УДК: 616.24-007.63 DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(5).12-21

Особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с частыми обострениями

Ю.Г. Азнабаева[1], Ш.Р. Зулкарнеев[1], Г.Ф. Корытина[1,2], Н.Ш. Загидуллин[1]

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

[2]Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, ул. Проспект Октября, 71

Реферат. Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническими респираторными симптомами, наличием обострений и прогрессирующим ограничением воздушного потока. В структуре мировой смертности заболевание занимает третье место. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями ассоциирован с ускоренным снижением легочной функции, качества жизни и высокой смертностью, что обуславливает необходимость проведения исследований как молекулярно-генетических факторов, так и тщательной клинической характеристики заболевания у этой группы пациентов. **Цель.** Клиническая характеристика фенотипа хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями с учетом ранее полученных данных по фенотип-ассоциированным генетическим маркерам заболевания. **Материалы и методы.** Проведено обследование 200 пациентов (150 с фенотипом частых обострений, 50 – с редкими обострениями), включая оценку анамнестических, клинических и спирометрических данных, коморбидного профиля, базисной ингаляционной терапии хронической обструктивной болезни легких. Статистический анализ данных проведен с применением непараметрических методов статистики (**U-критерий Манна-Уитни,** критерий хи-квадрат). **Результаты и их обсуждение.** Пациенты с частыми обострениями заболевания демонстрировали большую выраженность симптомов: по шкале mMRC 3 [3;4] балла против 3 [2;3] баллов в группе с редкими обострениями (p<0,001), по шкале CAT – 23 [19; 26] балла против 17 [13,7; 23,2] баллов соответственно (p<0,001). Также в группе пациентов с частыми обострениями выявлены более выраженные обструктивные нарушения легочной функции – показатель форсированной жизненной емкости легких составил 74,9% [62; 89,6] против 85,2% [72,8; 93,1] (p=0,016), показатель объема форсированного выдоха за первую секунду – 39,8% [29,88; 49] против 55,8% [40,6;66,6] (p<0,001), показатель отношения объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких – 44,5% [36,9;53,9] против 54,1% [46,2;62,5] (p<0,001). Применение ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов в составе комплексной базисной терапии заболевания чаще наблюдалось в группе пациентов с частыми обострениями – 72 /150 (48%) против 8/50 (16%) пациентов (p<0,001). Среди пациентов с частыми обострениями отмечен более высокий уровень инвалидизации по всем причинам – 112/150 (74,7%) пациентов против 24/50 (48%) пациентов (p<0,001). Достоверных различий между группами не выявлено по среднему возрасту пациентов на момент постановки диагноза заболевания, статусу курения, индексу курения, индексу массы тела, структуре мультиморбидной патологии, индексу коморбидности Чарлсона. **Выводы.** Особенностями фенотипа хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями являются более выраженные симптомы и обструктивные нарушения легочной функции, частое применение ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов, высокий уровень инвалидизации, что соотносится с угнетением экспрессии молекул воспалительного ответа у данных пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, обострения, степень обструкции, генотипические особенности, коморбидность

Для цитирования: Азнабаева Ю.Г., Зулкарнеев Ш.Р., Корытина Г.Ф., Загидуллин Н.Ш. Особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с частыми обострениями // Вестник современной клинической медицины. – 2026. – Т. 19, вып. 5. – С.12–21. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(5).12-21.

Specific characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in patients with frequent exacerbations

Yulia G. Aznabaeva[1], Shamil R. Zulkarneev[1], Gulnaz F. Korytina[1,2], Naufal Sh. Zagidullin[1]

[1] Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia

[2] Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 71 Oktyabr Ave., 450054 Ufa, Russia

Abstract. Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous condition characterized by persistent respiratory symptoms, recurrent exacerbations, and progressive airflow limitation. Globally, COPD ranks as the third leading cause of mortality. The frequent exacerbator COPD phenotype is associated with an accelerated decline in lung function, impaired health-related quality of life, and increased mortality, underscoring the need for both molecular-genetic investigations and comprehensive clinical characterization of this specific patient subgroup. **Aim.** To provide a comprehensive clinical characterization of the frequent exacerbator COPD phenotype, incorporating previously obtained data on the *phenotype-associated* genetic markers of the disease. **Materials and Methods.** A total of 200 patients were enrolled, comprising 150 individuals with the frequent exacerbator phenotype and 50 with the

non-frequent exacerbator phenotype. The assessment included anamnestic, clinical, and spirometric data, comorbidity profiles, and baseline inhalation therapy for COPD. Statistical analysis was performed using non-parametric methods, such as Mann–Whitney U test and Chi-square test. **Results and Discussion.** Patients with frequent exacerbations exhibited significantly greater symptom burden: median mMRC score was 3 [3; 4] versus 3 [2; 3] in the infrequent exacerbations group ($p < 0.001$); median CAT score was 23 [19; 26] versus 17 [13.7; 23.2], respectively ($p < 0.001$). Greater obstructive ventilatory impairment was also observed in the frequent exacerbator group: median Forced Vital Capacity was 74.9% [62.0; 89.6] versus 85.2% [72.8; 93.1] ($p = 0.016$); median Forced Expiratory Volume in one second was 39.8% [29.8; 49.0] versus 55.8% [40.6; 66.6] ($p < 0.001$); median of Forced Expiratory Volume in one second and Forced Vital Capacity ratio was 44.5% [36.9; 53.9] versus 54.1% [46.2; 62.5] ($p < 0.001$). More frequent applying of Inhaled corticosteroids as part of combination therapy was reported in the frequent exacerbator group: 72/150 (48%) versus 8/50 (16%) ($p < 0.001$). A markedly higher rate of disability certification due to any cause was observed among frequent exacerbators: 112/150 (74.7%) versus 24/50 (48%) ($p < 0.001$). No statistically significant differences were found between groups in the average age of patients at the time of diagnosis of the disease, smoking index (pack-years), smoking status, Charlson Comorbidity Index or body mass index. **Conclusions.** The frequent exacerbator phenotype of COPD is characterized by more severe respiratory symptoms, greater airflow obstruction, frequent use of inhaled corticosteroids in baseline therapy, and a high rate of disability. These clinical features correlate with the previously observed downregulation of inflammatory response molecule expression in this patient subgroup.
Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, exacerbations, obstruction severity, genotypic characteristics, comorbidity.
For citation: Aznabaeva Y.G., Zulkarneev Sh.R., Korytina G.F., Zagiddullin N.Sh. Specific characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in patients with frequent exacerbations. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2026, 19(5), 12-21. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(5).12-21.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1-4]. Актуальность ХОБЛ определяется быстрым ростом смертности, которая на пороге XX века находилась на 4-ом месте в мировой и российской структуре смертности от неинфекционных заболеваний, а сегодня замыкает лидирующую тройку [3,4].

Популяция пациентов с ХОБЛ не однородна и в настоящее время не считается, что состояние всех пациентов будет одинаково ухудшаться со временем с нарастающим ограничением воздушного потока [3,4]. Концепция гетерогенности ХОБЛ привела к выделению особых фенотипов пациентов, например, по клиническим признакам (бронхитический и эмфизематозный), по частоте обострений (с редкими и частыми обострениями), по выраженности симптоматики [3,7,9]. Наибольшее внимание привлекает фенотип ХОБЛ с частыми обострениями вследствие высокой ассоциации с повышенным уровнем воспаления в дыхательных путях, быстропрогрессирующим снижением функции легких, частыми госпитализациями, низким качеством жизни и повышенной смертностью [5-7]. Проблема изучения факторов (клинических, генетических, эпигенетических и др.), влияющих на частоту обострений и течение заболевания с целью разработки пациент-ориентированной терапии и прогнозирования исходов ХОБЛ с учетом фенотипа заболевания, остается актуальной и исследуется только последние 15 лет [8-12]. Фенотип частых обострений идентифицируется при наличии одного тяжелого обострения, приведшего к госпитализации пациента, или двух среднетяжелых обострений в течение одного года [2,4]. В руководстве по глобальной инициативе диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ 2026 года подчеркивается повышенная прогностическая значимость обострений и их существенное влияние на течение и исходы заболевания [3]. В этой связи предлагается даже одно умеренное или тяжелое обострение, потребовавшее лечения кортикостероидами и/или антибиотиками, расценивать как проявление фенотипа с частыми обострениями с реализацией соответствующей стратегии лечения [3].

Исследование, направленное на поиск новых молекулярно-генетических маркеров фенотипов ХОБЛ с редкими и частыми обострениями, было инициировано нашей научной группой в 2014 году и результаты первого этапа 10-летнего исследования опубликованы нами в серии научных статей [13-16]. Получены данные по вкладу ряда генов хемокинов и цитокинов в развитие ХОБЛ и фенотипов заболевания: выявлены специфические генетические межфенотипические маркеры и маркеры, связанные с прогрессированием бронхообструктивных нарушений [13,14]. Показаны значимые ассоциации с ХОБЛ и различными фенотипами заболевания генов транскрипционных факторов семейства FOXO и НАД-зависимых протеин-деацетилаз из семейства сиртуинов, которые связаны с окислительным стрессом и клеточным старением [15,16]. Несмотря на проведенные исследования, сохраняется потребность в более глубокой клинической характеристике пациентов с разными фенотипами в том числе в ассоциации с генетическими маркерами.

Цель исследования.

Клиническая характеристика фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями с учетом ранее полученных данных по фенотип-ассоциированным генетическим маркерам заболевания.

Материалы и методы.

Проведено когортное обсервационное неконтролируемое исследование на основе анализа медицинской документации в электронной системе медицинского информационно-аналитического центра Республики Башкортостан. Объекты исследования в соответствии с критериями включения – 209 пациентов с ХОБЛ, старше 40 лет, из них 156 паци-

ентов с частыми обострениями заболевания и 53 пациента – с редкими обострениями. Диагноз ХОБЛ и фенотипы заболевания устанавливались с учетом рекомендаций Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD, 2014-2024г.г.) и Федеральных российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ (2014-2024г.г.). Фенотип частых обострений заболевания определялся при наличии одного тяжелого обострения, приведшего к госпитализации пациента, или двух среднетяжелых амбулаторных обострений в течение одного предшествующего года, фенотип редких обострений заболевания – при отсутствии обострений или наличии одного среднетяжелого амбулаторного обострения в течение одного предшествующего года [2]. Согласно классификации фенотипов заболевания фенотип с редкими обострениями включал пациентов группы A (низкий риск обострений и мало симптомов) и группы B (низкий риск обострений и выраженные симптомы), фенотип с частыми обострениями – пациентов группы E (высокий риск обострений и различная выраженность симптомов) [2]. Отбор пациентов осуществлялся на базе поликлиник г.Уфа и отделения пульмонологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница №21 г.Уфа» с 2014 по 2024 годы. Схема отбора пациентов исследуемой популяции представлена на *рисунке 1.*

Критерии включения:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Мужской пол.
3. Индекс курения 10 и более пачка/лет.
4. Подтвержденный диагноз «Хроническая обструктивная болезнь легких».
5. Применение регулярной базисной терапии ХОБЛ согласно рекомендациям Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD, 2014-2024 гг.) и Федеральных российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ (2014-2024 гг.).

Критерии исключения:

1. Индекс курения менее 10 пачка/лет.
2. Наличие в анамнезе диагноза бронхиальной астмы, кистозного фиброза, идиопатического фиброза легких, муковисцидоза.
3. Неспособность проходить спирометрические тесты для оценки функции внешнего дыхания, выполнять процедуры исследования.
4. Наличие ХОБЛ профессионального генеза, официально установленного и подтвержденного специалистом профпатологом или профильным специализированным учреждением.
5. Отказ пациента от участия в исследовании.
6. Наличие злокачественного новообразования бронхолегочной системы.

Клинико-демографическая характеристика пациентов включала следующие параметры: возраст пациентов на момент постановки диагноза ХОБЛ, статус курения, индекс курения, аллергологический анамнез (наличие аллергии, отягощенной наследственности по бронхиальной астме), наличие потенциально возможных профессиональных факторов риска развития заболевания в анамнезе, индекс массы тела, оценку выраженности симптомов по шкале одышки mMRC, оценку влияния заболевания на качество жизни пациента по опроснику CAT, анализ выраженности обструктивных нарушений по результатам спирометрии, оценку инвалидизации пациентов. Также проведен анализ стартовой базисной ингаляционной терапии ХОБЛ. Характеристика мультиморбидного статуса включала оценку сопутствующих заболеваний, расчет индекса коморбидности Чарлсона [17].

Исследование проводилось согласно положениям Хельсинкской декларации и при наличии одобрения Локального этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №6 от 24.06.2024 г.

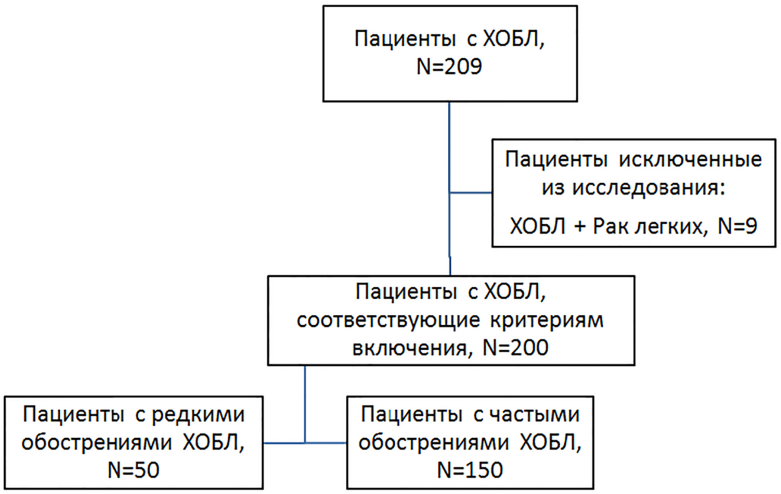


Рис. 1. Дизайн исследования.
Fig. 1. Study design.

Статистические методы. При обработке и анализе данных применялись программы Microsoft Excel 2013 (Microsoft, США), GraphPad Prism 8.0.1 (Insight Venture Management, США). Для определения нормальности распределения количественных данных использовались тесты **Шапиро-Уилка** и Колмогорова-Смирнова. Отсутствие нормальности распределения количественных данных являлось основанием для применения в расчетах **U-критерия Манна-Уитни** с определением медианы (M), 25%-ного (Q1) и 75%-ного (Q3) квартилей – M [Q1; Q3]. Категориальные переменные анализируемой группы представлялись в виде абсолютных и относительных частот, выражающих количество и долю (%) случаев наступления события. Критерий хи-квадрата использовался при необходимости сравнения между группами качественных данных, выраженных в процентах. Статистически достоверными различия определялись при P-уровне отклонения нулевой гипотезы об их отсутствии менее 0,05.

Результаты и их обсуждение.

В исследовании наблюдалось 200 пациентов с ХОБЛ, соответствующих критериям включения и исключения. Группа пациентов с редкими обострениями включала 2/50 (4%) пациентов группы А и 48/50 (96%) пациентов группы В, в группе сравнения все пациенты 150/150 (100%) относились к группе Е и имели частые обострения согласно GOLD (2024г.). Основная клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых фенотипов представлена в *таблице 1*.

Анализ данных клинико-демографической характеристики пациентов не выявил статистически достоверных различий по среднему возрасту пациентов на момент постановки диагноза ХОБЛ, статусу и индексу курения, профессиональным и аллергологическим анамнестическим данным, индексу массы тела. Профессии, ассоциированные с воздействием потенциально возможных профессиональных факторов риска развития ХОБЛ, включали: газо- и электросварщик, огнеупорщик, токарь, столяр, бетонщик, стропальщик, маляр по металлу, пожарный, металлорезчик, фрезеровщик и др. Аллергологический анамнез в виде однократных эпизодов развития лекарственной аллергии, в основном, в форме кожных проявлений, наблюдался лишь в группе пациентов с частыми обострениями – 10/150 (6,7%); отягощенную по бронхиальной астме наследственность исследуемые пациенты не имели.

Пациенты с частыми обострениями заболевания демонстрировали достоверно высокий процент инвалидизации и большую выраженность симптомов заболевания по шкале mMRC и опроснику CAT. В группе пациентов с редкими обострениями отмечалась неоднородность результатов по шкале CAT: 2/50 (4%) пациентов показали максимальную выраженность симптомов на уровне 30-40 баллов, что объясняется наличием третьей степени ожирения у одного из пациентов и наличием выраженной хронической сердечной недостаточности IIБ-III стадии у другого пациента.

Изучение состояния легочной функции по результатам спирометрии показало ее снижение в обеих группах пациентов *(таблица 2)*.

Пациенты с частыми обострениями ХОБЛ демонстрировали достоверно большую выраженность бронхообструктивных нарушений по показателям объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и отношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ). Большинство пациентов с редкими обострениями имели среднетяжелую степень бронхиальной обструкции, пациенты с частыми обострениями – тяжелую степень обструкции.

Анализ структуры сопутствующих заболеваний не выявил статистически достоверных различий по коморбидному статусу в обеих группах пациентов. Наиболее значимая сопутствующая патология представлена на *рисунке 2.*

Лидирующие позиции в обеих группах пациентов занимают сердечно-сосудистые заболевания: первое место – гипертоническая болезнь, второе место – цереброваскулярное заболевание. На третьем месте определяется ГЭРБ, опережая на одну ступень ишемическую болезнь сердца. У пациентов с частыми обострениями ХОБЛ имеется тенденция к более частому выявлению и другой кардиоваскулярной патологии – фибрилляции или трепетания предсердий и экстрасистолии: в группе с частыми обострениями эти аритмии отмечаются в 31/150 (20,7%) и 30/150 (20%) случаев соответственно, в группе с редкими обострениями – по 7/50 (14%) случаев (p=0,299 и p=0,345 соответственно). Сахарный диабет 1 или 2 типа отмечается у 5/50 (10%) пациентов с редкими обострениями и у 25/150 (16,7%) пациентов с частыми обострениями ХОБЛ (p=0,253).

У пациентов с редкими и частыми обострениями индекс коморбидности Чарлсона достоверно не различался и составил 4 [3; 5] и 5 [4; 6] баллов соответственно (p=0,094). Выявлен низкий расчетный показатель десятилетней выживаемости по индексу Чарлсона – 21% и менее у 32/50 (64%) пациентов в группе с редкими обострениями и 99/150 (66%) пациентов в группе с частыми обострениями ХОБЛ (p=0,797).

Стартовая базисная ингаляционная терапия ХОБЛ достоверно различалась в обеих анализируемых группах пациентов *(таблица 3).*

Анализ таблицы 3 показывает, что в зависимости от выраженности симптомов большинство пациентов с редкими обострениями ХОБЛ находилось на ингаляционной монотерапии длительно действующими М-холинолитическими (ДДХЛ) или длительно действующими бета-адренергическими (ДДБА) препаратами или на их комбинации. По 30% пациентов из каждой группы принимали двойную бронходилатационную терапию ДДХЛ+ДДБА. Базисная терапия с участием ингаляционного глюкокортикостероидного препарата (ИГКС) отмечалась у 72/150 (48%) пациентов с частыми обострениями.

Результаты многочисленных исследований показывают, что фенотип ХОБЛ с частыми обострени-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с редкими и частыми обострениями ХОБЛ

Table 1

Clinical and demographic characteristics of patients with infrequent and frequent COPD exacerbations

Показатели / Indices	ХОБЛ с редкими обострениями / COPD non-frequent exacerbators, n=50	ХОБЛ с частыми обострениями / COPD frequent exacerbators, n=150	Значение P / P-value
Возраст пациентов на момент постановки диагноза ХОБЛ, лет / Age at COPD diagnosis, M [Q1; Q3]	M=63,5, Q1=58, Q3=69,6	M=61, Q1=57,75, Q3=66	0,166
Статус курения, чел. (%) / Smoking status, n (%):			
активный курильщик / active smoker	26/50 (52%)	82/150 (54,7%)	0,744
бывший курильщик / former smoker	24/50 (48%)	68/150 (45,3%)	0,744
Индекс курения, пачек/лет / Smoking index, pack/years, M [Q1; Q3]	M=40, Q1=30, Q3=50	M=45, Q1=35, Q3=50	0,152
Профессиональные факторы риска, чел. (%) / Occupational factors, n (%)	13/50 (26%)	47/150 (31,3%)	0,477
Аллергологический анамнез, чел. (%), в т.ч. / Allergological history, n (%), including:			
лекарственная аллергия / Drug allergy	0/50 (0%)	10/150 (6,7%)	0,062
наследственность по БА* / Family history of BA*	0/50 (0%)	0/150 (0%)	1,000
Инвалидизация пациентов, чел. (%) / Disability status, n (%)	24/50 (48%)	112/150 (74,7%)	<0,001
Результаты по шкале mMRC, M [Q1; Q3], в т.ч., чел. (%) / mMRC dyspnea scale values, M [Q1; Q3], including n (%):	M=3, Q1=2, Q3=3	M=3, Q1=3, Q3=4	<0,001
1 балл	3/50 (6%)	0/150 (0%)	0,003
2 балла	19/50 (38%)	10/150 (6,67%)	<0,001
3 балла	23/50 (46%)	101/150 (67,33%)	0,008
4 балла	5/50 (10%)	39/150 (26%)	0,019
Результаты анкетирования по опроснику CAT, M [Q1; Q3], в т.ч., чел. (%) / CAT scale values, M [Q1; Q3], including n (%):	M=17, Q1=13,75, Q3=23,25	M=23, Q1=19, Q3=26	<0,001
0-10 баллов	9/50 (18%)	3/150 (2%)	<0,001
11-20 баллов	27/50 (54%)	50/150 (33,33%)	0,010
21-30 баллов	12/50 (24%)	87/150 (58%)	<0,001
30-40 баллов	2/50 (4%)	10/150 (6,67%)	0,492
Индекс массы тела / Body mass index, M [Q1; Q3]	M=27,3, Q1=22,65, Q3=30,13	M=25,85, Q1=21,78, Q3=29,4	0,649
Индекс массы тела, в т.ч. чел. (%) / Body mass index, including n (%):			
< 18,5	4/50 (8%)	9/150 (6%)	0,620
18,5-24,9	18/50 (36%)	62/150 (41,35%)	0,505
25,0-29,9	14/50 (28%)	44/150 (29,35%)	0,858
30,0-34,9	10/50 (20%)	21/150 (14%)	0,310
35,0-39,9	1/50 (2%)	9/150 (6%)	0,262
40,0 ≤	3/50 (6%)	5/150 (3,3%)	0,405
Пациенты с ожирением (ИМТ 30 и более), чел. (%) / Patients with obesity (BMI 30 and more), n (%)	14/50 (28%)	35/150 (23,3%)	0,507

Примечание: *БА – бронхиальная астма
Note: *BA – Bronchial asthma

ями ассоциируется со снижением качества жизни, связанным со здоровьем, с повышенной скоростью снижения легочной функции, повышенной смертностью независимо от исходной тяжести заболевания [5-12, 14]. При этом историю предшествующих обострений, особенно, требующих госпитализации, тяжесть обструкции дыхательных путей, постоянную продукцию мокроты, определенный спектр сопутствующих заболеваний, наличие системных проявлений относят к предикторам частых обострений ХОБЛ [3-5,8,9].

Наше исследование выявило достоверное различие группы пациентов с частыми обострениями по выраженности симптомов (шкалы mMRC, CAT), спирометрических показателей, отражающих бронхообструктивные нарушения (ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, ФЖЕЛ), инвалидизации. Аналогичные результаты показаны при анализе особенностей ХОБЛ у более 9 тысяч амбулаторных пациентов, при этом независимыми факторами риска частых обострений были выраженные симптомы (mMRC grade 4: 4,37 [2,64-7,23]), низкий процент ОФВ1 (ОФВ1 <30%: 2.42

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов с редкими и частыми обострениями ХОБЛ

Table 2

External respiratory function values in patients with infrequent and frequent COPD exacerbations

Показатели / Indices	ХОБЛ с редкими обострениями / COPD non-frequent exacerbators, n=50	ХОБЛ с частыми обострениями / COPD frequent exacerbators, n=150	Значение P / P-value
Спирометрические показатели, в % от должных величин / Spirometry parameters, in % of predicted values			
ФЖЕЛ / FVC, M [Q1; Q3]	M=85,2 Q1=72,8, Q3=93,1	M=74,9 Q1=62, Q3=89,6	0,016
ОФВ1/ ФЖЕЛ / FEV1/FVC, M [Q1; Q3]	M=54,1 Q1=46,2, Q3=62,5	M=44,5 Q1=36,9, Q3=53,9	<0,001
ОФВ1 / FEV1, M [Q1; Q3]	M=55,8 Q1=40,6, Q3=66,6	M=39,8 Q1=29,8, Q3=49	<0,001
Количество пациентов с различной степенью бронхиальной обструкции, чел. (%) / *The number of patients with varying degrees of* **airflow obstruction**, n (%):			
ОФВ1 / FEV1 ≥ 80% (GOLD I)	1/50 (2%)	0/150 (0%)	0,083
50% ≤ ОФВ1 / FEV1 < 80% (GOLD II)	32/50 (64%)	33/150 (22%)	<0,001
30% ≤ ОФВ1 / FEV1 < 50% (GOLD III)	17/50 (34%)	78/150 (52%)	0,028
ОФВ1 / FEV1 < 30% (GOLD IV)	0/50 (0%)	39/150 (26%)	<0,001

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ1/ФЖЕЛ – отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких

Note: FVC – forced vital capacity; FEV1 – forced expiratory volume in the first second; FEV1/FVC – the ratio of forced expiratory volume in the first second to forced vital capacity

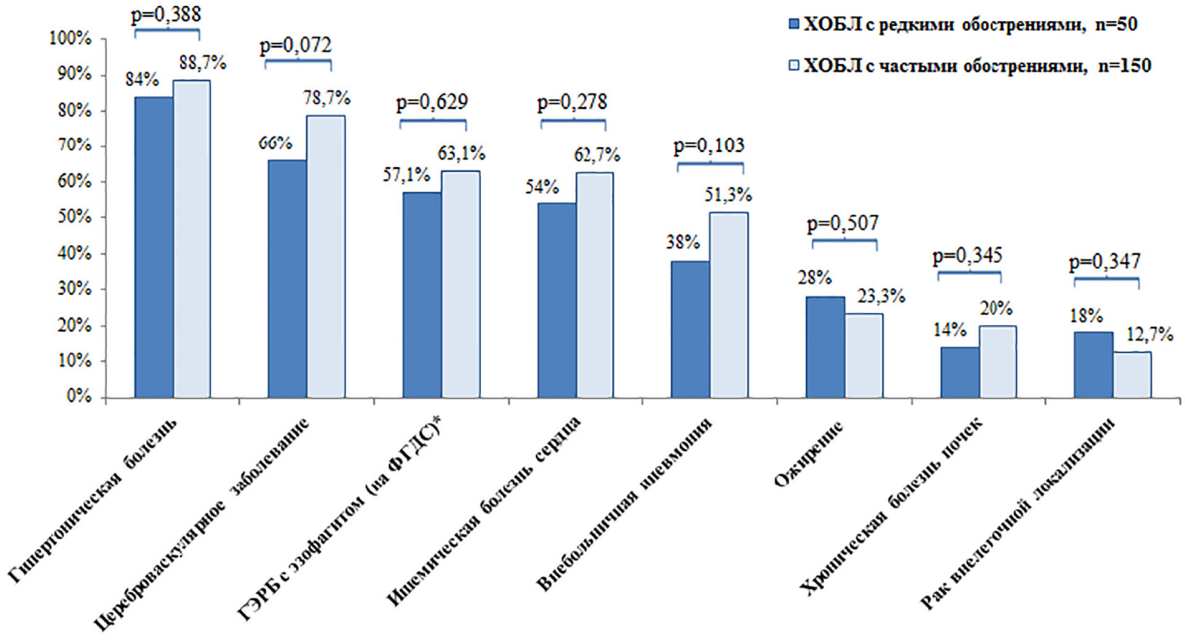


Рис. 2. Структура мультиморбидной патологии у пациентов с разными фенотипами ХОБЛ.

Примечание: * ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; статистические расчеты произведены для пациентов, имеющих результаты фиброгастродуоденоскопии

Fig. 2. Multimorbidity structure in patients with different COPD phenotypes.

Note: *GERD – gastroesophageal reflux disease; statistical calculations were made for patients with fibrogastroduodenoscopy results

[1,61-3,65]), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (1,42 [1,19-1,68]) [8].

Сопутствующие заболевания неизменно оказывают влияние на течение и тяжесть основного заболевания, и ХОБЛ не является исключением. Доминирование кардиоваскулярных заболеваний в структуре сочетанной патологии у пациентов с ХОБЛ является известным фактом и показано в многочисленных исследованиях [9-11]. В нашем исследовании не выявлено достоверных различий как по частоте сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний, так и по индексу коморбидности Чарлсона в зависимости от частоты обострения ХОБЛ (p>0,05). Результаты исследования коморбидного статуса у пациентов с ХОБЛ в предыдущих исследованиях неоднозначны.

Таблица 3

Стартовая базисная ингаляционная терапия у пациентов с редкими и частыми обострениями ХОБЛ

Table 3

Initial basic inhalation therapy in patients with infrequent and frequent COPD exacerbations

Кол-во пациентов, принимающих базисную ингаляционную терапию ХОБЛ / Number of patients receiving basic inhalation therapy for COPD	ХОБЛ с редкими обострениями / COPD non-frequent exacerbators, n=50	ХОБЛ с частыми обострениями / COPD frequent exacerbators, n=150	Значение P / P-value
ДДХЛ или ДДБА, чел.(%) / LAMA or LABA, n (%)	27/50 (54%)	33/150 (22%)	<0,001
ДДХЛ + ДДБА, чел.(%) / LAMA + LABA, n (%)	15/50 (30%)	45/150 (30%)	1,000
ИГКС + ДДБА, чел.(%) / ICS + LABA, n (%)	8/50 (16%)	60/150 (40%)	0,002
ДДХЛ + ДДБА + ИГКС, чел.(%) / LAMA + LABA + ICS, n (%)	0/50 (0%)	12/150 (8%)	0,04

Примечание**:** ДДХЛ – длительно действующий холинолитический препарат, ДДБА - длительно действующий бета-адренергический препарат, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероидный препарат

Note: LAMA – long-acting muscarinic antagonists, LABA – long-acting beta-adrenergic drug, ICS – inhaled corticosteroids

Встречаются отдельные исследования, в которых достоверных ассоциаций определенных сопутствующих заболеваний с частотой обострения ХОБЛ не выявлено в отношении цереброваскулярных и нейромышечных заболеваний, ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности, сахарного диабета, аутоиммунных и онкологических заболеваний [19]. При этом индекс коморбидности Чарлсона составлял 4,7±1,34 для пациентов с частыми обострениями и 4,56±1,43 для пациентов с редкими обострениями (p=0,244) [19], что согласуется с нашими показателями пациентов с разными фенотипами ХОБЛ – 5 [4; 6] баллов против 4 [3; 5] баллов соответственно. В других работах показана связь частоты обострений ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний [20,21,22], тревожных и депрессивных состояний [23,24], миопатии [25], ГЭРБ [26,27].

Выраженность симптомов, высокая частота обострений и более тяжелые обструктивные нарушения легочной функции логично обосновывают более частое применение комбинированной стартовой ингаляционной терапии в разных сочетаниях (ДДХЛ+ДДБА, ИГКС + ДДБА, ДДХЛ + ДДБА + ИГКС) у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ. Следует отметить, что согласно положениям GOLD (2024, 2026гг.) стартовое назначение сочетания ИГКС+ДДБА признано не целесообразным и, при наличии критериев для добавления ИГКС в основное ингаляционное лечение ХОБЛ, должна быть инициирована тройная терапия ДДХЛ + ДДБА + ИГКС [2,3]. В нашей работе высокий процент пациентов на стартовой терапии ИГКС+ДДБА, вероятно, объясняется определенным временным периодом проведения исследования, во время которого назначение базисной терапии регламентировалось более ранними версиями GOLD.

Полученные данные соотносятся с нашими генетическими исследованиями на данной популяции, в которых были показаны значимые межфенотипические различия по уровням экспрессии ряда генов хемокинов, цитокинов и молекул воспаления в зависимости от частоты обострения ХОБЛ [14,28]. Показано, что транскриптом клеток крови пациентов с ХОБЛ отражает системный характер этого заболевания [28]. Определены модификаторы прогрессирования заболевания и специфические генетические маркеры развития фенотипа с высоким риском повторных обострений [13-16]. Различные фенотипы ХОБЛ имели сходные механизмы патогенеза только на начальных этапах и значительно различаются по функциональной сети генетических маркеров и экспрессионному профилю ряда генов, вовлеченных в иммунную защиту и воспалительный ответ при развитии патологического процесса [13-16].

Переход фенотипа ХОБЛ с редкими обострениями в процессе естественного течения заболевания в фенотип с частыми обострениями не является закономерностью для всех пациентов. Устойчивость фенотипов ХОБЛ во времени, факторы, влияющие на их изменение и поиск прогностических маркеров фенотипирования являются предметом дискуссии на протяжении последних лет. Например, авторы работы [29] проанализировали данные двух крупных когорт из исследования ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) и исследования SPIROMICS (SubPopulations and InteRmediate OutcoMes In COPD Study) с использованием байесовской модели и выявили, что изменчивость фенотипа частых обострений обусловлена двумя основными факторами – вариабельностью индивидуальной исходной частоты обострений и случайным характером возникновения отдельных эпизодов обострений. Несмотря на то, что исходная частота обострений остаётся достаточно стабильной с течением времени (фактор Байеса менее 0,001), у части пациентов (30-45%) в зависимости от исходной частоты возможно изменение фенотипа ХОБЛ, в связи с этим авторами обсуждается возможность оценки анамнеза обострений за более длительный период чем за 12 предшествующих месяцев как это предлагается в действующих рекомендациях [3,4] с использованием многомерных прогностических моделей для осуществления более стабильного фенотипирования заболевания [29].

Наше лонгитюдное исследование по выявлению клинико-генетических фенотип-ассоциированных маркеров ХОБЛ имеет схожую цель. Данные, полученные в наших предыдущих исследованиях [13-16, 28] демонстрируют, что развитие фенотипа заболевания с частыми обострениями имеет не только специфическую клиническую картину, отражающую быстрое прогрессирование и системные нарушения, которые часто приводят к коморбидным заболеваниям, но и определяется особенностями генетической архитектуры индивида и особенностями профиля экспрессии широкого спектра молекул иммунного ответа. Так, в результате проведенных исследований анализа ассоциаций полиморфных локусов генов NFkB- и NRF2/KEAP-путей сигнальной трансдукции, кодирующих белки, вовлеченные в реализацию реакций иммунного ответа и воспаления с ХОБЛ, показаны специфические генетические маркеры развития фенотипа с частыми обострениями («frequent exacerbator» COPD phenotype), которые являются модификаторами прогрессирования ХОБЛ, включающие полиморфные локусы генов CXCR2, KEAP1, HSPA1A, TNFRSF1B, CCR6 [13,14]. Уровень экспрессии генов C5, CCL5, CCL18, PPBP (CXCL7), IL12A, IL17A, IL24, IL4, TGFB характеризуется значительным снижением у больных с частыми обострениями, что видимо, указывает на возможное угнетение экспрессии ключевых молекул воспалительного ответа при частых обострениях заболевания, что в результате приводит к прогрессированию ХОБЛ и неблагоприятным исходам заболевания [13, 14]. Выявление клинических и генетических маркеров фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями позволяет сосредоточить повышенное внимание на пациентах группы риска с целью предотвращения быстрого прогрессирования и развития осложнений [30,31].

Выводы.

Результаты настоящего исследования и ранее полученные данные по фенотип-ассоциированным генетическим маркерам и особенностям профиля экспрессии генов иммунного ответа демонстрируют, что при ХОБЛ формируются две разные траектории развития заболевания – фенотип ХОБЛ с частыми обострениями и быстрым прогрессированием и ХОБЛ с редкими обострениями и более стабильным течением заболевания. При этом клиническими особенностями фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями являются более выраженные симптомы и нарушения легочной функции, частое применение ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов и высокий уровень инвалидизации, что соотносится с генетическими маркерами угнетения воспалительного ответа при данном фенотипе.

Прозрачность исследования.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

***Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**.*

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи: Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов:

Ю.Г. Азнабаева, Г.Ф. Корытина, Н.Ш. Загидуллин – разработка концепции и дизайна исследования; Ю.Г. Азнабаева, Ш.Р. Зулкарнеев – сбор данных; Ю.Г. Азнабаева, Г.Ф. Корытина, Н.Ш. Загидуллин – анализ и интерпретация результатов; Ю.Г. Азнабаева, Ш.Р. Зулкарнеев – обзор литературы, проведение статистического анализа; Ю.Г. Азнабаева, Ш.Р. Зулкарнеев, Г.Ф. Корытина, Н.Ш. Загидуллин – составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Г.Ф. Корытина, Н.Ш. Загидуллин – критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. Am J Respir Crit Care Med. 2022; 206 (11): 1317-25. DOI: 10.1164/rccm.202204-0671PP
2. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2024) [Электронный ресурс] / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – 2024. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/01/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV-1.pdf
3. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2026) [Электронный ресурс] / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – 2025. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2026/01/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_WMV2.pdf
4. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия) // Респираторная медицина. – 2025. – Т. 1, вып. 2. – С. 5–16. Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh (KhOBL 2024). Klinicheskie rekomendatsii (kratkaya versiya) [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD 2024). Clinical guidelines (short version)]. Respiratornaya meditsina [Journal of Respiratory Medicine]. 2025; 1 (2): 5–16. (In Russ.) DOI: 10.17116/respmed202510215
5. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182 (5): 598–604. DOI: 10.1164/rccm.200912-1843CC
6. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11 (Spec Iss): 21–30. DOI: 10.2147/COPD.S85978
7. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the "frequent exacerbator" phenotype in COPD: a hypothesis-free approach. Chest. 2018; 153: 1106–1115. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.009
8. McGarvey L, Lee AJ, Roberts J, et al. Characterisation of the frequent exacerbator phenotype in COPD patients in a large UK primary care population. Respir Med. 2015; 109: 228–237. DOI: 10.1016/j. rmed.2014.12.00611
9. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respiratory Research. 2010; 11 (1): 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122
10. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax. 2012; 67 (11): 957-963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518
11. Couper D, LaVange LM, Han M, et al. Design of the Subpopulations and Intermediate Outcomes in COPD Study (SPIROMICS). Thorax. 2014; 69 (5): 491-494. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203897

12. Song Q, Lin L, Cheng W, et al. Clinical-functional characteristics and risk of exacerbation and mortality among more symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2023; 13 (3): e065625. DOI:10.1136/bmjopen-2022-065625
13. Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Кочетова О.В., [и др.]. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов С-реактивного белка (CRP), рецептора CD14, провоспалительных цитокинов и их рецепторов (TNFA, LTA, TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL1B, IL6) с развитием хронической обструктивной болезни легких // Генетика. – 2020. – Т. 56, вып. 8. – С. 953–963.
Korytina GF, Akhmadishina LZ, Kochetova OV, et al. Issledovanie assotsiatsii polimorfnykh variantov genov S-reaktivnogo belka (CRP), retseptora CD14, provospalitel'nykh tsitokinov i ikh retseptorov (TNFA, LTA, TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL1B, IL6) s razvitiem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Study of the association of polymorphic variants of C-reactive protein (CRP) genes, CD14 receptor, proinflammatory cytokines and their receptors (TNFA, LTA, TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL1B, IL6) with the development of chronic obstructive pulmonary disease]. Genetika [Genetics]. 2020; 56 (8): 953–963. (In Russ.)
DOI: 10.31857/S0016675820080081
14. Корытина Г.Ф., Азнабаева Ю.Г., Темнов М.Ю., [и др.]. Молекулярные механизмы фенотипической гетерогенности хронической обструктивной болезни легких: роль JAK/STAT-, NFKB1- сигнального пути и молекул иммунного ответа // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19 (217), вып. 8. – С. 100–104.
Korytina GF, Aznabaeva YuG, Temnov MYu, et al. Molekulyarnye mekhanizmy fenotipicheskoy geterogennosti khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: rol' JAK/STAT-, NFKB1- signal'nogo puti i molekul immunnogo otveta [Molecular mechanisms of phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease: the role of JAK/STAT-, NFKB1- signaling pathway and immune response molecules]. Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]. 2020; 19 (217) (8): 100–104. (In Russ.)
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.100-104
15. Корытина Г.Ф., Маркелов В.А., Ахмадишина Л.З., [и др.]. Вклад генов НАД-зависимых деацетилаз семейства сиртуинов в фенотипическую гетерогенность хронической обструктивной болезни легких // Якутский медицинский журнал. – 2023. – Т. 83, вып. 3. – С. 14–18.
Korytina GF, Markelov VA, Akhmadishina LZ, et al. Vklad genov NAD-zavisimykh deatsetilaz semeystva sirtuinov v fenotipicheskuyu geterogennost' khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Contribution of NAD-dependent deacetylase sirtuin family genes to the phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease]. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal [Yakut Medical Journal]. 2023; 83 (3): 14–18. (In Russ.)
DOI: 10.25789/YMJ.2023.83.03
16. Маркелов В.А., Ахмадишина Л.З., Насибуллин Т.Р., [и др.]. Вклад генов транскрипционных факторов семейства FOXO (FOXO1, FOXO3) в развитие хронической обструктивной болезни легких // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2025. – Т. 29, вып. 6. – С. 828–837.
Markelov VA, Akhmadishina LZ, Nasibullin TR, et al. Vklad genov transkriptcionnykh faktorov semeystva FOXO (FOXO1, FOXO3) v razvitie khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Contribution of transcription factor genes of the FOXO family (FOXO1, FOXO3) to the development of chronic obstructive pulmonary disease]. Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii [Vavilov Journal of Genetics and Breeding]. 2025; 29 (6): 828–837. (In Russ.)
DOI: 10.18699/vjgb-25-90
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40 (5): 373-383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
18. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11 (Spec Iss): 21–30.
DOI: 10.2147/COPD.S85978
19. Wu YK, Su WL, Yang MC et al. Characterization Associated with the Frequent Severe Exacerbator Phenotype in COPD Patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16: 2475-2485.
DOI: 10.2147/COPD.S317177
20. Reilev M, Pottegård A, Lykkegaard J, et al. Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD. Respirology. 2019; 24 (12): 1183-1190.
DOI: 10.1111/resp.13620
21. Wallström O, Stridsman C, Lindberg A, et al. Exacerbation History and Risk of Myocardial Infarction and Pulmonary Embolism in COPD. Chest. 2024; 166 (6): 1347-1359.
DOI: 10.1016/j.chest.2024.07.150
22. Hou D, Liu Z, Li X, et al. Impacts of COPD exacerbation history on mortality and severe cardiovascular events among patients with COPD in China: a retrospective cohort study. Respir Res. 2025; 26 (1): 252.
DOI: 10.1186/s12931-025-03316-4
23. Hong YJ, Kim Y, Moon JY, et al. Associations between depression and anxiety index and frequency of acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Respir Dis. 2023; 17: 17534666231216591.
DOI: 10.1177/17534666231216591
24. Wen-Tao D, Xue-Xiu C, Zun-Jiang C, et al. The Relationship Between Hospitalization Frequency of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Anxiety and Depression. Front Genet. 2022; 13: 817727.
DOI: 10.3389/fgene.2022.817727
25. Chen SY, Ya IL, Chen PR, et al. Impact of dynapenia, presarcopenia and sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. BMJ Open Respir Res. 2025; 12 (1): e002667.
DOI: 10.1136/bmjresp-2024-002667
26. Baldomero AK, Wendt CH, Petersen A, et al. Impact of gastroesophageal reflux on longitudinal lung function and quantitative computed tomography in the COPDGene cohort. Respir Res. 2020; 21 (1): 203.
DOI: 10.1186/s12931-020-01469-y
27. Huang C, Liu Y, Shi G. A systematic review with meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2020; 20 (1): 2.
DOI: 10.1186/s12890-019-1027-z
28. Корытина Г.Ф., Маркелов В.А., Азнабаева Ю.Г., [и др.]. Профиль экспрессии генов метаболизма свободных радикалов и антиоксидантной защиты при хронической обструктивной болезни легких // Биомика. – 2023. – Т. 15, № 1. – С. 26–32.
Korytina GF, Markelov VA, Aznabaeva YuG, et al. Profil' ekspressii genov metabolizma svobodnykh radikalov i antioksidantnoy zashchity pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Profile of gene expression of free radical metabolism and antioxidant defense in chronic obstructive pulmonary disease]. Biomica [Biomics]. 2023; 15 (1): 26–32. (In Russ.).
DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-4
29. Sadatsafavi M, McCormack J, Petkau J, Lynd LD, Lee TY, Sin DD. Should the number of acute exacerbations in the previous year be used to guide treatments in COPD? Eur Respir J. 2021 Feb;57(2):2002122.
DOI: 10.1183/13993003.02122-2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

АЗНАБАЕВА ЮЛИЯ ГЕННАДИЕВНА, *ORCID 0000-0002-1518-774X, SCOPUS Author ID 56453438700, Researcher ID P-3076-2018, канд. мед. наук, доцент, e-mail: 3251251@gmail.com ; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: +7 (987) 251-25-10.*

ABOUT THE AUTHORS:

YULIA G. AZNABAEVA, *ORCID 0000-0002-1518-774X, SCOPUS Author ID 56453438700, Researcher ID P-3076-2018, Cand. sc. med. Associate Professor, e-mail: 3251251@gmail.com ; Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7 (987) 251-25-10.*

***ЗУЛКАРНЕЕВ ШАМИЛЬ РУСТЭМОВИЧ*,**
ORCID 0000-0001-6522-8530, SCOPUS Author ID 57346609300, Researcher ID AFK-0199-2022, клинический ординатор, e-mail: zulkarneev.shamil@gmail.com ; ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: +7 (917) 354-07-60.
***КОРЫТИНА ГУЛЬНАЗ ФАРИТОВНА**, ORCID 0000-0002-1695-5173, SCOPUS Author ID 6602701462, Researcher ID A-1688-2014, докт. биол. наук, доцент, e-mail: guly_kory@mail.ru ; главный научный сотрудник, заведующий лабораторией геномики долголетия и возраст ассоциированных заболеваний Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, ул. Проспект Октября, 71; профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: +7 (917) 408-30-49.*
***ЗАГИДУЛЛИН НАУФАЛЬ ШАМИЛЕВИЧ**, ORCID 0000-0003-2386-6707, SCOPUS Author ID 6603435096, Researcher ID O-8304-2016, докт. мед. наук, профессор, e-mail: znaufal@mail.ru ; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: +7 (917) 408-30-49.*

SHAMIL R. ZULKARNEEV, *ORCID 0000-0001-6522-8530, SCOPUS Author ID 57346609300, Researcher ID AFK-0199-2022, e-mail: zulkarneev.shamil@gmail.com ; Resident at the Department Internal Medicine, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7 (917) 354-07-60.*
***GULNAZ F. KORYTINA,** ORCID 0000-0002-1695-5173, SCOPUS Author ID 6602701462, Researcher ID A-1688-2014, Dr. sc. biol., Associate Professor, e-mail: guly_kory@mail.ru ; Chief Researcher, Head of the Laboratory of Genomics of Longevity and Age-Associated Diseases, Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 71 Oktyabr Ave., 450054 Ufa, Russia; Professor at the Department of Biology, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7 (917) 408-30-49.*
***NAUFAL Sh. ZAGIDULLIN**, ORCID 0000-0003-2386-6707, SCOPUS Author ID 6603435096, Researcher ID O-8304-2016, Dr. sc. med., Professor, e-mail: znaufal@mail.ru ; Head of the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7 (962) 546-76-22.*