

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Осиков М.В.^{1,2},
Коробкин Е.А.^{1,2},
Федосов А.А.³,
Синеглазова А.В.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Россия)

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» (454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Коробкин Егор Александрович,
e-mail: doktore77@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – второй по распространенности гемобластоз без тенденции к снижению заболеваемости. У 66 % пациентов с ХЛЛ наблюдаются переломы костей в результате остеопороза (ОП) во всех возрастных группах, а выявляемость составляет не более 15 %. Недостаточное понимание патогенеза ОП при ХЛЛ приводит к проблемам в диагностике, профилактике и терапии.

Цель исследования. Провести анализ современных данных об особенностях патогенеза остеопороза при хроническом лимфоцитарном лейкозе.

Результаты и их обсуждение. ОП формируется при превалировании остеорезорбции над остеосинтезом за счёт межклеточных взаимодействий костной ткани и иммунной системы, дисрегуляции внутриклеточных сигнальных путей RANKL/RANK/OPG, Wnt, FoxO, RUNX2, инициированных цитокинами, факторами роста, простагландинами, гормонами. Степень остеорезорбции при ХЛЛ ассоциирована с тяжестью клинического течения, химиотерапией и гормональной депривацией. Патогенез ОП при ХЛЛ рассматривается как часть сложного комплекса событий, включающего, во-первых, взаимодействие между лейкоэмическими клетками (гиперэкспрессия PTHrP, RANKL) и клетками костной ткани (синтез факторов роста), что приводит к формированию порочного круга остеорезорбции и роста опухоли. Во-вторых, провоспалительные маркеры при ХЛЛ (фактор некроза опухоли α , интерлейкин (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-11, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, макрофагальный колониестимулирующий фактор, трансформирующий фактор роста β , простагландин E2) ограничивают остеобластоиндуцированный остеосинтез и стимулируют экспансию остеокластов из моноцитарных супрессорных клеток миелоидного происхождения при участии или независимо от системы RANKL/RANK. В-третьих, окислительный стресс при ХЛЛ и нарушение эффективности антиокислительной защиты при участии фактора роста фибробластов 23, транскрипционного фактора Nrf-2 с активацией JNK, ERK1/2, NF- κ B, увеличение соотношения RANKL/OPG приводят к ингибированию остеобластогенеза.

Вывод. Анализ и систематизация данных о патогенезе ОП при ХЛЛ являются предпосылкой для разработки востребованных в клинической практике диагностических критериев ОП при ХЛЛ и модернизации терапевтической тактики.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, остеопороз, патогенез, ремоделирование, окислительный стресс

Для цитирования: Осиков М.В., Коробкин Е.А., Федосов А.А., Синеглазова А.В. Современные представления о патогенезе остеопороза при хроническом лимфолейкозе (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 100-107. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.12

Статья поступила: 20.11.2023

Статья принята: 03.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

CURRENT IDEAS ON THE PATHOGENESIS OF OSTEOPOROSIS IN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA (LITERATURE REVIEW)

Osikov M.V.^{1,2},
Korobkin E.A.^{1,2},
Fedosov A.A.³,
Sineglazova A.V.⁴

¹ South Ural State Medical University
(Vorovskogo str. 64, Chelyabinsk 454092,
Russian Federation)

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
(Vorovskogo str. 70, Chelyabinsk 454076,
Russian Federation)

³ Peoples' Friendship University of Russia
(Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198,
Russian Federation)

⁴ Kazan State Medical University
(Butlerova str. 49, Kazan 420012,
Russian Federation)

Corresponding author:

Egor A. Korobkin,
e-mail: doktore77@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the second most common hematological malignancy without a trend towards a decrease in its incidence. 66 % of patients with CLL experience bone fractures as a result of osteoporosis in all age groups, and the detection frequency is no more than 15 %. Insufficient understanding of the osteoporosis pathogenesis in CLL leads to problems in diagnosis, prevention and therapy.

The aim of the study. To analyze modern data on the features of the osteoporosis pathogenesis in chronic lymphocytic leukemia.

Results and discussion. Osteoporosis is formed when osteoresorption prevails over osteosynthesis due to intercellular interactions of bone tissue and the immune system, dysregulation of intracellular signaling pathways RANKL/RANK/OPG, Wnt, FoxO, RUNX2, initiated by cytokines, growth factors, prostaglandins, and hormones. The degree of osteoresorption in CLL is associated with the severity of the clinical course, chemotherapy and hormonal deprivation. The osteoporosis pathogenesis in CLL is considered as part of a complex set of events, including, firstly, the interaction between leukemic cells (overexpression of PTHrP, RANKL) and bone cells (synthesis of growth factors), which forms a vicious circle of osteoresorption and tumor growth. Secondly, pro-inflammatory markers in CLL (tumor necrosis factor α , interleukin (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-11, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, transforming growth factor β , prostaglandin E2) limit osteoblast-induced osteosynthesis and stimulate the expansion of osteoclasts from monocytic suppressor cells of myeloid origin with or without the participation of the RANKL/RANK system. Thirdly, oxidative stress in CLL and impaired efficiency of antioxidant protection with the participation of fibroblast growth factor 23, transcription factor Nrf-2 with activation of JNK, ERK1/2, NF- κ B, and also an increase in the RANKL/OPG ratio lead to inhibition of osteoblastogenesis.

Conclusion. Analyzing and systematizing data on the osteoporosis pathogenesis in CLL are instrumental for the development of diagnostic criteria for osteoporosis in chronic lymphocytic leukemia that are much-needed in clinical practice and for the improvement of therapeutic tactics.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, osteoporosis, pathogenesis, remodeling, oxidative stress

Received: 20.11.2023
Accepted: 03.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Osikov M.V., Korobkin E.A., Fedosov A.A., Sineglazova A.V. Current ideas on the pathogenesis of osteoporosis in chronic lymphatic leukemia (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 100-107. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.12

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) – это В-клеточные опухоли, представляющие одну нозологическую форму. При ХЛЛ характерен лимфоцитоз ($\geq 5000/\text{мкл}$ моноклональных В-лимфоцитов), а при ЛМЛ наблюдается изолированное поражение лимфатических узлов, селезёнки с содержанием клональных В-клеток в крови $< 5000/\text{мкл}$ [1]. ХЛЛ – это заболевание старшей возрастной группы с длительным периодом развития, которое может никак себя не проявлять до момента прогрессирования и появления показаний для лечения, что делает его одним из самых распространённых гемобластозов среди взрослых. Заболеваемость ХЛЛ в мире почти в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин: в 2017 г. у мужчин она составила 6,5 на 100 тыс., в 2018 г. – 6,2 на 100 тыс., в 2019 г. – 5,8 на 100 тыс.; у женщин – соответственно 3,6, 3,0 и 2,9 на 100 тыс. [2]. Распространённость ХЛЛ в европейских странах составляет 3–4 на 100 тыс. в год. ХЛЛ выявляется в возрасте 50–60 лет, и данный показатель возрастает до 30 на 100 тыс. в год и выше в возрасте старше 80 лет при медиане возраста 69 лет. В США в 2017 г. заболеваемость составляла 3–3,5 на 100 тыс. населения с тенденцией к увеличению с возрастом пациентов. В 2019 г. в США зарегистрировано 200 766 человек с ХЛЛ, а заболеваемость составляла 4,7 на 100 тыс. [3]. В Российской Федерации заболеваемость ХЛЛ в 2017 г. составляла 2,95 на 100 тыс., в 2018 г. – 2,94 на 100 тыс. при медиане возраста 68 лет на момент верификации диагноза [4]. Данные по заболеваемости ХЛЛ варьируют в зависимости от расы и этнической принадлежности [5].

Причины возникновения и механизмы развития ХЛЛ изучены недостаточно. Доказано, что ХЛЛ развивается из зрелых В-клеток, в отличие от других распространённых гемобластозов, таких как острые лейкозы и хронический миелолейкоз, при которых происходит прямое поражение стволовых клеток и незрелых клеток-предшественниц [6]. Поскольку ХЛЛ – это заболевание среднего, а чаще пожилого возраста, у данной группы пациентов наблюдается сочетанная патология: сердечно-сосудистые, инфекционные заболевания, нарушения функции щитовидной железы, гиперплазия простаты у мужчин, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки и остеодеструктивный синдром, в том числе ОП [7]. В 1980-х гг. впервые показано, что ХЛЛ имеет значимые признаки поражения костей, включая повышенный риск переломов костей осевого скелета, длинных проксимальных костей в результате нарушения ремоделирования костей скелета, зафиксированные клинко-инструментальными и лабораторными методами [8]. Отмеченные изменения при ХЛЛ могут быть связаны с длительным бессимптомным течением, трансформацией в синдром Рихтера, негативным влиянием проводимой химиотерапии на функциональную активность и клеточный состав костной ткани [9]. У 52 % пациентов с ХЛЛ регистрируется потеря костной массы, из них у 35 % – остеопения, у 16 % – остеопороз, а время до диагностики ОП в среднем составляет 3,6 года от постановки диагноза ХЛЛ [10].

Эпидемиологические данные о распространённости ОП при ХЛЛ недостаточны. Известно, что переломы костей, связанные с ОП, наблюдаются у 66 % пациентов ХЛЛ во всех возрастных группах [11]. По данным ещё одного клинического исследования, выявляемость ОП у пациентов с ХЛЛ составляет 14,7 %, а остеопении – 10,2 % [12]. Риск возникновения ОП и патологических переломов должен учитываться у пациентов с ХЛЛ с жалобами на боли в костях или суставах с целью своевременной профилактики, потому что патологический перелом при ХЛЛ может быть первым симптомом у первичного пациента. В доступной современной литературе информация об особенностях патогенеза ОП при ХЛЛ малочисленна и неоднозначна, что ведёт к проблеме своевременной диагностики, назначению современной терапии и профилактики ОП при ХЛЛ. Изучение и систематизация данных по ведущим механизмам развития ХЛЛ позволит разработать востребованные в клинической практике диагностические критерии при сочетанной патологии и модернизировать терапевтическую тактику.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ современных данных об особенностях механизма развития остеопороза у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом по ключевым словам: хронический лимфоцитарный лейкоз, остеопороз, патогенез потери костной массы, остеопороз при ХЛЛ, остеопения при ХЛЛ, окислительный стресс при ХЛЛ с остеопорозом, окислительный стресс при остеопорозе или остеопении, окислительный стресс при ХЛЛ.

Всего проанализировано 420 источников литературы, индексированных в РИНЦ, PubMed, Scopus, SSCI, преимущественно с 2018 по 2023 г. Для статьи использовано 59 источников.

ОСТЕОПОРОЗ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ

ОП – это системное заболевание, которое характеризуется нарушением ремоделирования костной ткани, её микроархитектоники, повышением хрупкости костей и склонностью к переломам в результате снижения костной массы. ОП рассматривается как заболевание с комплексными метаболическими нарушениями в костной ткани и нарушением гомеостаза организма в целом. В России ОП страдают около 14 млн человек; 20 млн имеют снижение минеральной плотности костей (МПК) и остеопению. Распространённость ОП в России составляет 33,8 % у женщин и 26,9 % у мужчин в возрасте 50 лет и старше [13]. Нарушение целостности скелета является социальной проблемой, которая затрагивает качество жизни, трудоспособность, мобильность пациента, сроки лечения [14]. В России частота переломов бедренной кости составляет 239 на 100 тыс. В результате ОП в возрасте от 50 до 64 лет переломы костей у мужчин встречаются в 2 раза чаще,

чем у женщин, а в возрасте старше 75 лет частота переломов выше среди женщин [15]. По современным эпидемиологическим данным, около 34 млн жителей России имеют высокий риск низкоэнергетических переломов [16]. Первичный ОП развивается у 95 % женщин в постменопаузе и у 80 % мужчин старше 50 лет [15]. Вторичный ОП развивается в 5 % случаев у женщин и в 20 % у мужчин [15], а причинами вторичного ОП у мужчин в возрасте от 15 до 90 лет являются заболевания эндокринной системы (гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз); в возрасте от 20 до 80 лет – терапия стероидными препаратами (преднизолон, дексаметазон) и заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (глутеновая энтеропатия); в возрасте от 30 до 80 лет – гипогонадизм, гиперкальциурия [17]. Злоупотребление алкоголем, курение и злокачественные онкогематологические заболевания являются наиболее частыми причинами развития ОП у мужчин в возрасте от 40 до 80 лет [17].

ОП формируется при превалировании процессов резорбции костной ткани остеокластами над образованием остеобластов. Усиленная резорбция приводит к оттоку кальция во внеклеточную жидкость, что усугубляет потерю костной ткани. Потеря костной массы обусловлена дефицитом витамина D, гиперпаратиреозом, гиперкортизолизмом, гипертиреозом, анорексией, аутоиммунными ревматоидными заболеваниями (ревматоидный артрит и др.), заболеваниями ЖКТ (хронические заболевания печени, целиакия, воспалительные заболевания кишечника), В-клеточными опухолями костного мозга (множественная миелома), хроническими заболеваниями почек, лекарственными препаратами (стероиды, противосудорожные препараты, гепарин, витамин А, петлевые диуретики и селективные ингибиторы серотониновых рецепторов) независимо от возраста и эстрогенного статуса [15, 18]. Ремоделирование костей состоит из пяти фаз: активация, резорбция, реверсия, формирование и минерализация костной ткани, – и реализуется остеокластами, остеобластами, остеокластами [19]. Реализация ремоделирования происходит за счёт формирования костной структуры остеобластами, которые являются предшественниками мезенхимальных клеток костного мозга и могут инициировать резорбцию, а остеокласты, основные клетки участвующие в резорбции костного матрикса, происходят из гемопоэтических стволовых клеток [20]. Ремоделирование обеспечивается межклеточными взаимодействиями клеток костной ткани (остеобласты, остеокласты, остеокласты), иммунной системы (Т-клетки, дендритные клетки, моноциты/макрофаги), сосудов (эндотелиоциты, гладкие миоциты) при участии сигнальных путей RANKL/RANK/OPG, Wnt, цитокинов, факторов роста, простагландинов и гормонов (паратиреоидный гормон, кальцитонин, 1,25-дигидроксивитамин D, глюкокортикоиды, гормон роста, половые гормоны) [21]. Рецепторный активатор лиганда ядерного фактора kappa-B (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) необходим для остеокластогенеза. Остеопротегерин (OPG), растворимый рецептор для RANKL, связывая этот лиганд, ингибирует остеокластогенез.

В дифференцировке остеобластов основными регуляторами выступают фактор роста фибробластов (FGF,

fibroblast growth factor), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1, transforming growth factor β 1), костные морфогенетические белки (BMP, bone morphogenetic proteins), сигнальный путь Wnt, в том числе сигнальный путь Wnt/ β -катенин (Wnt10a, Wnt10b и Wnt6) [22]. Остеоциты вырабатывают ингибитор Wnt-сигнального пути склеростин, регулирующий экспрессию RANKL, OPG, DMP1, FGF-23 и дифференциацию остеобластов [23]. Передача сигнала от рецепторов Wnt при участии корецепторов LRP5/LRP6 и G-белков приводит к активации транскрипционного фактора RUNX2, который в свою очередь регулирует экспрессию белка Sp7 – ключевого фактора транскрипции для дифференциации остеобластов, повышает в них экспрессию генов рецептора FGFR-2 и FGFR-3, белков костного матрикса Col1a1, Col1a2, Spp1, Ibsp, остеокальцина – костного гамма-карбоксиглутаматного белка (Bglap)/Bglap2 [24]. Транскрипционный фактор FoxO имеет значение в регуляции функции остеобластов за счёт подавления сигнализации Wnt и образования кости, одновременного увеличения экспрессии и уменьшения резорбции костей остеокластами. [25]. В мезенхимальных клетках FoxO стимулирует экспрессию RUNX2 и остеокальцина, их дифференцировку в остеобласты, а снижение уровня FoxO1 угнетает синтез RUNX2, коллагена 1-го типа, остеокальцина, MMP-13 и, как следствие, минерализацию кости [26].

Регуляторами остеокластогенеза, дифференцировки остеокластов, экспрессии RANKL и OPG выступают CSF-M, CCAAT/энхансер-связывающий белок- α (C/EBP- α , CCAAT-enhancer-binding protein α), катепсин K, RANK, ядерный фактор активированных Т-клеток 1 (NFATc1, nuclear factor of activated T cells 1), факторы транскрипции MITF, c-Fos [27]. RANKL присутствует в связанной с мембранами и растворимой формах, последняя образуется в результате протеолитического расщепления эктодомена металлопротеиназами и менее активна, обеспечивает остеокластогенез в физиологических условиях и при патологии [28]. OPG – член суперсемейства рецепторов TNF11B (TNFRSF11B), ингибирует образование остеокластов и резорбцию костей, блокируя взаимодействие RANKL-RANK, наибольшее значение имеют паракринные эффекты OPG, синтезируемого *in situ*, а не поступающего из кровотока [29]. Роль остеопонтина в ремоделировании костей реализуется за счёт активации CD44 и α v β 3, последующей стимуляции остеокластогенеза, образования подосом, подвижности остеокластов [30]. Показана роль ряда микроРНК, в частности miR-23a и miR21, в остеокластогенезе и балансе оси «остеобласт – остеокласт – макрофаг», в том числе при прогрессировании ОП [31, 32].

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Степень эрозии костной ткани при ХЛЛ ассоциирована с тяжестью клинического течения и выше при прогрессировании заболевания [33]. Изменения скелета при ХЛЛ особенно выражены в крупных костях и регистрируются во всех классах риска, прогрессивно увели-

чиваясь от стадии А к стадии С по классификации Binet, являющейся международной системой для определения стадии ХЛЛ. Патогенез ОП при ХЛЛ может рассматриваться как часть сложного комплекса событий, включающего повреждение и изменение функции костной ткани за счёт прямого или опосредованного воздействия опухолевых клеток. Цитостатическая химиотерапия и гормональная депривация при гемобластозах оказывают дополнительное негативное влияние на гомеостаз костной ткани [34].

Нарушению апоптоза и неконтролируемой пролиферации опухолевого клона при ХЛЛ способствуют межклеточные взаимодействия с клетками костного матрикса, что влияет и на функции клеток микроокружения [35]. В-клетки ХЛЛ способны экспрессировать RANKL, что напрямую ассоциировано со степенью разрежения костной ткани в эксперименте на мышах и у больных ХЛЛ [36]. Экспрессия PTHrP (parathyroid hormone-related protein) опухолевыми клетками может усиливать экспрессию RANKL на остеобластах, что запускает дифференцировку остеокластов из миелоидных клеток предшественников [37]. Как следствие, взаимодействия клеток костного матрикса и опухолевых клеток способствуют усилению костной резорбции, позволяя опухолевым клеткам расти и мигрировать [38]. В свою очередь молекулярная триада RANK/RANKL/OPG участвует в онкогенезе при ХЛЛ [39]. Взаимодействие RANKL-RANK активирует синтез остеокластами факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста 1, которые стимулируют синтез пептидов паратиреоидного гормона, способствуют росту опухоли. Взаимодействие между опухолевыми В-клетками и остеокластами и их предшественниками нарушает апоптоз и стимулирует пролиферацию лейкоэмических клеток, таким образом формируя порочный круг разрушения костей и роста опухоли.

Воспалительный процесс и аутокоиды играют особую роль в дисрегуляции метаболизма костной ткани. Фактор некроза опухоли α (TNF- α , tumor necrosis factor α) по сравнению с другими аутокоидами оказывает значительное влияние на резорбцию костей [40]. TNF- α и интерлейкин (IL) 1 β стимулируют активность зрелых остеокластов и синтез макрофагального колонистимулирующего фактора (M-CSF, macrophage colony-stimulating factor) и моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1, monocyte chemotactic protein 1) для хемотаксиса предшественников остеокластов, способствуют системной выработке RANKL остеобластами, лимфоцитами, фибробластами и эндотелиоцитами, синтезу простагландина E2 (PGE2, prostaglandin E2) остеобластами [41]. IL-6 активирует остеобласты и Т-лимфоциты, увеличивает синтез RANKL, PGE2 и резорбцию костей [42]. IL-4, IFN- γ и TGF- β оказывают ингибирующее действие на остеокластогенез [43]. В остеокластогенезе активно изучается роль других провоспалительных цитокинов, включая IL-18 и IL-32 [44]. Изменения при воспалении нутритивного статуса, состояния ЖКТ и кишечной микробиоты являются дополнительными факторами дисрегуляции костного гомеостаза в связи с нарушением поступления кальция, витамина D, взаимодействия между иммунокомпетентными клетками и костной тканью, синтеза серотони-

на, глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1, glucagon-like peptide 1) в оси кишечник-кость [45].

Для ХЛЛ характерен провоспалительный цитокиновый профиль. RANK индуцирует выработку клетками ХЛЛ проosteокластических цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и др. [35]. Высвобождаемые клетками ХЛЛ цитокины ограничивают остеобластоиндуцированное формирование костей и одновременно стимулируют экспансию предшественников остеокластов или зрелых остеокластов. TNF- α , высвобождаемый лейкоэмическими клетками, стимулирует остеокластогенез и дифференцировку остеокластов независимо от системы RANKL/RANK, последовательно активируя транскрипционные факторы p50 и p52 NF- κ B, затем c-Fos и NFATc1 [46]. Наряду с этим TNF- α ингибирует экспрессию фактора дифференцировки остеобластов, связанного с Runt-доменом (RUNX2), дифференцировку остеобластов через ингибирование синтеза компонентов внеклеточного матрикса (коллаген I типа) или снижение экспрессии остеокальцина и щелочной фосфатазы, увеличение уровня мРНК остеопонтина и DKK-1 [35]. IL-1 β индуцирует остеокластогенез за счёт повышения экспрессии RANKL остеобластами, повышения уровня склеростина, опосредует остеокластогенез, вызванный TNF- α [47]. Синтез IL-10 и TGF- β лейкоэмическими В-клетками, стромальными клетками или моноцитами, склонными к фенотипу M2, способствует остеокластогенезу. Исследуется роль IL-6 и IL-11, синтезируемых в клетках ХЛЛ, в дифференцировке моноцитов и активации остеокластогенеза в отсутствие предварительной стимуляции RANKL. Остеокластогенезу при ХЛЛ наиболее подвержены моноцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения с фенотипом M2, экспрессирующие CD16, а их количество коррелирует с признаками остеодеструкции при ХЛЛ [48].

Окислительный стресс рассматривается как ведущий механизм развития ОП [49]. Взаимосвязь редокс-статуса и ремоделирования костной ткани обеспечивается транскрипционным фактором Nrf-2, его эффект определяется уровнем экспрессии и отражает дозо-зависимую роль активных форм кислорода (АФК): при умеренной активации пути Nrf-2 наблюдается увеличение остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, ограничение окислительного повреждения остеобластов и мезенхимальных стволовых клеток, что увеличивает прочность костной ткани, а применение активаторов Nrf-2 может использоваться для профилактики и лечения ОП [50, 51]. При окислительном стрессе в остеокитах в связи с активацией JNK, ERK1/2, NF- κ B изменяется экспрессия RANKL и OPG с последующим увеличением соотношения RANKL/OPG, ингибированием дифференцировки остеобластов, минерализации кости, увеличением её резорбции [52]. Гиперактивация пути Nrf-2 снижает клеточную активность остеобластов, ингибируя RUNX2-зависимую транскрипционную активность, может ингибировать дифференцировку остеокластов, в то время как подавление активности Nrf-2 приводит к противоположным эффектам [53]. Окислительный стресс ассоциирован с повышенной экспрессией FGF23 в костной ткани и снижением её минерализации из-за апоптоза осте-

оцитов и/или остеобластов, активации митоген-активированных протеинкиназ (MAPK, mitogen-activated protein kinase) и NF-κB [54]. Применение антиоксидантов снижает экспрессию FGF23 в костной ткани, что способствует восстановлению баланса кальция и фосфатов [55]. Косвенным доказательством роли окислительного стресса в remodelировании костной ткани, патогенезе ОП являются эффекты антиоксидантов: флавоноиды в составе пищевых продуктов, некоторые витамины рассматриваются как перспективные средства при лечении заболеваний, связанных с изменением метаболизма костной ткани [56].

При ХЛЛ зафиксирован окислительный стресс с системным избытком АФК и нарушением эффективности антиокислительной защиты [57]. Особенности генерации АФК в клетках ХЛЛ является низкий уровень НАДФН-оксидазы 2-го типа, в частности её каталитической субъединицы gp91phox, а основными источниками АФК выступают митохондрии с высоким уровнем окислительного фосфорилирования [58]. В опухолевых клетках при ХЛЛ увеличено количество митохондрий, окислительное фосфорилирование и генерация АФК; указанные изменения могут быть связаны с дефицитом белка TP53 и увеличением синтеза фермента HO-1, который, помимо функции антиоксиданта, способствует митохондриогенезу, активации дыхания и генерации АФК в митохондриях, создавая таким образом порочный круг окислительного стресса при ХЛЛ [59]. Негативные эффекты АФК при ХЛЛ ограничиваются избыточной активностью факторов антиокислительной защиты, экспрессия которых находится под контролем Nrf-2, NF-κB, FOXO и др.

ВЫВОДЫ

Таким образом, ОП формируется при изменении remodelирования костной ткани (превалировании резорбции над образованием) за счёт межклеточных взаимодействий остеобластов, остеокластов, остеоцитов, клеток иммунной системы, сосудов и дисрегуляции в них сигнальных путей RANKL/RANK/OPG, Wnt, FoxO, RUNX2, инициированных цитокинами, факторами роста, простагландинами, гормонами и др. Степень эрозии костной ткани при ХЛЛ ассоциирована с тяжестью клинического течения, цитостатической химиотерапией и гормональной депривацией. Патогенез ОП при ХЛЛ может рассматриваться как часть сложного комплекса событий, включающего, во-первых, взаимодействие между лейкоэмическими клетками (гиперэкспрессия PTHrP, RANKL) и клетками костной ткани (синтез факторов роста), что приводит к формированию порочного круга разрушения костей и роста опухоли. Во-вторых, провоспалительные маркеры при ХЛЛ (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-11 и др.) ограничивают остеобластоиндуцированное формирование костей и стимулируют экспансию остеокластов преимущественно из CD16⁺-моноцитов при участии или независимо от системы RANKL/RANK. В-третьих, окислительный стресс при ХЛЛ с системным избытком АФК и нарушением эффективности антиокислительной защиты у больных ХЛЛ при участии FGF23, транскрипционного фактора

Nrf-2 с активацией JNK, ERK1/2, NF-κB, увеличением соотношения RANKL/OPG приводит к ингибированию дифференцировки остеобластов. Проведённый анализ и систематизация данных по ведущим механизмам развития ОП при ХЛЛ являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований по изучению особенностей патогенеза, течения и прогрессирования ОП, разработке востребованных в клинической практике диагностических критериев и модернизации терапевтической тактики.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю., Исебер Л., Капланов К.Д., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. *Современная онкология*. 2020; 22(3): 24-44. [Nikitin EA, Bialik TE, Zaritsky AY, Iseber L, Kaplanov KD, Lopatkina TN, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Journal of Modern Oncology*. 2020; 22(3): 24-44. (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2020.3.200385
2. Kittai AS, Huang Y, Bhat SA, Paskett ED, Rogers KA, Barrientos JC, et al. Racial and socioeconomic disparities in CLL/SLL: Analysis of SEER data from 2006 to 2019. *Blood Adv*. 2023; 7(11): 2575-2579. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008643
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2018, National Cancer Institute*. 2018. URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018 [date of access: 20.04.2021].
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2021. [KaprIN AD, Starinskiy VV, Petrova GV. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2021. (In Russ.)].
5. Chiorazzi N, Chen SS, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021; 11(2): a035220. doi: 10.1101/cshperspect.a035220
6. Kwok M, Wu CJ. Clonal evolution of high-risk chronic lymphocytic leukemia: A contemporary perspective. *Front Oncol*. 2021; 11: 790004. doi: 10.3389/fonc.2021.790004
7. Rotbain EC, Gordon MJ, Vainer N, Frederiksen H, Hjalgrim H, Danilov AV, et al. The CLL comorbidity index in a population-based cohort: A tool for clinical care and research. *Blood Adv*. 2022; 6(8): 2701-2706. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005716
8. Tucker DL, Mihailescu L, Riordan R, Rule S. Remineralization of lytic bone disease in a patient with small lymphocytic lymphoma using ibrutinib. *Br J Haematol*. 2017; 178(1): 153-155. doi: 10.1111/bjh.14118
9. Bacchiarri F, Gozzetti A, Mondanelli N, Lazzi S, Bocchia M. A case of bone lesion in a patient with relapsed chronic lymphocytic leukemia and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2022; 10(4): e05379. doi: 10.1002/ccr3.5379

10. Ruchlemer R, Amit-Kohn M, Tivito A, Sindelovsky I, Zimran A, Raveh-Brawer D. Bone loss and hematological malignancies in adults: A pilot study. *Support Care Cancer*. 2018; 26(9): 3013-3020. doi: 10.1007/s00520-018-4143-z
11. Petty L, Stephens D, Sharma A. Risk factors for fragility fractures in chronic lymphocytic leukemia. *Cureus*. 2024; 16(2): e54774. doi: 10.7759/cureus.54774
12. Brander DM, Oeffinger KC, Greiner MA, Dinan MA. Prevalence, screening, treatment, and complications of osteoporosis and osteopenia in Medicare patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15): e24050-e24050. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e24050
13. Евстигнеева Л.П., Кузнецова Н.М., Лесняк О.М. Сравнительная эффективность различных образовательных программ при остеопорозе. *Остеопороз и остеопатии*. 2015; 18(3): 23-29. [Yevstigneyeva LP, Kuznetsova NM, Lesnyak OM. Comparative effectiveness of various educational programs in osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015; 18(3): 23-29. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2015323-29
14. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019; 393(10169): 364-376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
15. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021; 24(2): 4-47. [Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021; 24(2): 4-47. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo12930
16. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б., и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(1): 155-168. [Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KY, Gladkova EN, Evstigneeva LP, Ershova OB, et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 24(1): 155-168. (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168
17. Rosen CJ, Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G. *The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis*. South Dartmouth (MA); 2020.
18. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull*. 2020; 133(1): 105-117. doi: 10.1093/bmb/ldaa005
19. Aibar-Almazán A, Voltres-Martínez A, Castellote-Caballero Y, Afanador-Restrepo DF, Carcelén-Fraile MDC, López-Ruiz E. Current status of the diagnosis and management of osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(16): 9465. doi: 10.3390/ijms23169465
20. Tsai J, Kaneko K, Suh AJ, Bockman R, Park-Min KH. Origin of osteoclasts: Osteoclast precursor cells. *J Bone Metab*. 2023; 30(2): 127-140. doi: 10.11005/jbm.2023.30.2.127
21. Li H, Xiao Z, Quarles LD, Li W. Osteoporosis: Mechanism, molecular target and current status on drug development. *Curr Med Chem*. 2021; 28(8): 1489-1507. doi: 10.2174/0929867327666200330142432
22. Vlashi R, Zhang X, Wu M, Chen G. Wnt signaling: Essential roles in osteoblast differentiation, bone metabolism and therapeutic implications for bone and skeletal disorders. *Genes Dis*. 2022; 10(4): 1291-1317. doi: 10.1016/j.gendis.2022.07.011
23. Yudoh K, Sugishita Y, Suzuki-Takahashi Y. Bone development and regeneration 2.0. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(10): 8761. doi: 10.3390/ijms24108761
24. Komori T. Whole aspect of Runx2 functions in skeletal development. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(10): 5776. doi: 10.3390/ijms23105776
25. Ma X, Su P, Yin C, Lin X, Wang X, Gao Y, et al. The roles of FoxO transcription factors in regulation of bone cells function. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3): 692. doi: 10.3390/ijms21030692
26. Jiang Y, Luo W, Zhou F, Gong P, Xiong Y. The role of FOXO1-mediated autophagy in the regulation of bone formation. *Cell Cycle*. 2023; 22(7): 829-840. doi: 10.1080/15384101.2022.2155443
27. Zhao X, Patil S, Xu F, Lin X, Qian A. Role of biomolecules in osteoclasts and their therapeutic potential for osteoporosis. *Biomolecules*. 2021; 11(5): 747. doi: 10.3390/biom11050747
28. Ono T, Hayashi M, Sasaki F, Nakashima T. RANKL biology: Bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen*. 2020; 40: 2. doi: 10.1186/s41232-019-0111-3
29. Wang Y, Liu Y, Huang Z, Chen X, Zhang B. The roles of osteoprotegerin in cancer, far beyond a bone player. *Cell Death Discov*. 2022; 8(1): 252. doi: 10.1038/s41420-022-01042-0
30. Du Y, Mao L, Wang Z, Yan K, Zhang L, Zou J. Osteopontin – The stirring multifunctional regulatory factor in multisystem aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1014853. doi: 10.3389/fendo.2022.1014853
31. Subramaniam R, Vijakumaran U, Shanmuganantha L, Law JX, Alias E, Ng MH. The role and mechanism of MicroRNA 21 in osteogenesis: An update. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(14): 11330. doi: 10.3390/ijms241411330
32. Ma TL, Zhu P, Ke ZR, Chen JX, Hu YH, Xie J. Focusing on OB-OC-MF Axis and miR-23a to explore the pathogenesis and treatment strategy of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 891313. doi: 10.3389/fendo.2022.891313
33. Marini C, Bruno S, Fiz F, Campi C, Piva R, Cutrona G, et al. Functional activation of osteoclast commitment in chronic lymphocytic leukaemia: A possible role for RANK/RANKL Pathway. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 14159. doi: 10.1038/s41598-017-12761-1
34. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Hormone therapy and osteoporosis in breast cancer survivors: Assessment of risk and adherence to screening recommendations. *Osteoporos Int*. 2019; 30(1): 187-200. doi: 10.1007/s00198-018-4758-4
35. Giannoni P, Marini C, Cutrona G, Matis S, Capra MC, Puglisi F, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells impair osteoblastogenesis and promote osteoclastogenesis: Role of TNF α , IL-6 and IL-11 cytokines. *Haematologica*. 2021; 106(10): 2598-2612. doi: 10.3324/haematol.2019.231456
36. Alankus B, Ecker V, Vahl N, Braun M, Weichert W, Macher-Göppinger S, et al. Pathological RANK signaling in B cells drives autoimmunity and chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med*. 2021; 218(2): e20200517. doi: 10.1084/jem.20200517
37. Kamalakar A, Washam CL, Akel NS, Allen BJ, Williams DK, Swain FL, et al. PTHrP(12-48) modulates the bone marrow microenvironment and suppresses human osteoclast differentiation and lifespan. *J Bone Miner Res*. 2017; 32(7): 1421-1431. doi: 10.1002/jbmr.3142
38. El-Gazzar A, Högl W. Mechanisms of bone fragility: From osteogenesis imperfecta to secondary osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(2): 625. doi: 10.3390/ijms22020625
39. Sisay M, Mengistu G, Edessa D. The RANK/RANKL/OPG system in tumorigenesis and metastasis of cancer stem cell: Po-

tential targets for anticancer therapy. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 3801-3810. doi: 10.2147/OTT.S135867

40. Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, Noguchi T, Nara Y, Pramusa A, et al. Role of the interaction of tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in bone-related cells. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(3): 1481. doi: 10.3390/ijms23031481

41. Hu Y, Huang J, Chen C, Wang Y, Hao Z, Chen T, et al. Strategies of macrophages to maintain bone homeostasis and promote bone repair: A narrative review. *J Funct Biomater.* 2022; 14(1): 18. doi: 10.3390/jfb14010018

42. Millrine D, Jenkins RH, Hughes STO, Jones SA. Making sense of IL-6 signalling cues in pathophysiology. *FEBS Lett.* 2022; 596(5): 567-588. doi: 10.1002/1873-3468.14201

43. Yang N, Liu Y. The role of the immune microenvironment in bone regeneration. *Int J Med Sci.* 2021; 18(16): 3697-3707. doi: 10.7150/ijms.61080

44. Nazir T, Taha N, Islam A, Rabbi I, Shah PA. The role of pro-inflammatory mediator interleukin-32 in osteoclast differentiation. *Turk J Pharm Sci.* 2023; 20(2): 121-125. doi: 10.4274/tjps.galenos.2022.69922

45. Grüner N, Ortlepp AL, Mattner J. Pivotal role of intestinal microbiota and intraluminal metabolites for the maintenance of gut-bone physiology. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(6): 5161. doi: 10.3390/ijms24065161

46. Yao Z, Getting SJ, Locke IC. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation. *Cells.* 2021; 11(1): 132. doi: 10.3390/cells11010132

47. Liao R, Feng Z, Li W, Liu R, Xu X, Yao S, et al. Interleukin-1 induces receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-independent osteoclast differentiation in RAW264.7 cells. *Exp Ther Med.* 2021; 21(6): 640. doi: 10.3892/etm.2021.10072

48. Kowalska W, Bojarska-Junak A. Monocytic MDSC as a source of immunosuppressive cytokines in chronic lymphocytic leukemia (CLL) microenvironment. *Folia Histochem Cytobiol.* 2020; 58(1): 25-36. doi: 10.5603/FHC.a2020.0006

49. Han J, Yang K, An J, Jiang N, Fu S, Tang X. The role of NRF2 in bone metabolism – Friend or foe? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 813057. doi: 10.3389/fendo.2022.813057

50. Egbujor MC, Buttari B, Profumo E, Telkoparan-Akillilar P, Saso L. An overview of NRF2-activating compounds bearing α,β -unsaturated moiety and their antioxidant effects. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(15): 8466. doi: 10.3390/ijms23158466

51. Priddy C, Li J. The role of the Nrf2/Keap1 signaling cascade in mechanobiology and bone health. *Bone Rep.* 2021; 15: 101149. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101149

52. Ru JY, Wang YF. Osteocyte apoptosis: The roles and key molecular mechanisms in resorption-related bone diseases. *Cell Death Dis.* 2020; 11(10): 846. doi: 10.1038/s41419-020-03059-8

53. Gao Y, Patil S, Jia J. The development of molecular biology of osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(15): 8182. doi: 10.3390/ijms22158182

54. Iantomasi T, Romagnoli C, Palmini G, Donati S, Falsetti I, et al. Oxidative stress and inflammation in osteoporosis: Molecular mechanisms involved and the relationship with microRNAs. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(4): 3772. doi: 10.3390/ijms24043772

55. Zheng S. Protective effect of *Polygonatum sibiricum* Polysaccharide on D-galactose-induced aging rat's model. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 2246. doi: 10.1038/s41598-020-59055-7

56. Marcucci G, Domazetovic V, Nediani C, Ruzzolini J, Favre C, Brandi ML. Oxidative stress and natural antioxidants in osteoporosis: Novel preventive and therapeutic approaches. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12(2): 373. doi: 10.3390/antiox12020373

57. D'Arena G, Vitale C, Perbellini O, Coscia M, La Rocca F, Ruggieri V, et al. Prognostic relevance of oxidative stress measurement in chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol.* 2017; 99(4): 306-314. doi: 10.1111/ejh.12918

58. D'Arena G, Seneca E, Migliaccio I, De Feo V, Giudice A, La Rocca F, et al. Oxidative stress in chronic lymphocytic leukemia: Still a matter of debate. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(4): 867-875. doi: 10.1080/10428194.2018.1509317

59. Czeglé I, Gray AL, Wang M, Liu Y, Wang J, Wappler-Guzzetta EA. Mitochondria and their relationship with common genetic abnormalities in hematologic malignancies. *Life (Basel).* 2021; 11(12): 1351. doi: 10.3390/life11121351

Сведения об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель научного отдела, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Коробкин Егор Александрович – ассистент кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-гематолог, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», e-mail: doktore77@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7241-1325>

Федосов Алексей Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», e-mail: fedosov.76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

Синеглазова Альбина Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sineglazovaav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7951-0040>

Information about the authors

Mikhail V. Osikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Head of the Scientific Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, e-mail: prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Egor A. Korobkin – Teaching Assistant at the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University; Hematologist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, e-mail: doktore77@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7241-1325>

Aleksey A. Fedosov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: fedosov.76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

Albina V. Sineglazova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University, e-mail: sineglazovaav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7951-0040>