2,119	0,006
Синдром депрессии	1,659	1,584-1,823	0,012
Синдром тревоги	1,357	1,142-1,518	0,014
Когнитивные нарушения	2,014	1,837-2,345	0,005
Синдром старческой преастении	2,459	2,316-2,684	0,002

Влияние же других потенциальных предикторов на повышение риска развития синдрома старческой астении ниже, но для наличия у пациентов с офтальмологическими заболеваниями синдрома депрессии и синдрома тревоги существенно и достоверно, что указывает на значительную прогностическую способность данных гериатрических синдромов. Значительной прогностической способностью у пациентов с офтальмологическими заболеваниями обладает также возраст, что доказывает влияние возраста на прогнозирование риска развития синдрома старческой астении.

Для прогнозирования синдрома старческой астении, согласно полученным расчетным величинам отношения шансов, следует использовать также наличие у пациентов с офтальмологическими заболеваниями курения, среднего образования, которые увеличивают риск развития синдрома старческой астении, хотя и в меньшей степени, чем рассмотренные ранее предикторы. Вместе с тем высшее образование снижает вероятность развития синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями.

Таким образом, ведущими предикторами для прогнозирования синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями, согласно результатам однофакторной логистической регрессии, выступают наличие синдрома старческой преастении, когнитивных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа.

Проверка прогностической способности исследованных предикторов синдрома старческой астении в многофакторной логистической регрессии выявила сохранение прогностической значимости для большинства из них, за исключением курения (табл. 3).

Прогностическая способность отдельных предикторов в многофакторной логистической регрессии недостоверно увеличилась – высшее образование, синдром депрессии, синдром старческой преастении. Для других предикторов синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями прогностическая способность незначительно снизилась. Это относится к сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету 2-го типа, синдрому тревоги, когнитивным нарушениям.

Таблица 3

Отношения шансов для изученных предикторов синдрома старческой астении в многофакторной логистической регрессии у пациентов с офтальмологическими заболеваниями

Table 3

Odds ratios for the studied predictors of senile asthenia syndrome in multifactorial logistic regression in patients with ophthalmological diseases

Предиктор для прогнозирования синдрома старческой астении	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Возраст	1,208	1,105-1,362	0,027
Среднее образование	1,043	1,008-1,184	0,034
Высшее образование	0,879	0,805-1,003	0,019
Курение	0,976	0,724-1,118	0,215
Сердечно-сосудистые заболевания	1,859	1,712-2,131	0,006
Сахарный диабет 2-го типа	1,804	1,615-2,059	0,013
Синдром депрессии	1,672	1,543-1,735	0,011
Синдром тревоги	1,285	1,109-1,432	0,028
Когнитивные нарушения	1,903	1,764-2,158	0,017
Синдром старческой преастении	2,412	2,327-2,654	0,004

В целом же прогностическая способность изученных предикторов, за исключением курения, остались статистически достоверной в многофакторной логистической регрессии. При этом, в многофакторной логистической регрессии, как и в однофакторной логистической регрессии, наибольшая прогностическая способность установлена для синдрома старческой преастении, когнитивных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Доверительные 95% интервалы для названных предикторов, как и для других, достоверны, за исключением курения.

Кроме синдрома старческой преастении, когнитивных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа повышают риска развития синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями возраст в 1,21 раза, синдром тревоги – в 1,29 раза с достоверным влиянием к 95% доверительным интервалам, но в меньшей степени, чем вышеназванные предикторы. Влияние среднего образования, по данным многофакторной логистической регрессии, на развитие синдрома старческой астении незначительно. Напротив, высшее образование снижает риск развития обсуждаемого гериатрического синдрома у пациентов с офтальмологическими заболеваниями.

Поэтому ведущими предикторами прогнозирования развития синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями выступают, согласно однофакторной и многофакторной логистической регрессии, наличие синдрома старческой преастении, когнитивных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа.

Методом ROC-анализа установлена на обучающей выборке пациентов чувствительность и специфичность вышеназванных предикторов прогнозирования синдрома старческой астении (рис. 1).

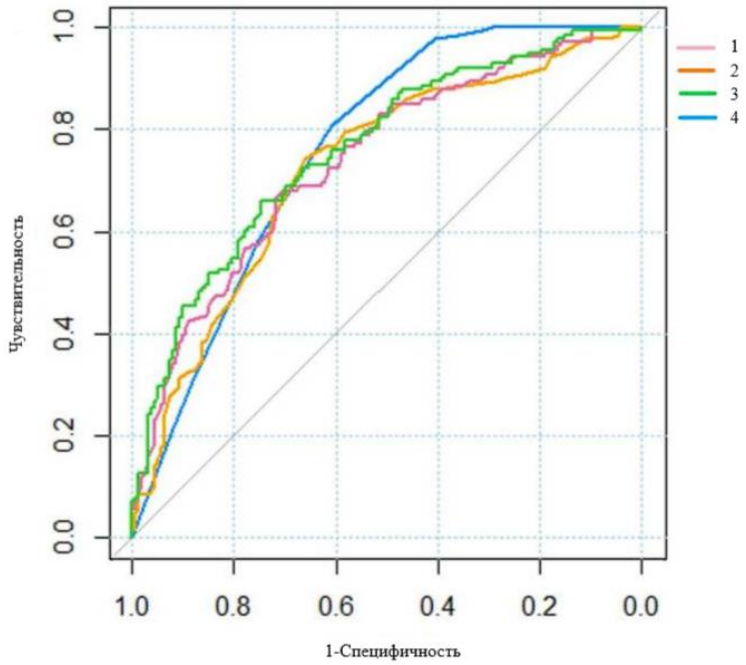


Рис.1. ROC-кривая ведущих предикторов прогнозирования синдрома старческой астении на обучающей когорте. Примечание: 1 – синдром старческой преастении, 2 – когнитивные нарушения, 3 – сердечно-сосудистые заболевания, 4 – сахарный диабет 2-го типа
Fig. 1. ROC curve of the leading predictors of senile asthenia syndrome in the training cohort. Note: 1 – senile preasthenia gravis syndrome, 2 – cognitive impairment, 3 – cardiovascular diseases, 4 – type 2 diabetes mellitus

Площадь под ROC-кривой (AUC) для синдрома старческой преастении составила 0,772, для когнитивных нарушений – 0,718, для сердечно-сосудистых заболеваний – 0,732, для сахарного диабета 2-го типа – 0,712.

Определение прогностической способности для этих же предикторов синдрома старческой астении на тестовой группе позволило установить, что AUC для синдрома старческой преастении составила 0,764, для когнитивных нарушений – 0,725, для сердечно-сосудистых заболеваний – 0,714, для сахарного диабета 2-го типа – 0,718 (рис. 2).

Выявление предикторов прогнозирования синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями показывают значительное увеличение риска развития данного гериатрического синдрома при их наличии. Синдром старческой астении, как и многие офтальмологические заболевания, представляют возраст-ассоциированные состояния [2, 4, 15-18].

Синдром старческой астении обычно считается обратимым состоянием, которое поддается профилактическим мерам. Однако это состояние связано с повышенным риском госпитализации, падений потери самостоятельности, помещения в специализированное учреждение, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [12].

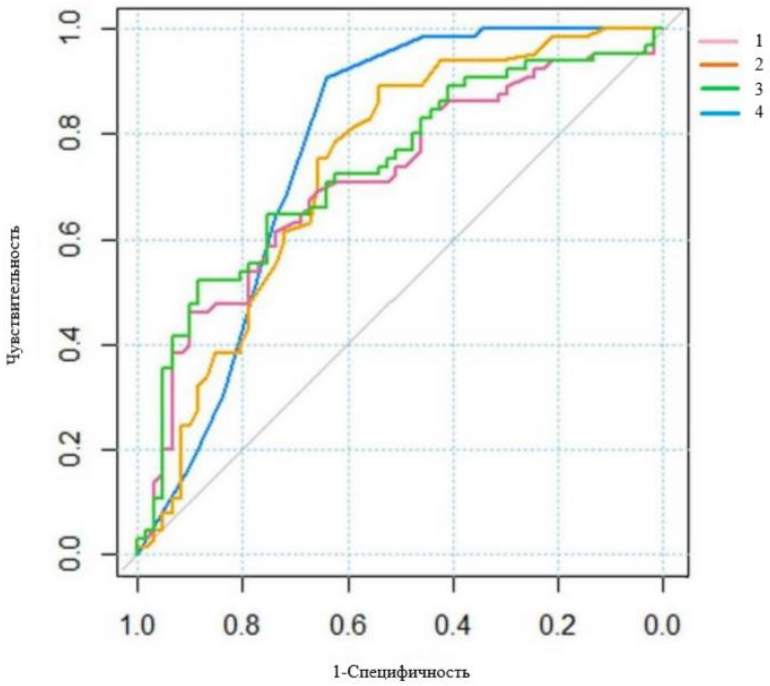


Рис. 2. ROC-кривая ведущих предикторов прогнозирования синдрома старческой астении на тестовой выборке. Примечание: 1 – синдром старческой преастении, 2 – когнитивные нарушения, 3 – сердечно-сосудистые заболевания, 4 – сахарный диабет 2-го типа
Fig. 2. ROC curve of the leading predictors of senile asthenia syndrome in the test sample. Note: 1 – senile preasthenia gravis syndrome, 2 – cognitive impairment, 3 – cardiovascular diseases, 4 – type 2 diabetes mellitus

Результаты исследования, имеющие отношение к разработке более эффективных, действенных и целенаправленных мер по предотвращению и обратному генезу синдрома старческой астении, функционального снижения и зависимости у пожилых людей показали, что синдром старческой астении и синдром старческой преастении являются клиническими состояниями примерно у 15% лиц с старческой преастенией и у 27% лиц с старческой астенией [19]. Показатели обращения вспять синдрома старческой астении и синдрома старческой преастении выше у мужчин и снижаются с повышением возраста. Обращение вспять синдрома старческой астении практически отсутствует у лиц с тяжелой степенью синдрома старческой астении, хотя они могут вернуться к более «умеренной» степени синдрома старческой астении. Основными компонентами обратимой эссенциальной недостаточности с меньшим эффектом были госпитализации, падения, ортостатическая гипотензия или обмороки, дисфагия, анемия, в то время как компоненты обратимой эссенциальной недостаточности с наибольшим потенциальным воздействием включали полипрагмазию, одышку или усталость, головокружение или нарушение равновесия, снижения зрения, потерю веса или недоедание и злоупотребление алкоголем. Наконец, женский пол, возраст, свыше 2 сопутствующих заболеваний, более 5 принимаемых лекарств и функциональная зависимость оказывают независимое влияние на предотвращение развития синдрома старческой астении или обратного развития тяжелой старческой астении [20].

В 12-месячной исследовательской популяции факторы, оказавшие наибольшее влияние с точки зрения общего числа пациентов, достигших обратимости компонента (из-за его распространенности и частоты обратимости), были следующие: незапланированные госпитализации,

полипрагмазия, ортостатическая гипотензия или обморок, анемия, одышка или усталость, головокружение или нарушение равновесия, диспепсия, падения, ожирение, цереброваскулярные заболевания и социальная уязвимость. Самая высокая частота обратимости и влияние были получены для незапланированных госпитализаций в предыдущем году, что отражает хороший контроль основных заболеваний и, следовательно, снижение числа декомпенсаций или обострений, требующих госпитализации. Этот результат подчеркивает важность адекватного медицинского и фармакологического контроля хронических заболеваний и строгого соблюдения режима лечения для профилактики и купирования синдрома старческой астении [21].

Принимая во внимание рост ожидаемой продолжительности жизни, очевидно, что основной проблемой общественного здравоохранения, связанной со старением населения, станет сохранение физиологических способностей как можно дольше, чтобы отсрочить переход к зависимости от посторонней помощи. В настоящее время считается, что синдром старческой астении затрагивает от четверти до половины людей старше 85 лет. Таким образом, раннее и надежное выявление людей с синдромом старческой преастении и синдромом старческой астении имеет решающее значение для отсрочки или даже предотвращения неблагоприятных исходов и зависимости от посторонней помощи, а также связанных с этим расходов на уход на основе контроля вышеназванных факторов риска, в том числе остроты зрения.

Во Франции распространенность патологии органа зрения составляет примерно 5,9%, 14,1% и 23,1% среди людей в возрасте 70-79 лет, 80-89 лет и 90-99 лет соответственно. В странах Западной Европы наиболее частыми причинами ухудшения зрения у пожилых людей являются возрастная макулярная дегенерация, некорректированные аномалии рефракции, катаракта и глаукома. В целом доказано, что даже умеренное ухудшение зрения является фактором риска несчастных случаев с травмами, инвалидности и падений, а также депрессии и тревожности [4].

Выявлены связи между конкретными нарушениями зрения (такими как катаракта и диабетическая ретинопатия) и синдромом старческой астении, что имеет клиническое значение. Ранняя диагностика и вмешательство при излечимых нарушениях зрения, таких как катаракта или диабетическая ретинопатия, могут помочь снизить риск развития синдрома старческой астении у пожилых людей, улучшив качество их жизни и автономию. Офтальмологи могут рассмотреть возможность скрининга на синдром старческой астении у лиц с нарушениями зрения. Междисциплинарное лечение, направленное на лиц из группы риска (например, скоординированная помощь офтальмологов и гериатров), может помочь замедлить или предотвратить прогрессирование синдрома старческой астении. Медицинские работники могут направлять пожилых пациентов, страдающих от синдрома старческой астении или патологии органа зрения, к офтальмологам. Использование медикаментов или хирургического вмешательства для лечения излечимых заболеваний органа зрения может снизить вероятность развития синдрома старческой астении, что принесет пользу уязвимым группам населения. Кроме того, эти результаты подчеркивают необходимость регулярной оценки зрительной функции у людей с синдромом старческой астении, поскольку нарушение зрения может представлять собой недооцененный фактор риска развития синдрома старческой астении. Вмешательства, направленные на коррекцию остроты зрения, могут косвенно улучшить состояние при синдроме старческой астении и уменьшить связанные с этим негативные последствия, включая падения, госпитализации и преждевременную смертность [7, 8].

Исследования взаимосвязи между зрением и синдромом старческой астении с использованием объективных показателей зрения немногочисленны, и для понимания механизма (механизмов), лежащего в основе этой взаимосвязи, необходимы дополнительные исследования [8, 9]. Выдвинуты три гипотезы, объясняющие данный механизм. Во-первых, взаимосвязь между зрительным восприятием и синдромом старческой астении может быть отчасти обусловлена прямым влиянием зрительного восприятия на такие показатели, как скорость ходьбы. Во-вторых, зрительное восприятие может быть определяющим фактором синдрома старческой астении, когда его последствия приводят к ухудшению состояния. Например, пожилые люди с патологией органа зрения хуже справляются с физическими нагрузками и менее активны. Предположено, что в результате этих изменений в физическом функционировании снижается общая физическая форма и повышается риск развития синдрома старческой астении [8, 9].

Показано, что у нестрадающих синдромом старческой астении, которые сами сообщают о плохом зрении, повышен риск развития синдромом старческой преастении по сравнению с пожилыми людьми без признаков синдрома старческой астении, у которых зрение в норме. Однако ухудшение зрения не было достоверно связано с развитием синдрома старческой астении у тех, кто уже был с синдромом старческой преастении на момент начала исследования [10]. Это позволяет предположить, что нарушения зрения могут играть особую роль в возникновении ранних стадий синдрома старческой астении, а не в ее прогрессировании у тех, кто уже находится в стадии синдрома старческой преастении.

Наблюдаемую причинно-следственную связь можно объяснить несколькими факторами. Ухудшение зрения связано с целым рядом сопутствующих заболеваний, которые, как известно, приводят к ослаблению организма, таких как сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Социальная активность может снизить влияние потери физиологического резерва, связанной с ослаблением организма. Ухудшение зрения также связано с социальной изоляцией, поэтому пожилые люди с нарушениями зрения могут не ощутить положительного влияния социальной поддержки на предотвращение ослабления организма [11].

Синдром старческой астении – это гериатрический синдром, определяемый как повышенная уязвимость к неблагоприятным последствиям после воздействия стрессовых факторов. Предполагается, что он возникает в результате мультисистемной дисрегуляции и снижения физического резерва. Выявление пожилых людей с синдромом старческой астении важно, поскольку такие люди подвержены повышенному риску неблагоприятных последствий для здоровья, включая падения, инвалидность, госпитализацию и смертность [19], которым способствует снижение зрения.

Ухудшение зрения часто встречается у пожилых людей и негативно влияет на многие аспекты повседневной жизни [1, 2, 16]. Однако последствия нарушений зрения не ограничиваются повседневными задачами, связанными со зрением. Снижение зрения влияет на многие сферы жизнедеятельности и здоровья, а у пожилых людей с патологией органа зрения хуже физическое и когнитивное функционирование. Потеря зрения связана с повышенным риском инвалидности, сопутствующих заболеваний и смертности [8, 11, 17]. Эти данные свидетельствуют о том, что пожилые люди со сниженным зрением и с синдромом старческой астении организма более уязвимы к негативным последствиям для здоровья, чем с отсутствием патологии органа зрения.

При выявлении взаимосвязи между синдромом старческой астении и областями дефектов поля зрения у пациентов с глаукомой установлена связь синдрома

старческой астении, скорости ходьбы с остротой и полем зрения [18]. В проведенном поперечном исследовании оценки взаимосвязи между зрительной функцией и состоянием здоровья у 50 пациентов с глаукомой в возрасте от 70 до 89 лет их состояние здоровья и скорость ходьбы были связаны с остротой зрения и функцией худшего глаза, особенно с функцией слепого глаза на худшем глазу. Показана связь между социально-физическими или зрительными показателями и количеством критериев фенотипической модели Fried L.P., скоростью ходьбы или силой хвата после поправки на возраст и пол. Острота зрения в логарифмических единицах, средняя разница в полях зрения и средняя разница в показателях для каждой области в тесте на зрительное восприятие были статистически значимо связаны как с количеством критериев фенотипической модели Fried L.P., так и со скоростью ходьбы. С другой стороны, острота зрения и тест на зрительное восприятие не были связаны со силой хвата. Состояние хрусталика было связано с количеством критериев фенотипической модели Fried L.P. и силой хвата. Выявлена связь между количеством критериев фенотипической модели Fried L.P., за исключением «замедленности», и показателем logMAR для лучшего глаза или внутриглазного давления. Даже если исключить «замедленность» из критериев фенотипической модели Fried L.P, острота зрения и внутриглазное давление были связаны с количеством выполненных критериев фенотипической модели Fried L.P [18].

ROC-кривая для выявления синдрома старческой преастении и синдрома старческой астении показала, что пороговые значения для нижней центральной точки фиксации составляют -3,75, а для показателя logMAR худшего глаза – 0,22. Эти значения указывают на то, что для развития синдрома старческой астении следует обращать внимание даже на незначительные дефекты нижней точки фиксации и умеренную потерю остроты зрения худшего глаза [18].

Несмотря на то, что в данном исследовании набрана группа участников в возрасте от 70 до 89 лет, в нем было всего три участника с синдромом старческой астении [18]. Даже у людей с синдромом старческой преастении высок риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а наличие нескольких критериев по Fried L.P. повышает вероятность их возникновения. Таким образом, синдром старческой преастении и наличие нескольких критериев по Fried L.P. должны быть клинически значимыми факторами для рассмотрения вопроса о терапевтическом вмешательстве в пожилом возрасте [18].

В исследовании распространенность синдрома старческой преастении в сочетании с синдромом старческой астении составила 54%. С другой стороны, в исследовании распространённость синдрома мышечной слабости была ниже (4%). Синдром мышечной слабости считается конечным распространённым признаком ослабления организма из-за снижения скорости метаболизма и энергозатрат. Остальные четыре критерия Fried L.P. являются ранними признаками ослабления организма, указывающими на снижение физической активности.

В последнее десятилетие геронтологические исследования сосредоточены на более точном определении клинических и физиологических характеристик уязвимого состояния организма, соответствующего синдрому старческой астении. В настоящее время синдром старческой астении встречается примерно у 25–50 % людей старше 85 лет, а риски, связанные с ним, включают ряд медицинских и социальных осложнений, которые могут привести к смерти [19, 20, 21].

Необходимы ранние профилактические меры, чтобы замедлить или смягчить это функциональное снижение, а также предотвратить переход ослабленных пациентов из синдрома

старческой астении в синдром старческой астении, а также неблагоприятные последствия, связанные с этими состояниями. Эти профилактические меры включают в себя, выявление групп риска, разработку эффективных мер вмешательства в сотрудничестве с врачами общей практики и узкими врачами-специалистами, оценку физической работоспособности, а также когнитивных функций, питания и сенсорных способностей. Этот комплексный набор тестов используется для разработки индивидуального плана профилактики, адаптированного для каждого пациента, и позволяет врачам учитывать все факторы, связанные с синдромом старческой астении.

Заключение. Среди предикторов прогнозирования синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями как в однофакторной, так и в многофакторной логистической регрессии большинство из них обладают достоверной прогностической способностью. Несмотря на незначительное уменьшение прогностической способности некоторых предикторов в указанной группе пациентов наиболее значимыми предикторами прогнозирования синдрома старческой астении являются синдром старческой преастении, когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа. Высокая прогностическая способность названных предикторов подтверждена ROC-анализом по показателям площади под кривой от 0,712 для сахарного диабета 2-го типа до 0,772 для синдрома старческой преастении, чувствительности и специфичности на обучающей и тестовой выборках, что позволяет считать наличие синдрома старческой преастении, когнитивных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа предикторами прогнозирования синдрома старческой астении у пациентов с офтальмологическими заболеваниями.

Информация о финансировании
Финансирование данной работы не проводилось.
Financial support
No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Фабрикантов ОЛ, Копылов АЕ, Агарков НМ. Влияние саркопенического ожирения на повседневную деятельность пациентов с катарактой и глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2025;18(3):76-81. DOI: https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-3-76-81

2. Копылов АЕ, Агарков НМ, Попова НВ, и др. Жизнестойкость пациентов с саркопеническим ожирением и возрастной патологией органа зрения. Российский офтальмологический журнал. 2025;18(2):50-55. DOI: https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-2-50-55

3. Downs CS, Percelay PJ, Williams B, et al. Socioeconomic and Racial Disparities in Primary Open Angle Glaucoma in the United States. Journal of Glaucoma. 2025;34(3):157-163. DOI: https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000002513

4. Wang Z, Xue CC, Li Y, et al. Global Glaucoma Prevalence: Burden and Projection to 2060. American Journal of Ophthalmology. 2026;283:324-335. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.12.013

5. Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Iakupova EM, et al. Prevalence of age-related macular degeneration and retinal pseudodrusen in an elderly population. The Ural very old study. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2025;263(2):291-304. DOI: https://doi.org/10.1007/s00417-024-06644-1

6. Latebo AA, Assefa NL, Ferede TW, et al. Prevalence of cataract and its associated factors among adults aged 40 years and above living in Durame town, Southern Ethiopia, 2023: a community-based cross-sectional study. BMJ

Open. 2024;14(12):e089741. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-089741

7. Dinarvand D, Panthakey J, Hassan A, et al. Frailty and Visual Impairment in Elderly Individuals: Improving Outcomes and Modulating Cognitive Decline Through Collaborative Care Between Geriatricians and Ophthalmologists. Diseases. 2024;12(11):273. DOI: https://doi.org/10.3390/diseases12110273

8. Deng Z, Bu Y, Hou T. Visual impairment and frailty: insights from genetic correlation and Mendelian randomization. Archives of Medical Science. 2025;21(6):2513-2521. DOI: https://doi.org/10.5114/aoms/200789

9. Sonnenfeld ML, Pappadis MR, Reistetter TA, et al. Vision Impairment and Frailty Among Mexican American Older Adults: A Longitudinal Study. Journal of Applied Gerontology. 2024;43(6):755-764. DOI: https://doi.org/10.1177/07334648241231374

10. Bernstein IA, Fisher AC, Singh K, et al. The Association Between Frailty and Visual Field Loss in US Adults. American Journal of Ophthalmology. 2024;257:38-45. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2023.09.008

11. Düzgün N, Çoban SA, Kulak AE. Relationship Between Visual Acuity and Cognitive Functions in Older Adults With Visual Impairment: The Mediating Role of Frailty. Brain and Behavior. 2025;15(12):e71113. DOI: https://doi.org/10.1002/brb3.71113

12. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2001;56(3):146-156. DOI: https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146

13. Агарков НМ, Фабрикантов ОЛ, Николашин СИ, и др. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: Кнорус; 2021.

14. Зарубина ТВ, Кобринский БА, Липкин ЮГ, и др. Медицинская информатика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.

15. Zhao Y, Ding Q, Lin T, et al. Combined Vision and Hearing Impairment is Associated with Frailty in Older Adults: Results from the West China Health and Aging Trend Study. Clinical Interventions in Aging. 2022;17:675-683. DOI: https://doi.org/10.2147/CIA.S362191

16. Агарков НМ, Чухраёв АМ, Яблокова НВ. Диагностика и прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы по уровню местных цитокинов. Медицинская иммунология. 2019;21(6):1163-1168. DOI: https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1163-1168

17. Sable-Morita S, Sugiura S, Suzuki H, et al. Frailty and visual, auditory, olfactory, and taste senses in older patients visiting a frailty outpatient clinic. Geriatrics and Gerontology International. 2023;23(11):871-876. DOI: https://doi.org/10.1111/ggi.14674

18. Takizawa Y, Ro T, Murono M, et al. The impact of inferior visual field on frail status in glaucoma patients. International Ophthalmology. 2025;45(1):168. DOI: https://doi.org/10.1007/s10792-025-03549-8

19. Ye D, Zhao J, Cui S, et al. Assessment tools for frailty in elderly adults: A scoping review. Medicine. 2026;105(16):e48287. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000048287

20. Мартыненко АВ, Ильницкий АН, Севастьянова НВ, и др. Сила кисти как предиктор синдрома старческой астении. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;3:178-188. DOI: https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-178-188

21. Сэнгээ Э, Горелик СГ, Рубинский АВ, и др. Распространенность синдрома старческой астении в Монголии. Врач. 2022;33(6):80-82. DOI: https://doi.org/10.29296/25877305-2022-06-15

References

1. Fabrikantov OL, Kopylov AE, Agarkov NM. The effect of sarcopenic obesity on daily activities of patients with cataract and glaucoma. Russian Ophthalmological Journal. 2025;18(3):76-81. Russian. DOI: https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-3-76-81

2. Kopylov AE, Agarkov NM, Popova NV, et al. Resilience of patients with sarcopenic obesity and age-related ocular pathology. Russian Ophthalmological Journal. 2025;18(2):50-55. Russian. DOI: https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-2-50-55

3. Downs CS, Percelay PJ, Williams B, et al. Socioeconomic and Racial Disparities in Primary Open Angle Glaucoma in the United States. Journal of Glaucoma. 2025;34(3):157-163. DOI: https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000002513

4. Wang Z, Xue CC, Li Y, et al. Global Glaucoma Prevalence: Burden and Projection to 2060. American Journal of Ophthalmology. 2026;283:324-335. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.12.013

5. Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Iakupova EM, et al. Prevalence of age-related macular degeneration and retinal pseudodrusen in an elderly population. The Ural very old study. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2025;263(2):291-304. DOI: https://doi.org/10.1007/s00417-024-06644-1

6. Latebo AA, Assefa NL, Ferede TW, et al. Prevalence of cataract and its associated factors among adults aged 40 years and above living in Durame town, Southern Ethiopia, 2023: a community-based cross-sectional study. BMJ Open. 2024;14(12):e089741. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-089741

7. Dinarvand D, Panthakey J, Hassan A, et al. Frailty and Visual Impairment in Elderly Individuals: Improving Outcomes and Modulating Cognitive Decline Through Collaborative Care Between Geriatricians and Ophthalmologists. Diseases. 2024;12(11):273. DOI: https://doi.org/10.3390/diseases12110273

8. Deng Z, Bu Y, Hou T. Visual impairment and frailty: insights from genetic correlation and Mendelian randomization. Archives of Medical Science. 2025;21(6):2513-2521. DOI: https://doi.org/10.5114/aoms/200789

9. Sonnenfeld ML, Pappadis MR, Reistetter TA, et al. Vision Impairment and Frailty Among Mexican American Older Adults: A Longitudinal Study. Journal of Applied Gerontology. 2024;43(6):755-764. DOI: https://doi.org/10.1177/07334648241231374

10. Bernstein IA, Fisher AC, Singh K, et al. The Association Between Frailty and Visual Field Loss in US Adults. American Journal of Ophthalmology. 2024;257:38-45. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2023.09.008

11. Düzgün N, Çoban SA, Kulak AE. Relationship Between Visual Acuity and Cognitive Functions in Older Adults With Visual Impairment: The Mediating Role of Frailty. Brain and Behavior. 2025;15(12):e71113. DOI: https://doi.org/10.1002/brb3.71113

12. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2001;56(3):146-156. DOI: https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146

13. Agarkov NM, Fabrikantov OL, Nikolashin SI, et al. Public health and healthcare. Moscow: Knorus; 2021. Russian.

14. Zarubina TV, Kobrinsky BA, Lipkin YuG, et al. Medical Informatics. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. Russian.

15. Zhao Y, Ding Q, Lin T, et al. Combined Vision and Hearing Impairment is Associated with Frailty in Older Adults: Results from the West China Health and Aging Trend Study. Clinical Interventions in Aging. 2022;17:675-683. DOI: https://doi.org/10.2147/CIA.S362191

16. Agarkov NM, Chukhraev AM, Yablokova NV. Diagnosis and prediction of primary open-angle glaucoma by the level of local cytokine. Medical Immunology. 2019;21(6):1163-1168. Russian. DOI: https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1163-1168

17. Sable-Morita S, Sugiura S, Suzuki H, et al. Frailty and visual, auditory, olfactory, and taste senses in older patients visiting a frailty outpatient clinic. Geriatrics and Gerontology International. 2023;23(11):871-876. DOI: https://doi.org/10.1111/ggi.14674

18. Takizawa Y, Ro T, Murono M, et al. The impact of inferior visual field on frail status in glaucoma patients. International Ophthalmology. 2025;45(1):168. DOI: https://doi.org/10.1007/s10792-025-03549-8

19. Ye D, Zhao J, Cui S, et al. Assessment tools for frailty in elderly adults: A scoping review. Medicine. 2026;105(16):e48287. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000048287

20. Martynenko AV, Ilnitskiy AN, Sevastyanova NV, et al. Hand strength as a predictor of senile asthenia syndrome. Modern Problems of Healthcare and Medical Statistics. 2022;3:178-188. Russian. DOI: https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-178-188

21. Sangae E, Gorelik SG, Rubinsky AV, et al. The prevalence of senile asthenia syndrome in Mongolia. Vrach. 2022;33(6):80-82. Russian. DOI: https://doi.org/10.29296/25877305-2022-06-15

Статья поступила в редакцию 25 мая 2026 г.
Поступила после доработки 12 июля 2026 г.
Принята к печати 22 июля 2026 г.

Received 25 May 2026
Revised 12 July 2026
Accepted 22 July 2026

Информация об авторах

Кристина Феликсовна Макконен, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный

национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: kristma@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4190-8651.

Елена Ефимовна Атлас, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии и физиологии человека ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула, Российская Федерация, E-mail: atlas.lena@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0009-5520-4899.

Юрий Евгеньевич Антоненков, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: rhsvjd55@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5836-9597.

Анна Николаевна Баринова, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья, экспертизы временной нетрудоспособности, качества медицинской помощи и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: anna_n_barinova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7488-6463.

Сергей Николаевич Симонов, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБУО ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: simonovsn@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1915-8046.

Олег Валериевич Судаков, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры управления в здравоохранении ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: o.v.sudakov@vrngmu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2677-2300.

Александр Викторович Иванов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: anatomy@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0004-7275-903X.

Валерий Иванович Баранов, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: kurskmed@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3262-7302.

Мария Александровна Ковалевская, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: m.kovalevskaja@vrngmu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8000-5757.

Information about the authors

Kristina F. Makkonen, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Faculty Therapy, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: kristma@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4190-8651.

Elena E. Atlas, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Physiology, Tula State University, Tula, Russia, E-mail: atlas.lena@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0009-5520-4899.

Yuri E. Antonenkov, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Geriatrics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: rhsvjd55@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5836-9597.

Anna N. Barinova, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Public Health, Examination of Temporary Disability, Quality of Medical Care and Health Management, Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia, E-mail: anna_n_barinova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7488-6463.

Sergey N. Simonov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Public Health and Healthcare Organization, Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia, E-mail: simonovsn@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1915-8046.

Oleg V. Sudakov, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Healthcare Management, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: o.v.sudakov@vrngmu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2677-2300.

Alexander V. Ivanov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Histology, Embryology, and Cytology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: anatomy@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0004-7275-903X.
Valery I. Baranov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Ophthalmology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: kurskmed@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3262-7302.
Maria A. Kovalevskaya, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: m.kovalevskaja@vrngmu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8000-5757.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-1-0 **УДК 159.943.8**

Валидизация русскоязычной версии методики «Stroop Color Words Test», реализованной на компьютерной платформе Inquisit

И.А. Федотов[1], Д.И. Шустов[1], А.Г. Фаустова[1,2], А.В. Смольянинова[1], Е.В. Чепикова[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»,
ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского»,
Кропоткинский пер., д. 23, г. Москва, 119034, Российская Федерация
Автор для переписки: И.А. Федотов (ilyafdtv@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Когнитивные нарушения являются одними из основных симптомов шизофрении. Тест Струпа – «золотой стандарт» для оценки когнитивной гибкости и ингибиторного контроля. Существует неоднозначность данных о сравнительной эффективности классического (бумажного) и компьютеризированного вариантов теста, а также при переводе методики важно учитывать языковые особенности и выполнять адаптацию. **Цель исследования:** Перевод, адаптация и валидизация русскоязычной версии компьютеризированной методики «Stroop Color Word Test» на платформе Inquisit для применения в клинической и исследовательской практике. **Материалы и методы:** Проведено одномоментное рандомизированное исследование. Экспериментальную выборку составили 30 пациентов с диагнозом «Шизофрения» (ПШ), контрольную – 30 условно психически здоровых респондента (УПЗ). Все участники дважды с интервалом в 40 минут прошли адаптированную компьютеризированную версию теста Струпа, а также его классический бумажный вариант и методику цветовых выборов Л.Н. Собчик. Статистический анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. **Результаты:** Показана высокая внутренняя согласованность методики (альфа Кронбаха составила 0,97 для группы ПШ и 0,95 для группы УПЗ). Выявлена высокая тест-ретестовая надежность для параметров скорости реакции в обеих группах (коэффициент корреляции Спирмена составил от 0,444 до 0,716 при $p<0,05$). Продемонстрирована высокая конвергентная валидность: показатель «ригидность контроля» из бумажной версии значимо коррелировал со временем реакции на неконгруэнтные стимулы в компьютеризированном тесте (коэффициент корреляции Спирмена составил 0,791 для группы ПШ и 0,692 для группы УПЗ, $p=0,001$). Анализ дивергентной валидности показал отсутствие значимого влияния вегетативного баланса на основные показатели методики, но для уровня эмоционального стресса и времени выполнения повторного тестирования у ПШ выявлена положительная значимая корреляция, что требует дополнительных исследований.

Обнаружено, что показатель «точность реакции» (разница в доле правильных ответов на конгруэнтные и неконгруэнтные стимулы) значимо различает группы ПШ и УПЗ (p=0,0007), что указывает на его диагностическую ценность. **Заключение:** Адаптированная русскоязычная версия компьютеризированного теста Струпа на платформе Inquisit обладает удовлетворительными психометрическими характеристиками (надежностью и валидностью) и рекомендована для использования в целях клинической диагностики нарушений когнитивного контроля при шизофрении.
Ключевые слова: тест Струпа; когнитивная гибкость; шизофрения
Благодарности: Авторы благодарят Кутенцыну Т.Д., Ландышева М.А. и Башкинову Н.В. за помощь в работе с респондентами.

Для цитирования: Федотов ИА, Шустов ДИ, Фаустова АГ, и др. Валидизация русскоязычной версии методики «Stroop Color Words Test», реализованной на компьютерной платформе Inquisit. Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(4):670-684. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-1-0

The validation of the Russian version of the Stroop Color Words Test method developed on the Inquisit computer platform

Ilya A. Fedotov[1], Dmitri I. Shustov[1], Anna G. Faustova[1,2], Alexandra V. Smolyaninova[1], Evgenia V. Chepikova[1]

[1] Ryazan State Medical University,
9 Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia
[2] V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology,
23 Kropotkinskiy Ln., Moscow, 119034, Russia
Corresponding author: Ilya A. Fedotov (ilyafdtv@yandex.ru)

Abstract
Background: Cognitive impairments are one of the main symptoms of schizophrenia. The Stroop test is the gold standard for assessing cognitive flexibility and inhibitory control. However, some of the data on the comparative effectiveness of the classic (paper) and computerised versions of the test is currently controversial, so it is important to take linguistic differences into account when adapting this methodology. **The aim of the study:** Translation, adaptation, and validation of the Russian-language version of the computerized Stroop Color Word Test on the Inquisit computer platform for use in clinical and research practice. **Materials and methods:** A one-time randomised study was conducted. The experimental group consisted of 30 patients diagnosed with schizophrenia (SP), while the control group consisted of 30 respondents who were considered mentally healthy. All participants took an adapted computerized version of the Stroop test twice at 40-minute intervals, as well as its classic paper version and L.N. Sobchik's color selection method. Statistical analysis was assessed using nonparametric statistical methods. **Results:** The methodology showed high internal consistency (Cronbach's alpha was 0.97 for the PS group and 0.95 for the MHR group). High test-retest reliability was found for reaction speed parameters in both groups (Spearman's correlation coefficient ranged from 0.444 to 0.716 at $p<0.05$). High convergent validity was demonstrated: the «control rigidity» indicator from the paper version significantly correlated with the reaction time to incongruent stimuli in the computerized test (Spearman's correlation coefficient was 0.791 for the PS group and 0.692 for

the MHR group, p=0.001). The analysis of divergent validity showed no significant effect of vegetative balance on the main indicators of the method, but a positive significant correlation was found for the level of emotional stress and the time taken to complete the retest in the PS group, which requires further research. It was found that the «response accuracy» indicator (the difference in the rate of correct responses to congruent and incongruent stimuli) significantly distinguishes between the PS and MHR groups (p=0.0007), which indicates its diagnostic value. **Conclusion:** The adapted Russian-language version of the computerized Stroop test on the Inquisit computer platform has satisfactory psychometric characteristics (reliability and validity) and is recommended for use in the clinical assessment of cognitive control impairments for schizophrenia.
Keywords: Stroop test; cognitive flexibility; schizophrenia
Acknowledgements: The authors are grateful to T.D. Kutentsyna, M.A. Landyshev and N.V. Bashkinova for their help in working with respondents.

For citation: Fedotov IA, Shustov DI, Faustova AG, et al. The validation of the Russian version of the Stroop Color Words Test method developed on the Inquisit computer platform. Research Results in Biomedicine. 2026;12(4):670-684. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-4-1-0

Введение. Когнитивные нарушения при шизофрении значительно влияют на течение данного расстройства и определяют эффективность проводимой терапии, поэтому их изучению посвящено значительное количество исследований в последнее время [1, 2, 3]. Одной из наиболее часто исследуемых когнитивных функций у данных пациентов является когнитивная гибкость, которая представляет собой способность мозга адаптивно распределять ресурсы внимания, а значит быстро и точно переключаться между различными модальностями восприятия [4]. Чем более развита когнитивная гибкость, тем быстрее испытуемый выполняет задачи, требующие переключения между перцептивными модальностями, и совершает в них меньше ошибок. Наиболее часто для оценки когнитивной гибкости используют методику Д.Р. Струпа [5]. В классическом виде она представляет собой предъявление испытуемому трех видов карточек: на первой карточке черными цветом написаны названия различных цветов, и задача испытуемого – прочитать эти названия по порядку; на второй карточке нарисованы фигуры различных цветов, и задача испытуемого – назвать эти цвета по порядку; на третьей карточке написаны названия различных цветов буквами другого цвета. На этой карточке в некоторых случаях названия цветов и цвет шрифта совпадают (их называют конгруэнтными), а в других – названия цветов не совпадают с цветом шрифта, в связи с чем их называют неконгруэнтными или конфликтными. Для правильной оценки неконгруэнтных стимулов, где следует переключиться от восприятия смысла слова к восприятию цвета букв, требуется дополнительное сознательное усилие, чтобы преодолеть инерцию автоматизированного действия. В результате на эти слова тратится больше времени и совершается больше ошибок, что получило название – «эффект Струпа» [6].

Тест Струпа показал достаточную тест-ретестовую надежность в течение периода катамнестического наблюдения до 16 месяцев [7]. Было выявлено, что когнитивный статус, связанный с нормальным старением, не оказывает влияния на показатели данной методики [8]. Опубликованные к настоящему моменту мета-анализы показывают чувствительность этой методики при оценке когнитивного статуса у пациентов с тревожными расстройствами, депрессиями, посттравматическим стрессовым расстройством [9], синдромом дефицита внимания и гиперактивности [10] и шизофренией [11, 12].

При этом в некоторых работах содержится указание, что чувствительность

классической версии методики с бумажными карточками превосходит компьютеризированные варианты [11], а в других приводятся противоположные результаты [13]. Также важно учитывать возможное влияние факторов, связанных с языковыми особенностями, которые возникают при переводе оригинальной методики. Отсутствие валидизированной на русском языке методики проведения теста Струпа с использованием современных точных и гибких компьютерных платформ значительно уменьшает возможности проведения современных исследований в области когнитивных нарушений, в том числе и у пациентов с психотическими расстройствами. Всё это обуславливает актуальность адаптации, апробации и валидизации используемых в клинической практике компьютеризированных методик для оценки эффекта Струпа.

Цель исследования. Перевод на русский язык, адаптация и валидизация методики «Stroop Color Word test», реализованной в программной среде Inquisit.

Материалы и методы исследования. Проведено одномоментное (срезовое) рандомизированное исследование психометрических характеристик русскоязычной версии методики. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол №1 от 12.09.2022 года), исследование включено в утвержденный план научно-исследовательских работ.

Описание использованных методик

На первом этапе выполнялся прямой и обратный перевод инструкций для исследовательского скрипта «Inquisit Color Word Stroop with Keyboard Responding». В дальнейшем переведенный файл скрипта был отправлен создателям платформы Inquisit, где был одобрен и добавлен в библиотеку тестовых методик [14]. Дальнейшая адаптация проводилась для данной русифицированной версии.

Исследуемая методика представляет собой реализацию на компьютере классического теста Струпа. Вначале на экране отображается подробная инструкция с примером ожидаемой от испытуемого реакции (рис. 1А). Для ввода ответа предлагается нажимать на одну из четырех клавиш на клавиатуре. Затем испытуемым на белом фоне предъявляются контрольные стимулы – прямоугольники, закрашенные одним из четырех цветов – красным, зеленым, синим, черным (рис. 1Б), а также экспериментальные стимулы – слова с названием четырех цветов (красный, зеленый, синий, черный), окрашенные в один из этих четырех цветов. Если цвет букв и значение слова совпадают, то стимул считается конгруэнтным (рис. 1В), если не совпадают – неконгруэнтным (рис. 1Г). При неправильном ответе появляется знак ошибки (X). Всего в случайном порядке предлагается 84 экспериментальных стимула. Расчетное время выполнения эксперимента – в пределах двух минут.

По итогам выполнения теста формируется файл отчета со следующими показателями:

1. Общее время, потраченное на выполнение всего скрипта (в миллисекундах).

2. Доля правильных ответов в общем числе всех ответов. Отдельно рассчитывается доля правильных ответов для конгруэнтных, неконгруэнтных и контрольных стимулов (в процентах).

3. Среднее время реакции на все стимулы. Отдельно рассчитывается среднее время реакции для конгруэнтных, неконгруэнтных и контрольных стимулов (в миллисекундах).

4. Показатель точности реакции – это разница между долей правильных ответов на конгруэнтные стимулы и долей правильных ответов на неконгруэнтные стимулы (при положительном значении – испытуемый более точно реагирует на конгруэнтные, чем на неконгруэнтные стимулы).

5. Показатель скорости реакции – это разница между средней скоростью реакции на конгруэнтные стимулы и средней скоростью реакции на неконгруэнтные стимулы (при положительном значении – испытуемый быстрее реагирует на конгруэнтные, чем на неконгруэнтные стимулы).

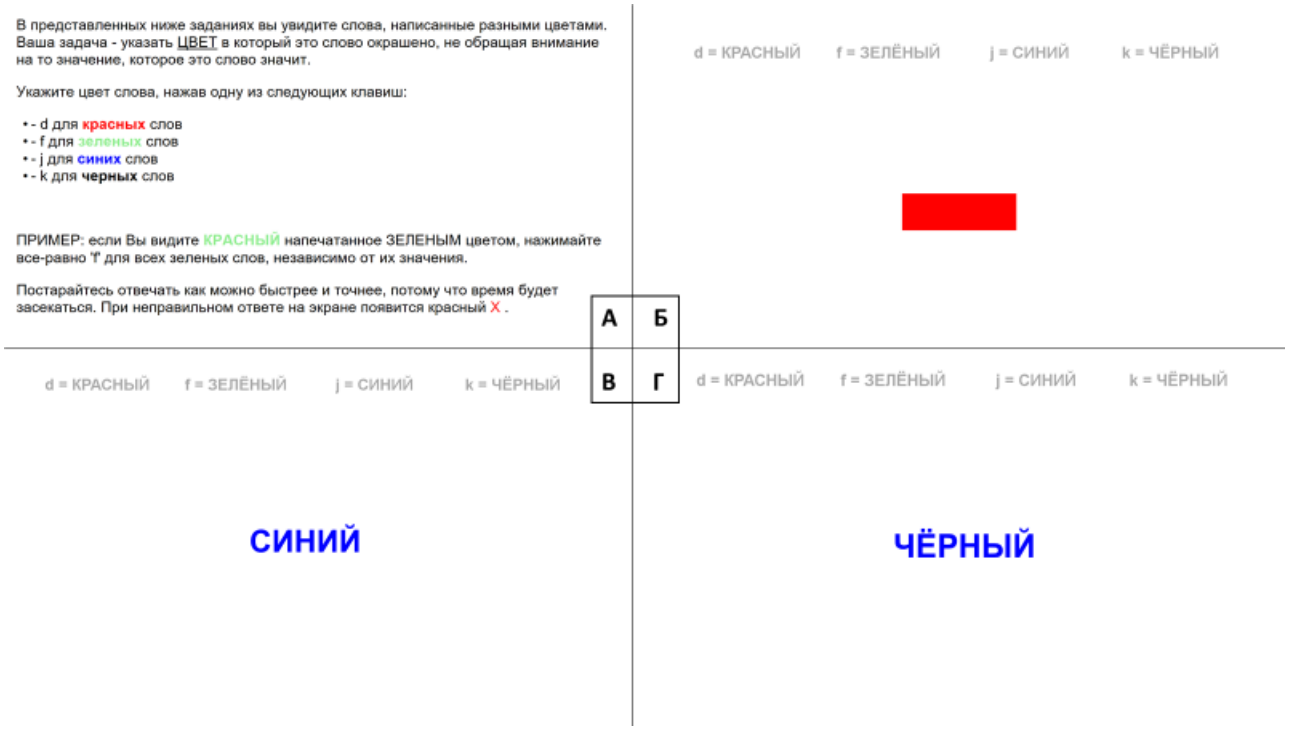


Рис. 1. Скриншоты – инструкции (А), предъявления контрольного стимула (Б), а также конгруэнтного (В) и неконгруэнтного (Г) экспериментальных стимулов.
Fig. 1. Screenshots with the instructions (A), presenting of the control stimulus (B), and congruent (C) and incongruent (D) experimental stimuli.

Каждому испытуемому предлагалось пройти данное тестирование два раза с промежутком времени между повторениями в 40 минут.

Кроме приведенной выше компьютеризированной методики, использовался классический вариант теста Струпа на бумажных картах [15]. Испытуемому предъявлялись три карты: на первой было написано черными буквами 100 слов, обозначающих названия четырех основных цветов (красный, синий, зеленый, черный). На второй – 100 разноцветных звездочек, каждая из которых была окрашена в один из этих же четырех цветов. На третьей – 100 слов, в которых цвет шрифта и значение слова не совпадали. Для первой карточки заданием было как можно быстрее прочитать названия, для второй – как можно быстрее назвать цвета, а для третьей – как можно быстрее назвать цвет, которым написано каждое слово, игнорируя значение слов. По результатам вычислялось два показателя:

1. Ригидность контроля – это разница времени, необходимого для выполнения третьей карточки и второй карточки (в секундах). Чем существеннее эта разница, тем более выражены эффект интерференции и ригидность познавательного контроля.

2. Показатель вербальности – это соотношение времени, затраченного на выполнение второй карточки, со временем выполнения первой карточки. Если этот показатель больше 1, то преобладают словесные способы обработки сенсорной информации, если меньше 1 – то преобладают сенсорно-перцептивные компоненты психической деятельности.

Для исключения влияния на результаты личностно-эмоционального фактора и вычисления дивергентной валидности испытуемым также предлагалось выполнить «Метод цветовых выборов» Л.Н. Собчик, который представляет собой модификацию восьмицветового теста Люшера [16]. По результатам обработки данной методики определялись 2 показателя: коэффициент вегетативного баланса и показатель индуцированного стресса.

Описание выборки

Для проведения исследования было набрано две группы респондентов с использованием процедуры рандомизации.

1) 30 человек без установленного диагноза психического расстройства (группа условно психически здоровых, УПЗ): 20 женщин (66,7%) со средним возрастом 20,2 лет (SD=0,9) и 10 мужчин (33,3%) со средним возрастом 21,0 лет (SD=1,8).

2) 30 пациентов, проходяших стационарное лечение в ГБУ РО «Областная клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Баженова» с диагнозом Шизофрения (F20.0х по МКБ-10, ПШ). Все пациенты находились на этапе становления ремиссии, в их психическом статусе отсутствовали острые психотические симптомы и грубые органические знаки. Выборку составили 10 женщин (33,3%) со средним возрастом 37,4 [30,6; 44,2] лет и 20 мужчин (66,7%) со средним возрастом 34,3 лет (SD=12,0).

Все респонденты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов

Анализ результатов проводился в программе MedCalc (MedCalc Software Ltd., USA). Нормальность распределения полученных данных оценивалась по методике Колмогорова-Смирнова. Нормальные распределения представлены в формате «среднее арифметическое (стандартное отклонение)», распределения отличные от нормального – в формате «среднее арифметическое [95% доверительный интервал для среднего арифметического]». Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрической методики Спирмена. Для определения силы корреляционной связи использовалась шкала Чеддока: 0,1-0,3 – слабая сила связи; 0,3-0,5 – умеренная; 0,5-0,7 – заметная; 0,7-0,9 – высокая; 0,9-0,99 – весьма высокая сила связи. Внутренняя согласованность методики оценивалась с помощью критерия альфа Кронбаха. Статистическая значимость различий принималась при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка внутренней согласованности методики

Оценка внутренней согласованности проводилась с помощью критерия альфа Кронбаха по следующим переменным: общее время, потраченное на тест; среднее время реакции на конгруэнтные стимулы; среднее время реакции на неконгруэнтные стимулы; среднее время реакции на контрольные стимулы. Для группы пациентов с шизофренией показатель альфа Кронбаха по стандартизированным переменным составил 0,97, для группы условно психически здоровых – 0,95. Оба показателя соответствуют высокой степени внутренней согласованности.

Оценка тест-ретестовой надежности

Для оценки данного показателя проводился корреляционный анализ между результатами двух прохождений методики с интерференцией в виде выполнения других экспериментальных заданий, которая длилась не менее 40 минут. Результаты корреляционного анализа приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Результаты корреляционного анализа двух повторений адаптируемой методики

Table 1

The results of the correlation analysis of the two repeat adaptations

	Показатели методики								
Корреляции	**Общее время, потраченное на выполнение теста**	**Среднее время реакции на все стимулы**	**Среднее время реакции на конгруэнтные стимулы**	**Среднее время реакции на контрольные стимулы**	**Среднее время реакции на неконгруэнтные стимулы**	**Доля правильных ответов среди всех стимулов**	**Доля правильных ответов среди конгруэнтных стимулов**	**Доля правильных ответов среди контрольных стимулов**	**Доля правильных ответов среди неконгруэнтных стимулов**
Группа пациентов с шизофренией									
r_s	**0,654**	**0,667**	**0,716**	**0,590**	**0,556**	**0,586**	0,345	0,119	**0,556**
p	**0,0001***	**0,0001***	**0,0001***	**0,0006***	**0,0014***	**0,0007***	0,0618	0,5324	**0,0014***
Группа условно психически здоровых респондентов									
r_s	**0,587**	**0,595**	**0,444**	**0,676**	**0,489**	-0,001	0,067	0,129	-0,108
p	**0,0007***	**0,0005***	**0,0139***	**0,0001***	**0,0061***	0,9949	0,7245	0,4968	0,5692

Примечание: r_s – коэффициент корреляции Спирмена, p – статистическая значимость, * - статистически значимые корреляции ($p<0,05$).

Note: r_s – Spearman's correlation coefficient, p – statistical significance, * – statistically significant correlations ($p<0.05$).

Установлено, что в группе УПЗ статистически значимо коррелируют следующие параметры выполнения методики: общее время, потраченное на тестирование; среднее время реакции на все три вида стимулов, а также доли правильных ответов на все виды стимулов и на неконгруэнтные стимулы. По шкале Чеддока сила выявленных корреляций варьирует от заметной до высокой. В группе пациентов с шизофренией также выявлены значимые корреляции для общего времени, потраченного на выполнения теста, а также для среднего времени на все три вида стимулов; сила этих корреляций варьирует от умеренной до заметной. Можно заключить, что по параметрам средней скорости реакции на стимулы методика «Stroop Color Words Test» имеет достаточную тест-ретестовую надежность.

Отсутствие значимых корреляций для отдельных показателей, в частности, для доли правильных ответов в выборках УПЗ и ПШ, лучше всего объясняется гетерогенностью групп, где есть респонденты, результаты которых при повторном исследовании снижаются (рис. 2). Мы связываем это с мотивационным фактором, наличием специфических особенностей функционирования высшей нервной деятельности, либо другими, пока мало изученными причинами. В классическом бумажном варианте методики не было показателя доли правильных ответов, все расчеты велись только по времени выполнения карточек. Потому данные показатели, характеризующие точность, а не скорость обработки стимулов, требуют еще более глубокого анализа в дальнейшем.

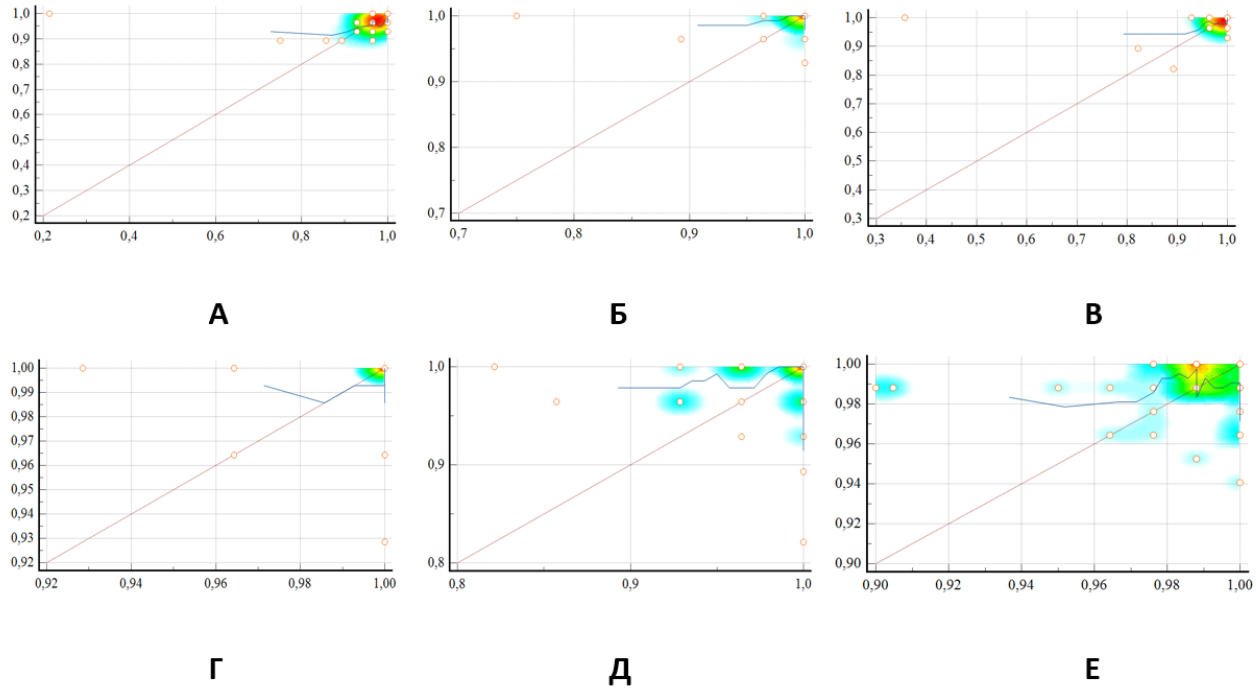


Рис. 2. Тепловая диаграмма дисперсии результатов корреляционного анализа при оценке тест-ретестовой надежности.

Примечание: Во всех диаграммах по вертикальной оси отложены результаты при первом проведении теста, по горизонтальной – при втором. Красная линия – линия равенства, синяя линия – линия тренда по скользящему среднему (А – корреляция доли правильных ответов при предъявлении конгруэнтных стимулов в выборке ПШ; Б – корреляция доли правильных ответов при предъявлении конгруэнтных стимулов в группе УПЗ; В – корреляция доли правильных ответов при предъявлении контрольных стимулов в выборке ПШ; Г – корреляция доли правильных ответов при предъявлении контрольных стимулов в группе УПЗ; Д – корреляция доли правильных ответов при предъявлении неконгруэнтных стимулов в группе УПЗ; Е – корреляция общей доли правильных ответов при предъявлении всех трех видов стимулов в группе УПЗ).

Fig. 2. Heat map of the dispersion of correlation analysis results when assessing test-retest reliability.

Note: In all diagrams, the vertical axis shows the results of the first test, and the horizontal axis shows the results of the second test. The red line is the line of equality, and the blue line is the moving average trend line (A – correlation of the proportion of correct answers when congruent stimuli are presented in the sample of patients with schizophrenia; B – correlation of the proportion of correct answers when presenting congruent stimuli in the group of healthy control; C – correlation of the proportion of correct answers when presenting control stimuli in the sample of patients with schizophrenia; D – correlation of the proportion of correct answers when presenting control stimuli in the group of healthy control; E – correlation of the proportion of correct answers when presenting incongruent stimuli in the group of healthy control; F – correlation of the total proportion of correct answers when presenting all three types of stimuli in the group of healthy control).

Оценка конвергентной валидности

Для реализации данного этапа валидизации также проводился корреляционный анализ. С одной стороны, использовался полученный в классическом варианте теста Струпа на бумажных картах показатель «Ригидность контроля», который вычислялся как разница времени, затраченного на выполнение третьей карточки, минус время, затраченное на выполнение второй карточки. С другой стороны – показатели по адаптируемой методике: общее время на выполнение теста, а также средняя скорость реакции на все три вида стимулов (табл. 2).

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа для оценки конвергентной валидности

Table 2

The results of the correlation analysis for assessing convergent validity

	Показатели методики «Stroop color words test»			
Корреляция	**Общее время, потраченное на выполнение теста**	**Среднее время реакции на конгруэнтные стимулы**	**Среднее время реакции на контрольные стимулы**	**Среднее время реакции на неконгруэнтные стимулы**
Группа пациентов с шизофренией				
r_s	**0,629**	0,299	**0,562**	**0,791**
p	**0,0002***	0,1081	**0,0012***	**0,0001***
Группа условно психически здоровых				
r_s	**0,544**	0,261	**0,481**	**0,692**
p	**0,0019***	0,1636	**0,0072***	**0,0001***

Примечание: r_s – коэффициент корреляции, p – статистическая значимость, * - статистически значимые корреляции (p<0,05).

Note: r_s – Spearman's correlation coefficient, p – statistical significance, * – statistically significant correlations (p<0.05).

Выявлено, что показатель «Ригидность контроля» положительно коррелирует с общим временем, потраченным на выполнение компьютеризированной версии теста Струпа, а также со средним временем реакции на контрольные и неконгруэнтные стимулы (для группы ПШ корреляция имеет заметный и высокий уровень, для группы УПЗ – умеренный и заметный). При этом значимой корреляции со средним временем реакции на конгруэнтные стимулы не выявлено. Эти результаты подтверждают, что адаптируемая методика, реализованная на платформе Inquisit, позволяет определять целевые показатели теста Струпа на уровне классического варианта на бумажных носителях.

Если рассчитать по результатам выполнения компьютеризированной версии разницу среднего времени реакции на неконгруэнтные и конгруэнтные стимулы (показатель скорости реакции), что является наиболее точным аналогом ригидности контроля, то данный показатель значимо положительно коррелирует с ригидностью контроля по шкале Чеддока на весьма высоком уровне (r_s = 0,998, p=0,0001 – для группы ПШ; r_s = 0,991, p=0,0001 – для группы УПЗ). Эти расчеты также подтверждают достаточную конвергентную валидность.

Оценка других параметров методик

Показатель вербальности в варианте теста Струпа на бумажных картах представляет собой отношение времени, затраченного на выполнение второй карточки с цветными звездочками, ко времени, затраченному на выполнение первой карточки с названиями цветов, написанными черным шрифтом. В компьютеризированной версии есть аналог второй карточки – это контрольные стимулы в виде цветных прямоугольников, но аналога первой карточки точно не воспроизведено. Отчасти можно считать таким аналогом конгруэнтные стимулы, где цвет написания текста и значение слова совпадают, однако они требуют не только вербального, но и цветового восприятия. Предположительно, это объясняет отсутствие значимых корреляций между отношением среднего времени реакции на контрольные стимулы к среднему времени реакции на конгруэнтные стимулы в компьютерной версии и показателем «Вербальность» из классического варианта предъявления методики на бумажных карточках (r_s = 0,0049, p=0,7970 – для группы ПШ; r_s = -0,055, p=0,7719 – для группы УПЗ).

Еще один производным показателем компьютеризированной методики является показатель точности реакции, который высчитывается как разница между долей правильных ответов на конгруэнтные стимулы и долей правильных ответов на неконгруэнтные стимулы. Бумажный вариант не учитывает точность ответов, потому его аналогов для конвергентного анализа не обнаружено.

При сравнении данных показателей в двух исследуемых группа, обнаружено, что по уровню вербальности, оцениваемом в классическом варианте теста Струпа на бумажных картах, группы ПШ и УПЗ не отличаются значимо между собой (1,5 [1,4;1,7] и 1,6 [1,42;1,7] соответственно, p = 0,91). В это же время по показателю точности реакции выявлены статистически значимые различия (p = 0,0007) (рис. 3). Из этого следует, что способность к вербализации остаётся мало затронутой при шизофрении, в отличие от сенсомоторных функций, дефект которых может быть обусловлен снижением исполнительных функций и когнитивного контроля. Данные различия могут рассматриваться в качестве диагностических маркеров при клинико-психологической оценке когнитивного функционирования пациентов с шизофренией.

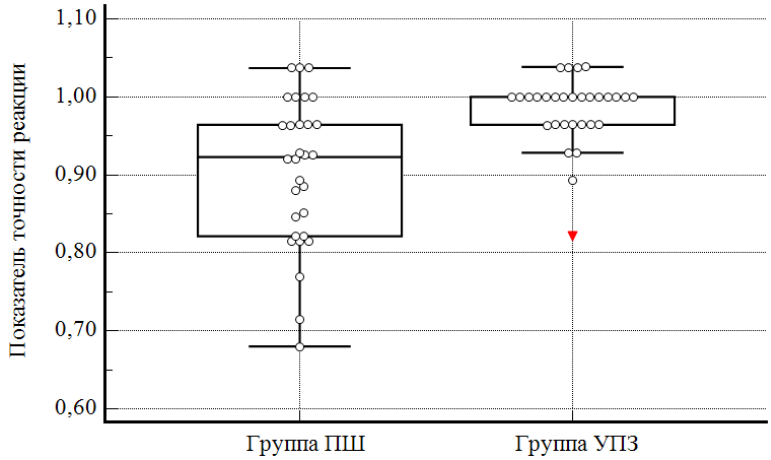


Рис. 3. Сравнение групп ПШ и УПЗ по средним значениям показателя точности реакции.
Fig. 3. The comparison of the average values of the reaction accuracy indicator in the group of patients with schizophrenia and healthy control.

Оценка дивергентной валидности

Для оценки дивергентной валидности производился корреляционный анализ первичных результатов компьютеризированной методики теста Струпа и результатов выполнения респондентами методики цветовых выборов Л.Н. Собчик. Было выдвинуто предположение, что данные расчеты позволят более уверенно говорить о малом значении цветов в показателях времени и точности реакции испытуемых. Четыре цвета, которые используются в тесте Струпа (черный, красный, синий, зеленый), имеют различное влияние на эмоциональное состояние индивида. Так, согласно интерпретации методики цветовых выборов, красный цвет связан с симпатической активацией и невысоким уровнем стресса, зеленый и синий цвета – с парасимпатическим успокоением и невысоким уровнем стресса, черный цвет отражает эмоциональное напряжение и высокий уровень стресса.

В группе УПЗ не было обнаружено значимых корреляционных связей ни с коэффициентом вегетативного баланса, ни с индексом стресса. В выборке пациентов с шизофренией корреляций с коэффициентом вегетативного баланса не выявлено, но были обнаружены значимые корреляционные связи между индексом стресса (в методике цветовых выборов Л.Н. Собчик) и тремя временными параметрами

компьютеризированной версии теста Струпа при повторном прохождении тестирования: общее время, потраченное на выполнение теста (r_s = 0,439, p=0,0152), средняя скорость реакции на конгруэнтные стимулы (r_s = 0,441, p=0,0148), средняя скорость реакции на контрольные стимулы (r_s = 0,469, p=0,008). Данные корреляционные связи демонстрируют потенциальное влияние переживания стресса на удлинение времени реакции у пациентов с шизофренией. При этом не отмечается влияния стресса непосредственно на показатели точности и скорости реакции, которые наиболее чувствительны в данной группе пациентов.

Полученные результаты подтверждают достаточную степень дивергентной валидности компьютеризированного варианта методики теста Струпа для пациентов с шизофренией и группы условно психически здоровых. Данную методику можно применять в практике клинического психолога как для оценки нарушений когнитивной гибкости у пациентов с шизофренией, так и для изучения когнитивных способностей в популяции условно здоровых респондентов. Особую ценность могут представлять наблюдение показателей в динамике, поскольку рассчитанные на компьютерной платформе Inquisit с точностью до миллисекунд показатели помогают выявлять даже минимальные изменения и минимизировать фактор ошибок измерений. При мультивариативном анализе было продемонстрировано, что именно результаты теста Струпа лучше всего характеризовали слабость когнитивного торможения у пациентов с шизофренией [17]. Получены эмпирические данные, подтверждающие, что показатели теста Струпа коррелируют с концентрацией С-реактивного белка [18], уровнем гипергомоцистеинэмии [19], уровнем кадмия в крови [20], уровнем осцилляций на ЭЭГ [21], вызванными потенциалами ЭЭГ [4], а также некоторыми вариациями генов [22] и другими объективными маркерами биологических изменений при шизофрении [2, 23, 24]. Все это открывает перспективы для междисциплинарных исследований.

Ограничения

Выборки были не полностью сопоставимы по полу и возрасту, что уменьшило репрезентативность сравнительного анализа полученных показателей. Для изучения этих особенностей в дальнейшем будет требоваться формирование гомологичных групп. Отсутствие тест-ретестовых корреляций по ряду показателей точности выполнения методики и высокой дисперсии этого показателя могут свидетельствовать, что существует как минимум два подтипа респондентов – у одних точность не снижается при утомлении, у других – снижается. Изучению данного наблюдения, отмеченного в нашей работе, могут быть посвящены дальнейшие исследования.

Заключение. Компьютеризированная версия адаптированной методики «Stroop color words test», реализованная на платформе Inquisit, показала достаточную степень внутренней согласованности, тест-ретестовой надежности и конвергентной валидности с классическим вариантом на бумажных картах. При этом результаты данной методики обладают и достаточным уровнем дивергентной валидности, изученной с привлечением методики цветовых выборов Л.Н. Собчик, что подтверждает ведущее значение когнитивной гибкости.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ghanem J, Watson AJ, Aversa S, et al. Cognitive change 5+ years since the onset of a psychotic disorder: A systematic review and meta-analysis. Psychological Medicine. 2025;55:e198. DOI: https://doi.org/10.1017/S0033291725100627

2. He XY, Wei AP, Huang ZH, et al. Cognitive impairment across the schizophrenia spectrum: a comparative neuropsychological study. Frontiers in Psychiatry. 2025;16:1581756. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2025.1581756

3. Петрова НН, Дорофейкова МВ. Нейропсихиатрия: когнитивные нарушения: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. DOI: https://doi.org/10.33029/9704-7297-2-NKN-2023-1-192

4. Григорик ВА, Пронина МВ, Старченко МГ. Процессы когнитивного контроля в тесте Струпа и их отражение в связанных с событиями потенциалах (обзор). Журнал медико-биологических исследований. 2024;12(1):114-128. DOI: https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z184

5. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology. 1935;18:643-662. DOI: https://doi.org/10.1037/h0054651

6. Науменко АС. Тест Струпа [Электронный ресурс]. Большая российская энциклопедия: научно-образовательный портал [дата обращения 14.09.2025]. URL: https://bigenc.ru/c/test-strupa-8ff3b6/?v=4226481

7. Dikmen SS, Heaton RK, Grant I, et al. Test-retest reliability and practice effects of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. Journal of the International Neuropsychological Society. 1999;5(4):346-356. DOI: https://doi.org/10.1017/S1355617799544056

8. Ramos-Goicoa M, Galdo-Álvarez S, Díaz F, et al. Effect of Normal Aging and of Mild Cognitive Impairment on Event-Related Potentials to a Stroop Color-Word Task. Journal of Alzheimer's Disease. 2016;52(4):1487-1501. DOI: https://doi.org/10.3233/jad-151031

9. Joyal M, Wensing T, Levasseur-Moreau J, et al. Characterizing emotional Stroop interference in posttraumatic stress disorder, major depression and anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2019;14(4):e0214998. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214998

10. Schwartz K, Verhaeghen P. ADHD and Stroop interference from age 9 to age 41 years: a meta-analysis of developmental effects. Psychological Medicine. 2008;38(11):1607-1616. DOI: https://doi.org/10.1017/S003329170700267X

11. Westerhausen R, Kompus K, Hugdahl K. Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: a meta-analysis of the Stroop interference effect. Schizophrenia Research. 2011;133(1-3):172-181. DOI: https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.025

12. Henik A, Salo R. Schizophrenia and the Stroop effect. Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews. 2004;3(1):42-59. DOI: https://doi.org/10.1177/1534582304263252

13. Perlstein WM, Carter CS, Barch DM, et al. The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. Neuropsychology. 1998;12(3):414-425. DOI: https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.3.414

14. User Manual: Inquisit Color Word Stroop with Keyboard Responding [Электронный ресурс]. Millisecond Test Library [дата обращения: 07.11.2026]. URL: https://www.millisecond.com/library/colorwordstroop

15. Холодная МА. Когнитивные стили. О природе индивидуального ума. СПб.: Питер; 2004.

16. Собчик ЛН. МЦВ - метод цветовых выборов. Модифицированный восьмицветовой тест Люшера. Практическое руководство. СПб.: Речь; 2001.

17. Laurenson C, Gorwood P, Orsat M, et al. Cognitive control and schizophrenia: The greatest reliability of the Stroop task. Psychiatry Research. 2015;227(1):10-16. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.03.004

18. Demir N, Yıldırım O. A Comparison of the Relationship Between C-Reactive Protein Levels and Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia, First-Episode Psychosis, and Healthy Controls. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 2022;32(4):274-284. DOI: https://doi.org/10.5152/pcp.2022.22447

19. Trześniowska-Drukała B, Kalinowska S, Safranow K, et al. Evaluation of hyperhomocysteinemia prevalence and its influence on the selected cognitive functions in patients with schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2019;95:109679. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109679

20. Ray A, Tomo S, Yadav D, et al. Exploring the Association Between Heavy Metals, TNF-α Regulation, and Cognitive Dysfunction in

Schizophrenia. Biological Trace Elements Research. 2025;204:639-649. DOI: https://doi.org/10.1007/s12011-025-04701-2

21. Popov T, Kustermann T, Popova P, et al. Oscillatory brain dynamics supporting impaired Stroop task performance in schizophrenia-spectrum disorder. Schizophrenia Research. 2019;204:146-154. DOI: https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.026

22. González-Giraldo Y, González-Reyes RE, Forero DA. A functional variant in MIR137, a candidate gene for schizophrenia, affects Stroop test performance in young adults. Psychiatry Research. 2016;236:202-205. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.006

23. Çukurova M, Sancak B, Özdemir A. Investigation of Siblings of Patients Diagnosed with Substance-Induced Psychotic Disorder in terms of Cognitive Functions and Clinical High-Risk State for Psychosis. Psychopathology. 2024;57(5):412-422. DOI: https://doi.org/10.1159/000538478

24. Yorca-Ruiz Á, Asensi CM, Herrero RM, et al. Cognitive and Psychomotor Processing Speed in Medication-Naïve Individuals With First-Episode of Psychosis: The Role of Peripheral Inflammatory Markers. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2026;153(5):477-489. DOI: https://doi.org/10.1111/acps.70006

References

1. Ghanem J, Watson AJ, Aversa S, et al. Cognitive change 5+ years since the onset of a psychotic disorder: A systematic review and meta-analysis. Psychological Medicine. 2025;55:e198. DOI: https://doi.org/10.1017/S0033291725100627

2. He XY, Wei AP, Huang ZH, et al. Cognitive impairment across the schizophrenia spectrum: a comparative neuropsychological study. Frontiers in Psychiatry. 2025;16:1581756. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2025.1581756

3. Petrova NN, Dorofeikova MV. Neuropsychiatry. Cognitive impairments. Moscow: GJeOTAR-Media; 2023. Russian. DOI: https://doi.org/10.33029/9704-7297-2-NKN-2023-1-192

4. Grigorik VA, Pronina MV, Starchenko MG. Cognitive Control Processes in the Stroop Task and Their Reflection in Event-Related Potentials (Review). Journal of Medical and Biological Research. 2024;12(1):114-128. Russian. DOI: https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z184

5. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology. 1935;18:643-662. DOI: https://doi.org/10.1037/h0054651

6. Naumenko AS. Stroop test [Internet]. Big Russian encyclopedia. [cited 2025 Sep 14]. Russian. Available from: https://bigenc.ru/c/test-strupa-8ff3b6/?v=4226481

7. Dikmen SS, Heaton RK, Grant I, et al. Test-retest reliability and practice effects of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. Journal of the International Neuropsychological Society. 1999;5(4):346-356. DOI: https://doi.org/10.1017/S1355617799544056

8. Ramos-Goicoa M, Galdo-Álvarez S, Díaz F, et al. Effect of Normal Aging and of Mild Cognitive Impairment on Event-Related Potentials to a Stroop Color-Word Task. Journal of Alzheimer's Disease. 2016;52(4):1487-1501. DOI: https://doi.org/10.3233/jad-151031

9. Joyal M, Wensing T, Levasseur-Moreau J, et al. Characterizing emotional Stroop interference in posttraumatic stress disorder, major depression and anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2019;14(4):e0214998. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214998

10. Schwartz K, Verhaeghen P. ADHD and Stroop interference from age 9 to age 41 years: a meta-analysis of developmental effects. Psychological Medicine. 2008;38(11):1607-1616. DOI: https://doi.org/10.1017/S003329170700267X

11. Westerhausen R, Kompus K, Hugdahl K. Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: a meta-analysis of the Stroop interference effect. Schizophrenia Research. 2011;133(1-3):172-181. DOI: https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.025

12. Henik A, Salo R. Schizophrenia and the Stroop effect. Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews. 2004;3(1):42-59. DOI: https://doi.org/10.1177/1534582304263252

13. Perlstein WM, Carter CS, Barch DM, et al. The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. Neuropsychology. 1998;12(3):414-425. DOI: https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.3.414

14. User Manual: Inquisit Color Word Stroop with Keyboard Responding [Internet]. Millisecond Test Library [cited 2026 Nov 7]. Available from: https://www.millisecond.com/library/colorwordstroop

15. Cholodnaya MA. Cognitive styles. About the nature of individual mind. Saint-Petersburg: Piter; 2004. Russian.

16. Sobchik LA. MCV – the method of color chooses. The modified 8-color Lusher's test. Practical guideline. Saint-Petersburg: Rech; 2001. Russian.
17. Laurenson C, Gorwood P, Orsat M, et al. Cognitive control and schizophrenia: The greatest reliability of the Stroop task. Psychiatry Research. 2015;227(1):10-16. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.03.004
18. Demir N, Yıldırım O. A Comparison of the Relationship Between C-Reactive Protein Levels and Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia, First-Episode Psychosis, and Healthy Controls. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 2022;32(4):274-284. DOI: https://doi.org/10.5152/pcp.2022.22447
19. Trześniowska-Drukała B, Kalinowska S, Safranow K, et al. Evaluation of hyperhomocysteinemia prevalence and its influence on the selected cognitive functions in patients with schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2019;95:109679. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109679
20. Ray A, Tomo S, Yadav D, et al. Exploring the Association Between Heavy Metals, TNF-α Regulation, and Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. Biological Trace Elements Research. 2025;204:639-649. DOI: https://doi.org/10.1007/s12011-025-04701-2
21. Popov T, Kustermann T, Popova P, et al. Oscillatory brain dynamics supporting impaired Stroop task performance in schizophrenia-spectrum disorder. Schizophrenia Research. 2019;204:146-154. DOI: https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.026
22. González-Giraldo Y, González-Reyes RE, Forero DA. A functional variant in MIR137, a candidate gene for schizophrenia, affects Stroop test performance in young adults. Psychiatry Research. 2016;236:202-205. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.006
23. Çukurova M, Sancak B, Özdemir A. Investigation of Siblings of Patients Diagnosed with Substance-Induced Psychotic Disorder in terms of Cognitive Functions and Clinical High-Risk State for Psychosis. Psychopathology. 2024;57(5):412-422. DOI: https://doi.org/10.1159/000538478
24. Yorca-Ruiz Á, Asensi CM, Herrero RM, et al. Cognitive and Psychomotor Processing Speed in Medication-Naïve Individuals With First-Episode of Psychosis: The Role of Peripheral Inflammatory Markers. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2026;153(5):477-489. DOI: https://doi.org/10.1111/acps.70006

Статья поступила в редакцию 17 августа 2025 г.
Поступила после доработки 15 октября 2025 г.
Принята к печати 28 октября 2025 г.

Received 17 August 2025
Revised 15 October 2025
Accepted 28 October 2025

Информация об авторах

Илья Андреевич Федотов, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры психиатрии и психологического консультирования ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Рязань, Российская Федерация, E-mail: ilyafdtv@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2791-7180.
Дмитрий Иванович Шустов, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии и психологического консультирования ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Рязань, Российская Федерация, E-mail: dmitri_shustov@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7803-3388.
Анна Геннадьевна Фаустова, кандидат психологических наук, доцент, заведующий кафедрой клинической психологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Рязань; старший научный сотрудник лаборатории прикладной психофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: lakoniya@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8264-3592.
Александра Вячеславовна Смольянинова, студент ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Рязань, Российская Федерация, E-mail: Kudry.15@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0003-5589-6975.
Евгения Владимировна Чепикова, студент ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Рязань, Российская Федерация, E-mail: eva.chepikova@bk.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0008-3899-8917.

Information about the authors
Ilya A. Fedotov, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Psychiatry and Psychology Counselling, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, E-mail: ilyafdtv@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2791-7180.
Dmitri I. Shustov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Psychiatry and Psychology Counselling, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, E-mail: dmitri_shustov@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7803-3388.
Anna G. Faustova, Cand. Sci. (Psychology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Psychology, Ryazan State Medical University, Ryazan; Senior Researcher at the Laboratory of Applied Psychophysiology, V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, E-mail: lakoniya@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8264-3592.
Alexandra V. Smolyaninova, Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, E-mail: Kudry.15@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0003-5589-6975.
Evgenia V. Chepikova, Student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, E-mail: eva.chepikova@bk.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0008-3899-8917.