

ОЦЕНКА СЛИЗИСТОЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БЕССИМПТОМНОМ КОЛИТЕ В СКРИНИНГЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

MUCOSAL ASSESSMENT IN CHRONIC ASYMPTOMATIC COLITIS IN COLORECTAL CANCER SCREENING

Короткевич А.Г. Titov S.E.
Титов С.Е. Zhilina N.M.
Жилина Н.М. Demenkov P.S.
Деменков П.С. Veryaskina Yu.A.
Веряскина Ю.А. Bondarev O.I.
Бондарев О.И.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
 Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education, the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,

ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница им. А.А. Луцка»,
 Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29 n.a. A.A. Lutsik,

г. Новокузнецк, Россия,
 Novokuznetsk, Russia,

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
 Novosibirsk National Research State University,

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»,
 Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics,

ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук»,
 Institute of Molecular and Cell Biology,

г. Новосибирск, Россия
 Novosibirsk, Russia

Цель исследования — определить частоту хронического бессимптомного колита (ХБК) при колоректальном раке (КРР) и сравнить молекулярно-генетические характеристики слизистой оболочки (СО) разных отделов толстой кишки при ХБК и КРР с позиций предраковых изменений.

Материалы и методы. Проведено сплошное поперечное ретроспективное исследование результатов 7185 колоноскопий и 63 медицинских карт при опухолевой кишечной непроходимости, проспективное исследование СО толстой кишки у 152 пациентов с КРР. Учитывали эндоскопические характеристики СО, биоптаты из каждого отдела толстой кишки подвергали микроскопии, морфометрии и молекулярно-генетическому анализу. Изучены 314 клеточных образцов: нормальная СО диагностирована в 145 случаях, ХБК — в 87, КРР — в 82.

Результаты. Общая частота выявленного ХБК составила 40 %, чаще ХБК выявлялся у женщин. Эндоскопические критерии ХБК включали неравномерное усиление плотности сосудистого рисунка при сохранении структуры и нормального цвета слизистой оболочки (98 %), слизь в дистальных отделах кишки (20 %), нарушения тонуса кишки (12 %), дивертикулы без признаков воспаления СО (52%) — признаки, характерные для атрофических изменений. КРР существенно чаще сопровождался хроническими бессимптомными воспалительными изменениями СО. По результатам морфометрии выявлены значимые различия в толщине СО и значимые различия в толщине покровного

Objective — to determine the frequency of chronic asymptomatic colitis (CAC) in colorectal cancer (CRC) and to compare the molecular genetic characteristics of the mucous membrane (MM) of different parts of the colon in CAC and CRC from the standpoint of precancerous changes.

Materials and methods. A comprehensive, cross-sectional, retrospective study of 7,185 colonoscopies and 63 medical records of tumor-associated intestinal obstruction and a prospective study of MM in 152 patients with CRC were conducted. Endoscopic characteristics of MM were recorded. Biopsy samples from each colonic segment were subjected to microscopy, morphometry, and molecular genetic analysis. A total of 314 cell samples were analyzed. Normal MM was diagnosed in 145 samples, CAC — in 87, CRC — in 82.

Results. The overall incidence of CAC was 40 %, with women reporting the disease more frequently. Endoscopic criteria for CAC included uneven increase in vascular density while maintaining the structure and normal color of the mucosa (98 %), mucus in the distal intestine (20 %), impaired intestinal tone (12 %), and diverticula without signs of mucosal inflammation (52 %), which are signs of atrophic changes. CRC was significantly more often accompanied by chronic asymptomatic inflammatory changes in the mucosa. According to the results of morphometry, significant differences in the thickness of MM and significant differences in the thickness of the covering epithelium were revealed between



Для цитирования: Короткевич А.Г., Титов С.Е., Жилина Н.М., Деменков П.С., Веряскина Ю.А., Бондарев О.И. ОЦЕНКА СЛИЗИСТОЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БЕССИМПТОМНОМ КОЛИТЕ В СКРИНИНГЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2026. № 1. С. 81-91.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/664>

DOI: 10.24412/1819-1495-2026-1-81-91

эпителия между неизменной СО и при эндоскопических признаках ХБК. Толщина покровного эпителия СО индексного сегмента при КРР имела существенные отличия как от ХБК, так и от нормальной СО. Различия между ХБК и нормой в разных отделах толстой кишки были получены для некоторых мРНК. Сравнение показателей нормы с объединенными значениями сегментов правой и левой половины толстой кишки также подтвердило значимые различия по некоторым исследуемым маркерам.

Заключение. Очевидна необходимость в обсуждении и консенсусе определения состояния ХБК. Существуют морфологические и молекулярно-генетические маркеры, уровень экспрессии которых позволяет отличить нормальную СО, ХБК и слизистую оболочку при КРР.

Ключевые слова: хронический бессимптомный колит; колоректальный рак; скрининг; мРНК; морфометрия слизистой оболочки толстой кишки

the unchanged MM and with endoscopic signs of CAC. The thickness of the surface epithelium of the index colon segment in colorectal cancer significantly differed from both CAC and normal colon. Differences between CAC and normal colon in different colon segments were observed for some miRNAs. Comparison of normal colonic values with combined values for the right and left colon segments also confirmed significant differences for some of the studied markers.

Conclusion. There is an obvious need for discussion and consensus on the definition of the condition "chronic asymptomatic colitis". There are morphological and molecular genetic markers, the level of expression of which allows us to distinguish between normal mucosa, chronic asymptomatic colitis and mucosa in CRC.

Keywords: chronic asymptomatic colitis; colorectal cancer; screening; miRNA; colon mucosal morphometry

Колоректальный рак (КРР) остается проблемой современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2040 г. ожидается увеличение числа новых случаев КРР до 3,2 млн в год, что на 63 % больше по сравнению с текущими показателями, а количество летальных исходов может достигнуть 1,6 млн ежегодно, что представляет собой рост на 73 % [1–3]. Основные усилия по предупреждению КРР сосредоточены на совершенствовании скрининга и поиске факторов, влияющих на его возникновение [4–7].

Традиционные меры профилактики, такие как регулярный инвазивный и неинвазивный скрининг, соблюдение средиземноморской диеты, физическая активность и удаление эпителиальных новообразований, играют важную роль в снижении риска развития КРР. Однако ни одна из этих мер не обеспечивает полной гарантии предотвращения заболевания [8].

В последние годы пристальное внимание уделяется молекулярно-генетическим оценкам опухолей толстой кишки (ТК) и ее слизистой оболочки (СО) вблизи опухолей [9]. Установлена прямая связь между хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ХВЗК) и повышенным риском развития КРР [7, 10, 11]. Интересно, что при микроскопическом колите, характеризующемся хронической водянистой диареей без макроскопических изменений слизистой оболочки, риск развития КРР значительно ниже по сравнению с другими ХВЗК [12–14]. Однако явные изменения слизистой оболочки толстой кишки, не проявляющиеся клинически как колит (острый или ХВЗК) или

синдром раздраженной кишки (СРК), не адаптированы к формированию эндоскопических заключений и нозологическим формам, никак не обозначаются и недостаточно изучены в контексте оценки риска возникновения КРР. Очевидны противоречия между сведениями о роли клинически значимых форм ХВЗК в генезе КРР против низкой связи КРР с микроскопическими колитами и необъяснимым появлением интервальных КРР. Вероятно, классическая эндоскопическая оценка СО ТК в отсутствие кишечных жалоб не выделяет состояния явных морфологических изменений, влияющих на возникновение КРР.

Таким образом, вопросы оценки рисков появления КРР остаются актуальными и требуют дальнейших исследований. В своих предыдущих работах мы исследовали молекулярно-генетические характеристики нормальной СО ТК, а также при КРР, аденомах и ворсинках, однако вопрос о том, приводит ли хроническое воспаление к развитию КРР, нами не изучался [15–17]. Поэтому целью работы было определить частоту ХБК (не-ХВЗК) при КРР и сравнить молекулярно-генетические характеристики СО разных отделов толстой кишки при ХБК и КРР с позиций предраковых изменений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективно-проспективное исследование. Сплошное поперечное ретроспективное исследование результатов 7185 колоноскопий в отделении эндоскопии и 63 медицинских карт пациентов с опухолевой кишечной непроходимостью отделения общей хирургии НГКБ № 29 им. А.А. Луцкого в 2019–2020 и

2022–2024 гг. Проспективное исследование (2022–2023 гг.) СО ТК выполнено у 152 пациентов с раком ТК.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НГКБ (протокол № 29 от 19.04.2022 г.) и НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 2 от 24.02.2024 г.). Материал был получен в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принятой на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.), от каждого пациента было получено информированное добровольное согласие, все данные были депersonализованы.

Использовали эндоскопы высокого разрешения с функцией виртуальной хромоскопии. Визуальная оценка ХБК включала усиление или неравномерность плотности сосудистого рисунка, остатки слизи на стенках кишки, изменение тонуса и перистальтической активности толстой кишки. Для гистологического исследования биоптат помещали в 10% раствор нейтрального формалина. Микроскопическая оценка ХБК включала изучение количества воспалительных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, преимущественно лимфоцитов и плазматических клеток, глубины и количества крипт, нарушения их нормальной архитектуры, количества бокаловидных клеток, площади подслизистого фиброза, расширения и полнокровия капилляров. Морфометрию СО проводили с помощью программы BioVision, версия 4-й серии (Австрия).

Для молекулярно-генетического анализа биоптаты из каждого отдела ТК помещали на предметное стекло, делали мазок, высушивали. В мазках

определяли относительные уровни экспрессии миРНК и белок-кодирующих генов, всего в рамках данной работы были исследованы 314 клеточных образцов: нормальная СО – 145, ХБК – 87, КРР – 82. Выделение РНК, детекцию РНК и мРНК, детекцию соматических мутаций проводили идентично использованным ранее методикам [15–17]. Уровень относительной экспрессии рассчитывали с помощью метода 2-ΔCq.

Статистический анализ проведен с использованием пакета IBM SPSS Statistics-22 и STATISTICA 10 (TIBCO Software, США). По результатам исследования создана база данных, выполнен ее первичный анализ. Сравнение двух независимых выборок по количественному признаку проводили при помощи критерия Манна – Уитни, качественных признаков – при помощи критерия χ^2 . Коррекция уровня значимости для устранения эффекта множественных сравнений производилась с помощью поправки Бонферрони. Графический анализ выполнен в программах MS Excel-2021, STATISTICA 10.1. Принятый уровень статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эндоскопические критерии хронического бессимптомного колита включали (при отсутствии кишечных жалоб) неравномерное усиление плотности сосудистого рисунка при сохранении структуры и нормального цвета слизистой оболочки (98 %), слизь в дистальных отделах кишки (20 %), нарушения тонуса кишки (12 %), дивертикулы без признаков воспаления СО (52 %) – признаки, характерные для атрофических изменений. Общая частота выявленного ХБК составила 40 %, чаще ХБК выявлялся у женщин ($\chi^2 = 4110,316$, $p < 0,001$) (рис. 1).

КРР существенно чаще сопровождался хроническими бессимптомными воспалительными изменениями СО ($\chi^2 = 479,85$, $p < 0,001$) (рис. 2).

Макроскопические и микроскопические изменения СО при ХБК были связаны между собой ($r = 0,435$, $p < 0,001$) (рис. 3).

По результатам морфометрии СО ТК выявлены значимые различия в толщине СО ($\chi^2 = 10,87$, $p = 0,004$) и значимые различия в толщине покровного эпителия между неизменной СО и при эндоскопических признаках

Рисунок 1

Общая частота хронического бессимптомного колита в зависимости от пола: а) общая частота выявленного хронического бессимптомного колита; б) частота хронического бессимптомного колита в зависимости от пола

Figure 1

Overall incidence of chronic asymptomatic colitis by gender: а) overall incidence of identified chronic asymptomatic colitis; б) frequency of chronic asymptomatic colitis by gender

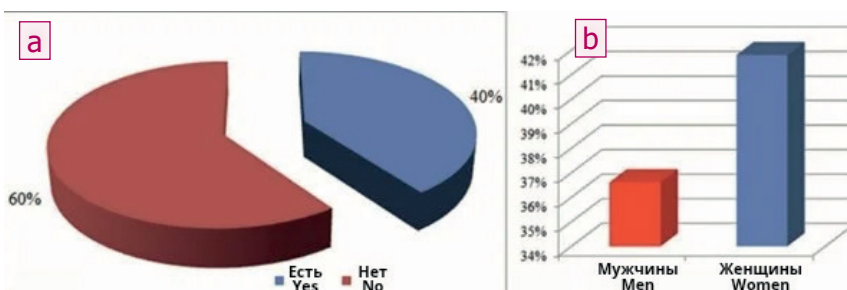
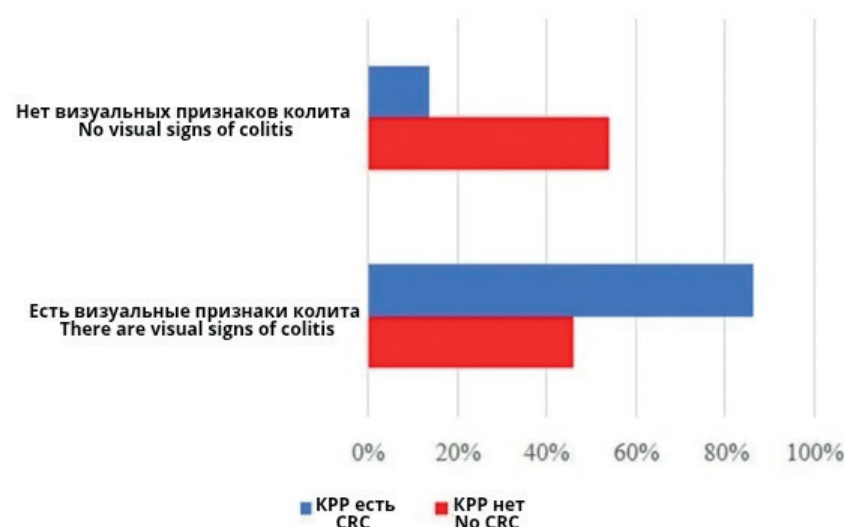


Рисунок 2

Частота хронического бессимптомного колита при колоректальном раке (КРР)

Figure 2

Frequency of chronic asymptomatic colitis in colorectal cancer (CRC)



ХБК (не-ХВЗК) ($\chi^2 = 13,17$, $p = 0,001$) (рис. 4).

Однако толщина СО индексного сегмента при КРР имела существенные отличия от ХБК ($\chi^2 = 30,00$, $p < 0,001$), но не имела отличий от нормальной СО ТК ($\chi^2 = 3,33$, $p = 0,068$). Толщина покровного эпителия СО индексного сегмента при КРР имела существенные отличия как от ХБК ($\chi^2 = 29,95$, $p < 0,001$), так и от нормальной СО ($\chi^2 = 4,92$, $p = 0,027$).

Сравнение молекулярно-генетического профиля СО разных отделов при ХБК и нормальной СО проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени, определялась

относительная экспрессия 9 миРНК и 9 белок-кодирующих генов, связанных с развитием КРР. В таблице приведены данные по статистической значимости различий между экспрессией миРНК/генов в образцах ХК и нормальной СО, относящихся к разным отделам ТК.

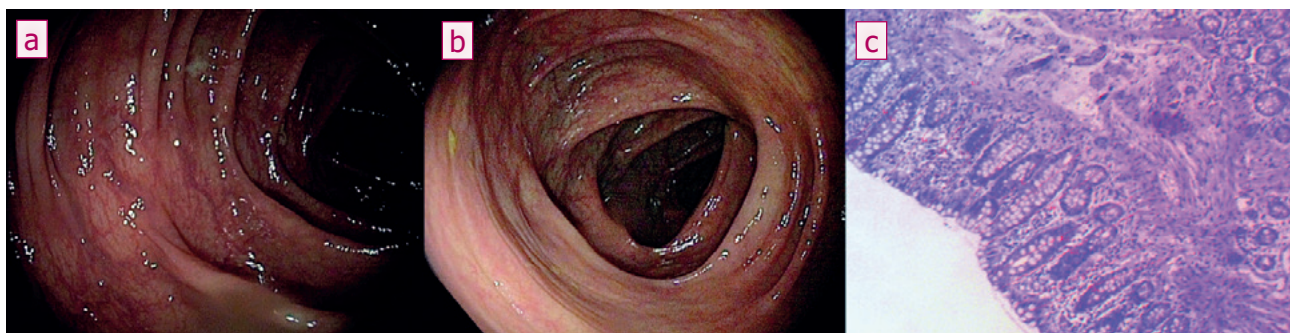
С учетом поправки на множественные сравнения различия, для которых р-значения оказались меньше $3,09E-04$, считались статистически значимыми. Различия между колитом и нормой в разных отделах ТК были получены для миРНК-135b, -141, -200a, -20a, -92a, LGR5, SMAD, MS4, Ki-67 и TERT, между колитом и раком – для миРНК-135b, -143, -20a, -21, -31, -34a, -92a, MUC2,

Рисунок 3

Макро- и микроскопическая картина хронического бессимптомного колита: а, б) эндифото-, с) микрофото с разметкой для морфометрии (окраска гематоксилин-эозин, $\times 10$)

Figure 3

Macroscopic and microscopic images of chronic asymptomatic colitis: a, b) endophoto, c) microphoto with markings for morphometry (hematoxylin and eosin staining, $\times 10$)



CDX2, NOX1, SMAD, MS4, TIMP1, Ki-67 и TERT.

Сравнение показателей нормы с объединенными значениями сегментов правой и левой половины ТК при ХБК также подтвердило значимые различия по некоторым исследуемым маркерам (рис. 5).

Медианные значения и разброс экспрессии этих мРНК и генов при КРР, ХБК и норме приведены на рисунках 6–8.

ОБСУЖДЕНИЕ

КРР, несмотря на системные приемы профилактики и выявления, остается малопредсказуемой патологией для конкретного пациента. Отмечается смещение возрастания частоты КРР к более молодому возрасту, что делает необходимыми ранние скрининговые мероприятия [18, 19]. Попытки найти значимые факторы риска КРР открывают новые горизонты для углубленного поиска, но пока не привели к существенному про-

Рисунок 4

Результаты сравнительной морфометрии неизменной слизистой оболочки толстой кишки и слизистой оболочки при хроническом бессимптомном колите (ХБК, нехроническими воспалительными заболеваниями кишечника) и колоректальном раке (КРР, микрон, увеличение $\times 40$): а) толщина слизистой оболочки, б) толщина покровного эпителия

Figure 4

Results of comparative morphometry of unchanged colon mucosa and mucosa in chronic asymptomatic colitis (CAC, non-chronic inflammatory bowel diseases) and colorectal cancer (CRC, microns, magnification $\times 40$): a) mucosal thickness, b) thickness of the covering epithelium

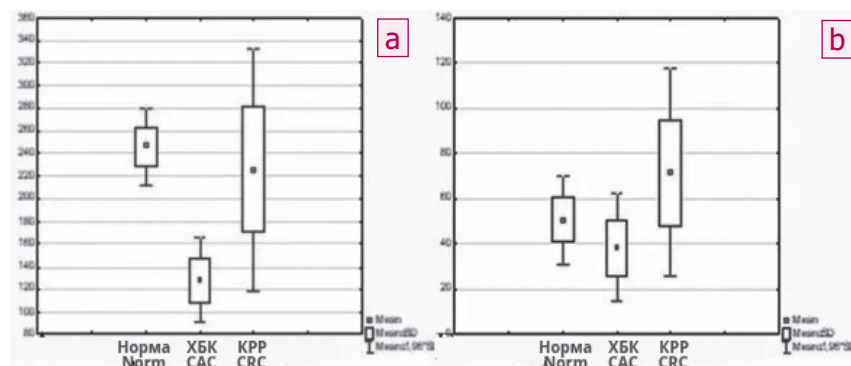


Рисунок 5

Уровень значимости статистических различий (p-value) при попарном сравнении экспрессии маркеров в правой и левой половине толстой кишки, а также без привязки к положению

Figure 5

The significance level of statistical differences (p-value) in pairwise comparison of marker expression in the right and left halves of the colon, as well as without reference to position

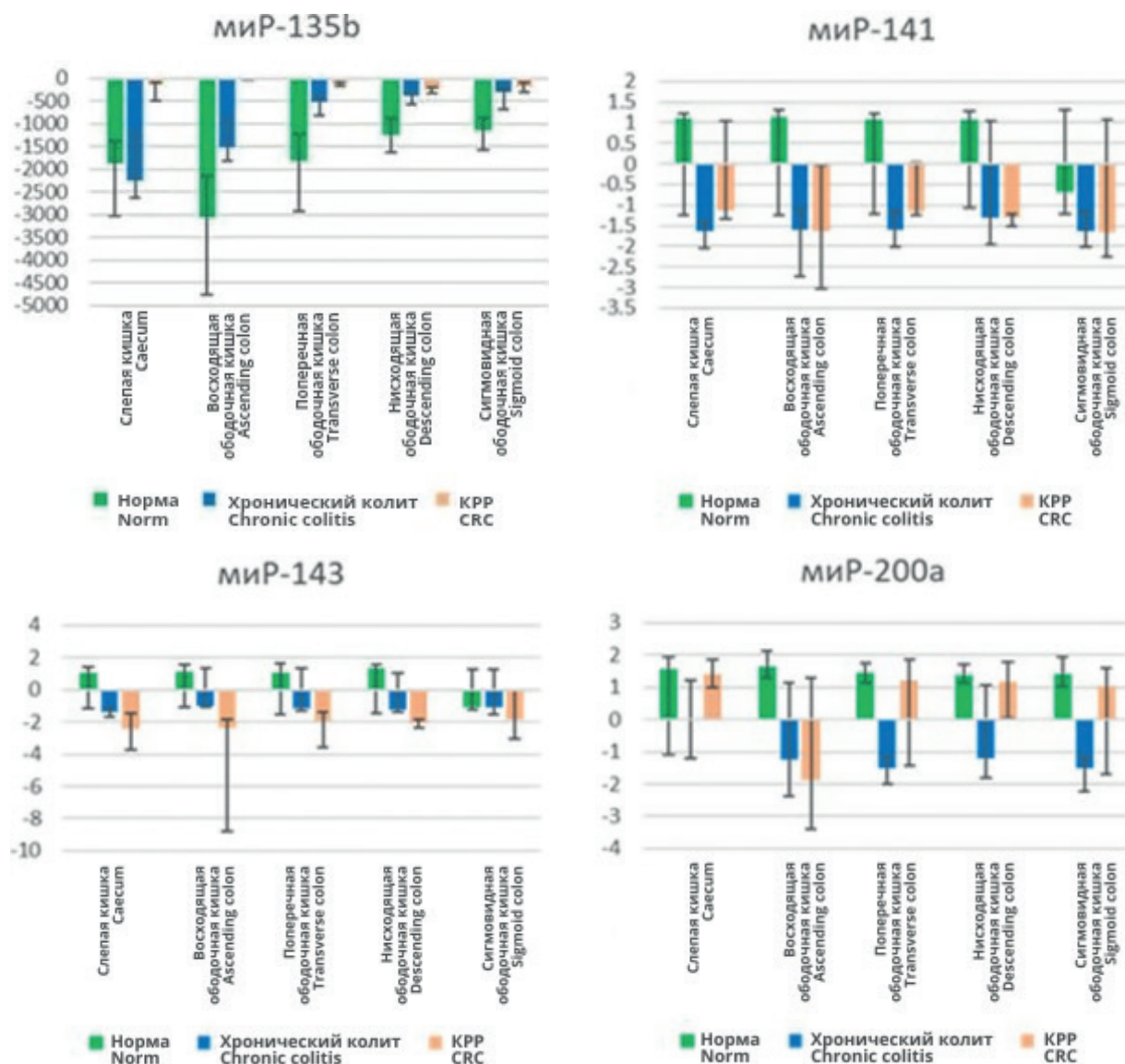


Рисунок 6

Относительная экспрессия миРНК в образцах слизистой оболочки при хроническом бессимптомном колите, колоректальном раке и нормальной слизистой оболочки в разных сегментах толстой кишки. Столбчатые диаграммы — медиана, разброс — верхний и нижний квартили

Figure 6

Relative miRNA expression in colonic mucosal samples from patients with chronic asymptomatic colitis, colorectal cancer, and normal colonic mucosa in different colon segments. Bar graphs represent median, range represents upper and lower quartiles



риву. Изучение молекулярно-генетических особенностей как опухолей, так и неизменной СО ТК, являются привлекательным и перспективным направлением поиска [20–22]. Однако многообразие возможных маркеров создает проблемы практического внедрения, в том числе экономические [5].

Несомненно, ХБК в разных вариантах сопровождает жизнь большинства людей. Понятно, что отсутствие клинических и эндоскопических критериев объективной диагностики ХБК делает восприятие и обсуждение проблемы сложным. Известно, что такие изме-

нения СО ТК могут быть следствием перенесенных инфекций, приема медикаментов и т. д. [23–25]. После перенесенных паразитарных заболеваний в СО ТК сохраняются гистологические изменения, соответствующие хроническому неязвенному колиту [26]. С другой стороны, нормальная/неизменная СО ТК всегда имеет микроскопические признаки хронического воспаления в виде клеточной лимфоплазматической инфильтрации без присутствия нейтрофилов [23, 27–29]. Это объясняется особенностями функции ТК и барьерных реакций СО из-за особенностей микробиома ТК

для поддержания иммунного ответа [30, 31]. Однако сама инфильтрация плазматическими клетками способствует локальной ишемии СО и снижению локального иммунитета — формированию некоего порочного круга, создающего условия для развития тяжелой дисплазии и KPP [32].

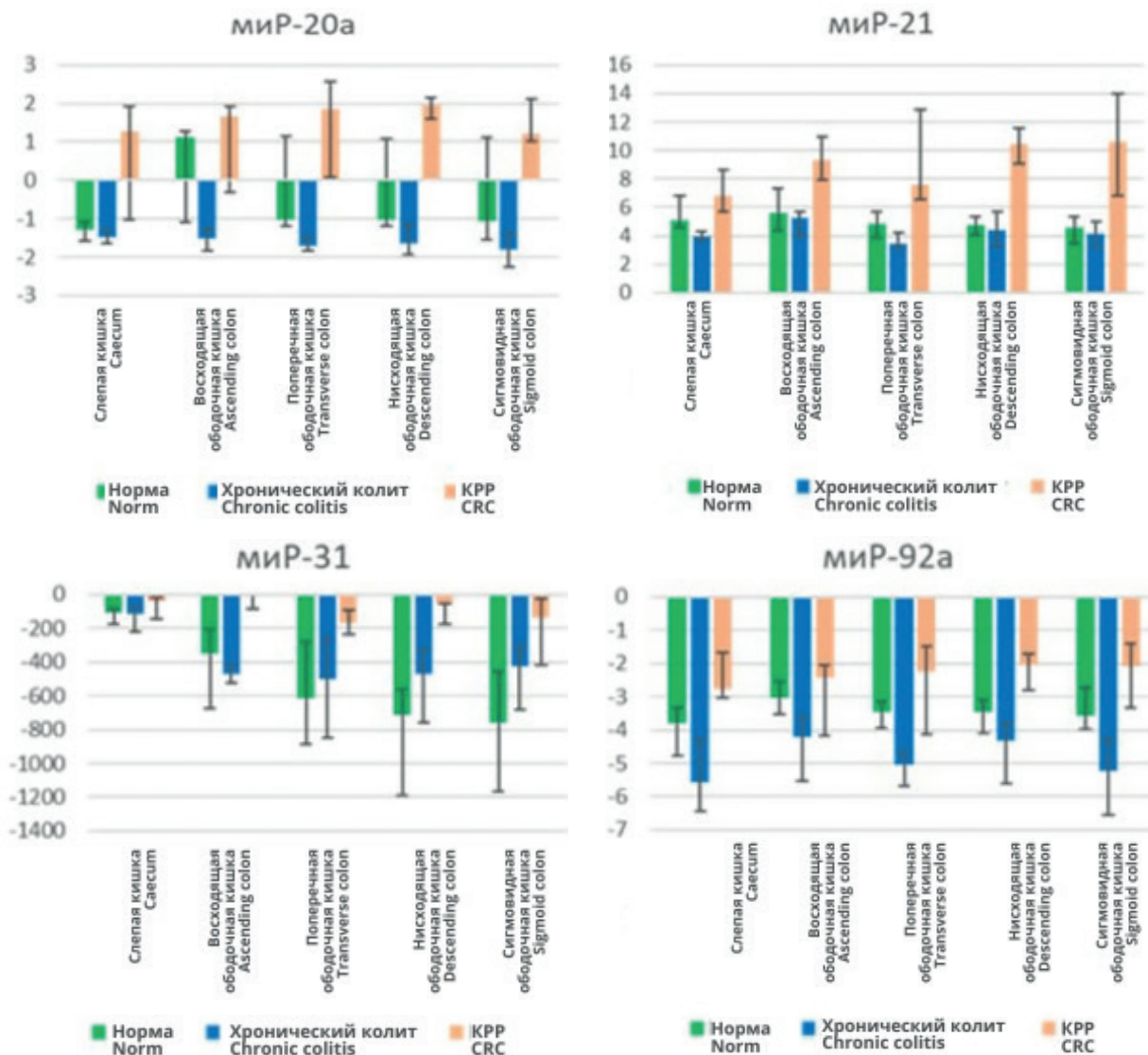
Вместе с тем оценка связи ХБК с KPP выявила высокую частоту сопутствующих изменений СО при KPP (рис. 2). Возможно, широкая распространенность ХБК (по нашим данным — 40 % обследованных) формирует у врачей восприятие его как некоторого варианта

Рисунок 7

Относительная экспрессия миРНК в образцах слизистой оболочки при хроническом бессимптомном колите, колоректальном раке и нормальной слизистой оболочке в разных сегментах толстой кишки. Столбчатые диаграммы — медиана, разброс — верхний и нижний квартили.

Figure 7

Relative miRNA expression in colonic mucosal samples from patients with chronic asymptomatic colitis, colorectal cancer, and normal colonic mucosa in different colon segments. Bar graphs represent median, range represents upper and lower quartiles



нормы. Однако существование переходной к KPP формы изменений СО – ХБК – подтверждается не только выявленными морфометрическими различиями, но и существенно разным уровнем экспрессии мРНК не только между нормальной СО, ХБК и в СО при KPP, но и между сегментами СО ТК. Важно, что визуальная оценка изменений СО при ХБК нередко не совпадает с микроскопической оценкой, то есть визуально привычная для врача нормальная СО имеет микроскопические признаки хронического колита. Более того, гистологическая оценка вполне уверенно выявляет формы бессимптомного воспаления в СО ТК, отличные от ХВЗК и микроскопическо-

го колита [23, 33]. Это позволяет некоторым авторам говорить о спорадическом возникновении KPP на нормальной СО [11, 20]. Вместе с тем СО индексного сегмента ТК при KPP за счет увеличения толщины покровного эпителия близка по общей толщине СО к норме. Такое сочетание визуальных признаков ХБК (атрофии) с изменением соотношения структурных единиц СО при KPP могло бы быть дополнительным критерием риска возникновения KPP. Однако визуальная и морфологическая оценки СО не полностью сопоставимы.

Очевидно, что во многом визуальная диагностика ХБК субъективна – врачи по-разному оценивают цвет СО, плот-

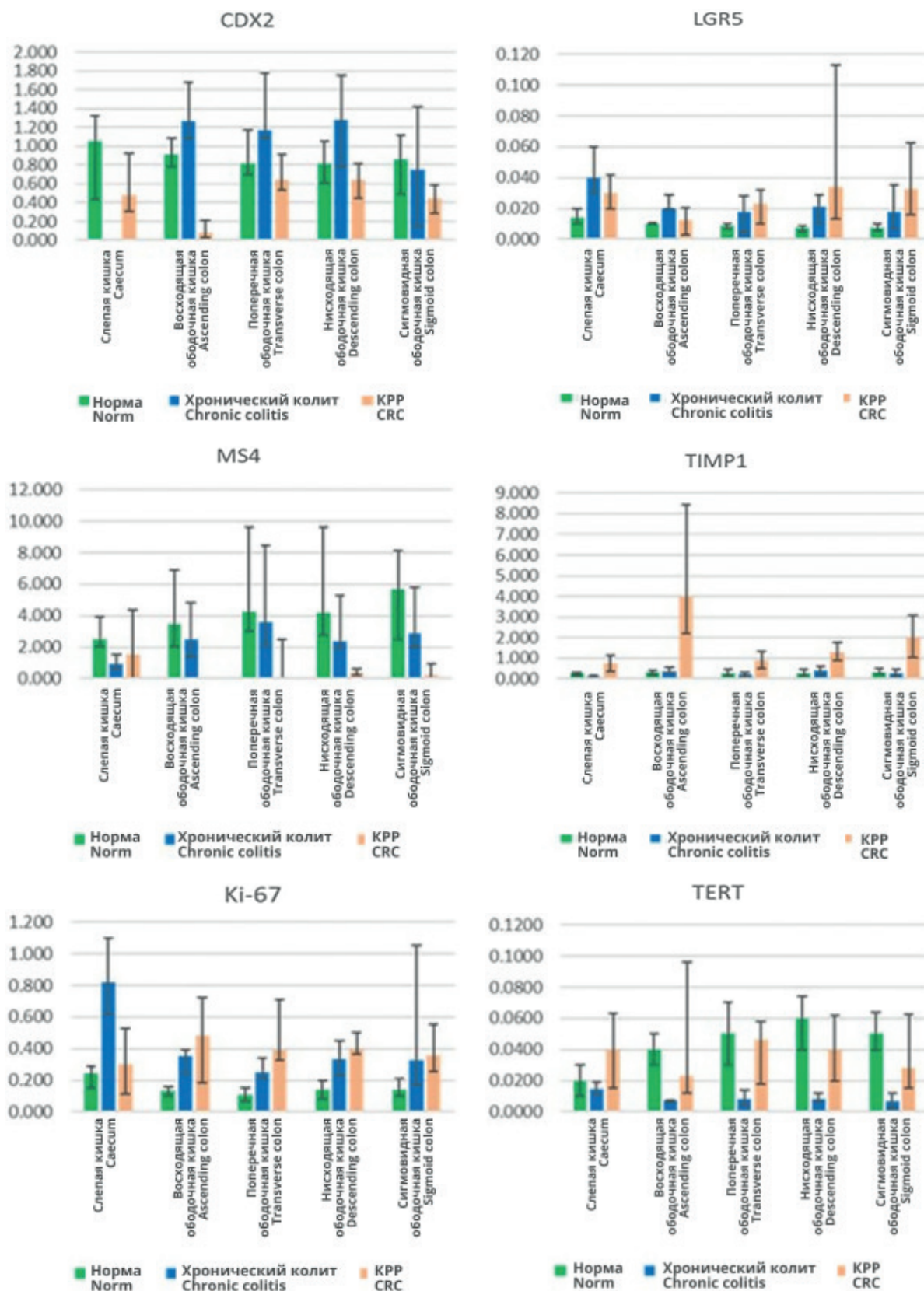
ность сосудистого рисунка и т. п. Описательные критерии нормальной СО также во многом субъективны. Это может вызвать сомнения в правомерности эндоскопического выявления ХБК. Однако при ХБК отсутствовали не только любые признаки острого воспаления или воспаления и ранимости СО, характерных для микроскопических и ишемических форм колита, но и клинические проявления, характерные для любой узаконенной формы колита. Более того, морфологическая диагностика разных форм хронического колита также трудна и требует сопоставления с клинической картиной [23]. Однако полученные нами морфометрические по-

Рисунок 8

Относительная экспрессия белок-кодирующих генов в образцах хроническом бессимптомном колите, колоректальном раке и нормальной слизистой оболочке в разных сегментах толстой кишки. Столбчатые диаграммы — медиана, разброс — верхний и нижний квартили

Figure 8

Relative expression of protein-coding genes in samples of chronic asymptomatic colitis, colorectal cancer, and normal colon in different colon segments. Bar graphs represent median, range represents upper and lower quartiles



Таблица

Уровень значимости статистических различий при попарном сравнении экспрессии миРНК/генов в образцах хронического бессимптомного колита (ХБК) и нормальной слизистой оболочки, относящихся к разным отделам толстой кишки

Table

The significance level of statistical differences in pairwise comparison of miRNA/gene expression in samples of chronic asymptomatic colitis (CAC) and normal mucosa from different parts of the colon

Показатель Value	Слепая кишка Caecum			Восходящая ободочная кишка Ascending colon			Поперечная/нисходящая/ сигмовидная ободочная кишка Transverse/descending/sigmoid colon		
	ХБК CAC	ХБК CAC	норма norm	ХБК CAC	ХБК CAC	норма norm	ХБК CAC	ХБК CAC	норма norm
	норма norm	Колоректальный рак (KPP) Colorectal cancer (CRC)	KPP CRC	норма norm	KPP CRC	KPP CRC	норма norm	KPP CRC	KPP CRC
миР-135b miR-135b	7.28E-01	4.42E-05	2.06E-05	4.81E-05	6.80E-06	9.48E-11	4.66E-18	1.69E-08	1.11E-28
миР-141 miR-141	4.21E-05	1.66E-03	2.69E-01	1.04E-02	7.54E-01	1.07E-03	1.70E-08	7.82E-01	9.35E-06
миР-143 miR-143	7.14E-04	1.03E-02	5.27E-05	7.69E-01	1.36E-05	9.20E-09	1.27E-01	1.92E-05	2.95E-09
миР-200a miR-200a	1.84E-02	3.55E-02	9.89E-01	1.55E-02	5.54E-01	2.01E-04	6.14E-15	4.60E-04	7.15E-03
миР-20a miR-20a	1.15E-01	2.50E-06	2.85E-05	1.45E-03	3.39E-02	6.26E-02	2.05E-13	3.86E-20	9.73E-09
миР-21 miR-21	6.40E-04	3.03E-08	6.13E-03	2.30E-01	2.72E-05	8.47E-06	5.17E-03	2.26E-19	1.21E-18
миР-31 miR-31	8.47E-01	1.73E-02	2.58E-02	3.93E-01	1.29E-04	1.23E-06	1.18E-02	1.05E-10	1.36E-16
миР-34a miR-34a	2.64E-02	8.54E-03	5.49E-01	3.59E-01	3.82E-01	1.38E-01	7.04E-01	2.60E-12	4.02E-13
миР-92a miR-92a	6.01E-03	9.51E-08	5.26E-04	7.65E-03	4.09E-02	3.97E-01	1.77E-13	1.64E-16	7.62E-08
MUC2	5.13E-04	4.78E-01	9.89E-01	4.85E-01	3.39E-02	1.23E-02	5.44E-02	7.64E-06	7.79E-09
CDX2	8.92E-11	2.38E-10	3.74E-02	2.67E-02	9.39E-04	1.47E-07	6.42E-04	6.14E-08	3.60E-10
NOX1	6.01E-03	1.16E-08	5.26E-04	2.83E-01	1.29E-01	1.77E-01	9.90E-02	2.97E-01	9.72E-01
LGR5	2.09E-07	1.26E-01	1.49E-03	1.76E-04	1.11E-01	6.87E-01	8.55E-07	1.22E-02	1.51E-11
SMAD	3.18E-05	1.05E-01	4.65E-04	3.76E-01	4.30E-03	1.69E-02	6.70E-01	8.37E-05	3.05E-05
MS4	7.05E-07	5.73E-01	1.56E-01	3.59E-01	6.80E-06	9.48E-11	3.82E-03	6.52E-15	1.28E-22
TIMP1	8.85E-04	7.22E-08	4.53E-05	2.55E-01	6.80E-06	9.48E-11	4.96E-01	6.91E-18	5.49E-22
Ki-67	7.43E-12	7.98E-06	1.48E-01	6.27E-04	4.64E-01	1.03E-04	2.00E-14	7.38E-02	1.50E-18
TERT	5.46E-02	5.29E-03	6.05E-02	5.71E-09	5.62E-03	3.97E-01	5.03E-23	1.99E-09	4.01E-04

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые ($p < 3,09E-04$) различия.

Note. Significant differences ($p < 3.09E-04$) are shown in bold.

казатели имеют тесную связь с эндоскопическими признаками. Следует отметить, что для микроскопических колитов, проявляющихся клиникой, сходной с СРК, характерны некоторые эндоскопические изменения в виде обеднения сосудистого рисунка, но чаще СО выглядит «нормальной или имеет легкие неспецифические признаки, как эритема или отек» [34, 35].

При этом оценка роли микроскопических колитов не выявила их влияния на возникновение КРР [14]. Возможно,

молекулярно-генетическая оценка поможет установить более четкие связи изменений СО с КРР. Молекулярно-генетический анализ СО в норме, при ХБК и КРР (рис. 6–8) определил очевидные различия некоторых маркеров как между самими состояниями СО, так и между сегментами ТК. С другой стороны, наиболее часто КРР поражает дистальные отделы ТК, в том числе и по нашим данным [19, 36].

Результаты наших исследований показали, что ХБК создает основу для изме-

нений СО на молекулярно-генетическом уровне. Эти изменения приближают состояние СО ТК к аналогичным при КРР. Более того, полученные нами данные указывают на изменения генетического профиля СО всего сегмента ТК, а не только вблизи опухоли. По-видимому, выявление эндоскопических признаков ХБК вкупе с характерными для новообразований ТК молекулярно-генетическими изменениями способны сформировать группы пациентов для более интенсивного скрининга КРР.

Очевидно, что не только половины ТК, но и сегменты ТК различаются по молекулярно-генетическим свойствам СО, хотя визуальные и гистологические характеристики разных сегментов ТК не различаются. Тем не менее в литературе указано на микроскопические различия правых и левых отделов ТК, как и необходимость улучшения поиска КРР в сегментах ТК [23, 33, 36].

При ХВЗК как в недиспластической СО ТК были выявлены драйверные мутации, формирующие предраковое мутационное поле в сегменте ТК [20]. Интересно, что в неизменной СО ТК выявлены драйверные мутации, соответствующие аналогичным при КРР [7]. Однако в наших исследованиях мы не нашли различий в уровне мутаций между нормальной СО и СО индексного сегмента при КРР. Возможно, для генеза КРР важны не столько уровень и тип мутаций, сколько комбинации изменений в уровнях экспрессии мРНК.

В литературе внимание исследователей привлечено к оценке ВЗК как хронического колита. Мы не изучали СО при ВЗК, вектор наших исследований был направлен именно на ХБК, в том числе при дивертикулезе ТК (дивертикулярной болезни вне обострения, стадии 0)

[11, 37]. Тем не менее хронический колит остается основным фактором риска КРР [38].

И все-таки основные усилия исследователей в скрининге КРР сосредоточены на выявлении уже возникших новообразований как аденом (предраковых изменений), так и собственно КРР [5, 36]. Стратегия поиска любых новообразований ТК удобна, очевидна, понятна и оправдана [36]. Однако она исключает персонализированную оценку риска КРР. С другой стороны, далеко не у всех пациентов после удаления выявленных новообразований ТК возникают другие новообразования и/или КРР. Как соотносить это с имеющимися изменениями в СО индексного сегмента? Особенно важно, что найти и локализовать точное расположение КРР на СО ТК очень сложно [39].

На наш взгляд, именно молекулярно-генетическая оценка СО ТК способна изменить стратегию канцеропревенции в ТК. ХБК по некоторым маркерам (миР-141, -143, LGR5, Ki-67) больше похож на рак, чем на норму. Однако, являясь очевидной ступенькой к КРР, ХБК по некоторым маркерам (миР-200а, TERT) не похож ни на рак, ни на норму. Кроме того, по ряду показателей (миР-135а,

-20а, -21, -31, 92а, CDX, MS4, TIMP1) ХБК близок к норме. По-видимому, вектор исследований должен быть смещен на комплексную оценку предракового потенциала СО ТК без возникших новообразований.

ВЫВОДЫ

Очевидна необходимость в обсуждении и консенсусе определения состояния «хронический бессимптомный колит».

ХБК является переходным состоянием между нормой и КРР, не имеет клинических проявлений, встречается у 40 % пациентов и имеет морфометрические отличия от неизменной СО ТК.

Существуют молекулярно-генетические маркеры, уровень экспрессии которых в СО ТК позволяет отличить нормальную СО, СО при ХБК и СО при КРР.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Starostin RA, Gataullin BI, Valitov BR, Gataullin IG. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2021; 4(48):52-59. Russian (Старостин Р. А., Гатауллин Б. И., Валитов Б. Р., Гатауллин И. Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска // Поволжский онкологический вестник. 2021; № 4 (48). С. 52-59.)
- Osombaev MSh, Dzhekshenov MD, Satybaldiev OA, Abdrasulov KD, Makimbetov EK, Kuzikeev MA. Epidemiology of colorectal cancer. *Scientific review. Medical sciences*. 2021; 1:37-42. Russian (Осомбаев М. Ш., Джекшенов М. Д., Сатыбалдиев О. А., Абдрасулов К. Д., Макимбетов Э. К., Кузиков М. А. Эпидемиология колоректального рака // Научное обозрение. Медицинские науки. 2021; № 1. С. 37-42.)
- Maksimova PE, Golubinskaya EP, Seferov BD, Zybaltitskaya EYu. Colorectal cancer: epidemiology, carcinogenesis, molecular genetic and cellular mechanisms of resistance to therapy (analytical review). *Coloproctology*. 2023; 22(2):160-171. Russian (Максимова П. Е., Голубинская Е. П., Сеферов Б. Д., Зяблицкая Е. Ю. Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор) // Колопроктология. 2023. Т. 22, № 2. С. 160-171.)
- Kanth P, Inadomi JM. Screening and prevention of colorectal cancer. *BMJ*. 2021;374:n1855. DOI: 10.1136/bmj.n1855.
- SeumT, NiedermaierT, HeisserT, Hoffmeister M, Brenner H. Next-generation multitarget stool DNA vs fecal immunochemical test in colorectal cancer screening. *JAMA Intern Med*. 2025;185:110-112. DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.6149.
- Mohamed AAA, Hançerlioğullari A, Rahebi J, Rezaeizadeh R, Lopez-Guede JM. Colon cancer disease diagnosis based on convolutional neural network and fishier mantis optimizer. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(13):1417. DOI: 10.3390/diagnostics14131417.
- Kakiuchi N, Ogawa S. Clonal expansion in non-cancer tissues. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21: 239-256. DOI:10.1038/s41568-021-00335-3.
- Pilonis ND, Spychalski P, Kalager M, Løberg M, Wieszczy P, Didkowska J, et al. Adenoma detection rates by physicians and subsequent colorectal cancer risk. *JAMA* 2025;222:400-407. DOI: 10.1001/jama.2024.22975.
- Saribekyan EK, Zubovskaya AG, Shkurnikov MYu. Chronic inflammation of the gastrointestinal tract and carcinogenesis. *Biological aspects of the relationship. Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 4(152):76-82. Russian (Сарибекян Э. К., Zubovskaya А. Г., Шкурников М. Ю. Хроническое воспаление органов желудочно-кишечного тракта и канцерогенез. биологические аспекты взаимосвязи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология // 2018. № 4 (152). С. 76-82.)
- Uspensky YuP, Ivanov SV, Fominykh YuA, Kokorev AV. Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases in St. Petersburg: results of an analytical study. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2023; 217(9):138-149. Russian (Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Кокорев А. В. Колоректальный рак при воспалительных заболеваниях кишечника в Санкт-Петербурге: результаты аналитического исследования // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023. Т.217, № 9. С. 138-149. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-217-9-138-149.
- Shahgoli VK, Noorolyai S, AhmadvourYoushanlui M, Saeidi H, Nasiri H, Mansoori B, et al. Inflammatory bowel disease, colitis, and cancer: unmasking the chronic inflammation link. *Int J Colorectal Dis*. 2024; 39 (1): 173. DOI: 10.1007/s00384-024-04748-y.

12. Liu YH, Wu Z, Ding Y, Shi YD. Microscopic colitis is associated with a reduced risk of colorectal adenoma and cancer: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(10):1584-1591. DOI: 10.1093/ibd/izab333.
13. Bergman D, Khalili H, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Microscopic colitis and risk of cancer - a population-based cohort study. *J Crohns Colitis*. 2020; jjaa156. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa156.
14. Enwerem NY, Yen EF. The colitis may be microscopic, but the diarrhea is not: update on the treatment of microscopic colitis and immune checkpoint inhibitor colitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2024;40(1):50-59. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000986.
15. Korotkevich AG, Titov SE, Zhilina NM, Demenkov PS, Veryaskina YuA, Bondarev OL. Comparative segmental assessment of molecular features of the colon mucosa in villous adenomas. *Surgical practice*. 2024; 4:16-32. Russian (Короткевич А. Г., Титов С. Е., Жилина Н. М., Деменков П. С., Веряскина Ю. А., Бондарев О. И. Сравнительная посегментарная оценка молекулярных особенностей слизистой оболочки толстой кишки при ворсинчатых аденомах // Хирургическая практика. 2024. № 4. С. 16-32. DOI: 10.5922/2223-2427-2024-9-4-2).
16. Korotkevich AG, Zhilina NM, Demenkov PS, Veryaskina YuA, Titov SE. Comparative segmental assessment of the colon mucosa in non-villous adenomas. *Russian Medical Journal*. 2024; 10:9-17. Russian (Короткевич А. Г., Жилина Н. М., Деменков П. С., Веряскина Ю. А., Титов С. Е. Сравнительная посегментарная оценка слизистой оболочки толстой кишки при неворсинчатых аденомах // Русский Медицинский Журнал. 2024. № 10. С. 9-17. DOI: 10.32364/2225-2282-2024-10-2).
17. Korotkevich AG, Zhilina NM, Demenkov PS, Veryaskina YuA, Titov SE. Comparative molecular assessment of the unchanged mucous membrane of the colon segments as a possible basis for adenomas. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2024; 4(224):20-29. Russian (Короткевич А. Г., Жилина Н. М., Деменков П. С., Веряскина Ю. А., Титов С. Е. Сравнительная молекулярная оценка неизменной слизистой оболочки сегментов толстой кишки как возможной основы аденом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024. № 4 (224). С. 20-29. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-20-29).
18. Patel SG, May FP, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gross SA, et al. Updates on age to start and stop colorectal cancer screening: recommendations from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2022;162(1):285-299. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.007.
19. Korotkevich AG, Zhilina NM. Endoscopic features of localization of epithelial neoplasms of the colon in residents of a large industrial center of Siberia. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2025; 5:89-95. Russian (Короткевич А. Г., Жилина Н. М. Эндоскопические особенности локализации эпителиальных новообразований толстой кишки у жителей крупного промышленного центра Сибири // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025. № 5. С. 89-95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-237-5-89-95).
20. Baker AM, Cross W, Curtius K, Al Bakir I, Choi CR, Davis HL, et al. Evolutionary history of human colitis-associated colorectal cancer. *Gut*. 2019;68(6):985-995. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316191.
21. Min L, Bu F, Meng J, Liu X, Guo Q, Zhao L, et al. Circulating small extracellular vesicle RNA profiling for the detection of T1a stage colorectal cancer and precancerous advanced adenoma. *Elife*. 2024;12:RP88675. DOI: 10.7554/eLife.88675.
22. Mohammadpour S, Noukabadi FN, Esfahani AT, Kazemi F, Esmaeili S, Zafarjafarzadeh N, et al. Non-coding RNAs in precursor lesions of colorectal cancer: their role in cancer initiation and formation. *Curr Mol Med*. 2024; 24(5):565-575. DOI: 10.2174/1566524023666230523155719.
23. Choi EK, Appelman HD. Chronic Colitis in Biopsy Samples: Is It Inflammatory Bowel Disease or Something Else? *Surg Pathol Clin*. 2017;10(4):841-861. DOI: 10.1016/j.path.2017.07.005.
24. Jung EH, Zheng W, Weiss RJ, Mathew NE, Meyer BI, Nizam A, et al. Colopathy Associated with pentosan polysulfate use. *MedRxiv* [Preprint]. 2023; Apr 4:2023.04.03.23288071. DOI: 10.1101/2023.04.03.23288071.
25. Azer SA, Limaie F. Cytomegalovirus Colitis (Archived). 2023; Mar 13. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 31194388.
26. Shcherbakov IT, Leontyeva NI, Chebyshev NV, Gracheva NM, Khrennikov BM, Sakharova TV, et al. Pathomorphology of the colon mucosa in patients with chronic postparasitic colitis. *Kazan Medical Journal*. 2014; 95(6):934-938. Russian (Щербakov И. Т., Леонтьева Н. И., Чебышев Н. В., Грачёва Н. М., Хренников Б. М., Сахарова Т. В. и др. Патоморфология слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с хроническим постпаразитарным колитом // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95, № 6. С. 934-938.)
27. Cerilli LA, Greenson JK. The differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens: a review article. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136 (8): 854-64. DOI: 10.5858/arpa.2012-0205-RA. PMID: 22849731.
28. Jessurun J. The differential diagnosis of acute colitis: clues to a specific diagnosis. *Surg Pathol Clin*. 2017; 10(4):863-885. DOI: 10.1016/j.path.2017.07.008.
29. Dyadyk OO, Snisarevskyi PP, Snisarevska TP. Morphological features of cellular infiltration in the mucosa of large intestine in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Wiad Lek*. 2021;74(1):57-63. PMID: 33851588
30. Liu A, Lv H, Wang H, Yang H, Li Y, Qian J. Aging increases the severity of colitis and the related changes to the gut barrier and gut microbiota in humans and mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(7):1284-1292. DOI: 10.1093/gerona/glz263.
31. Bogdanova NM, Kravtsova KA. Genetic and epigenetic factors in the genesis of inflammatory bowel diseases. *Children's Medicine of the North-West*. 2024; 12(3):57-74. Russian (Богданова Н. М., Кравцова К. А. Генетические и эпигенетические факторы в генезе воспалительных заболеваний кишечника. *Children's Medicine of the North-West*. 2024. Т. 12, № 3. С. 57-74. DOI: DOI: 10.56871/CmN-W.2024.11.68.007
32. Karseladze AI. Stromal changes in colon blastomogenesis associated with development of hypoxia in the foci of dysplasia. *Bull Exp Biol Med*. 2023;174(4):502-508. DOI: 10.1007/s10517-023-05737-x.
33. Villanacci V, Manenti S, Antonelli E, Chiudinelli M, Giuliano V, Bassotti G. Non-IBD colitides: clinically useful histopathological clues. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011; 103(7):366-72. DOI: 10.4321/s1130-01082011000700006.
34. Mellander MR, Ekblom A, Hultcrantz R, Löfberg R, Öst Å, Björk J. Microscopic colitis: a descriptive clinical cohort study of 795 patients with collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(5):556-62. DOI: 10.3109/00365521.2015.1124283.
35. Kim A, Teoh M, Vu L, Noches-Garcia A, Nyandoro MG. Practice implications of colonoscopic investigation of microscopic colitis in patients above 50 years of age presenting with chronic diarrhoea: a multi-centre review. *Cureus*. 2024; 16(2): e54865. DOI: 10.7759/cureus.54865.
36. Cardoso R, Guo F, Heisser T, De Schutter H, Van Damme N, Nilbert MC, et al. Proportion and stage distribution of screen-detected and non-screen-detected colorectal cancer in nine European coun-

- tries: an international, population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(8):711-723. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00084-X.
37. Drapkina OM, Lazebnik LB, Bakulin IG, Skazyvaeva EV, Bakulina NV, Sitkin SI, et al. Diverticular disease of the colon: clinical picture, diagnosis, treatment and prevention. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, the North-West Society of Gastroenterologists and Hepatologists. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023; 2(210):33-69. Russian (Драпкина О. М., Лазебник Л. Б., Бакулин И. Г., Сказываева Е.В., Бакулина Н.В., Ситкин С.И., и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023. № 2(210). С. 33–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-210-2-33-69.
38. Shin AE, Tesfagiorgis Y, Larsen F, Derouet M, Zeng PYF, Good HJ, et al. F4/80(+)Ly6C(high) macrophages lead to cell plasticity and cancer initiation in colitis. *Gastroenterology.* 2023; 164(4):593-609.e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.002.
39. Plekhanov AA, Sirotkina MA, Gubarkova EV, Kiseleva EB, Sovetsky AA, Karabut MM, et al. Towards targeted colorectal cancer biopsy based on tissue morphology assessment by compression optical coherence elastography. *Front Oncol.* 2023; 13: 1121838. DOI: 10.3389/fonc.2023.1121838.

Сведения об авторах:

Короткевич А.Г., д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии НГИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий отделением эндоскопии НГКБ № 29 им. А.А. Луцка, г. Новокузнецк, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Титов С.Е., к.б.н., старший научный сотрудник отдела структуры и функции хромосом ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» СО РАН, г. Новосибирск, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-9401-5737>

Жилина Н.М., д.т.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской кибернетики и информатики НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-7871-3885>

Деменков П.С., к.т.н., доцент кафедры дискретной математики и информатики ММФ и СУНЦ НГУ; научный сотрудник геномного центра «Курчатовский геномный центр ИЦиГ СО РАН» ФГБ НУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, г. Новосибирск Россия. <https://orcid.org/0000-0001-9433-8341>

Веряскина Ю.А., к.б.н., научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБ НУ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-3799-9407>

Бондарев О.И., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-5821-3100>

Адрес для переписки:

Короткевич Алексей Григорьевич, пр-т Строителей, 5, г. Новокузнецк, Россия, 654005

E-mail: alkorot@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.01.2026

Рецензирование пройдено 28.01.2026

Подписано в печать 30.01.2026

Information about authors:

Korotkevich A.G., MD, PhD, professor, professor of department of surgery, urology, endoscopy and pediatric surgery, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education, the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; chief of endoscopy unit, Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29 n.a. A.A. Lutsik, Novokuznetsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Titov S.E., candidate of biological sciences, senior researcher, department of chromosome structure and function, Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9401-5737>

Zhilina N.M., PhD in Technical Sciences, associate professor, head of department of medical cybernetics and informatics, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education, the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-7871-3885>

Demenkov P.S., candidate of technical sciences, associate professor of department of discrete mathematics and computer science of faculty of mechanics and mathematics and Specialized educational and scientific center of Novosibirsk State University; researcher of genomic center "Kurchatov Genome Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9433-8341>

Veryaskina Yu.A., candidate of biological sciences, researcher, laboratory of genetic engineering, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3799-9407>

Bondarev O.I., MD, PhD, associate professor, head of department of pathological anatomy and forensic medicine, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education, the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-5821-3100>

Address for correspondence:

Korotkevich Alexey Grigorievich, Stroiteley Avenue, 5, Novokuznetsk, Russia, 654005

E-mail: alkorot@mail.ru

Received 20.01.2026

Review completed 28.01.2026

Passed for printing 30.01.2026