

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

8(4) 2022

16+

Сайт журнала:
rrmedicine.ru

сетевой научный рецензируемый журнал
online scholarly peer-reviewed journal



НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

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

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



Том 8, №4. 2022

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2014 г.

ISSN 2658-6533



Volume 8, №4. 2022

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2014

ISSN 2658-6533

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Александровский Ю.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского», Москва, РФ
Ван Т.С.К., PhD, профессор, госпиталь принца Уэльса Китайского университета Гонконга, Гонконг, Китай
Галенко-Ярошевский П.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, РФ
Жернакова Н.И., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
Иллиг Т., доктор естественных наук, профессор, Ганноверский объединенный биобанк Медицинской школы Ганновера, Ганновер, Германия
Кубешова Х.М., MD, PhD, профессор, Масариков университет, Брно, Чехия
Малерба Дж., PhD, профессор медицинской генетики, Университет Вероны, Верона, Италия
Милкович Б., PhD, профессор, Белградский университет, Белград, Сербия
Нкенке Э., MD, DMD, MA, доктор медицинских наук, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия
Покровский М.В., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
Полоников А.В., доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, РФ
Процаев К.И., доктор медицинских наук, профессор, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «ГЕРОНТОЛОГИЯ», Москва, РФ
Радзинский В.Е., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ
Руженкова В.В., доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
Сорокин А.В., кандидат медицинских наук, Национальный институт сердца, легких и крови, Бетесда, США
Степанов В.А., академик Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор, НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, РФ

EDITORIAL TEAM:

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

EDITORIAL BOARD:

Yu.A. Aleksandrovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia
T.S.K. Wan, PhD, Professor, Prince of Wales Hospital of the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China
P.A. Galenko-Yaroshevsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
N.I. Zhernakova, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
T. Illig, Dr. rer. nat., Professor, Hannover Unified Biobank of Hannover Medical School, Hannover, Germany
H.M. Kubeshova, MD, PhD, Professor, Masaryk University, Brno, Czech Republic
G. Malerba, PhD, Professor of Medical Genetics, University of Verona, Verona, Italy
B. Miljkovic, PhD, Professor, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
E. Nkenke, MD, DMD, MA, Dr. rer. medic., Full Professor, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
M.V. Pokrovsky, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
A.V. Polonikov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Kursk State Medical University, Kursk, Russia
K.I. Prashchayev, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Research Medical Center "Gerontology", Moscow, Russia
V.E. Radzinsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
V.V. Ruzhenkova, Doct. Sci. (Medicine), Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
A.V. Sorokin, Cand. Sci. (Medicine), National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, USA
V.A. Stepanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Biology), Professor, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
M.B. Freydin, Doct. Sci. (Biology), King's College London, London, UK
M.B. Khamoshina, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
E.K. Khushnutdinova, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Doct. Sci. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Фрейдин М.Б., доктор биологических наук, Королевский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

Хамошина М.Б., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

Хуснутдинова Э.К., член-корреспондент Российской академии образования, доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального

исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, РФ

Цыганков Б.Д., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, РФ

Эберт А.Д., PhD, доктор медицинских наук, профессор, Клиника женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Малютина А.Ю.**, кандидат фармацевтических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ: **Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

ТЕХНИЧЕСКИЙ СЕКРЕТАРЬ: **Рудых Н.А.**, кандидат биологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

B.D. Tsygankov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

A.D. Ebert, PhD, Dr. med. habil., Professor, Practice for Women's Health, Gynecology & Obstetrics, Berlin, Germany

EDITORIAL BOARD:

EXECUTIVE SECRETARY: **A.Yu. Malyutina**, Cand. Sci. (Pharmacy), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ENGLISH TEXT EDITOR: **I.V. Lyashenko**, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

TECHNICAL SECRETARY: **N.A. Rudykh**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЕНЕТИКА

GENETICS

Ivan Y. Iourov, Svetlana G. Vorsanova, Oksana S. Kurinnaia, Maria A. Zelenova, Kirill S. Vasin, Irina A. Demidova, Alexey D. Kolotii, Victor S. Kravets, Maria E. Iuditskaia, Nikita S. Iakushev, Ilia V. Soloviev, Yuri B. Yurov Molecular cytogenetic and cytopostgenomic analysis of the human genome

412

И.Р. Гилязова, Г.М. Хасанова, Е.А. Иванова, Д.Д. Асадуллина, А.Н. Хасанова, А.А. Измайлов, Г.Р. Гилязова, Гоцин Ван, Хунлин Хуан, Цзяхуэй Пан, Тун Шао, Хаочен Яо, Вэньфан Ван, Э.К. Хуснутдинова Исследование профилей экспрессии экзосомальных микроРНК-126 и микроРНК-218 у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС)

424

С.Н. Жабин Исследование ассоциации полиморфизма rs10508336 гена транскрипционного фактора *TAF3* с риском развития заболеваний артерий нижних конечностей в российской популяции

439

Е.А. Лысикова, К.Д. Чапров Нокаут генов α -, β -, и γ -синуклеинов у мышей приводит к изменению содержания ряда липидов в печени и плазме крови

448

Ivan Y. Iourov, Svetlana G. Vorsanova, Oksana S. Kurinnaia, Maria A. Zelenova, Kirill S. Vasin, Irina A. Demidova, Alexey D. Kolotii, Victor S. Kravets, Maria E. Iuditskaia, Nikita S. Iakushev, Ilia V. Soloviev, Yuri B. Yurov Molecular cytogenetic and cytopostgenomic analysis of the human genome

412

Irina R. Gilyazova, Guzel M. Khasanova, Elizaveta A. Ivanova, Dilara D. Asadullina, Aliya N. Khasanova, Adel A. Izmailov, Gulshat R. Gilyazova, Guoqing Wang, Honglan Huang, Jiahui Pan, Tong Shao, Haochen Yao, Wenfang Wang, Elza K. Khusnutdinova Study of the exosomal microRNA-126 and microRNA-218 expression profiles in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS)

424

Sergey N. Zhabin Association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* transcription factor gene with the risk of lower limb arterial disease in the Russian population

439

Ekaterina A. Lysikova, Kirill D. Chaprov Knock-out of α -, β -, and γ -synuclein genes in mice leads to changes in the distribution of several lipids in the liver and blood plasma

448

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACOLOGY

М.В. Корокин, В.О. Солдатов, О.С. Гудырев, И.С. Коклин, Э.И. Таран, М.О. Мишенин, Л.В. Корокина, А.А. Кочкаров, М.В. Покровский, М.В. Вараксин, О.Н. Чупахин Роль метаболизма кортизола в реализации патогенетических звеньев развития остеопороза – обоснование поиска новых фармакотерапевтических мишеней (обзор)

457

Mikhail V. Korokin, Vladislav O. Soldatov, Oleg S. Gudyrev, Ivan S. Koklin, Eduard I. Taran, Mikhail O. Mishenin, Liliya V. Korokina, Alim A. Kochkarov, Mikhail V. Pokrovskii, Mikhail V. Varaksin, Oleg N. Chupakhin The role of cortisol metabolism in the realization of pathogenetic links in the development of osteoporosis – the rationale for the search for new pharmacotherapeutic targets (review)

457

Е.В. Кузубова, А.И. Радченко, В.М. Покровский, Е.А. Патраханов, А.А. Новикова, Ю.В. Степенко, А.В. Дейкин Патологические состояния, ассоциированные с белком тау: механизмы развития и возможные биологические мишени для фармакологической коррекции тау-протеинопатии (обзор)

474

Elena V. Kuzubova, Alexandra I. Radchenko, Vladimir M. Pokrovsky, Evgeny A. Patrakhanov, Alina A. Novikova, Yulia V. Stepenko, Alexey V. Deikin Pathological conditions associated with tau protein: mechanisms of development and possible biological targets for pharmacological correction of tau proteinopathy (review)

474

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

MEDICINE

Sougata Panda, Seveka Bali, Amrit P. S. Sood, Vishesh Singhal Coexistence of Urinary Incontinence and Osteoporosis in Females – A Systematic Review

495

Sougata Panda, Seveka Bali, Amrit P. S. Sood, Vishesh Singhal Coexistence of Urinary Incontinence and Osteoporosis in Females – A Systematic Review

459

А.В. Мартыненко, Н.П. Сибелли, А.Н. Ильницкий Резилиенс-диета в «голубых зонах» (обзор)

503

Alexander V. Martynenko, Nunes P. Sibelli, Andrey N. Ilitski "The blue zones" resilience-diet (review)

503

Н.М. Агарков, И.В. Лев, М.О. Таныгин, Е.Н. Коровин Социальная функциональная активность пациентов с диабетической ретинопатией

516

Nikolai M. Agarkov, Inna V. Lev, Maxim O. Tanygin, Evgeniy N. Korovin Social functional activity of patients with diabetic retinopathy

516

Е.А. Ярошевич, А.В. Чернов, В.В. Аксенов Зрительный дефицит и гериатрический статус пациентов сельских районов с различной офтальмопатологией

524

Elena A. Yaroshevich, Aleksey V. Chernov, Vitaly V. Aksenov Visual deficit and geriatric status of rural patients with various ophthalmic pathologies

524

ГЕНЕТИКА GENETICS



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-1

Molecular cytogenetic and cytopostgenomic analysis of the human genome

Ivan Y. Iourov^{1,2,3} , Svetlana G. Vorsanova^{1,2} , Oksana S. Kurinnaia^{1,2} ,
Maria A. Zelenova^{1,2} , Kirill S. Vasin^{1,2} , Irina A. Demidova^{1,2} ,
Alexey D. Kolotii^{1,2} , Victor S. Kravets^{1,2} , Maria E. Iuditskaia^{1,2} ,
Nikita S. Iakushev^{1,2} , Ilia V. Soloviev¹ , Yuri B. Yurov^{1,2}

¹ Mental Health Research Center,

34 Kashirskoe Highway, Moscow, 115522, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University,

2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education,
bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Corresponding author: Ivan Y. Iourov (ivan.iourov@gmail.com)

Abstract

Background: Despite the achievements of human genomics, comprehensive genome analysis, including acquiring the knowledge about intercellular and interindividual variations at (sub)chromosomal/cytogenomic level, remains a difficult task. This basically results from a lack of heuristic algorithms for uncovering (cyto)genomic and/or somatic genome variations and the functional outcomes. However, current developments in molecular cytogenetics and “cytopostgenomics” may offer a solution of the problem. **The aim of the study:** To present a heuristic algorithm for molecular cytogenetic and cytopostgenomic analysis of the human genome to uncover mechanisms of genetic (brain/neurodevelopmental) diseases. **Materials and methods:** Data on cytogenetic and (cyto)genomic variations (chromosome abnormalities, chromosome/genome instability, copy number variation (CNV) etc.) addressed by original molecular cytogenetic techniques and processed by original bioinformatic (cytopostgenomic) methods were used to develop the algorithm. Karyotyping was performed in 8556 individuals. FISH analysis was applied when required (cases of somatic mosaicism/chromosome instability). Molecular karyotyping by SNP-array was performed in 600 (~7%) cases. **Results:** Using our long-term experience of studying chromosomal and genomic variations/instability in neurodevelopmental disorders as well as original developments in (cyto)genomic data processing, we managed to present a heuristic algorithm for molecular cytogenetic and cytopostgenomic analysis of the human genome to uncover mechanisms for brain diseases. Estimated efficiency of the algorithm was established to achieve 84%. Analyzing the dynamics of applying cytogenetic and cytogenomic techniques throughout ~35 years of our diagnostic research we found that the diagnostic efficiency had been increasing from ~7% (exclusive diagnosis by karyotyping) to more than 80% (molecular cytogenetic and cytopostgenomic analysis). **Conclusion:** Here, we propose a heuristic algorithm for molecular cytogenetic and cytopostgenomic analysis of the human genome to

uncover mechanisms for genetic diseases. The efficiency and ability to uncover mechanisms of chromosome instability allows us to conclude that the algorithm may be highly competitive for basic and diagnostic genomic/cyto(post)genomic research.

Keywords: chromosome; chromosomal instability; genome; genome instability; molecular cytogenetics; human disease; brain disease; bioinformatics; neurodevelopmental disorders; cytogenomics

For citation: Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. Molecular cytogenetic and cytopostgenomic analysis of the human genome. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(4):412-423. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-1

Introduction. Molecular cytogenetic and cytogenomic analyses have become an important part of diagnostic and basic research focused on uncovering genetic mechanisms of a disease [1-4]. Brilliant discoveries of novel genetic mechanisms for brain disorders [5, 6, 7] obliged to reevaluate diagnostic workflows and approaches to identification of genomic variations associated with a disease. Nonetheless, there are still numerous problems associated with cytogenomic diagnosis roughly referred to genome mapping, difficulties of interpretation of genome variations (i.e. copy number variation or CNV), and understanding the meaning of somatic genome variations [3, 8, 9]. On the other hand, systems analysis applied to cytogenomic data seems to be able to solve these problems [10]. Additionally, molecular cytogenetic and genetic techniques (e.g. fluorescence in situ hybridization or FISH and genome scanning methods) have a number of limitations, i.e. analysis of specific genome loci (FISH), lack of reproducible interpretation and moderate cell scoring potential (genome scanning methods) [11], which are, however, may be also overcome by the application of bioinformatic or “cytopostgenomic” methods [12]. Furthermore, these methods are required for complementing the knowledge about genome variations [13], i.e. genome behavior at the interindividual [14] and at intercellular levels [15]. Accordingly, it is highly likely that combinations of molecular cytogenetic, cytogenomic and bioinformatic techniques may underlie approaches to uncovering disease mechanisms [16-19].

To succeed in unraveling genomic mechanisms of genetic diseases, genome data are to be processed for estimating functional outcomes of changes in genetic material [16, 20]. More precisely, these data are to be used for uncovering

molecular and cellular pathways to a disease [20]. In the molecular cytogenetic/cytogenomic context, these studies have to address somatic chromosomal mosaicism and chromosome/genome instability in addition to disease pathways [15, 20-25]. Furthermore, cytogenomic variations are generally more complex than those affecting single genes [26, 27]. In total, there is a need to address all the variations detectable in an individual genome (variome) with respect to mosaicism and genomic/chromosomal instability for understanding causes and consequences of cytogenomic variations [28]. This becomes even more significant, taking into account the ability of chromosome instability or genome chaos to produce pathological conditions (e.g. cancer and neurodegeneration) through the lifespan [25, 29-32]. Finally, the systems biology methodology (bioinformatics or systems genomics) [33, 34], applied to cytogenomic and cytogenetic data should be efficient for uncovering genetic/genomic mechanisms of a variety of clinical conditions [10, 28, 35] leading to a possibility of treating diseases associated with chromosome imbalances, which are generally considered as incurable [36]. In conclusion, we suggest that combining all the aforementioned methods and may provide a heuristic algorithm for unraveling cytogenomic mechanisms for genetic brain diseases.

The aim of the study. Here, using our previous developments in molecular cytogenetics and cytopostgenomics and analysis of data on karyotyping of 8556 individuals with neurodevelopmental disorders and congenital malformations, we have presented a heuristic algorithm for unraveling (cyto)genomic mechanisms for genetic diseases.

Materials and methods. Karyotyping data, acquired as described previously [37, 38],

was obtained during a long-term study (from 1985 to present) of 8556 individuals with neurodevelopmental disorders (intellectual disability, autism, epilepsy, behavioral abnormalities) and congenital malformations. FISH was applied in cases of somatic mosaicism and/or chromosome instability according to previous protocols of hybridization and detection [37-39]. FISH data were acquired from Vorsanova et al. 2021 and 2022 [37, 38]. Molecular karyotyping by SNP array was performed in 600 cases from the karyotyped cohort. The protocol of SNP array was repeatedly described previously [40-43]. Bioinformatic analyses were carried out by an original methodology, which included systems genome (vario) analysis, data fusion, “CNV launder-

ing” and pathway-based prioritization of genomic variations. All these techniques were recently described in detail elsewhere [16, 20, 28, 44, 45].

Results and discussion. Previously, we proposed that karyotyping (cytogenetic analysis) is the initial step of genomic data analysis, which is required for understanding the variability and behavior of an individual genome [17]. More precisely, it was recommended to obtain two data sets: cytogenetic and genomic (cytogenomic). This proposal was lately supported by Breman and Stankiewicz, who noted that karyotyping is to be applied at the start of diagnostic genome research [46]. Figure 1 schematically demonstrates this idea.

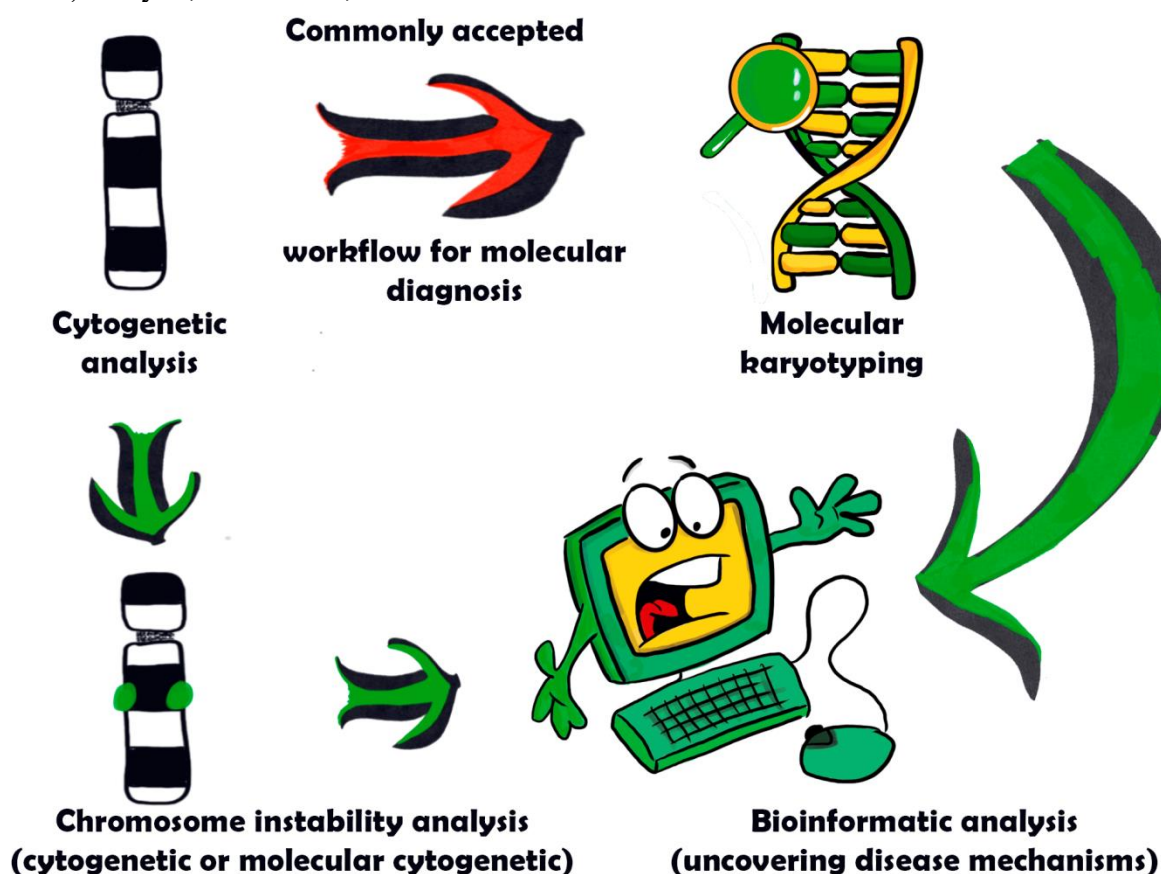


Fig. 1. Schematic depiction of the algorithm for investigating the molecular and cellular mechanisms of diseases mediated by CIN. To succeed, one has to follow green arrows or, in other words, to analyze chromosome instability by karyotyping and FISH (analysis of larger amounts of cells) instead of the commonly accepted workflow including only cytogenetic karyotyping and molecular karyotyping; bioinformatics is mandatory for uncovering disease mechanisms. (Copyright © Vorsanova et al. 2019 [17]; an open access article distributed under the conditions of the Creative Commons by Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium or format, provided the original work is correctly cited).

Taking into account the efficiency of combining FISH and SNP array (Fig. 2) [36-40], we propose to use these techniques for analyzing cytogenomic variations. The idea is even more apposite for cases of chromosomal instability and mosaicism as well as aneuploidy/polyploidy

cases, inasmuch as it gives an opportunity to uncover the molecular and cellular causes of the instability in addition to detection intercellular variations caused by genome chaos (i.e. description of the nature of chromosomal instability) [6, 8, 10, 17, 25, 28, 30, 31].

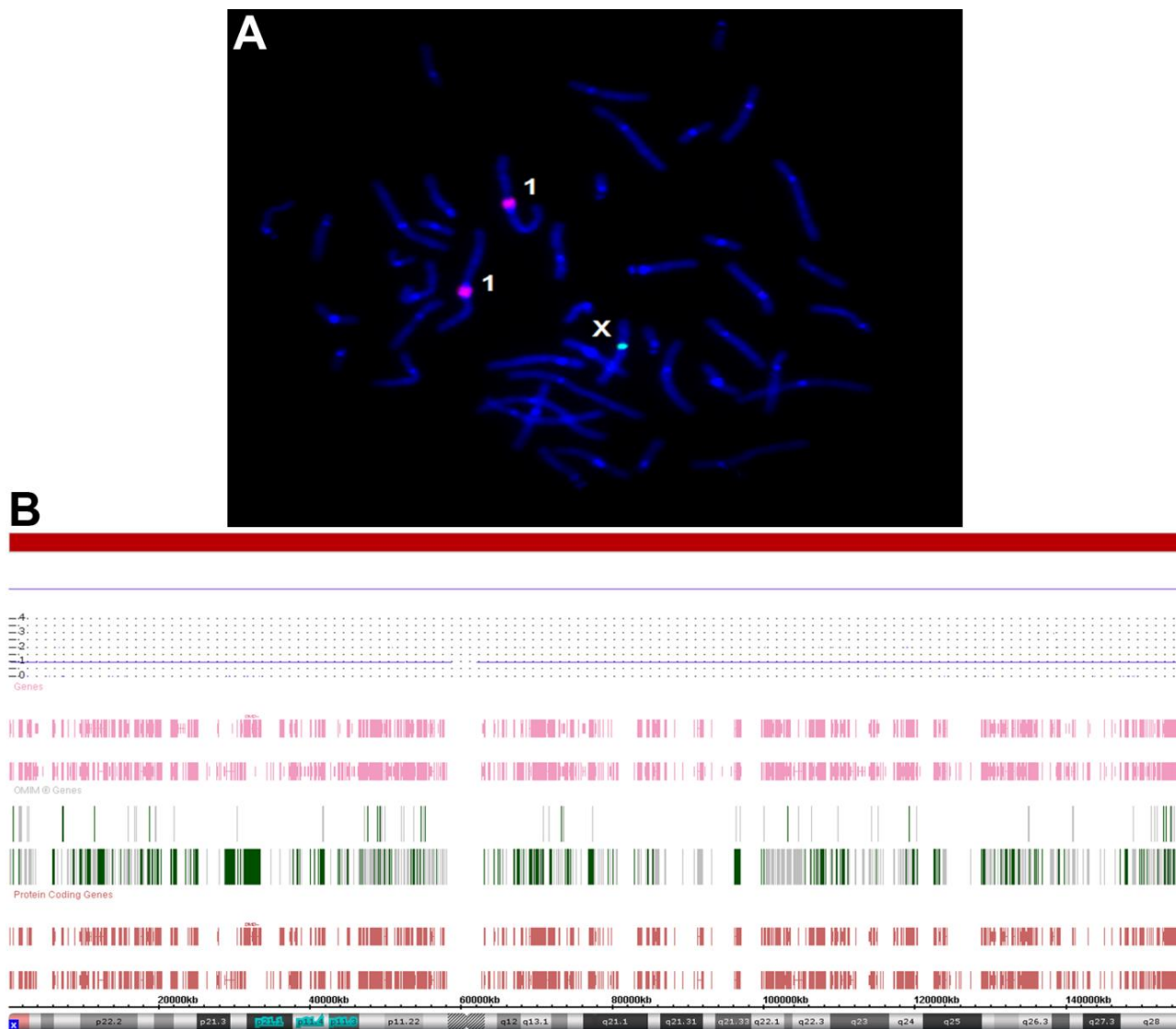


Fig. 2. An example of molecular cytogenetic analysis depicted by a study of a female with non-mosaic monosomy X; (A) FISH with a DXZ1 DNA probe (chromosome X, one green signal) and D1Z1 DNA probe (chromosomes 1, two red signals); (B) SNP-array results demonstrating non-mosaic X chromosome loss (regular monosomy X). (Copyright © Vorsanova et al. 2021 [37]; an open access article distributed under the conditions of the Creative Commons by Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium or format, provided the original work is correctly cited).

Focusing on karyotyping data obtained from studying 8556 individuals with neurodevelopmental disorders and congenital malformations, allowed us to select a very specific group of individuals ($n=600$; $\sim 7\%$), who require molecular karyotyping and extended bioinformatic analysis of genome data. SNP array was selected as a technique of choice, inasmuch as it allows detecting chromosomal imbalances and CNVs at the highest resolution [40-43] and segmental uniparental disomies within imprinted loci [40, 47]. Thus, a heuristic algorithm for comprehensive genome analysis for medical genetics does require both karyotyping (classical cytogenetics) and molecular karyotyping by SNP array. Since FISH allows single-cell monitoring of genomic/chromosomal variations, it is, thereby, required for cases of mosaicism and chromosome/genome instability.

Despite the studies reporting significantly increased diagnostic efficiency rates resulted from the application of array genome scanning techniques, understanding the mechanisms of the diseases and unraveling the cellular and molecular pathways requires a bioinformatic addition to the analytic workflows [16, 28, 32, 36, 44, 48]. Bioinformatic approaches to analyze data obtained by new sequencing technologies including panel versions were suggested to be an alternative [9, 11, 48, 49]. However, the alternative remains questionable, since these approaches do not provide intrinsic data on diseases mechanisms/pathways, inasmuch as genomic mechanisms are much more sophisticated than previously envisaged [20, 28, 50]. Moreover, these mechanisms become even more complicated when somatic genomic mosaicism and chromosome/genome instability are taken into account [3, 7, 15, 25, 51, 52]. Considering the data that applications of the simplest digital tools appreciably increase the yield of molecular cytogenetic genome analysis [1, 17, 53-55], sophisticated bioinformatic techniques are likely to provide the highest efficiency in diagnostic/research cytogenomic analyses [7, 16, 28, 44, 45]. Here, we have added to the algorithm all of our original developments in genomic data processing, which include OMICs data input/processing (variome

analysis, data collection, CNV prioritization) [3, 10, 12, 16, 28, 44], CNV laundering [45], pathway-based analyses of variome for candidate process or CNV prioritization [16, 20, 28, 36, 44] (Fig. 3).

Combining the aforementioned cytogenetic, molecular cytogenetic and cytogenomic or cytopostgenomic approaches seems to result in uncovering mechanisms of a disease associated with a set of genomic variations (disease variome), clinical outcomes of which are mediated by chromosomal/genomic instability and/or molecular and cellular pathways (candidate processes). In this light, it is to note again that morbid conditions associated with chromosomal/genomic instability range from infertility to pathogenic aging, from early onset neurodevelopmental disorders to late onset neurodegenerative and neuropsychiatric diseases, from immunodeficiency to cancer [1-3, 6, 7, 15, 22-25, 29-31, 51, 52]. Finally, the described heuristic algorithm in its final form may be depicted, as follows (Fig. 4).

Our long-term experience (from 1985 to the present) [1, 17, 37, 38] allowed us to highlight the dynamics of efficiency changes in dependence of introducing molecular cytogenetic and postgenomic techniques (Fig. 5). Initially, karyotyping uncovers $\sim 7\%$ of genomic variations (chromosomal abnormalities) in neurodevelopmental disorders. The introduction of in situ hybridization (ISH) gave instantly 12% of detection of chromosomal abnormalities. Further introduction and developments of FISH (e.g. increasing DNA probe numbers, multi-color FISH [39], analysis of chromosomal instability and mosaicism) increased the efficiency to 34% (~ 3 times increase). Metaphase or classical comparative genomic hybridization (CGH) in combination with FISH and karyotyping allowed to detect chromosomal variations in 40% of individuals from the neurodevelopmental cohort. Substitution of CGH by array CGH (CGH on chips; laser detection) increased the efficiency to 48%. SNP array with the highest resolution of molecular karyotyping (up to 1 kbp), used instead of array CGH, gave an unprecedented efficiency in detection of chromosomal abnormalities and CNV (including intragenic CNV) estimated as 61-64%

(depending on protocol/variation size filter). Finally, in silico molecular cytogenetic analysis using bioinformatic, postgenomic/cytopostgenomic or pathway-based classification made a breakthrough in efficiency of genomic variation detection, which achieved 80-84%. In this

context, we would like to mention that these efficiency rates were achievable by an extremely thorough selection (clinical and cytogenetic selection) of cases to be addressed by genome scanning, FISH and cytopostgenomic methods.

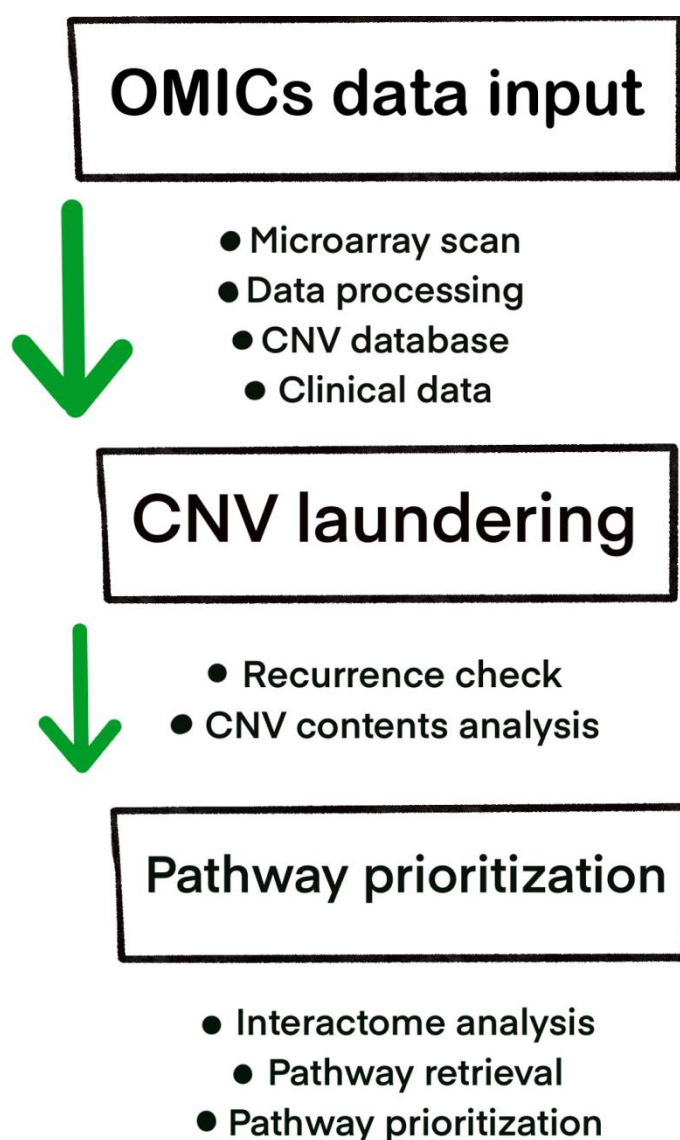
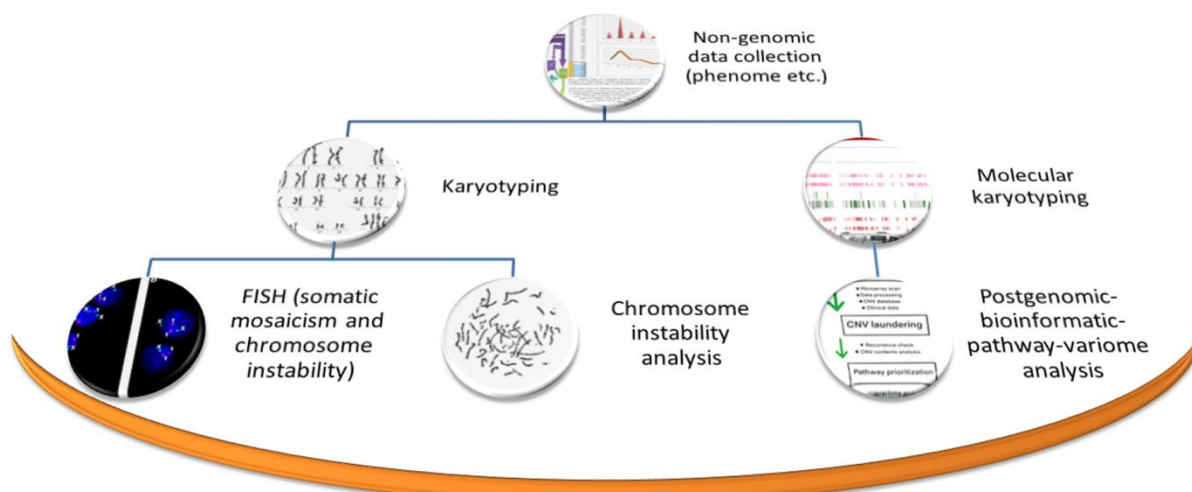


Fig. 3. Bioinformatic part of the algorithm (see text for more details).



Bioinformatic analysis for fusion of data sets (non-genomic data, genomic variations, chromosome/genome instability, somatic mosaicism and pathways altered by genomic variations)

Fig. 4. Schematic representation of the algorithm for molecular cytogenetic and cytopostgenomic analysis of the human genome, which is based on data collection (non-genomic, classical and molecular karyotypic, whole-genome etc.), analysis of somatic mosaicism and chromosome instability by FISH and karyotyping, postgenomic pathway based classification of variome and candidate processes; to finalize the algorithm, all these data sets are then processed by bioinformatic analysis for the fusion.

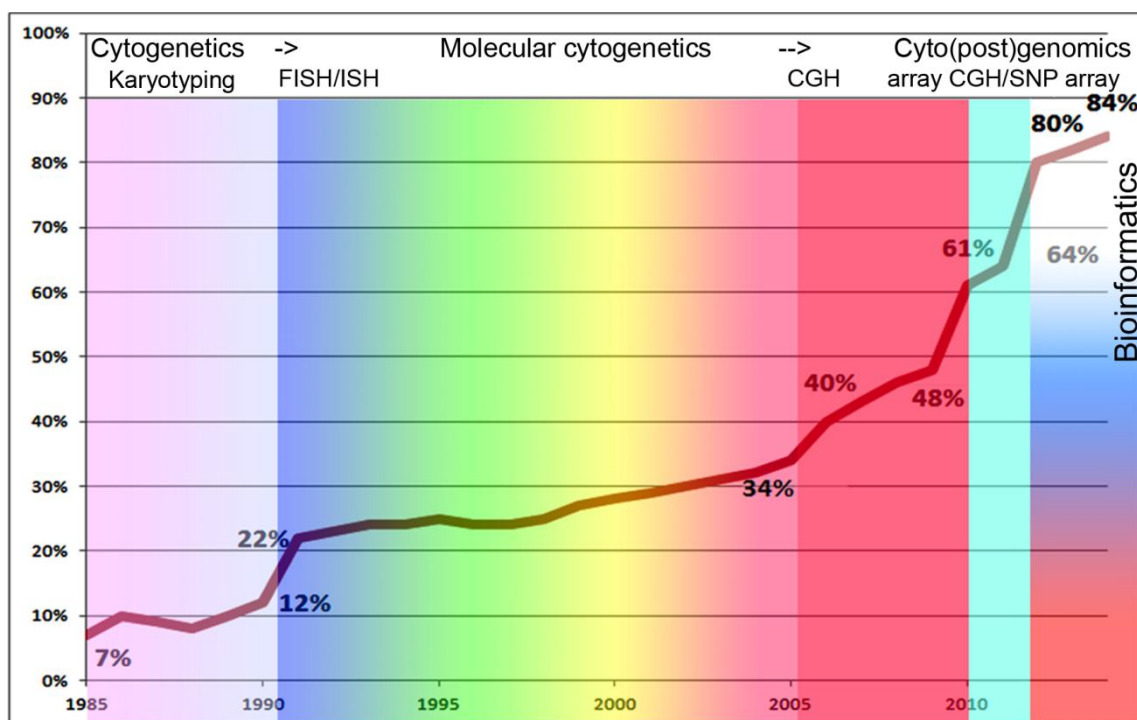


Fig. 5. Dynamics of diagnostic/detective efficiency depending on the introduction of molecular cytogenetic and postgenomic techniques in neurodevelopmental disorders from 1985 to the present.

Conclusion. Our communication describes a heuristic algorithm for molecular cytogenetic and cytopostgenomic analysis of the human genome, which may be successfully used to uncover mechanisms for genetic diseases (especially, brain genetic disorders). The algorithm is also applicable for identification of causes and consequences of somatic chromosomal mosaicism and chromosome/genome instability, which are common mechanisms for a wide spectrum of human morbid conditions. The rise of detection rates produced by introducing molecular cytogenetic and cytopostgenomic techniques was a basis for developing the algorithm, the efficiency of which was high enough to conclude that it is highly competitive for research and diagnostic purposes during forthcoming genomic or cyto(post)genomic studies.

Financial support

Our study is partially supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Health, Assignment no. AAAA-A18-118051590122-7 and by the Government Assignment of the Russian Ministry of Science and Higher Education, Assignment no. AAAA-A19-119040490101-6.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Vorsanova SG, Yurov YB, Soloviev IV, et al. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations. *Current Genomics*. 2010;11(6):440-446. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920210793176010>
2. Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annual Reviews of Medicine*. 2010;61:437-455. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-100708-204735>.
3. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases. *Current Genomics*. 2012;13(6):477-488. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920212802510439>
4. Liehr T. Molecular cytogenetics in the era of chromosomics and cytogenomic approaches. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:720507. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.720507>
5. Wain LV, Armour JA, Tobin MD. Genomic copy number variation, human health, and disease. *The Lancet*. 2009;374(9686):340-350. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60249-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60249-X)
6. Potter H, Chial HJ, Caneus J, et al. Chromosome instability and mosaic aneuploidy in neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Genetics*. 2019;10:1092. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01092>
7. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. Causes and consequences of genome instability in psychiatric and neurodegenerative diseases. *Molecular Biology*. 2021;55(1):37-46. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0026898421010158>
8. Liehr T. About classical molecular genetics, cytogenetic and molecular cytogenetic data not considered by Genome Reference Consortium and thus not included in genome browsers like UCSC, Ensembl or NCBI. *Molecular Cytogenetics*. 2021;14(1):20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-021-00540-7>
9. Royer-Bertrand B, Cisarova K, Niel-Butschi F, et al. CNV detection from exome sequencing data in routine diagnostics of rare genetic disorders: opportunities and limitations. *Genes*. 2021;12(9):1427. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12091427>
10. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Systems Cytogenomics: are we ready yet? *Current Genomics*. 2021;22(2):75-78. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202922666210219112419>
11. Andriani GA, Maggi E, Piqué D, et al. A direct comparison of interphase FISH versus low-coverage single cell sequencing to detect aneuploidy reveals respective strengths and weaknesses. *Scientific Reports*. 2019;9(1):10508. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46606-w>
12. Iourov IY. Cytopostgenomics: what is it and how does it work? *Current Genomics*. 2019;20(2):77-78. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920292002190422120524>
13. Hu Q, Maurais EG, Ly P. Cellular and genomic approaches for exploring structural chromosomal rearrangements. *Chromosome Research*. 2020;28(1):19-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10577-020-09626-1>
14. Spielmann M, Lupiáñez DG, Mundlos S. Structural variation in the 3D genome. *Nature*

Reviews Genetics. 2018;19(7):453-467. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0007-0>

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

16. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. In silico molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. Molecular Cytogenetics. 2014;7(1):98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>

17. Vorsanova SG, Yurov YB, Soloviev IV, et al. FISH-based analysis of mosaic aneuploidy and chromosome instability for investigating molecular and cellular mechanisms of disease. OBM Genetics. 2019;3(1):068. DOI: <https://doi.org/10.21926/obm.genet.1901068>

18. Liu Q, Karolak JA, Grochowski CM, et al. Parental somatic mosaicism for CNV deletions - A need for more sensitive and precise detection methods in clinical diagnostics settings. Genomics. 2020;112(5):2937-2941. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.05.003>

19. Liehr T. False-positives and false-negatives in non-invasive prenatal testing (NIPT): what can we learn from a meta-analyses on > 750,000 tests? Molecular Cytogenetics. 2022;15(1):36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00612-2>

20. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Pathway-based classification of genetic diseases. Molecular Cytogenetics. 2019;12:4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0418-4>

21. Heng HH, Horne SD, Chaudhry S, et al. A postgenomic perspective on molecular cytogenetics. Current Genomics. 2018;19(3):227-239. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170717145716>

22. Rodin RE, Walsh CA. Somatic mutation in pediatric neurological diseases. Pediatric Neurology. 2018;87:20-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.08.008>

23. Graham EJ, Vermeulen M, Vardarajan B, et al. Somatic mosaicism of sex chromosomes in the blood and brain. Brain Research. 2019;1721:146345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146345>

24. Jourdon A, Fasching L, Scuderi S, et al. The role of somatic mosaicism in brain disease. Current Opinion in Genetics and Development.

2020;65:84-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2020.05.002>

25. Iourov IY, Yurov YB, Vorsanova SG, et al. Chromosome instability, aging and brain diseases. Cells. 2021;10(5):1256. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10051256>

26. Mostovoy Y, Yilmaz F, Chow SK, et al. Genomic regions associated with microdeletion/microduplication syndromes exhibit extreme diversity of structural variation. Genetics. 2021;217(2):iyaa038. DOI: <https://doi.org/10.1093/genetics/iyaa038>

27. Burssed B, Zamariolli M, Bellucco FT, et al. Mechanisms of structural chromosomal rearrangement formation. Molecular Cytogenetics. 2022;15(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00600-6>

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

29. Dai X, Guo X. Decoding and rejuvenating human ageing genomes: Lessons from mosaic chromosomal alterations. Ageing Research Reviews. 2021;68:101342. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101342>

30. Heng J, Heng HH. Genome chaos, information creation, and cancer emergence: searching for new frameworks on the 50th anniversary of the "war on cancer". Genes. 2021;13(1):101. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13010101>

31. Ye JC, Horne S, Zhang JZ, et al. Therapy induced genome chaos: a novel mechanism of rapid cancer drug resistance. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9:676344. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.676344>

32. Jiang X-F, Xiong L, Bai L, et al. Structure and dynamics of human complication-disease network. Chaos, Solitons and Fractals. 2022;164:112633. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2022.112633>

33. Ideker T, Hood L. A blueprint for systems biology. Clinical Chemistry. 2019;65(2):342-344. DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.291062>

34. García-Hernández JL, Corchete LA, Marcos-Alcalde Í, et al. Pathogenic convergence of CNVs in genes functionally associated to a severe neuromotor developmental delay syndrome. Human Genomics. 2021;15(1):11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-021-00309-4>

35. Peña-Chilet M, Esteban-Medina M, Falco MM, et al. Using mechanistic models for the

clinical interpretation of complex genomic variation. *Scientific Reports*. 2019;9(1):18937. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55454-7>

36. Iourov IY, Vorsanova SG, Voinova VY, et al. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Molecular Cytogenetics*. 2015;8:82. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0185-9>

37. Vorsanova SG, Kolotii AD, Kurinnaia OS, et al. Turner's syndrome mosaicism in girls with neurodevelopmental disorders: a cohort study and hypothesis. *Molecular Cytogenetics*. 2021;14(1):9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-021-00529-2>

38. Vorsanova SG, Demidova IA, Kolotii AD, et al. Klinefelter syndrome mosaicism in boys with neurodevelopmental disorders: a cohort study and an extension of the hypothesis. *Molecular Cytogenetics*. 2022;15(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00588-z>

39. Iourov IY, Liehr T, Vorsanova SG, et al. Interphase chromosome-specific multicolor banding (ICS-MCB): a new tool for analysis of interphase chromosomes in their integrity. *Biomolecular Engineering*. 2007;24(4):415-417. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioeng.2007.05.003>

40. Iourov IY, Vorsanova SG, Korostelev SA, et al. Long contiguous stretches of homozygosity spanning shortly the imprinted loci are associated with intellectual disability, autism and/or epilepsy. *Molecular Cytogenetics*. 2015;8:77. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0199-3>

41. da Silva FB, Machado-Neto JA, Bertini VHLL, et al. Single-nucleotide polymorphism array (SNP-A) improves the identification of chromosomal abnormalities by metaphase cytogenetics in myelodysplastic syndrome. *Journal of Clinical Pathology*. 2017;70(5):435-442. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-204023>

42. Papenhausen PR, Kelly CA, Harris S, et al. Clinical significance and mechanisms associated with segmental UPD. *Molecular Cytogenetics*. 2021;14(1):38. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-021-00555-0>

43. Perovic D, Damnjanovic T, Jekic B, et al. Chromosomal microarray in postnatal diagnosis of congenital anomalies and neurodevelopmental disorders in Serbian patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(6):e24441. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.24441>

44. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY. Network-Based Classification of Molecular Cytogenetic Data. *Current Bioinformatics*. 2017;12(1):27-33. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606165119>

45. Zelenova MA, Yurov YB, Vorsanova SG, et al. Laundering CNV data for candidate process prioritization in brain disorders. *Molecular Cytogenetics*. 2019;12:54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0468-7>

46. Breman A, Stankiewicz P. Karyotyping as the first genomic approach. *Genomics of Rare Diseases: Academic Press*; 2021:17-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820140-4.00002-8>

47. Chaves TF, Oliveira LF, Ocampos M, et al. Long contiguous stretches of homozygosity detected by chromosomal microarrays (CMA) in patients with neurodevelopmental disorders in the South of Brazil. *BMC Medical Genomics*. 2019;12(1):50. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0496-5>

48. Peedicayil J. Identification of biomarkers in neuropsychiatric disorders based on systems biology and epigenetics. *Frontiers in Genetics*. 2019;10:985. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00985>

49. Singh AK, Olsen MF, Lavik LAS, et al. Detecting copy number variation in next generation sequencing data from diagnostic gene panels. *BMC Medical Genomics*. 2021;14(1):214. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01059-x>

50. Diab NS, Barish S, Dong W, et al. Molecular genetics and complex inheritance of congenital heart disease. *Genes*. 2021;12(7):1020. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12071020>

51. Ye Z, McQuillan L, Poduri A, et al. Somatic mutation: The hidden genetics of brain malformations and focal epilepsies. *Epilepsy Research*. 2019;155:106161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106161>

52. Costantino I, Nicodemus J, Chun J. Genomic mosaicism formed by somatic variation in the aging and diseased brain. *Genes*. 2021;12(7):1071. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12071071>

53. Peycheva V, Kamenarova K, Ivanova N, et al. Chromosomal microarray analysis of Bulgarian patients with epilepsy and intellectual disability. *Gene*. 2018;667:45-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.015>

54. Lee CL, Lee CH, Chuang CK, et al. Array-CGH increased the diagnostic rate of developmental delay or intellectual disability in Taiwan. *Pediatrics and Neonatology*. 2019;60(4):453-460. DOI <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.11.006>

55. Chehbani F, Tomaiuolo P, Picinelli C, et al. Yield of array-CGH analysis in Tunisian children with autism spectrum disorder. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2022;10(8):e1939. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1939>

Received 30 July 2022

Revised 11 September 2022

Accepted 14 September 2022

Information about the authors

Ivan Y. Iourov, Doct. Sci. (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenetics, Mental Health Research Center; Head of the Professor Vorsanova Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Professor at the Department of Medical Genetics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>.

Svetlana G. Vorsanova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Chief Researcher at the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenomics (before 2021), Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4869-5361>.

Oksana S. Kurinnaia, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Professor Vorsanova Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Senior Researcher at the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenetics, Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: kurinnaiaos@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7087-3929>.

Maria A. Zelenova, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenetics, Mental Health Research Center; Researcher at the Professor Vorsanova Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, E-mail: maria_zelenova@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7458-5396>.

Kirill S. Vasin, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenetics, Mental Health Research Center; Researcher at the Professor Vorsanova Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, E-mail: vasinks@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2799-3706>.

Irina A. Demidova, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Professor Vorsanova Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Researcher at the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenomics, Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: demidovaia@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7604>.

Alexey D. Kolotii, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Professor Vorsanova Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Senior Researcher at the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenomics, Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: kolotiyad@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7672-588X>.

Victor S. Kravets, Cand. Sci. (Biology), Researcher at the Professor Vorsanova Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Senior Researcher at the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenomics, Mental Health Research Center, Moscow, Russia,

E-mail: victorskravets@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6345-3993>.

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

Nikita S. Iakushev, Assistant at the Professor Vorsanova Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Assistant at the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenomics, Mental Health Research Center,

Moscow, Russia, E-mail: nikita.yakushev.1999@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6053-7550>.

Ilia V. Soloviev, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Cytogenetics and Genomics of Mental diseases, Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-8983>.

Yuri B. Yurov, Doct. Sci. (Biology), Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Professor Yurov Laboratory of Molecular Genetics and Brain Cytogenetics (before 2017), Mental Health Research Center; Chief Researcher at the Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases (before 2017), Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-2

УДК 616.9:616.61–002.151 (07)

Исследование профилей экспрессии экзосомальных микроРНК-126 и микроРНК-218 у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС)

И.Р. Гилязова^{1,2} , Г.М. Хасанова² , Е.А. Иванова¹ , Д.Д. Асадуллина¹ ,
А.Н. Хасанова² , А.А. Измайлов² , Г.Р. Гилязова² , Гоцин Ван³ ,
Хунлин Хуан³ , Цзяхуэй Пан³ , Тун Шао³ , Хаочен Яо³ ,
Вэньфан Ван³ , Э.К. Хуснутдинова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии
и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук,
пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»,
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

³ Цзилиньский университет,
ул. Синьминь, д.126, г. Чанчунь, 130021, Китайская Народная Республика
Автор для переписки: И.Р. Гилязова (gilyasova_irina@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), вызываемая ортохантавирусами, занимает одно из ведущих мест среди природно-очаговых заболеваний человека, для которого отсутствуют современные точные и высокочувствительные методы диагностики. Чтобы улучшить эту ситуацию, требуется лучшее понимание хантавирусного патогенеза ГЛПС. Уровни экспрессии экзосомальных микроРНК в сыворотке или плазме крови пациентов во время инфекции делают их потенциальными терапевтическими биомаркерами для диагностики ГЛПС. **Цель исследования:** Проанализировать уровни экспрессии miR-126 и miR-218 пациентов с ГЛПС на разных этапах течения болезни, а именно на стадии лихорадки, полиурической стадии ГЛПС и стадии реконвалесценции. **Материалы и методы:** Среднетяжелая группа пациентов с ГЛПС включала 105 образцов РНК, тяжелая – 99 и тяжелая с осложнениями – 84 образца РНК. Образцы крови пациентов с ГЛПС для проведения молекулярно-генетического анализа были собраны трижды – в начальный лихорадочный период (1-4 дни болезни), полиурический период (15-22 дни болезни) и в период реконвалесценции. Выделение тотальной РНК выполнено при помощи набора exoRNeasy Midi Kit (Qiagen, Германия). Количественную ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit (Qiagen, Германия) и системы детекции продуктов ПЦР в реальном времени LightCycler96 (Roch). **Результаты:** Сравнение уровней экспрессии miR-

126 и miR-218 пациентов с ГЛПС на различных стадиях ГЛПС не выявило каких-либо статистически значимых результатов ($P>0,05$). **Заключение:** Необходимы дальнейшие исследования экспрессии микроРНК и сети генов, являющихся мишенями различных микроРНК, для выяснения молекулярных механизмов, способных оказывать влияние на возникновение и развитие ГЛПС.

Ключевые слова: микроРНК; гены-мишени; геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Для цитирования: Гилязова ИР, Хасанова ГМ, Иванова ЕА, и др. Исследование профилей экспрессии экзосомальных микроРНК-126 и микроРНК-218 у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):424-438. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-2

Study of the exosomal microRNA-126 and microRNA-218 expression profiles in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS)

Irina R. Gilyazova^{1,2} , Guzel M. Khasanova² , Elizaveta A. Ivanova¹ ,
Dilara D. Asadullina¹ , Aliya N. Khasanova² , Adel A. Izmailov² ,
Gulshat R. Gilyazova² , Guoqing Wang³ , Honglan Huang³ , Jiahui Pan³ ,
Tong Shao³ , Haochen Yao³ , Wenfang Wang³ , Elza K. Khusnutdinova^{1,2} 

¹ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

³ Jilin University,
126 Xinmin St., Changchun, 130021, China

Corresponding author: Irina R. Gilyazova (gilyazova_irina@mail.ru)

Abstract

Background: Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), caused by orthohantaviruses, occupies one of the leading places among natural focal human diseases, for which there are no modern accurate and highly sensitive diagnostic methods. To improve this situation, a better understanding of the hantavirus pathogenesis of HFRS is required. The expression levels of circulating microRNAs in the serum or plasma of patients during infection make them potential therapeutic biomarkers for the diagnosis of HFRS. **The aim of the study:** To analyze the expression levels of miR-126 and miR-218 patients with HFRS at different stages of the disease. **Materials and methods:** The moderate disease severity group of HFRS patients included 105 RNA samples, severe – 99 and severe with complications – 84 RNA samples. Blood samples of HFRS patients for molecular genetic analysis were collected three times – during the initial febrile period (1-4 days of illness), the polyuric period (15-22 days of illness) and during the convalescence period. Total RNA isolation was performed using the miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen, Germany). Quantitative real-time PCR was performed using the miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit (Qiagen, Germany) and the real-

time PCR product detection system LightCycler96 (Roch). **Results:** A pairwise comparison of miR-126 and miR-218 expression levels in patients with HFRS at the fever stage and at the polyuric stage of HFRS did not reveal statistically significant results ($P>0.05$). **Conclusion:** Further studies of the network of genes that are targets of various microRNAs are needed to clarify the molecular mechanisms that can influence the occurrence and development of HFRS.

Keywords: microRNAs; target genes; hemorrhagic fever with renal syndrome

For citation: Gilyazova IR, Khasanova GM, Ivanova EA, et al. Study of the exosomal microRNA-126 and microRNA-218 expression profiles in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):424-438. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-2

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) впервые была описана в китайских писаниях 900 лет назад как заболевание, напоминающее хантавирусную инфекцию. Возбудитель заболевания оставался неизвестным до конца 1970-х годов, пока Lee с соавторами не сообщили о вирусе Хантаан (HTNV), присутствующем в легких его естественного резервуара, полосатой полевой мыши (*Apodemus agrarius*) [1]. Следующей важной вехой изучения хантавирусной инфекции стала вспышка заболевания, названного хантавирусным кардиопульмональным синдромом, произошедшая в регионе Four Corners в США в 1993 г., возбудителем которого оказались хантавирусы Sin Nombre (SNV) и Andes (ANDV), зарегистрированные в Северной и Южной Америке [2].

Наиболее распространенным хантавирусом в Европе является вирус Puumala (PUUV), относящийся к роду хантавирусов семейства Bunyaviridae [3], переносчиком вируса является рыжая полевка *Myodes glareolus*, населяющая практически весь континент, за исключением Средиземноморского региона. Большинство случаев, связанных с PUUV, диагностировано в некоторых частях европейской части России, Финляндии, Швеции, а также в Бельгии и Германии [4]. В Республике Башкортостан выявляют самое большое число подтвержденных случаев ГЛПС среди всех субъектов Приволжского Федерального округа [5].

Центральными феноменами патогенеза ГЛПС являются повышенная проницаемость сосудов и острая тромбоцитопения

с выраженной проницаемостью микрососудистых русел. Репликация хантавируса происходит в эндотелии сосудов, но, по-видимому, она не вызывает прямых цитопатических эффектов [6]. Цикл репликации хантавируса довольно медленный, что приводит к поздней виремии на 5-10-й день после заражения, что может указывать на персистенцию вируса, а не на острое литическое прогрессирование, наблюдаемое при других вирусных геморрагических лихорадках. В тканях почек пациентов с ГЛПС вирусный антиген был обнаружен наряду с инфильтрацией воспалительных клеток и повреждением канальцев, что свидетельствует о том, что репликация вируса вместе с иммунным ответом участвуют в повреждении тканей [7].

Лабораторная диагностика острых хантавирусных инфекций основывается на серологических данных, поскольку практически у всех пациентов в сыворотке крови при появлении симптомов присутствуют IgM и IgG-антитела [8]. Хантавирусная инфекция также может быть подтверждена обнаружением генома хантавируса в образцах крови или сыворотки с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Хотя наличие виремии может быть разным, вирусная РНК обычно обнаруживается при наличии острой пробы. Также предполагается, что более высокая виремия происходит при более тяжелых хантавирусных инфекциях DOBV, SNV, ANDV по сравнению с более легкими инфекциями, таковой считается вирус PUUV [9].

Несмотря на активное изучение и большое количество публикаций, посвященных исследованиям патогенеза вирусных инфекционных заболеваний, в этиологии и патогенезе ГЛПС остается много неясных вопросов. В последние годы ведутся активные исследования роли микроРНК при различных вирусных инфекциях, существует всего несколько публикаций, посвященных изучению роли кольцевых, циркулирующих и экзосомальных РНК и микроРНК при вирусной инфекции Hantaan [10]. Выявлен ряд микроРНК, которые играют важную роль в контроле барьерной функции эндотелиальных клеток и могут принимать участие в патогенезе ГЛПС.

Сообщается, что микроРНК, высвобождаемая из клеток-мишеней вируса, регулирует вирусную инфекцию и репликацию, а вирусные факторы, в свою очередь, модулируют внутриклеточную экспрессию микроРНК. Предполагают, что вирус оказывает влияние на ключевые микроРНК-регулируемые реакции, протекающие в эндотелиальных клетках, ответственные за поддержание целостности сосудов, тем самым вызывая воспаление и нарушение целостности барьера [11].

Цель исследования. Проанализировать уровни экспрессии микроРНК-126 и микроРНК-218 пациентов с ГЛПС на разных этапах течения болезни.

Материал и методы исследования. Для всех пациентов с ГЛПС диагноз устанавливался высококвалифицированными врачами после сбора клинических и анамнестических данных, получения результатов лабораторно-инструментальных обследований (количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, амилаза, липаза, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, азот мочевины крови, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и уровень кальция в сыворотке). Кроме того, диагноз ГЛПС был подтвержден положительным результатом иммуноферментного анализа (ИФА) на антитела IgM к Хантавирусу серотипа Пуумала (ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России).

Все пациенты были госпитализированы в инфекционные больницы г. Уфы с 2018 года по 2021 годы и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались несовершеннолетние лица, индивиды, отказавшиеся от участия в исследовании и не подписавшие письменного согласия, курильщики и лица, имеющие в анамнезе другие инфекционные заболевания.

Клиническая картина при инфицировании вирусом PUUV варьировала от бессимптомной инфекции до тяжелого течения, но в большинстве случаев имела легкое течение. В типичных формах инфекции можно выделить пять различных фаз: лихорадочную, гипотензивную, олигурическую, полиурическую и реконвалесцентную. Больные обычно поступают в стационар в гипотензивную фазу, когда преобладает синдром капиллярной проницаемости. У пациентов могут наблюдаться легочные инфильтраты и плевральный выпот, перикардальный выпот и отек брюшинного пространства. Среди госпитализированных больных менее 5% имеют циркуляторный шок. Маркерами поражения почек у большинства пациентов являются транзиторная протеинурия и гематурия. Гипотензивная фаза сопровождается олигурией и острой почечной недостаточностью. Около 6% пациентов нуждаются во временном диализе. Полиурия, которая может быть значительной, является признаком выздоровления. Геморрагический диатез встречается редко, летальность составляет менее 0,5%. На основании клинических и лабораторных исследований мы выбрали группы пациентов для проведения анализа экспрессии экзосомальных РНК.

Все пациенты, включенные в молекулярно-генетический анализ, были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести течения заболевания в соответствии с классификацией Б.З. Сиротина [12] – группа пациентов со среднетяжелым течением, тяжелым течением, а также группа пациентов с тяжелым течением и осложнениями. Клиническая характеристика обследованных приведена в таблице.

Таблица

Клиническая характеристика обследуемых больных

Table

Clinical characteristics of the examined patients

Симптомы	Формы заболевания					
	Среднетяжелая		Тяжелая		Тяжелая с осложнениями	
	абс. n=105	%	абс. n=99	%	абс. n=84	%
лихорадка	105	100	99	100	84	100
головная боль	105	100	99	100	84	100
заторможенность, адинамия	9	8,5	48	48,5	58	69
явления менингизма	0	0	32	32,3	28	33,3
гиперемия лица, шеи	89	84,7	37	37,4	28	33,3
бледность кожных покровов	6	5,7	60	60,6	84	100
акроцианоз	0	0	0	0	39	46,4
инъекция сосудов склер	93	88,6	99	100	84	100
нарушение зрения	38	36,2	74	74,7	73	86,9
тошнота	45	42,8	76	76,8	73	86,9
рвота	33	31,4	63	63,6	73	86,9
брадикардия	72	68,6	44	44,4	0	0
тахикардия	11	10,5	55	55,5	84	100
одышка	0	0	55	55,5	73	86,9
боль в пояснице	90	85,7	99	100	84	100
боль в животе	33	31,4	90	90,9	84	100
снижение диуреза	88	83,8	99	100	84	100
жидкий стул без патологических примесей	18	17,1	54	54,5	44	52,4

У пациентов тяжелой формой ГЛПС геморрагический синдром проявлялся кровоизлияниями в склеры, в подкожную клетчатку в местах инъекций, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, а также макро- и микрогематурией.

Образцы крови пациентов с ГЛПС для проведения молекулярно-генетического анализа были собраны трижды – в начальный лихорадочный период (1-4 дни болезни), полиурический период (15-22 дни болезни) и в период реконвалесценции. Таким образом, каждая группа включала по три образца от каждого пациента с ГЛПС на разных стадиях болезни (в динамике лечения). Отдельно была собрана группа здоровых индивидов (N=100), никогда не переносивших ГЛПС и не имеющих хронических заболеваний почек.

Среднетяжелая группа пациентов с ГЛПС включала 105 образцов РНК, тяжелая – 99 и тяжелая с осложнениями – 84 образца РНК. Забор крови пациентов произ-

водился в специальные вакутейнеры со стабилизаторами РНК. Экзосомы выделяли из плазмы крови, полученной двукратным центрифугированием при 4°C (10 мин при 1900 g и 15 мин при 3000 g). с последующим выделением тотальной РНК. Оставшуюся часть плазмы сразу замораживали и хранили при температуре -80°C.

Для выделения экзосомальной РНК использовали 1 мл плазмы крови и набор exoRNeasy Midi Kit (Qiagen, Германия), все манипуляции выполняли в соответствии с протоколом производителя как описано ранее [13]. На следующем этапе была получена кДНК по матрице мРНК с использованием обратной транскриптазы и набора микроРНКCURY LNA RT Kit (Qiagen, Германия). Количественную ПЦР в реальном времени, статистическую обработку полученных результатов проводили как описано ранее [13].

Выбор генов «домашнего хозяйства» основывался на данных литературы. Ряд авторов для исследования уровня экспрессии

циркулирующих и экзосомальных микроРНК в плазме или сыворотке крови рекомендовали использовать hsa-микроРНК-16 и has-микроРНК-1228-3р в качестве генов «домашнего хозяйства» [14-17]. Мы следовали данным рекомендациям, поскольку микроРНК hsa-микроРНК-16 и has-микроРНК-1228-3р были описаны как стабильные и высоко экспрессируемые в плазме. Мы осуществляли нормализацию по среднему значению двух данных микроРНК.

Результаты и их обсуждение. Учитывая тот факт, что, по литературным данным до 80% генома хозяина транскрибируется в нетранслируемую РНК, что подчер-

кивает потенциальную важность некодирующей РНК хозяина во взаимодействии хозяина и вируса, мы предположили, что некодирующие, а именно микроРНК хозяина могут играть ключевые регуляторные роли во время репликации вируса при данной инфекции. На первом этапе исследования мы провели попарное сравнение уровней экспрессии микроРНК-126 и микроРНК-218 пациентов с ГЛПС на разных этапах течения болезни, а именно на стадии лихорадки, полиурической стадии ГЛПС и стадии реконвалесценции. Различия оказались статистически не значимыми ($P > 0,05$) (Рис. 1).

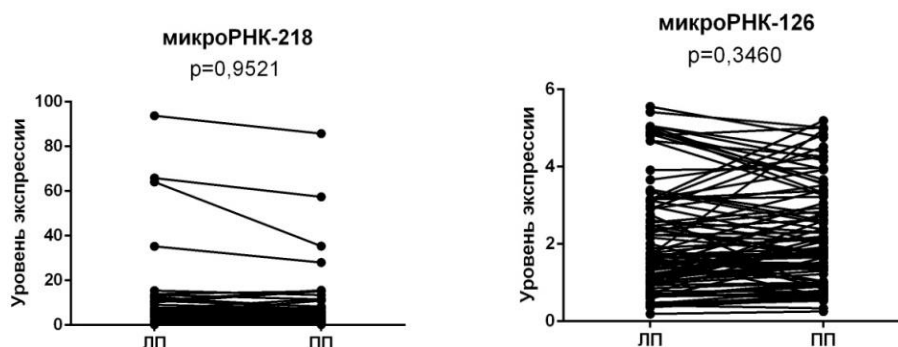


Рис. 1. Анализ экспрессии экзосомальных микроРНК у пациентов с ГЛПС. ЛП – лихорадочный период заболевания, ПП – полиурический период заболевания. Уровень значимости (p-value) определен с использованием Т-критерия Вилкоксона.

Fig. 1. Analysis of exosomal microRNAs expression in patients with HFRS. FP is the febrile period of the disease, PP is the polyuric period of the disease. The level of significance (p-value) was determined using the Wilcoxon T-test.

Учитывая то, что экспрессия вышеперечисленных микроРНК изменяется статистически незначимо, они не могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических маркеров ГЛПС.

На следующем этапе мы сравнивали экспрессию экзосомальных микроРНК пациентов с ГЛПС в группах с разным течением заболевания – среднетяжелым, тяжелым, тяжелым с осложнениями. При сравнении уровней экспрессии экзосомальных микроРНК в группах пациентов с различной степенью тяжести течения заболевания также не было выявлено статистически значимых изменений уровней экспрессии микроРНК-218 и микроРНК-126 ($P > 0,05$) (Рис. 2).

Анализ экспрессии экзосомальных микроРНК-126 и микроРНК-218 в группе пациентов с ГЛПС по сравнению с группой здорового контроля также не выявил статистически значимых результатов ($p > 0,05$).

Несмотря на достаточно низкую летальность при PUUV-инфекции (0,1-0,4%) [2, 5, 11], заболевание часто приводит к госпитализации, а иногда требует лечения в отделениях интенсивной терапии, включая заместительную почечную терапию. Кроме того, после инфекции PUUV было описано несколько долгосрочных нефрологических, сердечно-сосудистых и эндокринологических последствий.

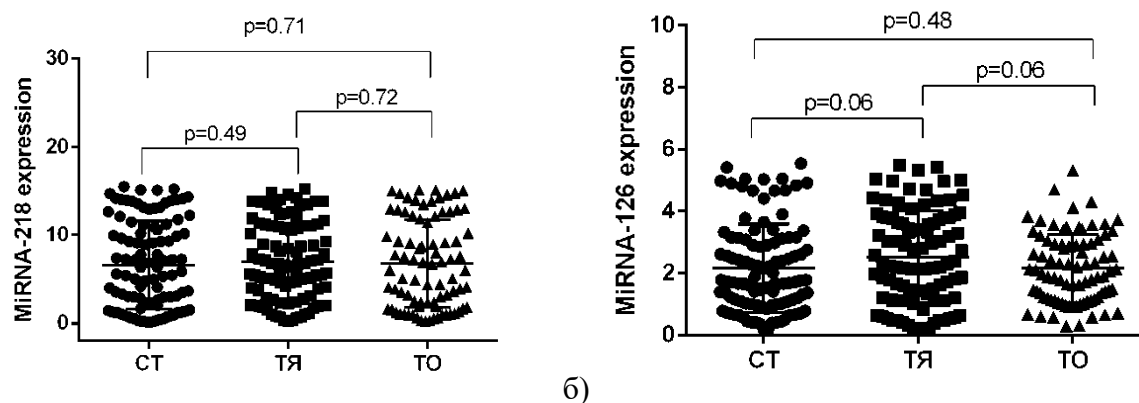


Рис. 2. Сравнительный анализ экспрессии экзосомальных микроРНК-218 (а) и микроРНК-126 (б) в группах пациентов с различной степенью тяжести течения заболевания. СТ – средняя тяжесть течения; ТЯ – тяжелое течение; ТО – тяжелое течение с осложнениями. Значения p-value рассчитаны с применением критерия Манна-Уитни.

Fig. 2. Comparative analysis of the expression of circulating microRNA-218 (a) and microRNA-126 (b) in groups of patients with various degrees of severity of the disease. ASC – average severity of the disease course; SC – severe course; SCC – severe course with complications. The p-values were calculated using the Mann-Whitney criterion.

Как было сказано ранее, центральным явлением при хантавирусных инфекциях является повышение проницаемости капилляров, что приводит к повреждению сосудов, отеку различных тканей и снижению артериального давления. Детальные патогенетические механизмы, лежащие в основе этого явления, до сих пор во многом остаются неясными. PUUV не вызывает прямой цитопатологии или апоптоза эндотелиальных клеток, но, тем не менее, инфекция приводит к выраженным изменениям как барьерной функции эндотелия, так и функции инфицированных эндотелиальных клеток [1, 9]. Как правило, PUUV вызывает интенсивный иммунный ответ, в котором участвуют как В-, так и Т-клетки [16]. Цитотоксические Т-клетки могут вызывать повышение проницаемости капилляров, тогда как цитокины и активация комплемента способствуют прогрессированию капиллярного повреждения. Было показано, что несколько иммуновоспалительных маркеров служат индикаторами общей тяжести или некоторых специфических характеристик инфекции PUUV. Существуют данные о биомаркерах, касающихся продолжительности пребывания в стационаре и тяжести острого почечного повреждения, тромбоцитопении и

лейкоцитоза. Однако, поскольку точные патогенетические механизмы заболевания не выявлены, невозможно различить, в какой степени активация того или иного биомаркера отражает иммунологическую активацию, нацеленную на элиминацию вируса и в какой степени она обусловлена реакцией на повреждение тканей. Хотя выработка различных медиаторов иммуновоспалительного процесса часто ко-регулируется, разные биомаркеры, вероятно, отражают разные иммунопатогенные характеристики заболевания.

В последние годы несколько исследований показали, что микроРНК могут играть важную роль в заболеваниях человека, вызванных различными вирусами. Предполагают, что они могут влиять на репликацию вируса и изменения транскриптома хозяина во время вирусного заражения. Нарушения экспрессии микроРНК, в свою очередь, могут изменять противовирусный ответ. Некоторые микроРНК кодируются вирусами, экспрессируются в геном хозяина и могут вносить вклад в регуляцию экспрессии генов как хозяина, так и вирусного гена во время заражения. По этой причине взаимоотношения между вирусом и микроРНК

представляют собой сложный механизм. Недавние исследования показали, что микроРНК хозяина изменяют вирусный патогенез, регулируя экспрессию генов, а также трансляцию и репликацию вируса [18]. Также установлена роль микроРНК в воспалительных процессах и целостности барьера эндотелиальных клеток [19-22]. Тем не менее, проведено довольно ограниченное количество исследований уровня экспрессии некодирующих РНК в эндотелиальных клетках при заражении ортохантавирусами.

Так, в работе Shuang Lu с соавтор. были исследованы и проанализированы профили экспрессии кольцевых РНК и их потенциальная роль во взаимодействии вируса Хантаан и хозяина с помощью интегрированных омиксных данных секвенирования РНК и микроРНК на ложно-инфицированных и Хантаан-инфицированных эндотелиальных клетках пупочной вены человека. В общей сложности исследователи обнаружили дифференциальную экспрессию 70 кольцевых РНК, 66 микроРНК и 788 мРНК между исследуемыми группами. Дифференциальная экспрессия некоторых РНК была подтверждена методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. Кроме того, авторы подтвердили, что некоторые дифференциально экспрессируемые РНК, такие как *circ_0000479*, микроРНК-149-5р, микроРНК-330-5р, микроРНК -411-3р, рецептор группы RIG-I-подобных рецепторов (RIG-I), митохондриальный белок цитидин/уридин монофосфатная киназа 2 (CMPK2), поли(АДФ-рибоза)-полимераза 10 (PARP10) и гуанилат-связывающий белок (GBP1) стимулировали или ингибировали репликацию вируса Хантаан. Обогащающий анализ Gene Ontology (GO) и Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG) показал, что гены-хозяева дифференциально экспрессируемых кольцевых РНК в основном участвуют во врожденном иммунном ответе, сигнальном пути интерферона I типа (IFN) и цитокин-опосредованном иммунном ответе. Кроме того, авторами был проведен комплексный анализ регуляторной сети кольцевых РНК – микроРНК - мРНК.

Полученные данные показали, что существует большое количество взаимодействий в данной сети при инфекции вируса Хантаан. С помощью репортерного анализа с двумя люциферазами они подтвердили, что *circ_0000479* косвенно регулирует экспрессию рецептор группы RIG-I-подобных рецепторов RIG-I, поглощая микроРНК-149-5р и препятствуя репликации вируса. В исследовании Lu S. с соавторами впервые представлен всесторонний обзор РНК, индуцированных вирусом Хантаан и показало, что сеть обогащенных кольцевых РНК и ассоциированных с кольцевыми РНК конкурентных эндогенных РНК участвует в регуляции инфекции Хантаан, тем самым предлагая новое понимание механизмов, лежащих в основе взаимодействия вирус-хозяин [10].

Также известно, что воспалительные стимулы, такие как интерфероны, лизофосфатидная кислота (LPA), интерлейкины, фактор некроза опухоли и лиганды Toll-подобных рецепторов, которые индуцируются при вирусной инфекции, изменяют экспрессию микроРНК в эндотелиальных клетках, включая микроРНК-126 [19-22], которая участвует в воспалительной реакции, ангиогенезе и поддержании целостности сосудов [23, 24, 25].

Пониженная экспрессия ряда микроРНК, включая микроРНК-126, наблюдалась у пациентов с Крымско-Конго геморрагической лихорадкой по сравнению с группой контроля, при этом уровень экспрессии микроРНК-126-3р снижался в 45 раз, что было ассоциировано с участием микроРНК-126-3р в продукции интерферона I типа и модулировании патофизиологии иммунного ответа у пациентов [26, 27].

В исследовании, впервые описывающем профиль экспрессии микроРНК в тканях печени при лихорадке денге (*in vivo*), показана повышенная экспрессия микроРНК-126, которая активирует один из наиболее консервативных путей регуляции у высших эукариот - путь JAK1/STAT3 путем ингибирования транскрипционного фактора типа цинковых пальцев ZEB1. Вы-

явлена ассоциация уровня экспрессии микроРНК-126-5р, микроРНК-122-5р и микроРНК-146а-5р с патогенезом геморрагической лихорадки, вызванной вирусом денге, в тканях печени [28].

В недавнем исследовании обнаружено, что экспрессия микроРНК-126-3р во время фебрильной фазы и фазы выздоровления у детей, инфицированных лихорадкой денге, была значительно ниже, чем у детей с острой лихорадкой, не инфицированных вирусом денге, что свидетельствует о том, что микроРНК-126-3р участвует в патогенезе инфекции, вызванной вирусом денге [29]. Заражение эндотелиальных клеток хантавирусом AND (ANDV) приводило к снижению экспрессии микроРНК в эндотелиальных сосудах, включая и микроРНК-218, которая связана с регуляцией миграции эндотелиальных клеток и сосудистой проницаемости [21, 30], в результате чего происходили дезинтеграция межклеточных взаимодействий и изменение проницаемости сосудов [31, 32, 33]. Это позволяет предположить, что в инфицированных вирусом эндотелиальных клетках сниженная экспрессия микроРНК-218 усиливает VEGF-направленную проницаемость за счет увеличения экспрессии *Robo1* и, снижения регуляции *Robo4*, который стабилизирует сосудистую сеть, противодействуя сигнальным реакциям VEGF, которые приводят к повышению проницаемости эндотелиальных сосудов [34, 35]. Изменение экспрессии микроРНК-126, которая регулирует целостность сосудов путем подавления экспрессии мРНК генов *SPRED1*, кодирующего негативный регулятор MAPK-сигналинга и *PIK3R2*, кодирующего регуляторную субъединицу $p85\beta$ класса 1A PI3K [24, 25, 30], приводила к повышению их экспрессии. В соответствии с повышенной экспрессией гена *SPRED1*, уровень фосфофилина был снижен в клетках эндотелия, инфицированных хантавирусом, что усиливало нарушение межклеточного взаимодействия [30].

В другом исследовании были выявлены значительные изменения в экспрессии 14 микроРНК, включая, микроРНК-218 при

вирусе денге и вирусе гриппа, что указывает на то, что данные микроРНК могут являться регуляторами генов патогенеза при вирусных инфекциях [36].

Заключение. Таким образом, литературные данные подтверждают роль микроРНК в модуляции генов при ГЛПС, однако оценка экспрессии экзосомальных микроРНК-216 и микроРНК-218 не выявила перспектив их использования в качестве маркеров ГЛПС. Ограниченное число исследований и полученные противоречивые данные требуют дальнейшего изучения в данной области с анализом экспрессии других микроРНК. Понимание роли микроРНК в патогенезе инфекций, вызванных ортохантавирусами, представляет большой интерес, поскольку выявление новых биомаркеров и разработка основанных на микроРНК терапевтических средств для лечения вирусных инфекций, включая ГЛПС, является перспективным направлением исследований.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и ГФЕИ в рамках научного проекта № 21-515- 53017 ГФЕИ_a.

Financial support

The study was financially supported by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) and National Natural Science Foundation of China (NSFC) in the framework of scientific project № 21-515- 53017 NSFC_a.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. Journal of infectious diseases. 1978;137(3):298-308. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/137.3.298>
2. Nichol S, Spiropoulou C, Morzunov S, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science. 1993;262(5135):914-917. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733803>

3. Lebecque O, Dupont M. Puumala hantavirus: an imaging review. *acta radiologica*. 2020;61(8):1072-1079. DOI: <https://doi.org/10.1177/0284185119889564>
4. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;21S:e6-e16. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12291>
5. Гилязова ИР, Иванова ЕА, Хасанова АН, и др. Ассоциация полиморфного варианта rs1127327 гена-мишени микро рнк-146a ссdc6 с пониженным риском развития тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из Волго-Уральского региона России. *Якутский медицинский журнал*. 2022;2(78):5-8. DOI: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2022.78.01>
6. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelter LM, et al. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. *Advances in Virus Research*. 2019;104:185-224. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2019.07.002>
7. Saavedra F, Díaz FE, Retamal-Díaz A, et al. Immune response during hantavirus diseases: implications for immunotherapies and vaccine design. *Immunology*. 2021;163(3):262-277. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13322>
8. Seo JW, Kim DY, Kim CM, et al. Utility of Nested Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction of Clinical Specimens for Early Diagnosis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;105(5):1285-1289. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0185>
9. Liu R, Ma H, Shu J, et al. Vaccines and Therapeutics Against Hantaviruses. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:2989. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02989>
10. Lu S, Zhu N, Guo W, et al. RNA-Seq Revealed a Circular RNA-microRNA-mRNA Regulatory Network in Hantaan Virus Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:97. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00097>
11. Гареев ИФ, Бейлерли ОА, Павлов ВН, и др. Потенциальная роль микрорнк в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Урология*. 2021;1:112-119. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.1.112-119>
12. Сиротин БЗ. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск: Хабаров. мед. ин-т; 1994.
13. Ivanova E, Asadullina D, Rakhimov R, et al. Exosomal miRNA-146a is downregulated in clear cell renal cell carcinoma patients with severe immune-related adverse events. *Non-coding RNA Research*. 2022;7(3):159-163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2022.06.004>
14. Xiang M, Zeng Y, Yang R, et al. U6 is not a suitable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;454(1):210-214. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.064>
15. Kok MGM, Halliani A, Moerland PD, et al. Normalization panels for the reliable quantification of circulating microRNAs by RT-qPCR. *FASEB Journal*. 2015;29(9):3853-3862. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.15-271312>
16. Hu J, Wang Z, Liao BY, et al. Human miR-1228 as a stable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs in cancer patients. *International Journal of Cancer*. 2014;135(5):1187-1194. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28757>
17. Duran-Sanchon S, Vila-Navarro E, Marcuello M, et al. Validation of miR-1228-3p as Housekeeping for MicroRNA Analysis in Liquid Biopsies from Colorectal Cancer Patients. *Biomolecules*. 2019;10(1):16. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10010016>
18. Su Y, Lin T, Liu C, et al. microRNAs, the Link Between Dengue Virus and the Host Genome. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:714409. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.714409>
19. Aloia AL, Abraham AM, Bonder CS, et al. Dengue Virus-Induced Inflammation of the Endothelium and the Potential Roles of Sphingosine Kinase-1 and MicroRNAs. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:509306. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/509306>
20. Qin B, Yangb H, Xiao B. Role of microRNAs in endothelial inflammation and senescence. *Molecular Biology Reports*. 2012;39(4):4509-4518. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1241-0>
21. Chamorro-Jorganes A, Araldi E, Suarez Y. MicroRNAs as pharmacological targets in endothelial cell function and dysfunction. *Pharmacological Research*. 2013;75:15-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.04.002>
22. Marques-Rocha JL, Samblas M, Milagro FI, et al. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases. *FASEB Journal*. 2015;29(9):3595-3611. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.14-260323>
23. Saito Y, Friedman JM, Chihara Y, et al. Epigenetic therapy upregulates the tumor suppressor microRNA-126 and its host gene EGFL7 in hu-

man cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;379(3):726-731. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.12.098>

24. Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Developmental Cell*. 2008;15(2):261-271. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.07.002>

25. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Developmental Cell*. 2008;15(2):272-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.07.008>

26. Arslan S, Engin A, Aydemir EI, et al. Identification of potential microRNA markers related to Crimean-Congo hemorrhagic fever disease. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(9):15506-15517. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.28817>

27. Núñez-Hernández F, Pérez LJ, Muñoz M, et al. Identification of microRNAs in PCV2 subclinically infected pigs by high throughput sequencing. *Veterinary Research*. 2015;46:18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13567-014-0141-4>

28. Oliveira LF, Andrade AAS, Pagliari C, et al. Differential expression analysis and profiling of hepatic miRNA and isomiRNA in dengue hemorrhagic fever. *Nature. Scientific Reports*. 2021;11:5554. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72892-w>

29. Sriprapun M, Rattanamahaphoom J, Sriburin P, et al. The expression of circulating hsa-miR-126-3p in dengue-infected Thai pediatric patients. *Pathogens and Global Health*. 2022;1-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2088465>

30. Pepini T, Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, et al. Andes virus regulation of cellular microRNAs contributes to hantavirus-induced endothelial cell permeability. *Journal of Virology*. 2010;84(22):11929-11936. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01658-10>

31. Fernández-Hernando C, Suárez Y. MicroRNAs in endothelial cell homeostasis and vascular disease. *Current Opinion in Hematology*. 2018;25(3):227-236. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000424>

32. Cichon C, Sabharwal H, Ruter C, et al. MicroRNAs regulate tight junction proteins and modulate epithelial/endothelial barrier functions. *Tissue Barriers*. 2014;2(4):e944446. DOI: <https://doi.org/10.4161/21688362.2014.944446>

33. Nicoloso MS, Spizzo R, Shimizu M, et al. MicroRNAs—the micro steering wheel of tumour metastases. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9:293-302. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2619>

34. Acevedo LM, Weis SM, Cheresch DA. Robo4 counteracts VEGF signaling. *Nature Medicine*. 2008;14:372-373. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0408-372>

35. Jones CA, London NR, Chen H, et al. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability. *Nature Medicine*. 2008;14:448-453. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1742>

36. Tambyah PA, Ching CS, Sepramaniam S, et al. microRNA expression in blood of dengue patients. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2016;53(4):466-476. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004563215604001>

References

1. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *Journal of infectious diseases*. 1978;137(3):298-308. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/137.3.298>
2. Nichol S, Spiropoulou C, Morzunov S, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*. 1993;262(5135):914-917. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733803>
3. Lebecque O, Dupont M. Puumala hantavirus: an imaging review. *acta radiologica*. 2020;61(8):1072-1079. DOI: <https://doi.org/10.1177/0284185119889564>
4. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;21S:e6-e16. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12291>
5. Gilyazova IR, Ivanova EA, Khasanova AN, et al. Polymorphism rs1127327 of the micro rna-146a target gene cc6 associated with a reduced risk of severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia. *Yakut Medical Journal*. 2022;2(78):5-8. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2022.78.01>
6. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelter LM, et al. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. *Advances in Virus Research*. 2019;104:185-224. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2019.07.002>
7. Saavedra F, Díaz FE, Retamal-Díaz A, et al. Immune response during hantavirus diseases:

implications for immunotherapies and vaccine design. *Immunology*. 2021;163(3):262-277. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13322>

8. Seo JW, Kim DY, Kim CM, et al. Utility of Nested Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction of Clinical Specimens for Early Diagnosis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;105(5):1285-1289. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0185>

9. Liu R, Ma H, Shu J, et al. Vaccines and Therapeutics Against Hantaviruses. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:2989. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02989>

10. Lu S, Zhu N, Guo W, et al. RNA-Seq Revealed a Circular RNA-microRNA-mRNA Regulatory Network in Hantaan Virus Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:97. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00097>

11. Gareev IF, Beylerli OA, Pavlov VN, et al. The potential role of micrnas in the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Urologiia*. 2021;1:112-119. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.1.112-119>

12. Sirotin BZ. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Khabarovsk: Khabar. med. in-t; 1994. Russian.

13. Ivanova E, Asadullina D, Rakhimov R, et al. Exosomal miRNA-146a is downregulated in clear cell renal cell carcinoma patients with severe immune-related adverse events. *Non-coding RNA Research*. 2022;7(3):159-163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2022.06.004>

14. Xiang M, Zeng Y, Yang R, et al. U6 is not a suitable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;454(1):210-214. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.064>

15. Kok MGM, Halliani A, Moerland PD, et al. Normalization panels for the reliable quantification of circulating microRNAs by RT-qPCR. *FASEB Journal*. 2015;29(9):3853-3862. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.15-271312>

16. Hu J, Wang Z, Liao BY, et al. Human miR-1228 as a stable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs in cancer patients. *International Journal of Cancer*. 2014;135(5):1187-1194. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28757>

17. Duran-Sanchon S, Vila-Navarro E, Marcuello M, et al. Validation of miR-1228-3p as

Housekeeping for MicroRNA Analysis in Liquid Biopsies from Colorectal Cancer Patients. *Biomolecules*. 2019;10(1):16. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10010016>

18. Su Y, Lin T, Liu C, et al. microRNAs, the Link Between Dengue Virus and the Host Genome. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:714409. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.714409>

19. Aloia AL, Abraham AM, Bonder CS, et al. Dengue Virus-Induced Inflammation of the Endothelium and the Potential Roles of Sphingosine Kinase-1 and MicroRNAs. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:509306. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/509306>

20. Qin B, Yangb H, Xiao B. Role of microRNAs in endothelial inflammation and senescence. *Molecular Biology Reports*. 2012;39(4):4509-4518. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1241-0>

21. Chamorro-Jorganes A, Araldi E, Suarez Y. MicroRNAs as pharmacological targets in endothelial cell function and dysfunction. *Pharmacological Research*. 2013;75:15-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.04.002>

22. Marques-Rocha JL, Samblas M, Milagro FI, et al. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases. *FASEB Journal*. 2015;29(9):3595-3611. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.14-260323>

23. Saito Y, Friedman JM, Chihara Y, et al. Epigenetic therapy upregulates the tumor suppressor microRNA-126 and its host gene EGFL7 in human cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;379(3):726-731. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.12.098>

24. Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Developmental Cell*. 2008;15(2):261-271. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.07.002>

25. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Developmental Cell*. 2008;15(2):272-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.07.008>

26. Arslan S, Engin A, Aydemir EI, et al. Identification of potential microRNA markers related to Crimean-Congo hemorrhagic fever disease. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(9):15506-15517. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.28817>

27. Núñez-Hernández F, Pérez LJ, Muñoz M, et al. Identification of microRNAs in PCV2

subclinically infected pigs by high throughput sequencing. *Veterinary Research*. 2015;46:18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13567-014-0141-4>

28. Oliveira LF, Andrade AAS, Pagliari C, et al. Differential expression analysis and profiling of hepatic miRNA and isomiRNA in dengue hemorrhagic fever. *Nature. Scientific Reports*. 2021;11:5554. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72892-w>

29. Sriprapun M, Rattanamahaphoom J, Sriburin P, et al. The expression of circulating hsa-miR-126-3p in dengue-infected Thai pediatric patients. *Pathogens and Global Health*. 2022;1-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2088465>

30. Pepini T, Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, et al. Andes virus regulation of cellular microRNAs contributes to hantavirus-induced endothelial cell permeability. *Journal of Virology*. 2010;84(22):11929-11936. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01658-10>

31. Fernández-Hernando C, Suárez Y. MicroRNAs in endothelial cell homeostasis and vascular disease. *Current Opinion in Hematology*. 2018;25(3):227-236. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000424>

32. Cichon C, Sabharwal H, Ruter C, et al. MicroRNAs regulate tight junction proteins and modulate epithelial/endothelial barrier functions. *Tissue Barriers*. 2014;2(4):e944446. DOI: <https://doi.org/10.4161/21688362.2014.944446>

33. Nicoloso MS, Spizzo R, Shimizu M, et al. MicroRNAs—the micro steering wheel of tumour metastases. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9:293-302. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2619>

34. Acevedo LM, Weis SM, Cheresh DA. Robo4 counteracts VEGF signaling. *Nature Medicine*. 2008;14:372-373. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0408-372>

35. Jones CA, London NR, Chen H, et al. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability. *Nature Medicine*. 2008;14:448-453. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1742>

36. Tambyah PA, Ching CS, Sepramaniam S, et al. microRNA expression in blood of dengue patients. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2016;53(4):466-476. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004563215604001>

Статья поступила в редакцию 21 июля 2022 г.
Поступила после доработки 3 сентября 2022 г.

Принята к печати 7 сентября 2022 г.

Received 21 July 2022

Revised 3 September 2022

Accepted 7 September 2022

Информация об авторах

Ирина Ришатовна Гилязова, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук; доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: gilyasova_irina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>.

Гузель Миргасимовна Хасанова, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: nail_ufa1964@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7255-5302>.

Елизавета Алексеевна Иванова, кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: lissa987@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-8658>.

Дилара Динаровна Асадуллина, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: dilara.asadullina@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4911-8037>.

Алия Наилевна Хасанова, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: alkh.non@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0857-2604>.

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

Гульшат Руслановна Гилязова, студент 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский

университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: gulshatik2001@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-5532>.

Гоцин Ван, PhD, профессор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: qing@jlu.edu.cn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9239-2819>.

Хунлин Хуан, PhD, профессор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: hhl@jlu.edu.cn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6536-1200>.

Цзяхуэй Пан, ординатор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: 173628291@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8439-4198>.

Тун Шао, PhD, профессор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: 1821653652@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-2520>.

Хаочен Яо, PhD, профессор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: yaohaochen111@126.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-0647>.

Вэньфан Ван, ординатор отделения патогенобиологии и ключевой лаборатории зональных заболеваний, Колледж базовой медицины, Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китайская Народная Республика, E-mail: 1774049574@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9607-2890>.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, директор ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук; заведующий кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

Information about the authors

Irina R. Gilyazova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Senior Research Fellow, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS; Associate Professor at the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: gilyasova_irina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>.

Guzel M. Khasanova, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Infectious Diseases with IAPE course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: nail_ufa1964@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7255-5302>.

Elizaveta A. Ivanova, Cand. Sci. (Biology), Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: lissa987@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-8658>.

Dilara D. Asadullina, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: dilara.asadullina@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4911-8037>.

Aliya N. Khasanova, Assistant at the Department of Infectious Diseases with IAPE course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: alkh.non@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0857-2604>.

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

Gulshat R. Gilyazova, Student of the 4th course of pediatric faculty, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: gulshatik2001@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-5532>.

Guoqing Wang, PhD, Professor at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun, China, E-mail: qing@jlu.edu.cn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9239-2819>.

Honglan Huang, PhD, Professor at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun, China, E-mail: hhl@jlu.edu.cn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6536-1200>.

Jiahui Pan, Resident at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University,

Changchun, China, E-mail: 173628291@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8439-4198>.

Tong Shao, PhD, Professor at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun, China, E-mail: 1821653652@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-2520>.

Haochen Yao, PhD, Professor at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun, China, E-mail: yao-haochen111@126.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-0647>.

Wenfang Wang, Resident at the Department of Pathogenobiology and Key Laboratory for Zonal Diseases, School of Basic Medicine, Jilin University, Changchun, China, E-mail: 1774049574@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9607-2890>.

Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center RAS; Head of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-3

УДК 575.174.015.3:616.13783/87

Исследование ассоциации полиморфизма rs10508336 гена транскрипционного фактора *TAF3* с риском развития заболеваний артерий нижних конечностей в российской популяции

С.Н. Жабин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: С.Н. Жабин (79038771993@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК), диабетическая ангиопатия (ДА) входят в группу заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) и являются мультифакториальными заболеваниями, существенную роль в развитии которых играют генетические факторы. Одним из генов, представляющих интерес для исследования ассоциации с риском развития ЗАНК, является *TAF3*. **Цель исследования:** Провести анализ ассоциации полиморфного варианта rs10508336 гена *TAF3* с риском развития хронических облитерирующих заболеваний нижних конечностей в российской популяции. **Материалы и методы:** В исследовании принимали участие 1261 пациент (642 здоровых пациента и 619 больных ЗАНК). Все пациенты проходили лечение в отделениях хирургии ГМУ Курской областной клинической больницы. Выделение геномной ДНК осуществлялось хлороформной экстракцией и преципитацией этанолом. Генотипирование проводилось на базе научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ с использованием времяпролетного геномного масс-спектрометра MassARRAY-4 (Agena Bioscience, США). **Результаты:** Наличие полиморфного варианта rs10508336 гена *TAF3* ассоциировано с повышенным риском развития билатерального периферического атеросклероза исключительно у курильщиков ($P < 0,05$). Установлено, что полиморфизм rs10508336 статистически значимо ассоциирован с повышенным риском развития диабетической ангиопатии нижних конечностей ($OR = 1,59$ 95% CI 1,02-2,46; $P = 0,045$). Обнаружена ассоциация аллеля rs10508336-A с повышением уровня глюкозы крови у пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей ($P = 0,01$). **Заключение:** В российской популяции впервые выявлена ассоциация полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с повышенным риском развития облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, гипергликемией и диабетической ангиопатией. Выявленные ассоциации указывают на возможную сопряженность нарушений углеводного обмена и атеросклероза в детерминации периферических заболеваний артерий.

Ключевые слова: периферический атеросклероз нижних конечностей; диабетическая ангиопатия; генетическая предрасположенность; однонуклеотидный полиморфизм; *TAF3*; курение

Для цитирования: Жабин СН. Исследование ассоциации полиморфизма rs10508336 гена транскрипционного фактора *TAF3* с риском развития заболеваний артерий нижних конечностей в российской популяции. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):439-447. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-3

Association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* transcription factor gene with the risk of lower limb arterial disease in the Russian population

Sergey N. Zhabin 

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Sergey N. Zhabin (79038771993@yandex.ru)

Abstract

Background: Atherosclerosis obliterans (AO) and diabetic angiopathy (DA) are known to be peripheral artery diseases (PAD) of multifactorial origin, in which genetic and environmental factors play a synergetic role. *TAF3* is one of the genes that has been found to be associated with PAD. **The aim of the study:** To analyze the association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* gene with the risk of PAD in the Russian population. **Materials and methods:** The study involved 1261 patients, including 642 healthy subjects and 619 PAD patients. All patients were recruited at the Vascular Surgery Division of the Kursk Regional Clinical Hospital. Isolation of genomic DNA was carried out by chloroform extraction and precipitation with ethanol. Genotyping was carried out on the basis of the Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology of KSMU using a MassARRAY-4 time-of-flight genomic mass spectrometer (Agena Bioscience, USA). **Results:** We found that polymorphism rs10508336 is associated with an increased risk of developing bilateral peripheral atherosclerosis exclusively in smokers ($P < 0.05$). The polymorphism was found to be statistically significantly associated with an increased risk of DA (OR=1.59, 95% CI 1.02-2.46, $P = 0.045$). Furthermore, an association of the rs10508336-A allele with an increase in blood glucose levels in PAD was observed ($P = 0.01$). **Conclusion:** In the Russian population, an association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* gene with an increased risk of AO, hyperglycemia, and diabetic angiopathy was revealed for the first time. The identified associations point out a possible relationship between carbohydrate metabolism and atherosclerotic processes in the determination of peripheral arterial diseases.

Keywords: peripheral artery disease; diabetic angiopathy; genetic predisposition; single nucleotide polymorphism; *TAF3*; smoking

For citation: Zhabin SN. Association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* transcription factor gene with the risk of lower limb arterial disease in the Russian population. Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):439-447. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-3

Введение. ЗАНК являются мультифакториальными заболеваниями, развивающиеся в результате взаимодействия сложных патогенетических механизмов, в полной мере которые до сих пор остаются неизученными. Согласно современным представлениям, ОААНК – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся накоплением насыщенных липидов макрофагов в субэндотелиальном слое артерий. Существенную роль в этом каскаде патологических внутрисосудистых реакций играют также генетические факторы, поскольку важные анти- и проатерогенные механизмы зависят от экспрессии определенных генов. Так, например, на сегодняшний день имеются данные о связи *OSBPL10*, *TGFB2*, *MAPK10* и других генов с наличием предрасположенности к данному заболеванию [1-4].

Одним из генов, представляющих интерес для исследования ассоциации с риском развития облитерирующего атеросклероза, является *TAF3*. Данный ген кодирует субъединицу *TAF3*, которая будучи связанной с ТАТА-связывающим белком (TBP) образует комплекс TFIID, являющийся фактором транскрипции. Данный базальный комплекс играет главную роль в инициации, зависимой от РНК-полимеразы II транскрипции. Он распознает и связывает промоторы с ТАТА-боксом или без него через свою субъединицу TBP и способствует сборке преинициаторного комплекса (PIC). Данный комплекс состоит из 3-х модулей: TFIID-A, TFIID-B и TFIID-C. *TAF3* образует модуль TFIID-A совместно с *TAF5* и TBP. Кроме того, *TAF3*, образуя комплекс с *TBPL2*, участвует в процессах дифференцировки миоцитов в миоциты. Данный комплекс *TAF3-TBPL2* также заменяет TFIID на специфических промоторах на ранней стадии процесса дифференцировки [5]. На сегодняшний день существует несколько генетических исследований, установивших связь между развитием ООАНК и полиморфизмами гена *TAF3*, реализующего своё влияние через различные патогенетические механизмы атерогенеза [6, 7, 8].

Цель исследования. Провести анализ ассоциации полиморфного варианта rs10508336 гена *TAF3* с риском развития хронических облитерирующих заболеваний нижних конечностей в российской популяции.

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовали 1261 неродственный индивид славянского происхождения. Участники исследования были разделены на 2 группы с сопоставлением по полу и возрасту: в 1 группу вошли 619 пациентов, проходивших лечение по поводу ОААНК, 2 группа составила 642 пациента, у которых в ходе обследования в рамках проведения предыдущих исследований не было обнаружено хронических заболеваний [9]. Все исследуемые пациенты группы 1 находились на лечении в отделениях хирургии ГМУ Курской областной многопрофильной клинической больницы с 2013 года по настоящий момент. Все пациенты, включенные в настоящее исследование, подписали информированное согласие на участие.

Сбор анамнестически значимых данных осуществлялся с помощью анкетирования, включавшего вопросы о наличии сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, курении. Контроль состояния артерий и вен нижних конечностей производился с помощью дуплексного сканирования и ангиографии нижних конечностей на начальном и заключительном этапах лечения. Диагноз ОААНК устанавливался на основании Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей (Москва, 2019 г.). Под термином «Периферический атеросклероз справа/слева» понимали атеросклеротическое поражение крупных артерий правой и левой нижних конечностей соответственно.

В качестве биологического материала для генотипирования полиморфизма rs10508336 гена *TAF3*, а также оценки лабораторных биохимических показателей, использовалась венозная кровь в объеме 5 мл. Из лабораторных показателей у пациентов исследовали: уровень глюкозы плазмы

крови натошак, концентрацию триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП), уровень общего холестерина плазмы крови.

Выделение геномной ДНК осуществлялось хлороформной экстракцией и преципитацией этанолом. Генотипирование проводилось на базе научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ с использованием времяпролетного геномного масс-спектрометра MassARRAY-4 (Agena Bioscience, США).

Для анализа ассоциаций аллелей и генотипов *TAF3* с риском развития ОААНК была использована статистическая программа SNPStats (<https://www.snptest.net/start.htm>). Статистический анализ клинических и лабораторных

характеристик проводился с использованием программы STATISTICA 13.0 (TIBCO Software Inc., США). Функциональное аннотирование SNP проводилось с использованием биоинформатических ресурсов GTEx portal (<https://gtexportal.org>), QTLbase (<http://www.mulinlab.org/qtlbase/index.html>) и HaploReg v4.1 (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

Результаты и их обсуждение. Распределение частот генотипов полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* соответствовало ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга ($P > 0,05$). В таблице 1 представлены результаты анализа ассоциаций полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* развития периферического атеросклероза.

Таблица 1

Анализ ассоциации полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с риском развития периферического атеросклероза

Table 1

Analysis of the association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* gene with the risk of peripheral atherosclerosis

Генотип	Наличие периферического атеросклероза СПРАВА				Наличие периферического атеросклероза СЛЕВА			
	Нет N (%)	Есть N (%)	OR (95% CI) ¹	<i>P</i> ²	Нет N (%)	Есть N (%)	OR (95% CI) ¹	<i>P</i> ²
Общая группа пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей								
G/G	437 (88,3)	98 (79,0)	1,00	0,0015 ^{AD}	428 (87,9)	107 (81,1)	1,00	0,024 ^{AD}
A/G	57 (11,5)	23 (18,6)	1,93 (1,12-3,31)		57 (11,7)	23 (17,4)	1,68 (0,99-2,86)	
A/A	1 (0,2)	3 (2,4)	15,41 (1,56-152,2)		2 (0,4)	2 (1,5)	4,30 (0,59-31,15)	
Курильщики с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей								
G/G	231 (88,8)	50 (78,1)	1,00	0,024 ^D	224 (90,0)	57 (76,0)	1,00	0,002 ^D
A/G-A/A	29 (11,2)	14 (21,9)	2,54 (1,23-5,24)		25 (10,0)	18 (24,0)	3,09 (1,56-6,12)	
Некурящие с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей								
G/G	206 (87,7)	48 (80,0)	1,00	0,13	204 (85,7)	50 (87,7)	1,00	0,86
A/G-A/A	29 (12,3)	12 (20,0)	1,81 (0,85-3,83)		34 (14,3)	7 (12,3)	0,84 (0,35-2,01)	

Примечание: ¹ отношение шансов и 95%-доверительный интервал ассоциации с риском развития периферического атеросклероза с коррекцией по полу и возрасту, (кодоминантная генетическая модель); P^2 уровень значимости ассоциации аллеля/генотипа *TAF3* с риском развития периферического атеросклероза. Представлены уровни значимости наиболее значимых генотипических моделей: AD – log-аддитивная, D – доминантная.

Note: ¹ odds ratio and 95% confidence interval for SNP association with the risk of peripheral atherosclerosis adjusted for sex and age (codominant genotypic model); P^2 significance level of the association of the *TAF3* allele/genotype with the risk of peripheral atherosclerosis. Significance levels of the most significant genotypic models are presented: AD – log-additive, D – dominant.

Как можно увидеть из таблицы 1, наличие полиморфного варианта rs10508336 гена *TAF3* ассоциировано с повышенным риском развития билатерального периферического атеросклероза (аддитивная генотипическая модель ассоциации). Однако стратифицированный по статусу курения анализ ассоциаций позволил установить, что данный SNP увеличивает риск развития билатерального периферического атеросклероза исключительно у курильщиков, в то время как у некурящих лиц изучаемый полиморфизм проявлял нейтральный эффект в отношении риска развития болезни.

В таблице 2 представлены результаты анализа ассоциации полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с риском развития сосудистых заболеваний нижних конечностей. Установлено, что аллель rs1058336A статистически значимо ассоциирован с повышенным риском развития диабетической ангиопатии нижних конечностей ($P=0,03$). Наилучшую модель ассоциации полиморфизма rs10508336 с развитием диабетической ангиопатии нижних конечностей показала аддитивная генотипическая модель ($OR=1,59$ 95% CI 1,02-2,46; $P=0,045$).

Таблица 2

Анализ ассоциации полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с риском развития сосудистых заболеваний нижних конечностей

Table 2

Analysis of the association of the rs10508336 polymorphism of the *TAF3* gene with the risk of vascular diseases of the lower extremities

SNP ID	Генотип, ал- лель	частоты генотипов, N (%) частоты аллелей, %		<i>P</i> ¹	OR (95% CI) ²
		Контрольная группа	Больные		
Болезнь периферических артерий (642 здоровых и 619 больных)					
rs10508336	G/G	558 (86,9)	535 (86,4)	0,37	1,00
	A/G	82 (12,8)	80 (12,9)		0,99 (0,70-1,40)
	A/A	2 (0,3)	4 (0,6)		3,55 (0,57-21,96)
	A	6,7	7,1	0,68	1,07 (0,78-1,45)
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (471 больной)					
rs10508336	G/G	558 (86,9)	415 (88,1)	0,44	1,00
	A/G	82 (12,8)	54 (11,5)		0,82 (0,56-1,21)
	A/A	2 (0,3)	2 (0,4)		2,48 (0,26-23,63)
	A	6,7	6,2	0,61	1,91 (0,65-1,29)
Диабетическая ангиопатия нижних конечностей (156 больных)					
rs10508336	G/G	558 (86,9)	126 (80,8)	0,08	1,00
	A/G	82 (12,8)	28 (17,9)		1,45 (0,90-2,34)
	A/A	2 (0,3)	2 (1,3)		6,38 (0,86-47,08)
	A	6,7	10,0	0,03	1,59 (1,04-2,44)

Примечание: ¹ уровень значимости ассоциации аллеля/генотипа *TAF3* с риском развития сосудистых заболеваний нижних конечностей (кодминантная генетическая модель); ² отношение шансов и 95%-доверительный интервал ассоциации с риском развития болезни с коррекцией по полу и возрасту.

Note: ¹ significance level of the association of the *TAF3* allele/genotype with the risk of vascular diseases of the lower extremities (codominant genotypic model); ² Odds ratio and 95% confidence interval for SNP-disease association adjusted for sex and age.

Также выявлена ассоциация аллеля rs10508336-A с повышением уровня глюкозы крови у пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей ($P=0,01$). В частности, у пациентов с генотипами A/G-A/A отмечен более высокий

уровень глюкозы крови – на 1,19 ммоль/л (95% CI 0,25-2,13).

Проведено функциональное аннотирование SNP с использованием интернет ресурсов, депонирующих геномно-транскриптомные данные, позволяющие установить eQTL – участки ДНК, влияющие на

экспрессию генов. Согласно данным портала eQTLGen (<https://www.eqtlgen.org/cis-eqtls.html>) аллель rs10508336A ассоциирован со снижением уровня экспрессии гена *ITIH2* в плазме крови ($Z=-6,1026$; $FDR=0,00001$).

В исследовании Ward-Caviness и соавт. была установлена ассоциация полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с повышенным риском развития периферических заболеваний сосудов у лиц, проживающих на территориях с повышенным химическим загрязнением воздуха [6]. Фактически в настоящем исследовании была подтверждена связь данного SNP с развитием периферического атеросклероза.

Существенную роль в развитии атеросклеротического поражения сосуда является снижение функции гладкомышечных клеток, которая, в свою очередь, может развиться в результате неправильной дифференцировки и созревания клеток гладкой мускулатуры. Согласно Bennet и соавт. под действием атеросклеротических факторов гладкомышечные клетки сосудов, как минимум *in vitro*, повышают свою способность к пролиферации [3]. Высокая скорость пролиферации, в свою очередь, способна повлиять на дифференцировку клеток, например, посредством нарушения транскрипции. Процесс транскрипции имеет множество точек приложения, способных повлиять на конечный результат, в том числе и через инициацию зависимой от РНК-полимеразы II транскрипции. На основании этого, можно косвенно судить о связи экспрессии гена *TAF3*, входящего в комплекс TFIID, запускающего транскрипцию, и нарушениях дифференцировки клеток гладкой мускулатуры сосудов [10].

Для *TAF3* возможны несколько механизмов влияния на атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, скорость его прогрессирования и выраженность клинических проявлений. Hueso и соавт. в своем исследовании на мышах при полногеномном профилировании мРНК и микроРНК установили, что при атеросклеротическом поражении значительно активизировались некоторые транскрипты, одним из которых являлся *TAF3*. Кроме того,

TAF3 обнаруживался у мышей в периваскулярной жировой ткани и пенистых клетках интимы. Дальнейшее исследование атеросклеротических бляшек у человека позволило также установить наличие сверхэкспрессии гена *TAF3* [7].

Наличие *TAF3* в периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) аналогично может быть связано с развитием атеросклероза. В работе Liu и соавт. имеются сведения о наличии связи ПВЖТ и атеросклероза, поскольку обладает эндокринными и паракринными функциями, проявляя атерогенный эффект за счет высвобождения провоспалительных и проатерогенных факторов [8, 11, 12].

Другим связывающим звеном между экспрессией гена и возможным риском атеросклероза можно считать фосфоинозитиды. Данные вещества являются важными сигнальными молекулами в ядре, которые влияют на экспрессию генов. Исследование Stijf-Bultsma и соавт. установило, что *TAF3* преобразует опосредованные липидкиназой PIP4K2B изменения в фосфоинозитидах в изменения в транскрипции специфического гена. Согласно ряду исследований, сами фосфоинозитиды также играют роль в развитии кардиоваскулярных заболеваний и, в том числе, атеросклероза. На основании указанных данных можно предположить, что в результате нарушения экспрессии *TAF3* передача сигнала внутри ядра с помощью фосфоинозитидов также будет нарушена, что может привести к усилению или ослаблению атерогенного эффекта фосфоинозитидов. [13, 14, 15].

Ассоциация аллеля rs10508336A со снижением уровня экспрессии гена *ITIH2* в плазме крови имеет также немаловажное значение. Участие данного гена в регуляции транспорта и поглощения инсулиноподобного фактора роста (IGF) белками, связывающими инсулиноподобный фактор роста (IGFBP) дает право говорить об опосредованном влиянии данного гена на развитие атеросклероза через семейство инсулиноподобных факторов роста [16, 17]. Кроме того, он может действовать как носитель гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке

или как связывающий белок между гиалуроновой кислотой и другими белками матрикса, в том числе на клеточных поверхностях в тканях, для регулирования её локализации, синтеза и деградации. Гиалуроновая кислота опосредует трансмиграцию лейкоцитов через клетки эндотелия, а большие молекулы ГК, расщепленные тромбоцитами, усиливают продукцию цитокинов и хемокинов [18].

Заключение. В настоящем исследовании выявлена ассоциация полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* с риском развития облитерирующего атеросклероза нижних конечностей и диабетической ангиопатией, что подтверждает патофизиологическую связь данного маркера с развитием периферических заболеваний артерий. Впервые показано, что патологическое влияние полиморфизма rs10508336 гена *TAF3* на риск развития периферического атеросклероза проявляется только у курильщиков, тем самым, демонстрируя сопряженность влияния данного генетического маркера и ключевого фактора риска развития атеросклероза – курения. Информация о связи аллеля rs10508336A с развитием диабетической ангиопатии и повышением уровня глюкозы крови также имеет большое значение, поскольку указывает на возможные молекулярные механизмы сопряженности нарушений липидного и углеводного обменов в детерминации периферических заболеваний артерий. [19, 20, 21].

Информация о финансировании

Работа выполнена за счет средств Курского государственного медицинского университета.

Financial support

The study was carried out at the expenses of Kursk State Medical University.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Lu Y, Thavarajah T, Gu W, et al. Impact of miRNA in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(9):159-170. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310227>
2. GWAS Catalog [Электронный ресурс] [дата обращения 15.02.2022]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>
3. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):692-702. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>
4. Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2018;29(11):739-742. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.04.007>
5. van Nuland R, Schram AW, van Schaik FMA, et al. Multivalent engagement of TFIID to nucleosomes. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73495. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073495>
6. Ward-Caviness CK, Neas LM, Blach C, et al. Genetic Variants in the Bone Morphogenetic Protein Gene Family Modify the Association between Residential Exposure to Traffic and Peripheral Arterial Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0152670. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152670>
7. Hueso M, De Ramon L, Navarro E, et al. Silencing of CD40 in vivo reduces progression of experimental atherogenesis through an NF- κ B/miR-125b axis and reveals new potential mediators in the pathogenesis of atherosclerosis. 2016;255:80-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.002>
8. Liu Y, Sun Y, Hu C, et al. Perivascular Adipose Tissue as an Indication, Contributor to, and Therapeutic Target for Atherosclerosis. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:615503. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.615503>
9. Азарова ЮЭ, Клёсова ЕЮ, Сакали СЮ, и др. Вклад полиморфизма rs11927381 гена *IGF2BP2* в патогенез сахарного диабета 2 типа. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):9-19. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-2>
10. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiological Reviews*. 2004;84(3):767-801. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2003>

11. Kim HW, Shi H, Winkler MA, et al. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Perturbation/Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(11):2569-2576. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312470>

12. Mancio J, Oikonomou EK, Antoniades C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Heart*. 2018;104(20):1654-1662. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312324>

13. Stijf-Bultsma Y, Sommer L, Tauber M, et al. The basal transcription complex component TAF3 transduces changes in nuclear phosphoinositides into transcriptional output. *Molecular Cell*. 2015;58(3):453-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.03.009>

14. Durrant TN, Hers I. PI3K inhibitors in thrombosis and cardiovascular disease. *Clinical and Translational Medicine*. 2020;9(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40169-020-0261-6>

15. Ghigo A, Perino A, Hirsch E. Phosphoinositides and cardiovascular diseases. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer, Dordrecht; 2012:43-60. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-5025-8_2

16. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, et al. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Hormone and IGF Research*. 2019;45:6-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2019.01.002>

17. Hoefflich A, David R, Hjortebjerg R. Current IGFBP-Related Biomarker Research in Cardiovascular Disease-We Need More Structural and Functional Information in Clinical Studies. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:388. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00388>

18. Sadowitz B, Seymour K, Gahtan V, et al. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *Journal of Surgical Research*. 2012;173(2):63-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.09.025>

19. Ross S, Gerstein H, Paré G. The Genetic Link Between Diabetes and Atherosclerosis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(5):565-574. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.016>

20. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1835. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>

21. Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):51-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.010>

References

1. Lu Y, Thavarajah T, Gu W, et al. Impact of miRNA in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(9):159-170. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310227>

2. GWAS Catalog [Internet] [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>

3. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):692-702. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>

4. Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2018;29(11):739-742. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.04.007>

5. van Nuland R, Schram AW, van Schaik FMA, et al. Multivalent engagement of TFIID to nucleosomes. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73495. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073495>

6. Ward-Caviness CK, Neas LM, Blach C, et al. Genetic Variants in the Bone Morphogenic Protein Gene Family Modify the Association between Residential Exposure to Traffic and Peripheral Arterial Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0152670. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152670>

7. Hueso M, De Ramon L, Navarro E, et al. Silencing of CD40 in vivo reduces progression of experimental atherogenesis through an NF- κ B/miR-125b axis and reveals new potential mediators in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016;255:80-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.002>

8. Liu Y, Sun Y, Hu C, et al. Perivascular Adipose Tissue as an Indication, Contributor to, and Therapeutic Target for Atherosclerosis. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:615503. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.615503>

9. Azarova IE, Klyosova EYu, Sakali SYu, et al. Contribution of rs11927381 polymorphism of the IGF2BP2 gene to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):9-19. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-2>

10. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiological Reviews*. 2004;84(3):767-801. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2003>
 11. Kim HW, Shi H, Winkler MA, et al. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Perturbation/Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(11):2569-2576. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312470>
 12. Mancio J, Oikonomou EK, Antoniades C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Heart*. 2018;104(20):1654-1662. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312324>
 13. Stijf-Bultsma Y, Sommer L, Tauber M, et al. The basal transcription complex component TAF3 transduces changes in nuclear phosphoinositides into transcriptional output. *Molecular Cell*. 2015;58(3):453-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.03.009>
 14. Durrant TN, Hers I. PI3K inhibitors in thrombosis and cardiovascular disease. *Clinical and Translational Medicine*. 2020;9(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40169-020-0261-6>
 15. Ghigo A, Perino A, Hirsch E. Phosphoinositides and cardiovascular diseases. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer, Dordrecht; 2012:43-60. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-5025-8_2
 16. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, et al. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Hormone and IGF Research*. 2019;45:6-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2019.01.002>
 17. Hoeflich A, David R, Hjortebjerg R. Current IGFBP-Related Biomarker Research in Cardiovascular Disease-We Need More Structural and Functional Information in Clinical Studies. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:388. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00388>
 18. Sadowitz B, Seymour K, Gahtan V, et al. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *Journal of Surgical Research*. 2012;173(2):63-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.09.025>
 19. Ross S, Gerstein H, Paré G. The Genetic Link Between Diabetes and Atherosclerosis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(5):565-574. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.016>
 20. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1835. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
 21. Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):51-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.010>
- Статья поступила в редакцию 24 июня 2022 г.
Поступила после доработки 20 августа 2022 г.
Принята к печати 1 сентября 2022 г.
- Received 24 June 2022
Revised 20 August 2022
Accepted 1 September 2022
- Информация об авторе**
Сергей Николаевич Жабин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: 79038771993@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9324-0972>.
- Information about the author**
Sergey N. Zhabin, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Surgical Diseases №1, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: 79038771993@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9324-0972>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-4

УДК 577.121.9

Нокаут генов α -, β -, и γ -синуклеинов у мышей приводит к изменению содержания ряда липидов в печени и плазме крови

Е.А. Лысикова , К.Д. Чапров

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук», пр-т академика Семенова, д. 1, г. Черноголовка, 142432, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.А. Лысикова (lysikova.ipac@gmail.com)

Резюме

Актуальность: В настоящее время активно исследуется функция белков семейства синуклеинов в реакциях синтеза липидов и жирных кислот в дополнение к уже описанной их роли участия в синаптической передаче за счет связывания с липидами мембран. В связи с этим особый интерес представляет изучение нарушения липидного обмена при нарушении функции синуклеинов в патогенезе болезни Паркинсона. **Цель исследования:** Определение влияния отсутствия белков семейства синуклеинов на общее содержание липидов и соотношение различных классов липидов в печени и плазме крови у трансгенных мышей. **Материалы и методы:** Измерение уровней липидов проводили у мышей с генетическим нокаутом α -, β - и γ -синуклеинов (N=6) по сравнению с контрольными животными дикого типа (N=6) методом тонкослойной хроматографии на пластинах силикагеля. **Результаты:** Было детектировано увеличение процента общих полярных липидов в печени безсинуклеиновых мышей по сравнению с диким типом в 1,4 раза ($P<0,05$), в то время как относительное содержание триглицеридов снизилось в 1,2 раза ($P<0,05$), соответственно. При этом в плазме крови уровни полярных липидов и триглицеридов не менялись. При нарушении функции синуклеинов также изменялось распределение жирных кислот у безсинуклеиновых мышей по сравнению с контрольными дикого типа: уровень C16:0 повышался в 1,2 раза в печени ($P<0,05$) и в 1,8 раз в плазме ($P<0,05$), а уровень C18:1n9 повышался как в плазме крови в 1,4 раза ($P<0,05$), так и в печени в 1,2 раза ($P<0,05$). Уровень C20:4n6 снижался в печени безсинуклеиновых мышей в 1,5 раза ($P<0,05$). Уровень C18:2n6 снижался в плазме крови в 7 раз ($P<0,05$), но не менялся в печени. **Заключение:** Таким образом, наши данные демонстрируют, что отсутствие всех трех белков семейства синуклеинов приводит к изменению соотношения жирных кислот и накопления липидов в печени.

Ключевые слова: синуклеины; нокаутные мыши; полярные липиды; жирные кислоты

Для цитирования: Лысикова ЕА, Чапров КД. Нокаут генов α -, β -, и γ -синуклеинов у мышей приводит к изменению содержания ряда липидов в печени и плазме крови. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):448-456. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-4

Knock-out of α -, β -, and γ -synuclein genes in mice leads to changes in the distribution of several lipids in the liver and blood plasma

Ekaterina A. Lysikova , Kirill D. Chaprov 

Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry,
Russian Academy of Sciences,
1 Academician Semenov Ave., Chernogolovka, 142432, Russia
Corresponding author: Ekaterina A. Lysikova (lysikova.ipac@gmail.com)

Abstract

Background: In addition to the role of synuclein proteins in synaptic transmission through binding with lipid membranes, the function of synucleins in reactions of the synthesis of lipids and fatty acids is also widely studied. Studying the disruption of lipid metabolism in Parkinson's disease caused by synuclein dysfunction is particularly interesting. **The aim of the study:** To determine the effect of the absence of synuclein family proteins on the total lipid content and the ratio of different lipid classes in the liver and blood plasma in transgenic mice. **Materials and methods:** Measurement of lipid classes of $\alpha\beta\gamma$ -synuclein triple knockout mice (N=6) and wild type controls (N=6) was performed by the HPLC on the silica gel plates. **Results:** A 1.4-fold ($P<0.05$) increase in the percentage of total polar lipids was detected in the liver of knockout mice compared with the wild type, while the relative content of triglycerides decreased 1.2-fold ($P<0.05$), respectively. At the same time plasma levels of the polar lipids and triacylglycerols were unaltered. The lack of synucleins causes changes in the levels of fatty acids in comparison to wild type animals: C16:0 levels increased 1.2-fold in the liver ($P<0.05$) and 1.8-fold in plasma ($P<0.05$), and C18:1n9 levels increased both 1.4-fold ($P<0.05$) in plasma and 1.2-fold in the liver ($P<0.05$). C20:4n6 levels decreased 1.5-fold ($P<0.05$) in the liver of nonsynuclein mice. C18:2n6 levels decreased 7-fold in plasma ($P<0.05$), but did not change in liver. **Conclusion:** Our data demonstrate that the absence of all three members of the synuclein family causes disruption of lipid metabolism and leads to altered synthesis of fatty acids and hepatic lipid accumulation.

Keywords: synucleins; triple-knockout mice; polar lipids; fatty acids

For citation: Lysikova EA, Chaprov KD. Knock-out of α -, β -, and γ -synuclein genes in mice leads to changes in the distribution of several lipids in the liver and blood plasma. Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):448-456. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-4

Введение. Белки семейства синуклеинов, представленные тремя членами семейства- альфа (α), бета (β) и гамма (γ)- синуклеинами, активно исследуются в связи с их вовлеченностью в патогенез нейродегенеративных заболеваний. Наиболее хорошо изучен белок α -синуклеин, для которого была показана ключевая роль в механизме формирования патологических белковых агрегатов – телец Леви, при Болезни Пар-

кинсона (БП), вследствие чего подавляющее большинство работ посвящено изучению роли синуклеинов в патологических механизмах БП и других заболеваний, важным звеном патогенеза которых является синуклеинопатия [1].

Белки синуклеины являются многофункциональными: в норме они вовлечены в регуляцию нейротрансмиссии [2]. Для α - и β -синуклеинов была показана спо-

способность связываться с везикуло-ассоциированным мембранным белком VAMP2 и участие в формировании SNARE-комплексов в пресинаптических терминалиях дофаминергических нейронов [3, 4]. Третий члена семейства – γ -синуклеин, вовлечен в процессы формирования липидных рафтов и регуляцию липидного обмена, а нарушение функции γ -синуклеина ведет к усилению липолиза и изменению липидного гомеостаза [5, 6].

Механизм, посредством которого синуклеины осуществляют взаимодействие с синаптическими везикулами и другими мембранными структурами, обусловлен наличием нескольких амфифильных последовательностей аминокислот (KTKEGV) на N-конце молекул белков данного семейства. Данные последовательности являются специфичными для липид-связывающих белков аполипопротеинов [7, 8]. Таким образом, способность связываться с липидами является физиологической функцией всех белков семейства синуклеинов, а связывание каждого из белков с липидами может компенсироваться другими белками семейства: в присутствии α -синуклеина возрастает степень связывания с мембранами β - и γ -синуклеинов. При этом одновременное присутствие β - и γ -синуклеинов ослабляло степень мембранно-связанного α -синуклеина [8]. Показанная на нокаутных по гену γ -синуклеина мышцах резистентность к диете с высоким содержанием жиров и предотвращение ожирения за счет усиления липолиза и изменения состава липидов позволила рассматривать γ -синуклеин в качестве новой потенциальной молекулярной мишени для разработки терапии при лечении метаболических расстройств и регуляции массы тела [9].

Однако разработка непосредственной стратегии патогенетической терапии определенных метаболических расстройств осложняется недостаточной изученностью участия других синуклеинов в механизмах регуляции липидного гомеостаза, поскольку белки данного семейства обладают свойством функционального замещения. Все три белка семейства имеют высокую

степень гомологии как на нуклеотидном, так и на аминокислотном уровне, и в экспериментальных условиях функция одного утраченного синуклеина может замещаться, по крайней мере частично, другими членами семейства [10]. Исследование липидного состава в мозге и печени у мышей с нокаутом всех трех генов семейства синуклеинов показало, что у этих животных изменен синтез жирных кислот и снижено содержание именно тех полярных липидов, которые являются основными компонентами липидных рафтов, участвующих в нейротрансмиссии и регулирующих транспорт дофамина [11]. При этом отсутствие всех трех синуклеинов приводило к более выраженным изменениям в метаболизме липидов, чем ранее выявленные изменения липидного гомеостаза у мышей с единичным нокаутом гена γ -синуклеина [6].

Цель исследования. Определение влияния отсутствия белков семейства синуклеинов на общее содержание липидов в печени и плазме крови, а также на соотношение различных классов липидов в этих тканях у мышей с генетическим нокаутом α , β - и γ -синуклеинов.

Материалы и методы исследования *Исследуемые животные*

Линия трансгенных безсинуклеиновых мышей с нокаутом генов α -, β -, и γ -синуклеинов, содержалась на генетическом фоне C57Bl6/Chg в беспатогенном виварии ИФАВ РАН. Животные содержались при искусственно регулируемом 12-часовом цикле день/ночь и температуре 22°C со свободным доступом к воде и специальному корму, в котором жиры составляли 10% (подробный состав описан в [6]). Жирные кислоты были распределены в диете в следующем соотношении: 35% олеиновой кислоты, 25% линолевой кислоты, 20% пальмитиновой кислоты и 13% стеариновой кислоты. Работы с животными проводили в соответствии с этическими принципами и требованиями Хельсинкской декларации и приказом Минздрава России №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Проведение эксперимента было утверждено на

заседании этического комитета ИФАВ РАН от 18.12.2020, протокол № 47.

Экстракция липидов

Стареющих самцов в возрасте 12 месяцев, по 6 самцов в экспериментальной и контрольной группах, умерщвляли методом цервикальной дислокации, производили сбор крови из желудочков сердца и на холоду извлекали печень. Немедленно экстрагировали липиды по методу Фолча и хранили при -20°C , как описано ранее [6].

Неполярные липиды разделяли методом одномерной тонкослойной хроматографии на пластинах силикагеля G $10 \times 10 \text{ см}^2$ (Merck, Германия) в смеси растворителей (80 частей гексана: 20 частей диэтилового эфира: 1 часть ледяной уксусной кислоты), полярные липиды разделяли методом двумерной тонкослойной хроматографии на пластинах силикагеля G с 1,2% борной кислоты в смеси растворителя (65 частей хлороформа: 25 частей метанола: 4 части гидроксида аммония) в первом направлении и в смеси растворителя (90 частей N-бутанола: 20 частей ледяной уксусной кислоты: 20 частей воды) во втором направлении. Идентификацию липидов проводили по референсу на стандарты. Эфиры жирных кислот получали из фракции общих липидов нагреванием при 70°C при добавлении 2,5% серной кислоты и гексана в смесь метанол: толуол (2:1). Фракцию гексана переносили в чистую стеклянную пробирку, выпаривали в парах азота и растворяли в 50 мкл гексана. Идентифицировали эфиры жирных кислот методом газовой хроматографии на хроматографе Clarus 500 GC с пламенно-ионизационным детектором (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA) по описанной ранее методике [5].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism 8.0 (GraphPad, США). Нормальность распреде-

ления данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, сравнение групп данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенный нами анализ выявил существенное снижение общего содержания липидов в печени безсинуклеиновых мышей по сравнению с контрольными животными дикого типа того же возраста. Содержание жирных кислот в пересчете на 100 мг ткани было исследовано у 6 животных каждого генотипа и составляло $3,5 \pm 0,73 \text{ мг/100 мг}$ в печени безсинуклеиновых мышей и $5,2 \pm 0,84 \text{ мг/100 мг}$ у контрольных мышей дикого типа. При этом в плазме крови безсинуклеиновых мышей такого выраженного снижения уровня липидов не наблюдалось. Более того, выявленное незначительное снижение содержания липидов в плазме крови безсинуклеиновых мышей до $0,26 \pm 0,44 \text{ мг/100 мг}$ не было статистически достоверным по сравнению с таковым у контрольных мышей, которое составляло $0,32 \pm 0,56$.

Снижение общего содержания липидов в печени безсинуклеиновых мышей сопровождалось также изменением их состава (Табл.). Так, процент общих полярных липидов существенно повысился в печени безсинуклеиновых мышей по сравнению с контрольными животными с 34% до 48,8%, в то время как относительное содержание триглицеридов снизилось с 63,7% до 50%, соответственно. При этом в плазме крови уровни полярных липидов и триглицеридов не менялись. Относительное содержание сложных эфиров стерола в печени безсинуклеиновых мышей снизилось почти в два раза с 2,3% до 1,2%, в то время как в плазме крови оно выросло с 16,4% до 21,3%. Интересно, что в плазме крови безсинуклеиновых мышей резко понизился уровень свободных (неэстерифицированных) жирных кислот с 11,1% до 4,8%.

Таблица

Относительное содержание (в % от общего количества) полярных липидов, триглицеридов, эфиров стерола и свободных жирных кислот в плазме крови и печени у мышей дикого типа (ДТ) и безсинуклеиновых (БС) мышей (N=6)

Table

Relative amount (% of the total amount) of polar lipids, triacylglycerides, sterol esters and free fatty acids in the plasma and liver of wild type (WT) and triple-knockout (KO) mice (N=6)

Класс липидов	Плазма		Печень	
	ДТ	БС	ДТ	БС
Общие полярные липиды	33,1 ± 4,6	36,7 ± 3,2	34,0 ± 6,8	48,8 ± 7,3 *
Триглицериды	39,4 ± 7,5	37,2 ± 5,6	63,7 ± 6,9	50,0 ± 7,5 *
Эфиры стерола	16,4 ± 2,1	21,3 ± 2,9 **	2,3 ± 0,5	1,2 ± 0,5 *
Свободные жирные кислоты	11,1 ± 2,9	4,8 ± 1,6 **		

Примечание: N=6. U-критерий Манна-Уитни: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонения.

Note: Mann-Whitney test, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Data are presented as mean ± standart deviation.

Данные о снижении общей фракции липидов указывали на то, что отсутствие синуклеинов влияет на содержание липидов в печени. Дальнейший анализ состава жирных кислот в липидных фракциях показал, что их распределение действительно меняется при нарушении функции синуклеинов. Наиболее выраженными изменения оказались во фракции полярных липидов (Рис.). В этой фракции содержится большое количество насыщенных жирных кислот. Уровень пальмитиновой кислоты (C16:0) существенно повышен в печени и плазме безсинуклеиновых мышей по сравнению с животными дикого типа: 27,7±3,4 вместо 21,6±1,5 и 44,2±5,5 вместо 23,6±1,2, соответственно (Рис.).

Содержание олеиновой кислоты (C18:1n9) – другого компонента, составляющего существенную долю во фракции полярных липидов, также повышается у безсинуклеиновых мышей по сравнению с животными дикого типа как в плазме крови с 12,7±0,9 до 18,1±1,0, так и в печени с 13,0±1,0 до 15,2±0,8 (Рис.).

Наиболее драматичные изменения отмечены для линолевой кислоты (C18:2n6), содержание которой в 7 раз ниже в плазме крови безсинуклеиновых мышей, чем у животных дикого типа: 2,7±0,8 и 19,2±1,4, соответственно. При этом в печени ее содержание не меняется (рисунок). Также статистически достоверно был понижен уровень

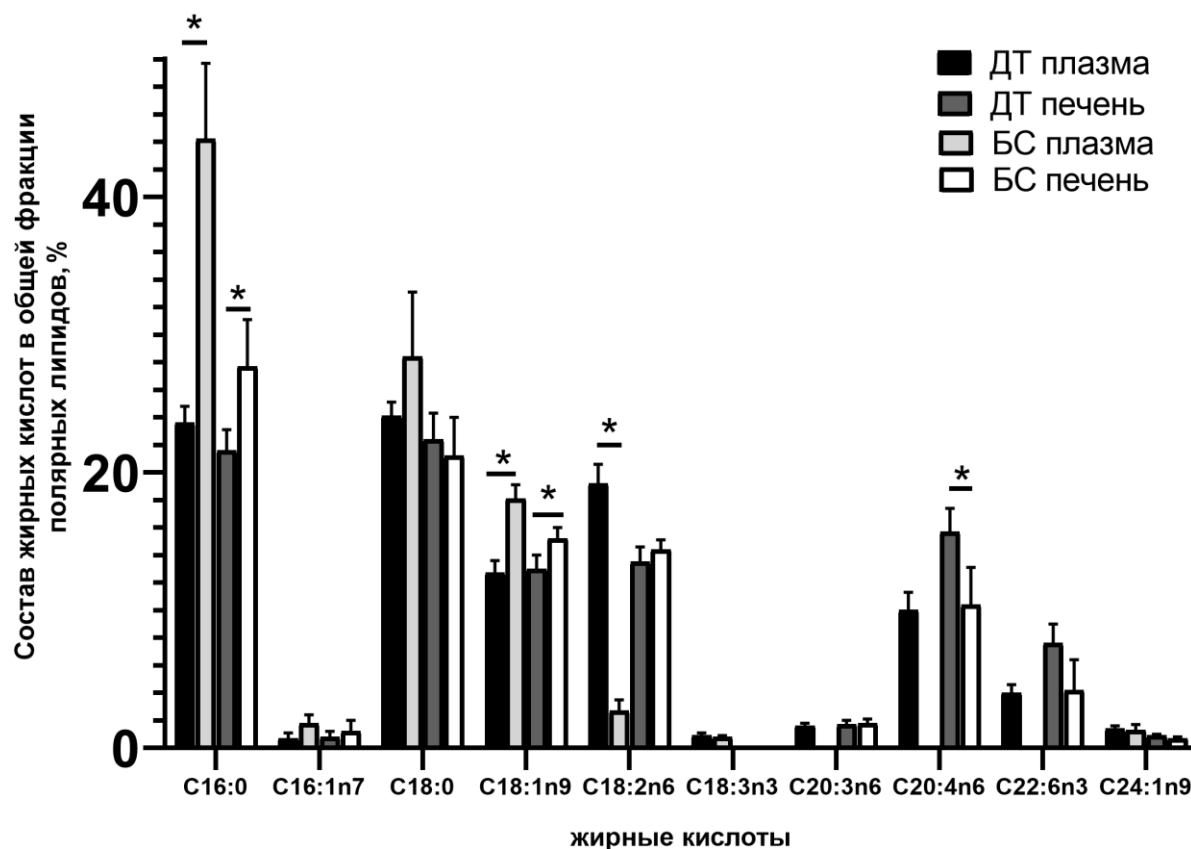
арахидоновой кислоты (C20:4n6) в печени с 15,7±1,7 до 10,4±2,7 у безсинуклеиновых мышей по сравнению с диким типом (Рис.).

Печень играет важную роль в метаболизме липидов и обеспечивает ими центральную нервную систему. Липидный метаболизм в печени влияет на концентрацию и состав липопротеидов, которые секретируются в плазму крови, что, в свою очередь, определяет состав липидов и жирных кислот в периферических тканях, включая мозг, где липопротеидам отводится важная роль в норме и при патологии. Появляется все больше экспериментальных свидетельств того, что в патогенезе БП важную роль играют нарушения липидного состава и метаболизма липидов, которые способны инициировать агрегацию потенциально амилоидогенных белков, в первую очередь, α -синуклеина [12, 13]. Непосредственные механизмы, через которые осуществляется эта регуляция, остаются не до конца изученными.

В последнее время начали активно развиваться исследования по изучению роли нарушения липидного обмена в патогенезе БП. Например, было показано, что ингибирование активности фермента стеарил-коэнзим А(КоА)-десатуразы подавляет образование в модельных системах цитоплазматических включений, сформированных мутантными вариантами γ -синуклеина и β -синуклеина с повышенной афинностью

к мембранным структурам [14]. Экспериментально было показано, что диета с высоким содержанием п3-жирных кислот способствует восстановлению двигательной и когнитивной функции у мышей после инъекции нейротоксина МФТП, моделирующего паркинсонический синдром [15]. При этом достоверное снижение уровня жирных

кислот группы п-3 – альфа-линолевой (C18:3n3) и докозагексаеновой (C22:6n3) было выявлено нами в плазме крови и печени безсинуклеиновых мышей. Таким образом, белки семейства синуклеинов могут рассматриваться в качестве модуляторов путей биосинтеза и метаболизма липидов.



Примечание: Жирные кислоты обозначены по количеству атомов углерода и количеству двойных связей после двоеточия. Позиция первой двойной связи обозначена после буквы “n”. C16:0 – пальмитиновая, C16:n7 – пальмитолеиновая, C18:0 – стеариновая, C18:1n9 – олеиновая, C18:2n6 – линолевая, C18:3n3 – альфа-линолевая, C20:3n6 – дигомо-гамма-линолевая кислота, C20:4n6 – арахидоновая, C22:6n3 – докозагексаеновая, C24:1n9 – нервоновая. N=6. U-критерий Манна-Уитни, *p<0,05.

Рис. Соотношение жирных кислот в общей фракции полярных липидов в плазме крови и печени безсинуклеиновых мышей по сравнению с животными дикого типа.

Note: Fatty acids are presented as the number of carbon atoms: number of double bounds with the position of the first double bond showed after “n”. C16:0 – palmitic, C16:n7 – palmitoleic, C18:0 – stearic, C18:1n9 – oleic, C18:2n6 – linoleic, C18:3n3 – alpha-linolenic, C20:3n6 – dihomo-gamma-linolenic, C20:4n6 – arachidonic, C22:6n3 – docosahexaenoic, C24:1n9 – nervonic. N=6. Mann-Whitney test, *p<0.05.

Fig. Comparison of fatty acids in the total polar lipids fraction from the plasma and liver of triple knockout (KO) and wild type (WT) mice.

Анализ состава жирных кислот в плазме крови и печени безсинуклеиновых мышей показал, что их распределение действительно меняется при нарушении функции синуклеинов. Содержание липидов в

печени безсинуклеиновых мышей было значительно ниже, чем у контрольных животных дикого типа за счет снижения накопленных триацилглицеридов и эфиров стерола без изменения общего количества

полярных липидов. При этом изменений в количестве циркулирующих триацилглицеридов и полярных липидов у безсинуклеиновых мышей не было выявлено, в то время как состав жирных кислот в плазме крови у этих животных был изменен. Данные о том, развивается ли при этом печеночная недостаточность у безсинуклеиновых мышей, отсутствуют, и, насколько нам известно, такие исследования не проводились.

Заключение. Основным результатом данной работы является обнаруженное изменение синтеза полиненасыщенных жирных кислот и этерификации основных полярных липидов ацильными цепями жирных кислот в печени, что сопровождается снижением содержания этих жирных кислот во фракции полярных липидов плазмы крови при нарушении функции синуклеинов. На основании этих данных нами было выдвинуто предположение о том, что дефицит белков семейства синуклеинов может оказывать влияние на гомеостаз липидов печени и последующий транспорт жирных кислот к периферическим тканям. Наши данные вносят важный вклад в теорию разработки принципиально новых подходов для создания эффективной терапии БП, основанных на принципах подавления прогрессии α -синуклеинопатии путем модуляции синтеза и/или катаболизма определенных типов липидов.

Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-24-00995 (<https://rscf.ru/project/22-24-00995>) с использованием оборудования ЦКП ИФАВ РАН.

Financial support

The study was supported by the Russian Science Foundation, Project № 22-24-00995 (<https://rscf.ru/project/22-24-00995>) with the equipment of the Center of Collective Use of IPAC RAS.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Шелковникова ТА, Куликова АА, Цветков ФО, и др. Протеинопатии – формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков. Молекулярная биология. 2012;46(3):402-415. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026893312020161>
2. Scott DA, Tabarean I, Tang Y, et al. A pathologic cascade leading to synaptic dysfunction in alpha-synuclein-induced neurodegeneration. Journal of Neuroscience. 2010;30(24):8083-8095. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1091-10.2010>
3. Burre J, Sharma M, Tsetsenis T, et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. Science. 2010;329(5999):1663-1667. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1195227>
4. Нинкина НН, Тарасова ТВ, Чапров КД, и др. Дефицит синуклеинов снижает эффективность захвата дофамина синаптическими везикулами. Доклады Академии наук. 2019;486(1):114-117. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524861114-117>
5. Millership S, Ninkina N, Guschina IA, et al. Increased lipolysis and altered lipid homeostasis protect gamma-synuclein-null mutant mice from diet-induced obesity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012;109(51):20943-20948. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1210022110>
6. Guschina I, Millership S, O'Donnell V, et al. Lipid classes and fatty acid patterns are altered in the brain of gamma-synuclein null mutant mice. Lipids. 2011;46(2):121-130. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3486-0>
7. Mori A, Imai Y, Hattori N. Lipids: Key Players That Modulate alpha-Synuclein Toxicity and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(9):3301. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21093301>
8. Hayashi J, Carver JA. beta-Synuclein: An Enigmatic Protein with Diverse Functionality. Biomolecules. 2022;12(1):142. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12010142>
9. Oort PJ, Knotts TA, Grino M, et al. Gamma-synuclein is an adipocyte-neuron gene coordinately expressed with leptin and increased in

human obesity. *Journal of Nutrition*. 2008;138(5):841-848. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/138.5.841>

10. Millership S, Ninkina N, Rochford JJ, et al. gamma-synuclein is a novel player in the control of body lipid metabolism. *Adipocyte*. 2013;2(4):276-280. DOI: <https://doi.org/10.4161/adip.25162>

11. Ninkina N, Tarasova TV, Chaprov KD, et al. Alterations in the nigrostriatal system following conditional inactivation of alpha-synuclein in neurons of adult and aging mice. *Neurobiology of Aging*. 2020;91:76-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.026>

12. Guschina IA, Ninkina N, Roman A, et al. Triple-Knockout, Synuclein-Free Mice Display Compromised Lipid Pattern. *Molecules*. 2021;26(11):3078. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26113078>

13. Fais M, Dore A, Galioto M, et al. Parkinson's Disease-Related Genes and Lipid Alteration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):7630. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22147630>

14. Alecu I, Bennett SAL. Dysregulated Lipid Metabolism and Its Role in alpha-Synucleinopathy in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:328. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00328>

15. Kim TE, Newman AJ, Imberdis T, et al. Excess membrane binding of monomeric alpha-, beta-, and gamma-synuclein is invariably associated with inclusion formation and toxicity. *Human Molecular Genetics*. 2021;30(23):2332-2346. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab188>

16. Li P, Song C. Potential treatment of Parkinson's disease with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Nutritional Neuroscience*. 2022;25(1):180-191. DOI: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1735143>

References

1. Shelkovnikova TA, Kulikova AA, Tsvetkov FO, et al. Proteinopathies – forms of neurodegenerative disorders with protein aggregation-based pathology. *Molecular Biology*. 2012;46(3):402-415. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026893312020161>

2. Scott DA, Tabarean I, Tang Y, et al. A pathologic cascade leading to synaptic dysfunction in alpha-synuclein-induced neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(24):8083-8095.

DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1091-10.2010>

3. Burre J, Sharma M, Tsetsenis T, et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science*. 2010;329(5999):1663-1667. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1195227>

4. Ninkina NN, Tarasova TV, Chaprov KD, et al. Synuclein deficiency decreases the efficiency of dopamine uptake by synaptic vesicles. *Doklady Akademii nauk*. 2019;486(1):114-117. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524861114-117>

5. Millership S, Ninkina N, Guschina IA, et al. Increased lipolysis and altered lipid homeostasis protect gamma-synuclein-null mutant mice from diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(51):20943-20948. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1210022110>

6. Guschina I, Millership S, O'Donnell V, et al. Lipid classes and fatty acid patterns are altered in the brain of gamma-synuclein null mutant mice. *Lipids*. 2011;46(2):121-130. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3486-0>

7. Mori A, Imai Y, Hattori N. Lipids: Key Players That Modulate alpha-Synuclein Toxicity and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(9):3301. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21093301>

8. Hayashi J, Carver JA. beta-Synuclein: An Enigmatic Protein with Diverse Functionality. *Biomolecules*. 2022;12(1):142. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12010142>

9. Oort PJ, Knotts TA, Grino M, et al. Gamma-synuclein is an adipocyte-neuron gene coordinately expressed with leptin and increased in human obesity. *Journal of Nutrition*. 2008;138(5):841-848. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/138.5.841>

10. Millership S, Ninkina N, Rochford JJ, et al. gamma-synuclein is a novel player in the control of body lipid metabolism. *Adipocyte*. 2013;2(4):276-280. DOI: <https://doi.org/10.4161/adip.25162>

11. Ninkina N, Tarasova TV, Chaprov KD, et al. Alterations in the nigrostriatal system following conditional inactivation of alpha-synuclein in neurons of adult and aging mice. *Neurobiology of Aging*. 2020;91:76-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.026>

12. Guschina IA, Ninkina N, Roman A, et al. Triple-Knockout, Synuclein-Free Mice Display Compromised Lipid Pattern. *Molecules*. 2021;26(11):3078. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26113078>

13. Fais M, Dore A, Galioto M, et al. Parkinson's Disease-Related Genes and Lipid Alteration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):7630. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22147630>

14. Alecu I, Bennett SAL. Dysregulated Lipid Metabolism and Its Role in alpha-Synucleinopathy in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:328. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00328>

15. Kim TE, Newman AJ, Imberdis T, et al. Excess membrane binding of monomeric alpha-, beta-, and gamma-synuclein is invariably associated with inclusion formation and toxicity. *Human Molecular Genetics*. 2021;30(23):2332-2346. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab188>

16. Li P, Song C. Potential treatment of Parkinson's disease with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Nutritional Neuroscience*. 2022;25(1):180-191. DOI: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1735143>

Статья поступила в редакцию 20 июля 2022 г.
Поступила после доработки 4 сентября 2022 г.
Принята к печати 9 сентября 2022 г.

Received 20 July 2022

Revised 4 September 2022

Accepted 9 September 2022

Информация об авторах

Екатерина Андреевна Лыскова, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории генетического моделирования нейродегенеративных процессов Института

физиологически активных веществ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук», г. Черноголовка, Российская Федерация, E-mail: lysikova.ipac@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6521-3793>.

Кирилл Дмитриевич Чапров, младший научный сотрудник Института биологии гена Российской академии наук, младший научный сотрудник лаборатории генетического моделирования нейродегенеративных процессов Института физиологически активных веществ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук», г. Черноголовка, Российская Федерация, E-mail: chapkir@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-1879>.

Information about the authors

Ekaterina A. Lysikova, Cand. Sci. (Biology), Researcher at the Laboratory of Genetic Modeling of Neurodegenerative Processes, Institute of Physiologically Active Substances, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia, E-mail: lysikova.ipac@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6521-3793>.

Kirill D. Chaprov, Junior Researcher at the Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Junior Researcher at the Laboratory of Genetic Modeling of Neurodegenerative Processes, Institute of Physiologically Active Substances, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia, E-mail: chapkir@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-1879>.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-5

УДК 616.71-007.234

Роль метаболизма кортизола в реализации патогенетических звеньев развития остеопороза – обоснование поиска новых фармакотерапевтических мишеней (обзор)

М.В. Корокин¹ , В.О. Солдатов¹ , О.С. Гудырев¹ , И.С. Коклин¹ ,
Э.И. Таран¹ , М.О. Мишенин¹ , Л.В. Корокина¹ , А.А. Кочкаров¹ ,
М.В. Покровский¹ , М.В. Варакин² , О.Н. Чупахин²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,

ул. Мира, д. 19, г. Екатеринбург, 620002, Российская Федерация

Автор для переписки: М.В. Корокин (tkorokin@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Остеопороз является важной медицинской и социальной проблемой общественного здравоохранения в стареющем или пожилом обществе. Остеопороз вызывается дисбалансом в костном ремоделировании, которое представляет собой непрерывный процесс разрушения зрелой костной ткани остеокластами (резорбция кости) и формирования новой костной ткани остеобластами (образование кости). Система костного гомеостаза, регулирующая функциональную активность остеокластов и остеобластов представлена широким спектром молекул. Достигнутое сегодня понимание молекулярных механизмов костного гомеостаза позволяет существенно изменить и расширить парадигмы лечения и профилактики остеопороза. **Цель исследования:** Рассмотреть основные патогенетические пути, через которые реализуется влияние системы метаболизма кортизола на развитие остеопороза и обозначить пути поиска новых терапевтических подходов к лечению и профилактике обозначенной патологии. **Материалы и методы:** Для достижения поставленной цели был проведен анализ литературных источников по проблеме влияния метаболизма кортизола на развитие остеопороза, опубликованных за последние 10 лет. **Результаты:** На сегодняшний день в литературе имеются весомые предпосылки прямой связи нарушений метаболизма стероидных гормонов с развитием остеопороза и нарушением остеорепаративных процессов. В настоящем литературном обзоре представлены основные патогенетические пути, обуславливающие процессы, ведущие к снижению плотности костной ткани при нарушениях метаболизма кортизола. Фермент 11b-

гидроксистероиддегидрогеназа (11 β -HSD), представленный двумя изоформами осуществляет взаимное превращение кортизона и кортизола в тканях. С использованием методов обратной генетики были установлены системные последствия нокаута обеих изоформ. Убедительные доказательства демонстрируют, что оба фермента вовлечены в патогенез остеопороза. Поскольку животные с дефицитом 11 β -HSD 2 типа характеризуются провоспалительной активацией эндотелия мы предполагаем, что отдельный интерес представляет дальнейшее изучение взаимодействия между эндотелием и костной тканью. **Заключение:** Эффекты глюкокортикоидов на экспрессию eNOS, по-видимому, существенно модулируется изоферментами 11 β -HSD. Установленная связь между 11 β -HSD и NO может рассматриваться перспективная фармакотерапевтическая мишень. В этой связи, фармакотерапевтический подход, направленный на восстановление баланса оксида азота в костной и эндотелиальной тканях, рассматривающийся в настоящее время как один из наиболее актуальных способов коррекции остеопороза может быть актуальным и при нарушении обмена кортизола вследствие недостаточности 11 β -HSD 2.

Ключевые слова: остеопороз; костное ремоделирование; стероидные гормоны; кортизол

Для цитирования: Корокин МВ, Солдатов ВО, Гудырев ОС, и др. Роль метаболизма кортизола в реализации патогенетических звеньев развития остеопороза – обоснование поиска новых фармакотерапевтических мишеней (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):457-473 DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-5

The role of cortisol metabolism in the realization of pathogenetic links in the development of osteoporosis – the rationale for the search for new pharmacotherapeutic targets (review)

Mikhail V. Korokin¹ , Vladislav O. Soldatov¹ , Oleg S. Gudyrev¹ ,
Ivan S. Koklin¹ , Eduard I. Taran¹ , Mikhail O. Mishenin¹ ,
Liliya V. Korokina¹ , Alim A. Kochkarov¹ , Mikhail V. Pokrovskii¹ ,
Mikhail V. Varaksin² , Oleg N. Chupakhin² 

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
Yeltsin Ural Federal University,
19 Mira St., Yekaterinburg, 620002, Russia

Corresponding author: Mikhail V. Korokin (mkorokin@mail.ru)

Abstract

Background: Osteoporosis is an important medical and social public health problem in an aging or elderly society. Osteoporosis is caused by an imbalance in bone remodeling, which is a continuous process of destruction of mature bone tissue by osteoclasts (bone resorption) and the formation of new bone tissue by osteoblasts (bone formation). The system of bone homeostasis that regulates the functional activity of osteoclasts and osteoblasts is represented by a wide range of molecules. The understanding of the molecular mechanisms of bone homeostasis achieved today makes it possible to

significantly change and expand the paradigms of treatment and prevention of osteoporosis. **The aim of the study:** To consider the main pathogenetic pathways through which the effect of the cortisol metabolism system on the development of osteoporosis is realized and to identify ways to find new therapeutic approaches to the treatment and prevention of this pathology. **Materials and methods:** To achieve this goal, we analyzed the literature on the influence of cortisol metabolism on the development of osteoporosis published in the last 10 years. **Results:** To date, there are significant prerequisites in the literature for a direct connection of disorders of steroid hormone metabolism with the development of osteoporosis and a violation of osteoreparative processes. This literature review presents the main pathogenetic pathways that cause the processes leading to a decrease in bone density in disorders of cortisol metabolism. The enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD), represented by two isoforms, performs the mutual conversion of cortisone and cortisol in tissues. Using the methods of reverse genetics, we have established the systemic consequences of knockout of both isoforms. Convincing evidence demonstrates that both enzymes are involved in the pathogenesis of osteoporosis. Since animals with type 11 β -HSD deficiency are characterized by proinflammatory activation of the endothelium, we assume that further study of the interaction between the endothelium and bone tissue is of particular interest. **Conclusion:** The effects of glucocorticoids on eNOS expression seem to be significantly modulated by 11 β -HSD isoenzymes. The established relationship between 11 β -HSD and NO can be considered a promising pharmacotherapeutic target. In this regard, a pharmacotherapeutic approach aimed at restoring the balance of nitric oxide in bone and endothelial tissues, currently considered as one of the most relevant ways to correct osteoporosis, may also be relevant in case of cortisol metabolism disorders due to 11 β -HSD2 deficiency.

Keywords: osteoporosis; bone remodeling; steroid hormones; cortisol

For citation: Korokin MV, Soldatov VO, Gudyrev OS, et al. The role of cortisol metabolism in the realization of pathogenetic links in the development of osteoporosis – the rationale for the search for new pharmacotherapeutic targets (review). Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):457-473. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-5

Введение. Остеопороз – заболевание, характеризующееся снижением костной массы, ухудшением состояния костной ткани и нарушением микроархитектоники кости. От остеопороза страдают более 75 миллионов человек в Европе, Японии и США, остеопорозом обусловлено ежегодно более 2,3 миллионов переломов в указанных странах [1, 2]. Остеопороз называют «молчаливой эпидемией», потому что во многих случаях заболевание на первых стадиях никак себя не проявляет. Всемирная организация здравоохранения официально определила остеопороз (ОП) как одно из десяти важнейших хронических заболеваний человечества, поскольку он очень широко распространен, имеет четкое определение, методы диагностики, и возможности для профилактики и лечения. ОП – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий – характеризуется умень-

шением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к снижению прочности кости и, как следствие, к повышению риска возникновения переломов. Будучи одной из наиболее частых причин патологических инвалидирующих переломов, остеопороз существенно ограничивает качество и продолжительность жизни и усугубляет течение сопутствующих заболеваний [3, 4].

Остеопороз вызывается дисбалансом ремоделирования кости, который представляет собой непрерывный процесс, при котором зрелая костная ткань удаляется остеокластами (резорбция кости), а новая костная ткань формируется остеобластами (образование кости). Чрезмерная резорбция кости или недостаточное образование новой кости в процессе костного ремоделирования может привести к остеопорозу [5].

Научные достижения современной биомедицины привели к прорыву в терапии

больных со снижением плотности костной ткани. За последние три десятилетия арсенал средств для лечения подобных пациентов продвинулся от заместительной терапии эстрогенными препаратами и витамином D до применения таких революционных средств как бисфосфонаты, ралоксифен (селективный модулятор рецептора эстрогена), деносумаб (антитело к внутриклеточному фактору RANKL) и рекомбинантный паратиреоидный гормон. Тем не менее, значительный прогресс в фармакотерапии остеопороза не снижает актуальность поиска новых остеопротекторов и мишеней для воздействия на процессы остеоремоделирования. Актуальность дальнейших исследований продиктована, в числе прочего, тем, что для успешной персонализированной терапии врач должен располагать большим выбором резервных стратегий лечения. Например, одобренный FDA в первой половине 2019 года препарат ромосозумаб, проходил долгую процедуру регистрации из-за высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, при применении некоторых современных антиостеопоротических препаратов происходит развитие толерантности.

Известно, что снижение остеорепаративных процессов и увеличение остеорезорбции часто связаны с нарушением обмена стероидных гормонов. В связи с этим, основными факторами риска для развития остеопороза является постменопаузальный период и длительная терапия глюкокортикоидами [6]. Поэтому одним из наиболее очевидных направлений для поиска молекулярных предикторов и новых мишеней для фармакотерапии остеопороза является система тканевого метаболизма стероидных гормонов. Скелет является одной из классических мишеней глюкокортикоидных гормонов. Кортикостероидная активация при гиперкортицизме, длительном лечении кортикостероидными гормонами или альдостеронизме ассоциирована со снижением плотности костной ткани [7, 8].

Фермент 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа (11 β -HSD), представленный двумя

изоформами осуществляет взаимное превращение кортизона и кортизола в тканях. С использованием методов обратной генетики были установлены системные последствия нокаута обеих изоформ. Убедительные доказательства демонстрируют, что оба фермента вовлечены в патогенез остеопороза, при этом 11 β -HSD 2 типа по всей видимости выполняет остеопротективную роль. Тем не менее, на сегодняшний день отсутствуют комплексные *in vivo* и *in vitro* исследования, позволяющие окончательно судить о его вкладе в остеопороз. Кроме того, поскольку животные с дефицитом 11 β -HSD 2 типа характеризуются провоспалительной активацией эндотелия мы предполагаем, что отдельный интерес представляет изучение взаимодействия между эндотелием и костной тканью. Ввиду анатомических особенностей строения сосудистого русла скелета, функция эндотелия является критичной для гомеостаза костной ткани. Предыдущие исследования нашего коллектива подтвердили эту связь и продемонстрировали, что восстановление функции эндотелия, в том числе NO-продуцирующей обладает высоким терапевтическим потенциалом при коррекции экспериментального остеопороза, а анализ и оценка новых физиологических мишеней для фармакологической коррекции нарушений процессов костного ремоделирования является актуальной научной задачей.

Цель исследования. Рассмотреть основные патогенетические пути, через которые реализуется влияние системы метаболизма кортизола на развитие остеопороза и обозначить пути поиска новых терапевтических подходов к лечению и профилактике обозначенной патологии.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели был проведен анализ литературных источников по проблеме влияния метаболизма кортизола на развитие остеопороза, опубликованных за последние 10 лет.

Остеопороз и метаболизм стероидных гормонов

Плейотропность биологических эффектов стероидных гормонов и сложность

путей их метаболизма обуславливают трудности в окончательном понимании патогенетических аспектов развития и прогрессирования остеопороза. В тканях, экспрессирующих рецепторы к стероидным гормонам, функционирует сложный каскад энзиматических превращений, который лимитирует взаимодействие гормонов с их внутриклеточными лигандами [9].

Обнаружение рецепторов стероидных гормонов на остеоцитах привело ученых к мысли, что стероидные гормоны должны модулировать их биосинтетическую активность. Вскоре после этого было показано, что стероидные гормоны не просто влияют на функциональное состояние существующих остеоцитов, но фактически являются мощными регуляторами их образования и продолжительности жизни. В 1992-1995 годах показаны цитокин-опосредованные механизмы регуляции остеокластогенеза эстрогенами и андрогенами [10, 11].

Среди ключевых ферментов, влияющих на кинетику стероидов в тканях можно выделить две изоформы 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -HSD), осуществляющие пререцепторный контроль биологической активности кортизола. 11 β -HSD 1 типа осуществляет катализ метаболитов глюко- и минералокортикоидов в их активные формы, а 11 β -HSD 2 типа, напротив, приводит к инактивации стероидов, предупреждая избыточную активацию минералокортикоидных и кортикостероидных рецепторов. У человека и грызунов две изоформы, кодируются разными генами, расположенными на разных хромосомах, и баланс между их активностью определяет индивидуальный ответ ткани на гормональные и паракринные воздействия [12, 13].

Из актуальных работ, показывающих роль метаболизма стероидных гормонов в развитии и дифференцировке костной ткани мы выделяем работы группы ученых под руководством Нео Хiao, показавших что низкий уровень экспрессии 11 β -HSD 2 опосредует предрасположенность к остеопорозу, вызванному пренатальным воздействием кофеина у крыс-самцов [14], а также исследование группы американских

ученых, показавших, что Hsd11b1 является мишенью для разработанного ими лекарственного средства, лимитирующего остеогенез и функциональную активность остеокластов [15].

Вызванная глюкокортикоидами активация остеокластов и инактивация остеобластов приводит к отрицательному балансу кальция в костях. Блокируя в остеобластах Wnt-сигнализацию и экспрессию транскрипционного фактора Runx2, глюкокортикоиды останавливают остеогенез и остеорепарацию [7]. Работы в данном направлении закономерно привели к пониманию важной роли тканевых ферментов метаболизма стероидов в развитии остеопороза. В костной ткани человека и грызунов присутствуют оба фермента 11 β -HSD, однако изоформа 1 экспрессируется только в остеобластах и остеокластах, а изоформа 2 – только в остеобластах [16, 17]. В исследовании Arampatzis S. et al. (2013) доказано обоснованное предположение, что дисбаланс активности изоформ 11 β -HSD приводит к накоплению кортизола в костной ткани и стимуляции активности остеокластов с дальнейшей деминерализацией костной ткани [18].

Мыши с нокаутом 11 β -HSD 1, созданные и охарактеризованные в Эдинбурге под руководством Юрия Котелевцева в 1999 г. демонстрируют метаболическую толерантность к высоким дозам глюкокортикоидов, что логично истекает из функции данного фермента [19]. Недавно было проведено исследование, подтверждающее, что данная линия устойчива к развитию остеопороза при воздействии высоких доз глюкокортикоидов [20]. Мыши с нокаутом 11 β -HSD 2 типа, полученные тем же коллективом, склонны к гипертензии, сердечной недостаточности, гипокалиемии и развивают клиническую картину, схожую с синдромом гиперальдостеронизма [21, 22]. Однако, несмотря на глубокий фенотипический анализ, проведенный за 20 лет, сведения о состоянии костной ткани у данной линии практически отсутствуют. Наиболее близкой к этому направлению работой было создание в 2004 г. линии, с экспрессией 11 β -HSD 2 в остеокластах, которая показала

устойчивость к остеопорозу при введении высоких доз глюкокортикоидов [23, 24]. Также в 2017 году вышла работа, где продемонстрировано, что гиперэкспрессия 11 β -HSD 2 в остеобластах, привела к снижению экспрессии проапоптотических факторов Fas и каспазы-8 *in vitro* [25].

Эндотелий опосредованная активация процессов костной резорбции

Существуют и другие предпосылки, указывающие на тесную связь между активностью 11 β -HSD 2 и минеральной плотностью костной ткани. Ряд исследований демонстрирует, что нокаут HSD11B2 приводит к существенному ухудшению функции сосудистой стенки, что выражается в прогрессировании атеросклероза и увеличении экспрессии молекул межклеточной адгезии эндотелиоцитами [26]. Последнее обстоятельство представляется нам особенно важным ввиду тесной связи между функцией эндотелия и морфофункциональным состоянием костной ткани, сосудистая сеть которой представлена только эндотелиальным монослоем.

С использованием молекулярно-биологических подходов и методов обратной генетики в настоящее время установлена роль обоих ферментов в регуляции артериального давления, электролитного состава плазмы крови, влиянии на минеральный обмен костной ткани и кардиотропное действие.

Кроме того, поскольку животные с дефицитом 11 β -HSD 2 типа характеризуются провоспалительной активацией эндотелия [26], мы предполагаем, что отдельный интерес представляет изучение взаимодействия между эндотелием и костной тканью. Ввиду анатомических особенностей строения сосудистого русла скелета, функция эндотелия является критичной для гомеостаза костной ткани. Предыдущие исследования нашего коллектива подтвердили эту связь и продемонстрировали, что восстановление функции эндотелия, в том числе NO-продуцирующей обладает высоким терапевтическим потенциалом при коррекции экспериментального остеопороза, а анализ и оценка новых физиологических мишеней для фармакологической коррекции нарушений

процессов костного ремоделирования является актуальной экспериментальной задачей. Терапевтический потенциал подобного подхода был продемонстрирован с использованием гипозестроген-индуцированного и ассоциированного с эндотелиальной дисфункцией остеопороза [27, 28]. В связи с приведенной информацией, мы считаем обоснованной гипотезу о тесной связи фермента 11 β -HSD 2 с остеопорозом, нарушением взаимодействия между эндотелием и костной тканью, а также снижением биосинтеза NO.

Несмотря на доказательства участия ферментных систем 11 β -HSD 1 и 2 в регуляции функции эндотелия и минеральный обмен костной ткани, на сегодняшний день отсутствуют данные, характеризующие процессы костного ремоделирования и остеорепаляции у мышей с генотипом 11 β -HSD2 $^{-/-}$ и 11 β -HSD2 $^{+/-}$. Отдельные предпосылки, указывающие на тесную связь данного фермента и функциональное состояние эндотелиоцитов, обуславливают целесообразность комплексного целенаправленного изучения взаимодействия костной ткани и сосудистого эндотелия с оценкой роли оксида азота в реализации остеотропных эффектов 11 β -HSD 2.

Остеопороз и сахарный диабет – роль метаболизма кортизола

Как и остеопороз, сахарный диабет является современной пандемией со значительной заболеваемостью и смертностью [29]. При хроническом течении СД оказывает неблагоприятное воздействие на различные органы и ткани, включая кости, нервы, мышцы, сетчатку, сердечно-сосудистую систему и почки [30].

С точки зрения рассматриваемых в данной статье механизмов реализации патогенетических звеньев развития остеопороза основной интерес представляют пути, через которые реализуется влияние повышенных концентраций кортизола на метаболизм глюкозы. Повышение экспрессии 11 β -HSD-1 под действием высоких концентраций глюкозы закономерно приводит к увеличению концентрации кортизола. Известно, что у тучных людей в жировой ткани повышена экспрессия 11 β -HSD-1

[31]. В тоже время показано, что трансгенные мыши, селективно сверхэкспрессирующие 11 β -HSD1 в жировой ткани, характеризуются выраженным метаболическим синдромом с висцеральным ожирением, дислипидемией, инсулинрезистентным диабетом и гипертонией [32, 33].

Кортизол регулирует метаболизм и дифференцировку адипоцитов, способствуя адипогенезу и увеличению запасов висцерального жира [34, 35, 36]. Также кортизол уменьшает чувствительность тканей к инсулину снижая сродство рецепторов, или даже количество рецепторов к инсулину, снижает поглощение глюкозы клеткой за счет изменения транслокации GLUT4 на плазматическую мембрану [37]. В 2010 году показана клиническая эффективность ингибитора 11 β -HSD1 под шифром INCB13739 в контроле гипергликемии и улучшении чувствительности к инсулину у пациентов с сахарным диабетом, плохо контролируемым метформином [38].

Влияние глюкокортикоидов на секрецию инсулина заключается в снижении секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, изменении ими окислительного метаболизма глюкозы, а также активации реполяризации K⁺-каналов. Указанные процессы индуцируют образование активных форм кислорода, повышают активность 11 β -HSD1 и снижают эффективность внутриклеточных ионов Ca²⁺ в секреторном ответе [39]. Со снижением функции β -клеток хроническая гипергликемия вызывает окислительный стресс, воспаление, выработку активных форм кислорода (АФК) и конечных продуктов гликирования (КПГ), вызывая повреждение органов и снижение прочности костей. В частности, накопление КПГ в диабетическом костном коллагене определяет снижение свойств коллагена и повышенную склонность к переломам. КПГ и гипергликемия также напрямую ингибируют образование кости посредством подавления функции остеобластов. При сахарном диабете 1-го типа (СД1) и на поздних стадиях сахарного диабета 2-го типа (СД2) костеобразование также снижается из-за дефицита инсулина

за счет ингибирующего действия на остеобласты либо непосредственно, либо через изменения в инсулиноподобном факторе роста 1. Изменения в метаболическом пути кальций-паратиреоидный гормон (ПТГ) приводят к отрицательному балансу кальция, тем самым способствуя деминерализации костей при сахарном диабете [40]

Эстрадиол-опосредованная регуляция активности 11 β -HSD

Остеопороз является серьезной проблемой для здоровья женщин в постменопаузе. Костная масса увеличивается в детстве, достигая пика к третьему или четвертому десятилетию жизни женщины. После этого начинается потеря костной массы, которая ускоряется в период менопаузы. В исследованиях сообщается, что частота остеопороза удваивается примерно каждые 5 лет, начиная с возраста 45-49 лет с 3,3% и постепенно увеличиваясь до 50,3% в возрасте 85 лет и старше [41, 42].

Известно, что ремоделирование кости осуществляется остеобластами, остеокластами и остеоцитами. Отрицательный дисбаланс ремоделирования кости, при котором резорбция кости превышает образование кости, приводит к остеопорозу. На клеточном уровне существует несколько механизмов нарушения костного ремоделирования и остеорепарации, связанных с дефицитом эстрогенов [41]. Рецепторы к эстрогену (ER) в высокой степени экспрессируются в остеобластах, остеокластах и остеоцитах, оказывая защитное действие на кость. Эстроген связывается с ER, которые регулируют экспрессию белков, кодирующих гены мишеней эстрогена – интерлейкин-1 (IL-1), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) и трансформирующий фактор роста бета (TGF β) [43]. Недостаток эстрогена изменяет экспрессию генов-мишеней эстрогена, увеличивая секрецию ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО). Исследования также показали, что дефицит эстрогена напрямую влияет на дифференцировку клеток и апоптоз [44].

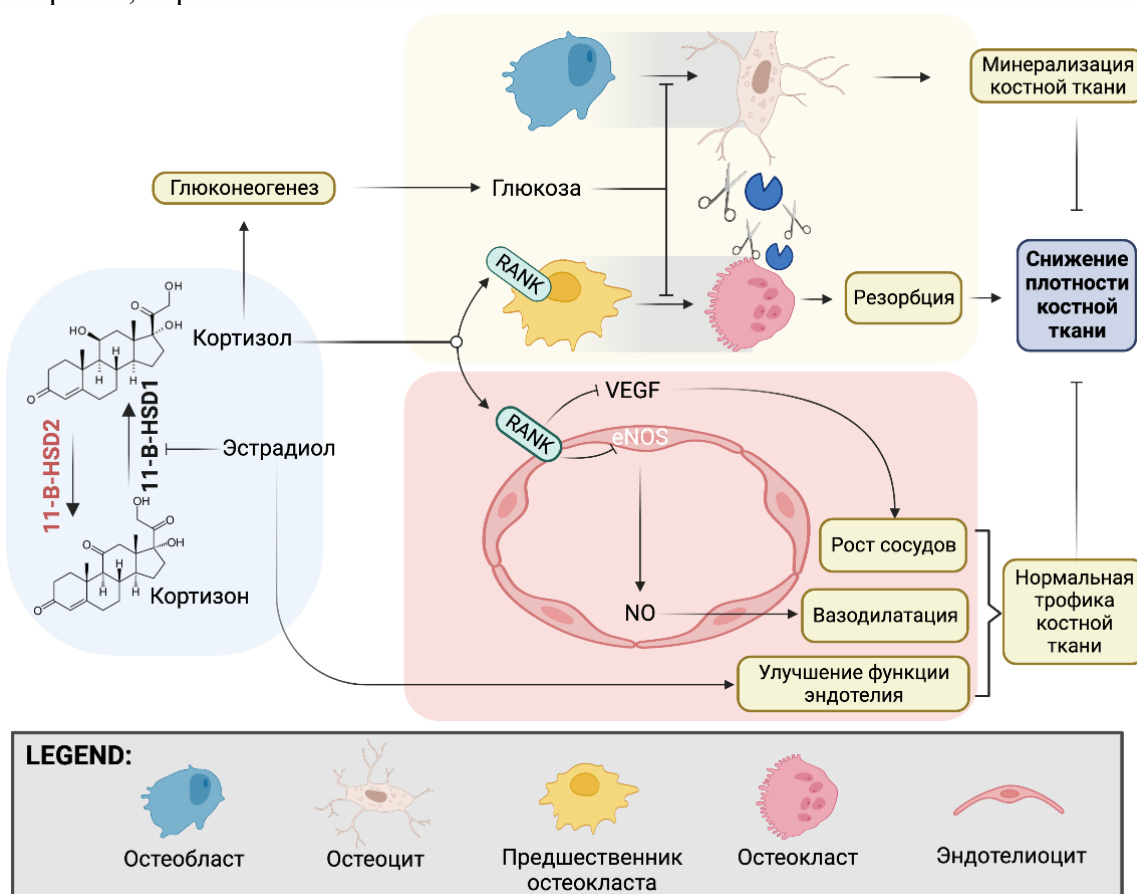
Установлено, что эстрадиол подавляет активность 11 β -HSD1 [45], что приводит к снижению образования активного

кортизола на клеточном уровне. Используя дифференцированные адипоциты 3T3-L1 показано, что 17 β -эстрадиол ингибирует активность 11 β -HSD1. Антагонисты рецептора эстрогена, ICI-182780 и тамоксифен, не смогли блокировать эффект его ингибирования. Кроме того, ацетилирование или α -эпимеризация 17-гидроксигруппы 17 β -эстрадиола ослабляет его ингибирующее действие на 11 β -HSD1. Кинетическое исследование показало, что 17 β -эстрадиол действует как неконкурентный ингибитор 11 β -HSD1 [36]. Кроме того, эстрогены также могут подавлять действие лиганда ядерного фактора- κ B (RANKL), ингибируя, таким образом, образование остеокластов и

резорбтивную активность кости, реализуемую за счет кортизола [46].

Перспективные фармакотерапевтические мишени

Таким образом, на сегодняшний день в литературе имеются весомые предположения прямой связи нарушений в метаболизме кортизола с развитием остеопороза и нарушением остеорепаративных процессов. Основываясь на проведенном литературном обзоре, мы можем выделить основные патогенетические механизмы, связанные с метаболизмом кортизола и обуславливающие процессы, ведущие к снижению плотности костной ткани (Рис.).



Примечание: 11 β -HSD-2 – 11-бета-стероиддегидрогеназа второго типа; 11 β -HSD-1 – 11-бета-стероиддегидрогеназа первого типа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; RANK – Рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B

Рис. Влияние метаболизма кортизола на патогенетические пути, ведущие к снижению плотности костной ткани.

Note: 11 β -HSD-1 – 11- bettasteroid dehydrogenase of the second type; 11 β -HSD-1 – 11- bettasteroid dehydrogenase of the first type; VEGF – vascular endothelial growth factor; RANK - Receptor-activator of nuclear transcription factor NF- κ B

Fig. The effect of cortisol metabolism on pathogenetic pathways leading to a decrease in bone density.

Высокие концентрации кортизола непосредственно влияют на лиганд-акцепторную систему RANK/RANKL/OPG путем увеличения экспрессии RANKL, активации RANK с дальнейшим увеличением интенсивности дифференцировки остеокластов. Также, высокие концентрации кортизола приводят к активации глюконеогенеза в печени что приводит к повышению концентрации глюкозы. Повышение концентрации глюкозы в свою очередь приводит к активации фермента 11β -HSD-1 и дальнейшему нарастанию концентрации кортизола. На сегодняшний день роль сахарного диабета в активации процессов костной резорбции и нарушении процессов остеорепа-рации не вызывает сомнений. Гипергликемия может вызывать остеопороз и патологическую хрупкость костей, воздействуя на костные и мышечные клетки различными возможными путями. Биомолекулярные основы развития остеопороза достаточно подробно изложены в ряде литературных обзоров [40, 47-50]. Эстрадиол реализует свое защитное действие путем влияния на метаболизм кортизола угнетая активность 11β -HSD-1 и улучшая функцию сосудистого эндотелия, что имеет особый эффект в костной ткани с учетом анатомических особенностей строения сосудов костей.

Поскольку в настоящее время нет эффективных способов фармакологически повысить активность 11β -HSD 2, особую значимость приобретает изучение метаболических и регуляторных путей, сопряженных с 11β -HSD 2. В этой связи отдельный интерес представляет связь 11β -HSD с метаболизмом оксида азота (NO) - фактора, в значительной степени влияющего на остеорепаративные процессы. Считается, что NO широко вовлечен в развитие, функционирование и ремоделирование скелета на всех этапах онтогенеза. В костной ткани обнаруживаются все три изоформы NO-синтазы (eNOS, iNOS и nNOS) [51]. При этом, как и в других тканях, сложно однозначно оценить эффекты оксида азота с точки зрения желательных или нежелательных. Например, остеопротективное действие эстроге-

нов тесно связано с их способностью стимулировать синтез оксида азота в остеобластах. В то же время, остеопороз на фоне персистирующего системного воспалительного ответа также связан с повышением продукции оксида азота за счет NO-эргического действия цитокинов. Считается, что базальные концентрации NO обладают в отношении костной ткани регенеративным, а избыточные – ингибирующим эффектом. Исследования в области генетической эпидемиологии, выявившие ассоциацию полиморфных вариантов гена eNOS с риском развития остеопороза, дополнительно подтверждают эту связь [52, 53, 54]. В данном контексте важно, что гипертонический и другие эффекты глюкокортикоидов могут быть частично опосредованы подавлением экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). При этом эффекты глюкокортикоидов на экспрессию eNOS, по-видимому, существенно модулируется изоферментами 11β -HSD. Установленная связь между 11β -HSD и NO может рассматриваться перспективная фармакотерапевтическая мишень. Данные, полученные коллективом Юрия Котелевцева при фенотипировании мышей с дефицитом 11β -HSD 2 демонстрируют, что у них происходит снижение эндотелийзависимой вазодилатации, указывающее на подавление активности eNOS в эндотелии сосудов [55].

Заключение. Исходя из представленных литературных данных, очевидно, что обмен кортизола является одним из ключевых факторов, регулирующих процессы трофики, метаболизма и минерализации костной ткани, а высокие концентрации кортизола приводят к каскаду процессов, конечной точкой которых является снижение нормальной трофики костной ткани и остеопороз. Снижение концентрации кортизола возможно за счет уменьшения его синтеза с помощью блокады фермента 11β -HSD-1 или за счет ускорения процессов его метаболизма в неактивную форму (кортизон) стимулируя активность 11β -HSD-2. В этой связи, фармакотерапевтический подход, направленный на восстановление ба-

ланса активности ферментов 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 и 2 типов может рассматриваться как один из наиболее актуальных способов коррекции предотвращения реализации патогенетических звеньев развития остеопороза, а ферменты 11 β -HSD-1 и 11 β -HSD-2 являются обоснованными фармакотерапевтическими мишенями, на которые может быть направлен поиск новых лекарственных средств для лечения остеопороза и нарушений костного ремоделирования.

Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00376 (<https://rscf.ru/project/22-25-00376>).

Financial support

The study was supported by the Russian Science Foundation, Project № 22-25-00376 (<https://rscf.ru/project/22-25-00376>).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ukon Y, Makino T, Kodama J, et al. Molecular-Based Treatment Strategies for Osteoporosis: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(10):2557. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20102557>
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2001;285(6):785-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785>
3. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*. 2017;4(1):46-56. DOI: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>
4. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization; 2003.
5. Fu X, Sun X, Zhang C, et al. Genkwanin Prevents Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Bone Destruction and Ovariectomy-Induced Bone Loss. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:921037. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.921037>
6. Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, et al. Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations from the Belgian Bone Club. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:908727. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.908727>
7. Frenkel B, White W, Tuckermann J. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;872:179-215. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_8
8. Kuipers AL, Kammerer CM, Pratt JH, et al. Association of circulating renin and aldosterone with osteocalcin and bone mineral density in african ancestry families. *Hypertension*. 2016;67(5):977-982. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06837>
9. Manolagas SC. Steroids and osteoporosis: the quest for mechanisms. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(5):1919-21. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI68062>
10. Schoppa AM, Chen X, Ramge JM, et al. Osteoblast lineage Sod2 deficiency leads to an osteoporosis-like phenotype in mice. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2022;15(5):dmm049392. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.049392>
11. Wiegertjes R, van de Loo FAJ, Blaney Davidson EN. A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology*. 2020;59(10):2681-2694. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa248>
12. Krozowska Z, Lia KXZ, Koyama K, et al. The type I and type II 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1999;69(1-6):391-401. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(99\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(99)00074-6)
13. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action. *Physiological Reviews*. 2013;93(3):1139-206. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012>
14. Xiao H, Wu Z, Li B, Shangguan Y, et al. The low-expression programming of 11 β -HSD2 mediates osteoporosis susceptibility induced by prenatal caffeine exposure in male offspring rats. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(20):4683-4700. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15225>

15. Garcia J, Smith SS, Karki S, et al. miR-433-3p suppresses bone formation and mRNAs critical for osteoblast function in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;36(9):1808-1822. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4339>
16. de Kloet ER, Claessens SEF, Kentrop J. Context modulates outcome of perinatal glucocorticoid action in the brain. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5:100. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00100>
17. Fenton CG, Crastin A, Martin CS, et al. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 within Osteoclasts Mediates the Bone Protective Properties of Therapeutic Corticosteroids in Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(13):7334. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23137334>
18. Arampatzis S, Kadereit B, Schuster D, et al. Comparative enzymology of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 from six species. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2005;35(1):89-101. DOI: <https://doi.org/10.1677/jme.1.01736>
19. Kotelevtsev Y, Holmes MC, Burchell A, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(26):14924-14929. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14924>
20. Fenton CG, Doig CL, Fareed S, et al. 11 β -HSD1 plays a critical role in trabecular bone loss associated with systemic glucocorticoid therapy. *Arthritis Research and Therapy*. 2019;21(1):188. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1972-1>
21. Kotelevtsev Y, Brown RW, Fleming S, et al. Hypertension in mice lacking 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(5):683-9. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI4445>
22. Holmes MC, Kotelevtsev Y, Mullins JJ, et al. Phenotypic analysis of mice bearing targeted deletions of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases 1 and 2 genes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2001;171(1-2):15-20. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(00\)00386-5](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(00)00386-5)
23. Wang JS, Wein MN. Pathways Controlling Formation and Maintenance of the Osteocyte Dendrite Network [Internet]. *Current Osteoporosis Reports*. 2022 [cited 2022 August 14]. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-022-00753-8> DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00753-8>
24. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology*. 2006;147(12):5592-5599. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0459>
25. Zhang H, Zhou F, Pan Z, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases-2 decreases the apoptosis of MC3T3/MLO-Y4 cells induced by glucocorticoids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;490(4):1399-1406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.07.046>
26. Deuchar GA, McLean D, Hadoke PWF, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherogenesis and causes proinflammatory changes in the endothelium in apoe $^{-/-}$ mice. *Endocrinology*. 2011;152(1):236-246. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0925>
27. Rajkumar DSR, Faitelson AV, Gudyrev OS, et al. Comparative evaluation of enalapril and losartan in pharmacological correction of experimental osteoporosis and fractures of its background. *Journal of Osteoporosis*. 2013;2013:325693. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/325693>
28. Sobolev MS, Faitelson AV, Gudyrev OS, et al. Study of Endothelial and Osteoprotective Effects of Combination of Rosuvastatin with L-Norvaline in Experiment. *Journal of Osteoporosis*. 2018;2018:1585749. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1585749>
29. Chen HL, Deng LL, Li JF. Prevalence of Osteoporosis and Its Associated Factors among Older Men with Type 2 Diabetes. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:285729. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/285729>
30. Roy B. Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures. *World Journal of Diabetes*. 2013;4(4):101-113. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.101>
31. Finken MJJ, Wirix AJG, von Rosenstiel-Jadoul IA, et al. Role of glucocorticoid metabolism in childhood obesity-associated hypertension. *Endocrine Connections*. 2022;11(7):e220130. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0130>
32. Paterson JM, Morton NM, Fievet C, et al. Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(18):7088-7093. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0305524101>
33. Kaur K, Hardy R, Ahasan MM, et al. Synergistic induction of local glucocorticoid gen-

eration by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010;69(6):1185-1190. DOI:

<https://doi.org/10.1136/ard.2009.107466>

34. Chao AM, Jastreboff AM, White MA, et al. Stress, cortisol, and other appetite-related hormones: Prospective prediction of 6-month changes in food cravings and weight. *Obesity*. 2017;25(4):713-720. DOI:

<https://doi.org/10.1002/oby.21790>

35. Desarzens S, Faresse N. Adipocyte glucocorticoid receptor has a minor contribution in adipose tissue growth. *Journal of Endocrinology*. 2016;230(1):1-11. DOI:

<https://doi.org/10.1530/JOE-16-0121>

36. Morais JBS, Severo JS, Beserra JB, et al. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. *Biological Trace Element Research*. 2019;191(2):323-330. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1629-y>

37. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014;43(1):75-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.10.005>

38. Rosenstock J, Banarer S, Fonseca VA, et al. The 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1516-1522. DOI:

<https://doi.org/10.2337/dc09-2315>

39. Linssen MM, van Raalte DH, Toonen EJ, et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cellular Signalling*. 2011;23(11):1708-1715. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.06.002>

40. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(4):208-219. DOI:

<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>

41. Boschitsch EP, Durchschlag E, Dimai HP. Age-Related Prevalence of Osteoporosis and Fragility Fractures: Real-World Data from an Austrian Menopause and Osteoporosis Clinic. *Climacteric*. 2017;20(2):157-163. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1282452>

42. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview

of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1376. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031376>

43. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, et al. Postmenopausal Osteoporosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16069. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.69>

44. Streicher C, Heyny A, Andrukhova O, et al. Estrogen Regulates Bone Turnover by Targeting RANKL Expression in Bone Lining Cells. *Scientific Reports*. 2017;7(1):6460. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06614-0>

45. Ambhore NS, Kalidhindi RSR, Sathish V. Sex-Steroid Signaling in Lung Diseases and Inflammation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1303:243-273. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-63046-1_14

46. Abu-Amer Y. NF-KB Signaling and Bone Resorption. *Osteoporosis International*. 2013;24:2377-2386. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2313-x>

47. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World Journal of Diabetes*. 2011;2(3):41-48. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v2.i3.41>

48. Won HY, Lee JA, Park ZS, et al. Prominent bone loss mediated by RANKL and IL-17 produced by CD4+ T cells in TallyHo/JngJ mice. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e18168. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018168>

49. R  kel A, Sheehy O, Rahme E, et al. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 2008;34(3):193-205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2007.10.008>

50. Palikov VA, Palikova YA, Borozdina NA, et al. A novel view of the problem of Osteoarthritis in experimental rat model. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(2):19-25. DOI: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.6.51772>

51. Densingh S, Gudyrev O, Faitelson A, et al. Study of the microcirculation level in bone with osteoporosis and osteoporotic fractures during therapy with recombinant erythropoietin, rosuvastatin and their combinations. *Research Results in Pharmacology*. 2015;1(1):47-50. DOI: <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2015-1-4-57-60>

52. Singh M, Singh P, Singh S, et al. A susceptibility haplotype within the endothelial nitric oxide synthase gene influences bone mineral density in hypertensive women. *Journal of Bone and*

Mineral Metabolism. 2014;32(5):580-587. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0533-y>

53. Gu Z, Zhang Y, Qiu G. Promoter polymorphism T-786C, 894G→T at exon 7 of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with risk of osteoporosis in Sichuan region male residents. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(11):15270-15274.

54. Liu SZ, Yan H, Hou WK, et al. Relationships between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and osteoporosis in postmenopausal women. *Journal of Zhejiang University: Science B*. 2009;10(8):609-18. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.B0920137>

55. Hadoke PW, Christy C, Kotelevtsev YV, et al. Endothelial cell dysfunction in mice after transgenic knockout of type 2, but not type 1, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Circulation*. 2001;104(23):2832-2837. DOI: <https://doi.org/10.1161/hc4801.100077>

References

1. Ukon Y, Makino T, Kodama J, et al. Molecular-Based Treatment Strategies for Osteoporosis: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(10):2557. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20102557>

2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2001;285(6):785-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785>

3. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*. 2017;4(1):46-56. DOI: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>

4. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization; 2003.

5. Fu X, Sun X, Zhang C, et al. Genkwanin Prevents Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Bone Destruction and Ovariectomy-Induced Bone Loss. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:921037. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.921037>

6. Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, et al. Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations from the Belgian Bone Club. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:908727. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.908727>

7. Frenkel B, White W, Tuckermann J. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;872:179-215. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_8

8. Kuipers AL, Kammerer CM, Pratt JH, et al. Association of circulating renin and aldosterone with osteocalcin and bone mineral density in african ancestry families. *Hypertension*. 2016;67(5):977-982. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06837>

9. Manolagas SC. Steroids and osteoporosis: the quest for mechanisms. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(5):1919-21. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI68062>

10. Schoppa AM, Chen X, Range JM, et al. Osteoblast lineage Sod2 deficiency leads to an osteoporosis-like phenotype in mice. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2022;15(5):dmm049392. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.049392>

11. Wiegertjes R, van de Loo FAJ, Blaney Davidson EN. A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology*. 2020;59(10):2681-2694. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa248>

12. Krozowskia Z, Lia KXZ, Koyamaa K, et al. The type I and type II 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1999;69(1-6):391-401. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(99\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(99)00074-6)

13. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action. *Physiological Reviews*. 2013;93(3):1139-206. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012>

14. Xiao H, Wu Z, Li B, Shangguan Y, et al. The low-expression programming of 11 β -HSD2 mediates osteoporosis susceptibility induced by prenatal caffeine exposure in male offspring rats. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(20):4683-4700. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15225>

15. Garcia J, Smith SS, Karki S, et al. miR-433-3p suppresses bone formation and mRNAs critical for osteoblast function in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;36(9):1808-1822. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4339>

16. de Kloet ER, Claessens SEF, Kentrop J. Context modulates outcome of perinatal glucocorticoid action in the brain. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5:100. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00100>

17. Fenton CG, Crastin A, Martin CS, et al. 11β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 within Osteoclasts Mediates the Bone Protective Properties of Therapeutic Corticosteroids in Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(13):7334. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23137334>
18. Arampatzis S, Kadereit B, Schuster D, et al. Comparative enzymology of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 from six species. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2005;35(1):89-101. DOI: <https://doi.org/10.1677/jme.1.01736>
19. Kotelevtsev Y, Holmes MC, Burchell A, et al. 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(26):14924-14929. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14924>
20. Fenton CG, Doig CL, Fareed S, et al. 11β -HSD1 plays a critical role in trabecular bone loss associated with systemic glucocorticoid therapy. *Arthritis Research and Therapy*. 2019;21(1):188. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1972-1>
21. Kotelevtsev Y, Brown RW, Fleming S, et al. Hypertension in mice lacking 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(5):683-9. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI4445>
22. Holmes MC, Kotelevtsev Y, Mullins JJ, et al. Phenotypic analysis of mice bearing targeted deletions of 11β -hydroxysteroid dehydrogenases 1 and 2 genes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2001;171(1-2):15-20. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(00\)00386-5](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(00)00386-5)
23. Wang JS, Wein MN. Pathways Controlling Formation and Maintenance of the Osteocyte Dendrite Network [Internet]. *Current Osteoporosis Reports*. 2022 [cited 2022 August 14]. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-022-00753-8> DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00753-8>
24. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology*. 2006;147(12):5592-5599. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0459>
25. Zhang H, Zhou F, Pan Z, et al. 11β -hydroxysteroid dehydrogenases-2 decreases the apoptosis of MC3T3/MLO-Y4 cells induced by glucocorticoids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;490(4):1399-1406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.07.046>
26. Deuchar GA, McLean D, Hadoke PWF, et al. 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherogenesis and causes pro-inflammatory changes in the endothelium in apoe^{-/-} mice. *Endocrinology*. 2011;152(1):236-246. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0925>
27. Rajkumar DSR, Fritelson AV, Gudyrev OS, et al. Comparative evaluation of enalapril and losartan in pharmacological correction of experimental osteoporosis and fractures of its background. *Journal of Osteoporosis*. 2013;2013:325693. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/325693>
28. Sobolev MS, Fritelson AV, Gudyrev OS, et al. Study of Endothelial and Osteoprotective Effects of Combination of Rosuvastatin with L-Norvaline in Experiment. *Journal of Osteoporosis*. 2018;2018:1585749. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1585749>
29. Chen HL, Deng LL, Li JF. Prevalence of Osteoporosis and Its Associated Factors among Older Men with Type 2 Diabetes. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:285729. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/285729>
30. Roy B. Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures. *World Journal of Diabetes*. 2013;4(4):101-113. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.101>
31. Finken MJJ, Wirix AJG, von Rosenstiel-Jadoul IA, et al. Role of glucocorticoid metabolism in childhood obesity-associated hypertension. *Endocrine Connections*. 2022;11(7):e220130. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0130>
32. Paterson JM, Morton NM, Fievet C, et al. Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(18):7088-7093. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0305524101>
33. Kaur K, Hardy R, Ahasan MM, et al. Synergistic induction of local glucocorticoid generation by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2010;69(6):1185-1190. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.107466>
34. Chao AM, Jastreboff AM, White MA, et al. Stress, cortisol, and other appetite-related hormones: Prospective prediction of 6-month changes in food cravings and weight. *Obesity*. 2017;25(4):713-720. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.21790>

35. Desarzens S, Faresse N. Adipocyte glucocorticoid receptor has a minor contribution in adipose tissue growth. *Journal of Endocrinology*. 2016;230(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0121>
36. Morais JBS, Severo JS, Beserra JB, et al. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. *Biological Trace Element Research*. 2019;191(2):323-330. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1629-y>
37. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014;43(1):75-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.10.005>
38. Rosenstock J, Banarer S, Fonseca VA, et al. The 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1516-1522. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc09-2315>
39. Linssen MM, van Raalte DH, Toonen EJ, et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cellular Signaling*. 2011;23(11):1708-1715. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.06.002>
40. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(4):208-219. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
41. Boschitsch EP, Durchschlag E, Dimai HP. Age-Related Prevalence of Osteoporosis and Fragility Fractures: Real-World Data from an Austrian Menopause and Osteoporosis Clinic. *Climacteric*. 2017;20(2):157-163. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1282452>
42. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1376. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031376>
43. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, et al. Postmenopausal Osteoporosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16069. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.69>
44. Streicher C, Heyny A, Andrukhova O, et al. Estrogen Regulates Bone Turnover by Targeting RANKL Expression in Bone Lining Cells. *Scientific Reports*. 2017;7(1):6460. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06614-0>
45. Ambhore NS, Kalidhindi RSR, Sathish V. Sex-Steroid Signaling in Lung Diseases and Inflammation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1303:243-273. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-63046-1_14
46. Abu-Amer Y. NF-KB Signaling and Bone Resorption. *Osteoporosis International*. 2013;24:2377-2386. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2313-x>
47. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World Journal of Diabetes*. 2011;2(3):41-48. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v2.i3.41>
48. Won HY, Lee JA, Park ZS, et al. Prominent bone loss mediated by RANKL and IL-17 produced by CD4+ T cells in TallyHo/JngJ mice. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e18168. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018168>
49. R  kel A, Sheehy O, Rahme E, et al. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 2008;34(3):193-205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2007.10.008>
50. Palikov VA, Palikova YA, Borozdina NA, et al. A novel view of the problem of Osteoarthritis in experimental rat model. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(2):19-25. DOI: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.6.51772>
51. Densin  gh S, Gudyrev O, Faitelson A, et al. Study of the microcirculation level in bone with osteoporosis and osteoporotic fractures during therapy with recombinant erythropoietin, rosuvastatin and their combinations. *Research Results in Pharmacology*. 2015;1(1):47-50. DOI: <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2015-1-4-57-60>
52. Singh M, Singh P, Singh S, et al. A susceptibility haplotype within the endothelial nitric oxide synthase gene influences bone mineral density in hypertensive women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2014;32(5):580-587. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0533-y>
53. Gu Z, Zhang Y, Qiu G. Promoter polymorphism T-786C, 894G→T at exon 7 of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with risk of osteoporosis in Sichuan region male residents. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(11):15270-15274.

54. Liu SZ, Yan H, Hou WK, et al. Relationships between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and osteoporosis in postmenopausal women. *Journal of Zhejiang University: Science B*. 2009;10(8):609-18. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.B0920137>

55. Hadoke PW, Christy C, Kotelevtsev YV, et al. Endothelial cell dysfunction in mice after transgenic knockout of type 2, but not type 1, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Circulation*. 2001;104(23):2832-2837. DOI: <https://doi.org/10.1161/hc4801.100077>

Статья поступила в редакцию 2 июля 2022 г.
Поступила после доработки 14 августа 2022 г.
Принята к печати 29 августа 2022 г.

Received 2 July 2022
Revised 14 August 2022
Accepted 29 August 2022

Информация об авторах

Михаил Викторович Корокин, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: mkorokin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5402-0697>.

Владислав Олегович Солдатов, научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: zinkfingers@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9706-0699>.

Олег Сергеевич Гудырев, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: gudyrev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0097-000X>.

Иван Сергеевич Коклин, кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: ikoklin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1560-4195>.

Эдуард Игоревич Таран, научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: mdtaraneduard@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7880-6686>.

Михаил Олегович Мишенин, научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: mishenin_m@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0610-2860>.

Лилия Викторовна Корокина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: korokina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-1564>.

Алим Алиевич Кочкаров, научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: kochkarova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4972-7262>.

Михаил Владимирович Покровский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>.

Михаил Викторович Вараксин, кандидат химических наук, директор химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Российская Федерация, E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7997-3686>.

Олег Николаевич Чупахин, академик РАН, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Российская Федерация, E-mail: chupakhin@ios.uran.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>.

Information about the authors

Mikhail V. Korokin, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: mkorokin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5402-0697>.

Vladislav O. Soldatov, Researcher at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: zinkfingers@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9706-0699>.

Oleg S. Gudyrev, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: gudyrev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0097-000X>.

Ivan S. Koklin, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: ikoklin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1560-4195>.

Eduard I. Taran, Researcher at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: mdtaraneduard@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7880-6686>.

Mikhail O. Mishenin, Researcher at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University,

Belgorod, Russia, E-mail: mishenin_m@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0610-2860>.

Liliya V. Korokina, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: korokina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-1564>.

Alim A. Kochkarov, Researcher at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: kochkarova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4972-7262>.

Mikhail V. Pokrovskii, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>.

Mikhail V. Varaksin, Cand. Sci. (Chemistry), Director of the Chemical Technology Institute, Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia, E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7997-3686>.

Oleg N. Chupakhin, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Chemistry), Professor of the Department of Organic and Biomolecular Chemistry, Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia, E-mail: chupakhin@ios.uran.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>.



УДК 616.8-092

DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6

Патологические состояния, ассоциированные с белком тау: механизмы развития и возможные биологические мишени для фармакологической коррекции тау-протеинопатии (обзор)

Е.В. Кузубова , А.И. Радченко , В.М. Покровский , Е.А. Патраханов ,
А.А. Новикова , Ю.В. Степенко , А.В. Дейкин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.В. Кузубова (1015artek1015@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Патологический процесс, связанный с патогенной агрегацией тау, получил название таупатии и этот же термин часто используют для обозначения группы нейродегенеративных заболеваний, важным патогенетическим компонентом которых является агрегация тау. Нарушение в экспрессии гена МАРТ приводит к изменениям физико-химических свойства белка. Современные стратегии поиска терапевтических агентов для модуляции тау-протеинопатии, нацелены на создание лекарственных средств, подавляющих образование патогенных форм белка и его агрегацию, но при этом не нарушающих метаболизм нормального внутриклеточного тау и его функцию в стабилизации микротрубочек. **Цель исследования:** Рассмотреть возможные биологические мишени патологических состояний, ассоциированных с белком тау и обозначить пути фармакологической коррекции тау-протеинопатии. **Материалы и методы:** Был проведен анализ литературных источников по основным механизмам развития патологических состояний, ассоциированных с белком тау и возможным биологическим мишеням для фармакологической коррекции тау-протеинопатии, опубликованных за последние 10 лет. **Результаты:** Современные стратегии поиска терапевтических агентов для модуляции тау-протеинопатии, в том числе болезни Альцгеймера, нацелены на создание лекарственных средств, подавляющих образование патогенных форм тау и его агрегацию, но при этом не нарушающих метаболизм нормального внутриклеточного белка тау и его функцию в стабилизации микротрубочек. В связи с этим существенно активизировались работы по поиску терапевтических агентов, способных корректировать тау-протеинопатию. **Заключение:** Можно выделить несколько подходов к лечению и предотвращению развития тау-протеинопатий. Стабилизация структуры микротрубочек, снижение активности полноразмерного и гиперфосфорилированного тау, регуляция патологического фосфорилирования тау, предотвращение агрегации белка, ингибирование аномальной агрегации, предотвращение олигомеризации, препятствие накоплению внутри клетки, специфическое ингибирование пуринорецептора P2RX7, регуляция АМРА-рецепторов, блокировка проникновения внутрь клеток и передача патогенного белка.

Ключевые слова: таупатия; тау-протеинопатии; белок тау; патогенез; болезнь Альцгеймера; агрегация белка; фармакологическая коррекция; биологические мишени

Для цитирования: Кузубова ЕВ, Радченко АИ, Покровский ВМ, и др. Патологические состояния, ассоциированные с белком тау: механизмы развития и возможные биологические мишени для фармакологической коррекции тау-протеинопатии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):474-797. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6

Pathological conditions associated with tau protein: mechanisms of development and possible biological targets for pharmacological correction of tau proteinopathy (review)

Elena V. Kuzubova , Alexandra I. Radchenko , Vladimir M. Pokrovsky ,
Evgeny A. Patrakhanov , Alina A. Novikova , Yulia V. Stepenko ,
Alexey V. Deikin 

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Elena V. Kuzubova (1015artek1015@mail.ru)

Abstract

Background: The pathological process associated with the pathogenic aggregation of tau is called tauopathy. The same term is often used to refer to a group of neurodegenerative diseases, an important pathogenetic component of which is the aggregation of tau. A violation in the expression of the MART gene leads to changes in the physicochemical properties of the protein. Modern strategies for the search for therapeutic agents to modulate tau-proteinopathy are aimed at creating drugs that suppress the formation of pathogenic forms of protein and its aggregation, but at the same time do not disrupt the metabolism of normal intracellular tau and its function in stabilizing microtubules. **The aim of the study:** To consider possible biological targets of pathological conditions associated with tau protein and to identify ways of pharmacological correction of tau proteinopathy. **Materials and methods:** We analyzed the literature on the main mechanisms of pathological conditions associated with tau protein and possible biological targets for pharmacological correction of tau-proteinopathy published over the last 10 years. **Results:** Modern strategies for the search for therapeutic agents to modulate tau-proteinopathy, including Alzheimer's disease, are aimed at creating drugs that suppress the formation of pathogenic forms of tau and its aggregation, but do not disrupt the metabolism of normal intracellular tau protein and its function in stabilizing microtubules. In this regard, the search for therapeutic agents capable of correcting tau-proteinopathy has significantly intensified. **Conclusion:** There are several approaches to the treatment and prevention of tau-proteinopathy. Stabilization of the microtubule structure, reduction of the activity of full-sized and hyperphosphorylated tau, regulation of pathological phosphorylation of tau, prevention of protein aggregation, inhibition of abnormal aggregation, prevention of oligomerization, inhibition of accumulation inside the cell, specific inhibition of purinoreceptor P2RX7, regulation of AMPA receptors, blocking penetration into cells and transmission of pathogenic protein.

Keywords: taupathy; tau-proteinopathy; tau protein; pathogenesis; Alzheimer's disease; protein aggregation; pharmacological correction; biological targets

For citation: Kuzubova EV, Radchenko AI, Pokrovsky VM, et al. Pathological conditions associated with tau protein: mechanisms of development and possible biological targets for pharmacological correction of tau proteinopathy (review). Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):474-494. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6

Введение. Первые упоминания в литературных источниках о патологии, ассоциированной с белком тау датированы 1945 годом. За последние 25 лет с 1996

по 2021 годы количество научных трудов посвященной изучению тау-протеинопатии увеличилось в 4 раза (Рис. 1).

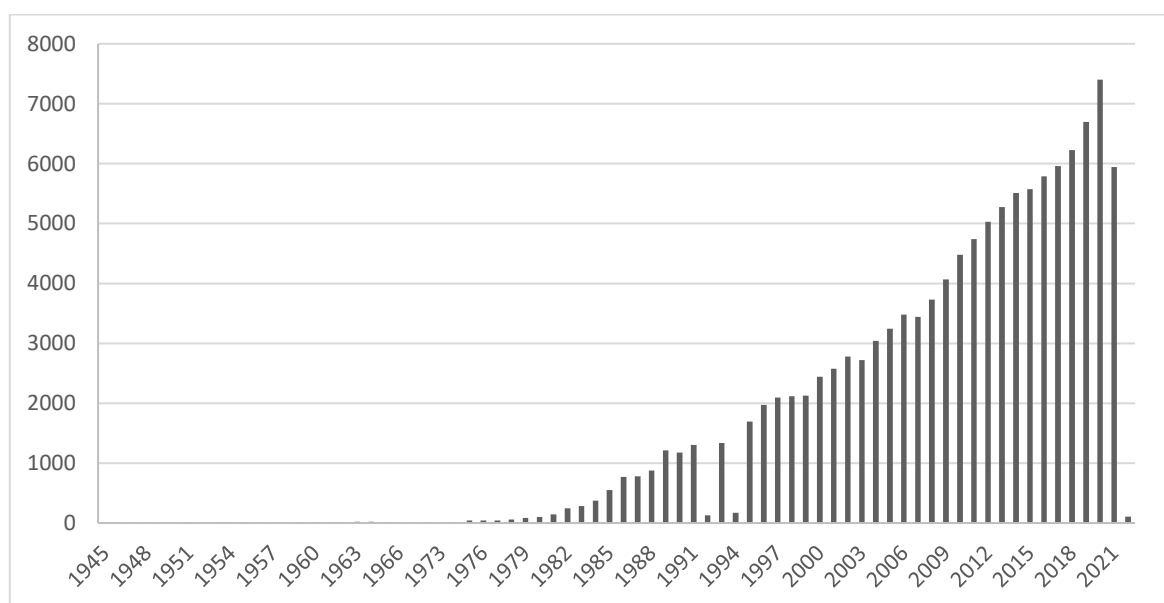


Рис. 1. Анализ публикационной активности при поиске в международных базах данных по ключевому слову «тау-протеинопатия»

Fig. 1. Analysis of publication activity when searching in international databases for the keyword «tau-proteinopathy»

Параллельно с этим, учеными начал активно использоваться термин «амилоидные бляшки». С последних десятилетий 20 века по настоящий момент наблюдается высокий и возрастающий интерес ученых разных стран к патологиям, связанным с нарушения естественного расщепления трансмембранного белка предшественника амилоида (APP) (Рис. 2).

Тау-белок – это белок, находящийся в нейронах центральной нервной системы и связанный с их микротрубочками. Впервые

он был описан Вайнгартеном и его командой в 1975 году. Одной из основных функций тау является модулирование стабильности аксональных микротрубочек.

Сегодня известно, что ассоциированный с микротрубочками белок тау (tau) является важным компонентом цитоскелета аксонов нейронов центральной нервной системы [1]. Патологическое накопление тау-белка, связанного с микротрубочками, в виде нейрофибриллярных клубков и парных спиральных нитей в нейронах и глии приводит к гибели клеток головного мозга.

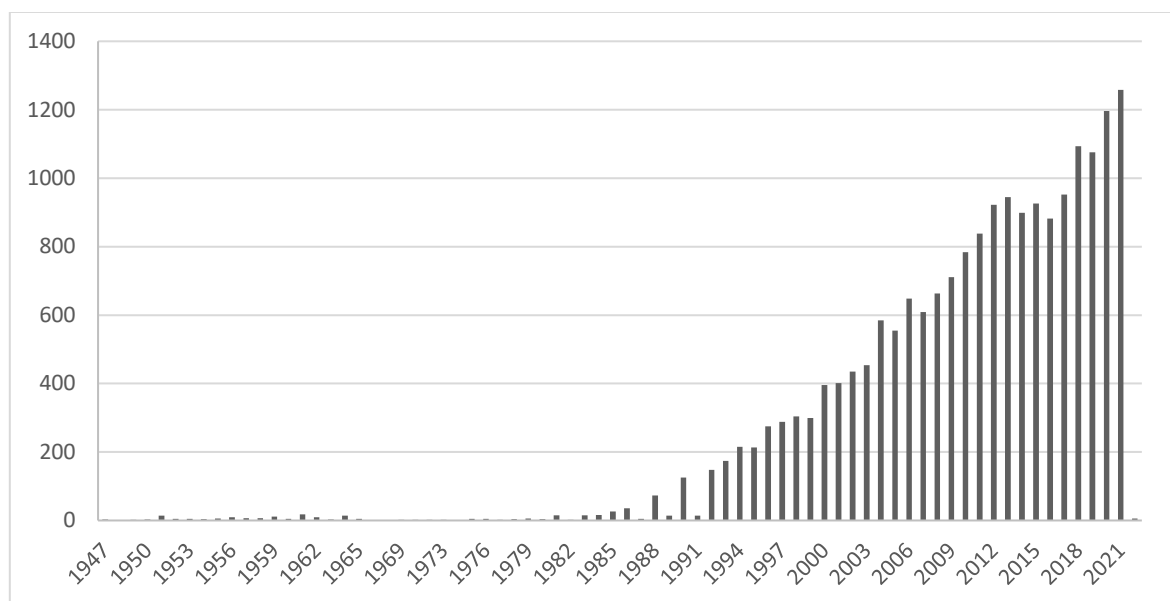


Рис. 2. Анализ публикационной активности при поиске в международных базах данных по ключевому слову «амилоидные бляшки»

Fig. 2. Analysis of publication activity when searching in international databases for the keyword «amyloid plaque»

Нарушения экспрессии гена кодирующего белок тау (МАРТ), а также изменения в первичной структуре и посттрансляционные модификации этого белка приводят к нарушению его конформации, изменению физико-химических свойств и существенно повышают присущую тау склонность к агрегации, что со временем приводит к накоплению в клетках нервной системы, в первую очередь в нейронах, патогенных продуктов агрегации и образованию патологических включений амилоидного типа. Патологический процесс, связанный с патогенной агрегацией тау, получил название таупатии, и этот же термин часто используют для обозначения группы нейродегенеративных заболеваний, важным патогенетическим компонентом которых является агрегация тау [2, 3].

Еще одним молекулярным механизмом таупатии может служить описанный недавно процесс захвата и высвобождения неправильно свернутых трансмембранных белков Р24, транспортирующих белок 9 (TMED9) рецепторами и их антероградный перенос в лизосому [4]. К группе таупатий относятся часто встречающиеся и социально значимые заболевания, среди кото-

рых болезнь Альцгеймера [5], фронтотемпоральная деменция [6], некоторые формы болезни Паркинсона [7], болезнь Пика [8] и черепно-мозговая травма с развитием хронической травматической энцефалопатии [9]. В нервной системе больных с этими заболеваниями белок тау может подвергаться различным посттрансляционным модификациям, таким как гиперфосфорилирование, ацетилирование, убиквитинилирование и трунктирование белка [10, 11]. В большинстве случаев данные модификации приводят к разобщению связи тау-белка с микротрубочками и их дезинтеграции в аксонах, нарушению цитоскелета клетки, аксонального транспорта и последующей гибели нейронов. Однако, в нервной системе мышей нокаутных по гену МАРТ потеря физиологической функции тау успешно компенсируется другими ассоциированными с микротрубочками нейрональными белками. При патологических состояниях белок тау, не способный связываться с микротрубочками, агрегирует с образованием характерных нерастворимых включений амилоидного типа, а также меняет локализацию и накапливается в клеточных компартментах, где повышение его концентрации оказывает токсический эффект [5].

С другой стороны, нарушение метаболизма белка тау и деградация его нормальных физиологических форм может само по себе стать причиной развития нейродегенеративного процесса. Так, на трансгенных мышцах линии P301S_T43 было показано, что лизосомальная цистеиновая протеиназа – аспарагин-эндопептидаза (АЕР), активируется в период старения и протеолитически разрушает белок тау, индуцируя его агрегацию. Это способствует интенсификации уже идущего нейродегенеративного процесса. В случае делеции гена, кодирующего АЕР, у P301S_T43 мышцей наблюдалось существенное снижение уровня гиперфосфорилированного тау, меньшая потеря синапсов в гиппокампе и улучшение показателей когнитивной функции.

Одним из наиболее важных результатов недавних исследований патофизиологии таупатии является установление механизма распространения нейродегенеративного процесса [12]. Было показано, что олигомерные и фибриллярные формы белка тау способны передаваться от нейрона к нейрону через синаптические контакты, иницируя в реципиентных нейронах патогенную агрегацию эндогенного тау [13-16]. Также была экспериментально продемонстрирована «инфекционность» предсформированных *in vitro* патогенных фибрилл, которые при взаимодействии с нативной формой белка тау в мозге экспериментальных мышцей изменяли его структуру, что приводило к накоплению тау-реактивных включений [17, 18]. Фракции везикул, содержащие патогенные формы белка тау, выделенные из мозга трансгенных мышцей, моделирующих таупатию, инициировали агрегацию тау в культуре клеток, причем интенсивность развивавшейся патологии прямо коррелировала с количеством инъецированных патогенных фибрилл-затравок агрегации [19]. За последние несколько лет были определены физико-химические свойства, определяющие патогенность образуемых белком тау фибриллярных структур с наивысшим «инфекционным» потенциалом и разработаны методы их получения [20-24]. Непосредственные механизмы

передачи иницирующих таупатию патогенных комплексов различаются и это зависит как от типа нейронов, так и от стадии прогрессии заболевания. При этом используется невезикулярная передача комплексов, также инициация происходит по средству N- и C-усечения белка, которое сопровождается формированием клубка. При патологических состояниях тау может принимать аномальную конформацию, которая обнажает эти остатки и увеличивает его склонность к самоагрегации, однако физиологические тау-мономеры могут быть включены в агрегаты [25-28].

Распространение патологии при таупатии может происходить также при участии клеток глии. На трансгенных мышцах с таупатией было показано, что микроглия способна фагоцитировать цитопатические нейроны, содержащие патогенную форму тау и секретировать его в другие клетки нервной системы в составе экзосом [29]. Таким образом, было выдвинуто предположение, что ингибирование определенных таргетных молекул, участвующих в секреции экзосом микроглией, может замедлить темпы распространения заболевания.

Исследования показали, что в механизме прогрессирования заболевания играет роль и пуриnergический рецептор (P2RX7). Было показано, что активация P2RX7 запускает $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник, деполяризацию плазматической мембраны, секрецию внеклеточных везикул (ВВ), хемотаксис и активацию воспалительных заболеваний [30].

Установление роли белка тау в молекулярно-клеточных механизмах распространения патологического процесса по нервной системе явилось главным результатом проведенных в последнее время многочисленных исследований в этой области и принципиально изменило основную концепцию разработки патогенетической терапии многих нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [31, 32].

Разрабатываемые подходы терапии нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с патологией тау, часто направ-

лены на предотвращение нейротоксичности белка и при этом мишенью рассматривается внутриклеточный, либо внеклеточный, либо обе формы тау. Например, снижение уровня эндогенного тау предотвращало развитие поведенческих нарушений у трансгенных мышей, которые экспрессировали белок-предшественник амилоида человека, без изменения высоких уровней β -амилоида в их нервной системе. Снижение уровня тау проводили путем скрещивания мышей линии hAPP с $\text{Tau}^{-/-}$. В контрольную группу входили животные с двумя, одним эндогенным аллелем по тау и с полностью индуцированным.

В результате исследований установлено, что повышение уровня внутриклеточного тау может привести к гибели клеток и сопровождаться секрецией олигомерных форм тау в межклеточное пространство. Было показано, что независимо от способности к формированию агрегатов, внеклеточный тау оказывает нейротоксическое действие на нейроны гиппокампа путем активации мускариновых рецепторов M1 и M3 [33].

Секретируемые в составе везикул формы агрегатов тау связываются и проникают внутрь клеток при участии гепарансульфат протеогликанов и данное взаимодействие может быть заблокировано гепарином [34]. С использованием биоинформатического анализа, основывающемся на редактировании геномов высших организмов, базирующегося на иммунной системе бактерий CRISPRi было протестировано более 3200 генов на способность кодируемых ими белков модулировать проникновение тау в клетки и были определены ключевые ферменты в пути биосинтеза гепарансульфат-протеогликана. Показано, что 6-О-сульфатирование протеогликана гепарансульфата (HSPG) имеет решающее значение для взаимодействий тау с протеогликаном гепарансульфата [35].

Специфическое ингибирование пуринорецептора P2RX7

Доказано, что пероральное введение GSK1482160 – специфического ингибитора рецепторов P2RX7, значительно снижало

накопление маркеров неправильно свернутого тау (MC1 и Alz50) в областях гиппокампа, что сопровождалось снижением накопления маркера синтеза экзосом (Tsg101) в нейронах гиппокампа. Методом близкого лигирования было показано формирование комплекса Alz50^+ тау и белка Tsg101 в нейронах гиппокампа, которое снижалось при применении GSK1482160. Трансгенные мыши P301S с экспрессией мутантного белка тау, которым вводили GSK1482160, демонстрируют улучшение показателей рабочей и контекстуальной памяти. В клетках микроглии этих животных также увеличивалось накопление белковых маркеров экзосом Tsg101 и CD81, что свидетельствует о подавлении P2RX7-индуцированной секреции экзосом микроглией. Этот эффект был подтвержден *in vitro*, когда обработка культур ингибитором GSK1482160 приводила к снижению секреции экзосом клетками микроглии, но не нейронами или астроцитами [36].

Использование иммунотерапии

Заметно активизировались работы по созданию методов иммунотерапии для блокирования процессов переноса тау и замедления прогрессирования заболевания по нервной системе [37]. С использованием клеточного биосенсорного анализа было установлено, что введение антител к тау в боковой желудочек головного мозга мышей линии P301S_T43, в нервной системе которых развивается тау-протеинопатия, приводящая к прогрессирующему нейродегенеративному заболеванию, уменьшает внутриклеточную агрегацию тау и улучшает когнитивные функции *in vivo* [38], в то время как комплексы тау-антител могли быть интернализованы и подвергались контролируемой деградации [31, 39]. На другой линии трансгенных мышей – tau.P301L, моделирующих тау-протеинопатию, так же был продемонстрирован положительный эффект применения противо-тау-амилоидной вакцины на основе липосом [40], а в экспериментах на мышинной модели TNYTau22 эффективной оказалась активная иммунотерапия белком тау [41]. Более

того, профилактическая активная иммунизация против патогенных форм тау приводила к устойчивому снижению тау патологий и амилоида- β у мышей 3xTg линии [42]. Результаты этих исследований послужили основанием для начала клинических испытаний иммунотерапии тау [43]. Так же было доказано, что генетическое снижение белка тау предотвращает поведенческие признаки аутизма в двух моделях мышей, имитирующих различные причины этого состояния. У данного вида мышей аномально увеличен мозг и присутствует гиперактивация фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt (протеинкиназа B)/ мишени для млекопитающих сигнального пути рапамицина (mTOR). Все эти аномалии были предотвращены или заметно уменьшены частичным или полным генетическим удалением тау [44].

Предотвращение агрегации

Другим перспективным направлением в стратегии разработки патогенетической терапии тау-протеинопатии является создание соединений, способных предотвращать агрегацию тау. Поскольку усеченные формы белка тауобладают склонностью к агрегации и потере свойств, стабилизирующих микротрубочки, можно выделить два основных подхода: один направлен на модуляцию патологического фосфорилирования тау, а второй – на предотвращение его олигомеризации. Первый предполагает поиск ингибиторов киназ, фосфорилирующих тау, или активаторов фосфатаз, дефосфорилирующих тау, а второй направлен на поиск прямых ингибиторов патогенной агрегации этого белка [45, 46, 47].

Было обнаружено, что анатабин снижает частоту паралича и аномального рефлекса разгибания задних конечностей, одновременно улучшая показатели теста ротарод у Тау-трансгенных мышей P301S (Tg Tau P301S) и задерживает прогрессирование заболевания в этой модели тауопатии. Анализы гомогенатов головного и спинного мозга показывают, что анатабин снижает фосфорилирование тау в нескольких соответствующих эпитопах болезни Альц-

геймера (БА) и снижает уровни патологических тау – конформеров /олигомеров как в растворимых, так и в нерастворимых фракциях детергентов, что сопровождалось снижением экспрессии белка Iba1, что указывает на уменьшение микроглиоза в головном и спинном мозге мышей Tg Tau P301S. Кроме того, было обнаружено, что введение анатабина увеличивает фосфорилирование ингибирующего остатка (Ser9) киназы гликогенсинтазы-3 β , первичной таукиназы, связанной с патологией БА, обеспечивая возможный механизм наблюдаемого снижения фосфорилирования тау [48].

Так же было доказано, что при краткосрочном введении препарата рапамицин значительно снижается кортикальная тау-патология в модели мышинной тауопатии. Достигается данный эффект за счет предотвращения агрегации белка рапамицином в различных моделях нейродегенеративных расстройств, которые, в основном, объясняются его свойством индуцировать аутофагию [49].

Ингибиторы аномальной агрегации белка (молекулярный пинцет)

Недавние исследования показали, что молекулярные пинцеты (MTs) являются перспективными ингибиторами аномальной агрегации белка широкого спектра действия в том числе и белков участвующих в образовании патологий, связанных с семейством генов кодирующих последовательности ДНК, ассоциированные с ретровирусом (Ras) патологий. В исследованиях было продемонстрировано, что свинцовый MTs, называемый CLR01, ингибирует агрегацию и токсичность множества амилоидогенных белков *in vitro* и *in vivo* [50]. Было обнаружено, что введение мышам 0,3 или 1,0 мг/кг в день CLR01 в течение 1 месяца приводит к значительному уменьшению амилоидных бляшек, нейрофибриллярных клубков и микроглиоза. Также было продемонстрировано, что CLR01 ингибирует агрегацию тау [51]. Далее был протестирован свинцовый молекулярный пинцет CLR01 – мелкомолекулярный ингибитор агрегации белка широкого спектра действия. Было доказано, что способность CLR01 непосредственно

нацеливаться как на Аβ, так и на тау, а также тот факт, что он также может ингибировать образование токсичных соединений другими амилоидогенными белками, участвующими в этих заболеваниях, такими как α-синуклеин и ДНК-связывающий белок (TDP-43), делают его особенно привлекательным соединением.

Прерывание патологической трансформации белка

Прогресс в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе патологических трансформаций белка тау, способствовал созданию методов специфического воздействия на эти трансформации для терапевтических целей. В результате появился ряд терапевтических подходов, которые прямо или косвенно нацелены на патологические каскады, в которые вовлечен тау [32, 52]. Среди таких терапевтических подходов можно выделить применение соединений, которые подавляют или обращают вспять агрегацию тау [53, 54, 55]. Так, были выявлены низкомолекулярные ингибиторы агрегации тау и показано, что некоторые фенотиазины (метиленовый синий, лазурь А, лазурь В и хинакриновая горчица), полифенолы (мирицетин, эпикатехин-5-галлат, госсипетин и 2,3,4,2', 4'-пентагидроксibenзофенон) и порфирин, дегидропорфирин железа IX ингибируют индуцированное гепарином образование тау-филаментов. В экспериментах на трансгенных Р301S_T43 мышах было показано, что димебон и ряд других производных гамма-карболинов [56] подавляет накопление тау-реактивных включений в нейронах у этих животных, снижает число дистрофических нейронов и замедляет прогрессию двигательной дисфункции [57, 58].

Предотвращение гиперфосфорилирования белка

Еще более успешными оказались работы по созданию методов коррекции патологического фосфорилирования тау. Терапевтический потенциал был показан для низкомолекулярных ингибиторов протеинкиназ [59]. Например, с помощью ингибиторов протеинкиназ gsk-3β, cdk5 и cdk1

удалось предотвратить гиперфосфорилирование тау, способствующее образованию патогенных агрегатов, в клеточных культурах COS-7 [60].

Это было подтверждено в экспериментах на животных с использованием линий трансгенных мышей, ко-экспрессирующих мутантный APP и тау человека. Было показано, что не-АТФ-конкурентный ингибитор киназы-3 бета-гликогенсинтазы NP12 (GSK-3beta NP12) обеспечивает более низкий уровень фосфорилирования тау, снижение числа амилоидных включений, подавляет обусловленный амилоидозом реактивный астроглиоз, что в конечном итоге приводит к защите нейронов энторинальной коры и субполя гиппокампа CA1 и предотвращению нарушений памяти. На культуре клеток нейробластомы N2 и дифференцированных первичных культурах кортикальных нейронов крыс было показано, что ингибиторы протеинкиназ (ингибитор казеинкиназы II, ингибиторы GSK-3 и Saracatinib) снижают уровень гиперфосфорилирования и олигомеризации тау. Эти данные позволили рассматривать ингибиторы протеинкиназ в качестве потенциальных терапевтических агентов для лечения болезни Альцгеймера [61].

Другая терапевтическая стратегия, направленная на снижение гиперфосфорилированного тау – активация фосфатаз тау-белка. Существует предположение, что дисбаланс активности киназы и фосфатазы может приводить к аномальному фосфорилированию тау и последующей его агрегации [62]. Действительно, на *in vitro* культивируемых срезах гиппокампа мозга крыс было показано, что мемантин препятствует гиперфосфорилированию тау, вызванному предварительной обработкой срезов оокадиновой кислотой, по-видимому, за счет воздействия на сигнальный путь протеинфосфатазы 2A (PP-2A).

Были проведены работы, доказывающие влияние физических упражнений на снижение полноразмерного и гиперфосфорилированного тау в спинном мозге и гиппокампе мышей. Принудительные упражнения на беговой дорожке могут снижать

уровень гиперфосфорилированного тау у трансгенных мышей NSE/htau23, однако в этой модели, по-видимому, не развиваются нейрофибрилярные клубки или нейродегенерация. Также имеются доказательства того, что произвольный бег на колесах может снижать гиперфосфорилирование тау у мышей TNY-Tau22. В исследовании 2014 года было доказано, что физические упражнения улучшают общую двигательную и исследовательскую активность и приводят к значительному снижению полноразмерного и гиперфосфорилированного тау в спинном мозге и гиппокампе, а также к снижению нерастворимого в саркозиле (N-метилглицин) частично очищенного человеческого тау, фосфорилированного по серину 202 AT8-тау в спинном мозге [63].

Стабилизация микротрубочек

В качестве компонента комплексной терапии тау-протеинопатий рассматриваются и соединения, способные стабилизировать микротрубочки. Например, администрирование мышам трансгенной линии PS19 эпотилона D (EpoD) статистически достоверно повышало плотность микротрубочек в центральной нервной системе, обеспечивая целостность аксонов, и при этом не вызывало заметных побочных эффектов [64]. Другой терапевтический агент, взаимодействующий с нейронными микротрубочками – NAPVSIPQ, был способен замедлять прогрессию тау-протеинопатии и когнитивной дисфункции на мышинной модели болезни Альцгеймера.

В более ранних исследованиях было показано, что генетическая абляция или уменьшение белка тау, связанного с микротрубочками MAPT, предотвращает или уменьшает эпилепсию различных причин, в том числе в мышинной модели синдрома Драве. Так же это приводит к подавлению не только эпилепсии, но и уменьшает риск внезапной смерти, связанный с припадками, у этих мышей, и также минимизирует дефицит обучения и памяти [65]. Было доказано, что снижение Тау противодействует нейронным изменениям у мышей и развитию аутистического поведения.

Регуляция AMPA рецептора

Новым направлением в разработке методов контроля тау-протеинопатии является использование регуляторов ионотропного рецептора глутамата (AMPA-рецепторов) [66,67]. Нарушение регуляции AMPA-рецепторов связано с большинством неврологических и нейродегенеративных расстройств [68]. Роль AMPA-рецепторов в патологических состояниях процессов синаптической пластичности и памяти в настоящее время широко обсуждается и пересматривается. На комбинированной стрессовой Аβ-управляемой модели болезни Альцгеймера показано, что позитивный аллостерический модулятор AMPA-рецепторов (P.2.046) способен частично восстанавливать когнитивную функцию у модельных животных, что следует из тестов на распознавание нового объекта и анализ пространственной памяти [69]. Было показано, что пирацетам и анирацетам значительно различаются в режиме связывания с субъединицами AMPA рецептора. Анирацетам связывается с симметричным сайтом связывания на границе раздела димеров. Пирацетам же связывается с несколькими сайтами с низким уровнем заполнения, один из которых является уникальным сайтом связывания для потенциальных аллостерических модуляторов AMPA-рецепторов из класса рацетамов. Считается, что дентификация этого нового сайта может иметь важное значение при разработке новых аллостерических регуляторов.

Использование мультитаргетных соединений

Особый интерес представляют уже известные и хорошо изученные мультитаргетные соединения, обладающие и нейропротективным эффектом. В частности, нейропротективный эффект был продемонстрирован для достаточно хорошо изученного и широко применяемого в клинике эритропоэтина. В экспериментальной модели Альцгеймера, вызванной стереотоксической инъекцией стрептозотоцина, применение эритропоэтина способствовало уменьшению потери нейронов гиппокампа [70]. Более того, эритропоэтин в дозе

1000 МЕ/кг снижал когнитивный дефицит у мышей, вызванный стереотаксическими двусторонними интрацеребральными инъекциями Аβ42. При этом у экспериментальных животных было выявлено снижение уровня гиперфосфорилирования тау в тех сайтах, которые ассоциированы с болезнью Альцгеймера, и оно было опосредовано регуляцией киназы гликогенсинтазы-3β (GSK-3β). Было так же выявлено ослабление митохондриальной дисфункции, индуцированной Аβ42 и апоптоза в нейронах головного мозга [47]. Перспективность эритропоэтина подкрепляется его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и экспериментальными данными, подтверждающими эффективность применения эритропоэтина при повреждениях мозга. Например, было показано, что при ишемии мозга эритропоэтин уменьшал очаг ишемического повреждения на 50–75%, а также оказывал нейропротективный эффект в моделях экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита, травмы мозга и каинатной токсичности.

Снижение уровня тау белков при помощи шаперонов

Наиболее активное развитие отмечается в последнее время в исследованиях с использованием рекомбинантных белков, полученных в эукариотических трансгенных системах, как в качестве терапевтических агентов для коррекции протеинопатий, так и экспериментальных инструментов для поиска потенциальных мишеней при разработке новых подходов в патогенетической терапии протеинопатий. Например, белок теплового шока (Hsp104) оказался способен эффективно растворять различные конформеры амилоида и устранять токсичные растворимые преамилоидные олигомеры [71]. Было показано, что Hsp104 взаимодействует с другими белками теплового шока, способствуя эффективной деагрегации и реактивации стресс-денатурированных белков в неупорядоченных агрегатах [72]. Однако для терапевтической активности Hsp104 при нейродегенеративных заболеваниях человека требовались высо-

кие уровни данного белка [71]. На современном этапе развития биотехнологии эта задача оказалась решаемой, и был создан модифицированный белок Hsp104, обладающий более высоким терапевтическим потенциалом. На сегодняшний день он активно исследуется. Антиамилоидное действие было показано и для шаперона Hsp70. Применение данного белка для лечения протеинопатий активно изучается многими мировыми лабораториями, включая отечественные. В частности, в работах с участием членов заявленного в проекте научного коллектива было показано, что хроническое введение Hsp70 снижало уровень бета-амилоида и количество Аβ-бляшек в мозге трансгенных мышей с церебральным амилоидозом. При этом улучшались морфофункциональное состояние нейронов и показатели когнитивной функции при тестировании обучения и памяти животных [73]. Более того, было показано, что ко-шаперон Hsp90, Cdc37 может регулировать фосфорилирование тау в головном мозге человека. Нокдаун Cdc37 в клетках HeLa влиял на стабильность тау-киназ, таких как Cdk5 и Akt и приводил к дестабилизации тау и его клиренсу. И наоборот - избыточная экспрессия Cdc37 поддерживала уровень тау в этих клетках. Интересно, что уровень Cdc37 значительно повышается в стареющем мозге, и было высказано предположение, что это вносит определенный вклад в профиль фосфорилирования тау [74].

Стоит отметить, что белок тау может принимать множество переходных конформаций, и каждая из этих конформаций имеет различные свойства и обладает различным патогенным потенциалом. Поэтому предпринимаются попытки задействовать механизмы расщепления именно патогенных форм тау в нейронах. Один из этих механизмов включает белок СНР, ко-шаперон Hsp90, который опосредует деградацию аномально модифицированного тау через его активность Е3. Убиквитинирование тау-белка и его опосредованная белком СНР деградация через убиквитин-протеасомный протеолитический путь были показаны в

клетках HeLa. Кроме того, другой ко-шаперон (STI1/Hor), который способствует формированию комплекса Hsp70-Hsp90, так же играет решающую роль в клиренсе тау. Мутации с потерей функции в гене, кодирующем STI1/Hor, вызывают накопление патогенных форм тау в модели тау-протеинопатии у мух. Также есть данные, показывающие, что при БА уровень белка Sgt1, другого ко-шаперона Hsp90, ниже.

В целом эти результаты предполагают, что возрастная потеря функции/активности некоторых ко-шаперонов в поддержании нормального гомеостаза мозга

может играть важную роль в патологических каскадах нейродегенераций. С другой стороны, это делает шапероны перспективными агентами, для включения их разработку методов комплексной патогенетической терапии тау-протеинопатий.

Заключение. На сегодняшний день существенно активизировались работы по поиску терапевтических агентов, способных корректировать тау-протеинопатию. В результате проведенного литературного обзора мы можем выделить основные точки приложения для поиска путей фармакологической коррекции тау-протеинопатии (Рис. 3).

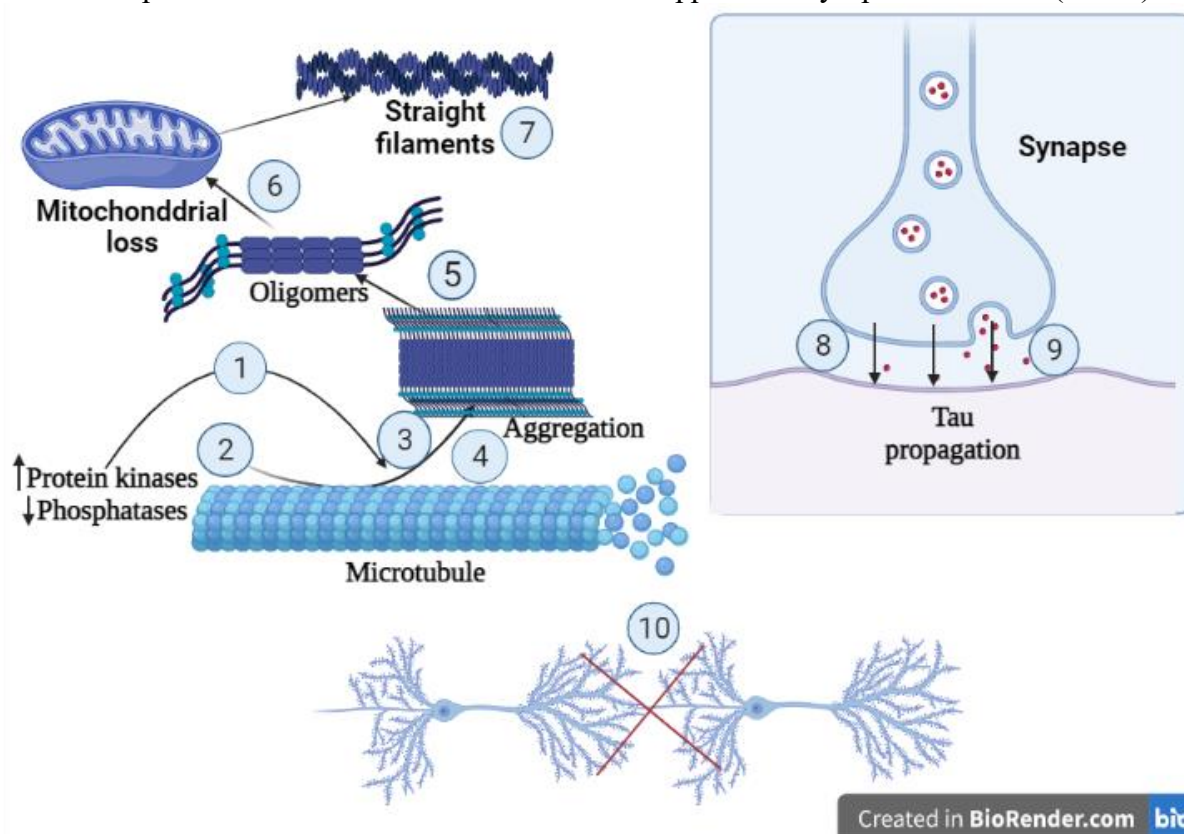


Рис. 3. Возможные точки приложения для поиска путей фармакологической коррекции тау-протеинопатии. 1. Стабилизация структуры микротрубочек; 2. Снижение активности полно-размерного и гиперфосфорилированного тау; 3. Регуляция патологического фосфорилирования тау; 4. Предотвращение агрегации белка; 5. Ингибирование аномальной агрегации; 6. Предотвращение олигомеризации; 7. Препятствие накоплению внутри клетки; 8. Специфическое ингибирование пуринорецептора P2RX7; 9. Регуляция AMPA-рецепторов; 10. Блокировка проникновения внутрь клеток и передача патогенного белка.

Fig. 3. Possible application points for finding ways of pharmacological correction of tau-proteinopathy. 1. Stabilization of the microtubule structure; 2. Reduction of the activity of full-sized and hyperphosphorylated tau; 3. Regulation of pathological phosphorylation of tau; 4. Prevention of protein aggregation; 5. Inhibition of abnormal aggregation; 6. Prevention of oligomerization; 7. Obstruction of accumulation inside the cell; 8. Specific inhibition of purinoreceptor P2RX7; 9. Regulation of AMPA receptors; 10. Blocking penetration into cells and transmission of pathogenic protein.

Исходя из приведенных литературных данных можно выделить несколько подходов к лечению и предотвращению развития тау-протеинопатий. В некоторых исследованиях показан терапевтический подход, связанный с реализацией рецепторных механизмов коррекции тау-протеинопатии. В частности, позитивный аллостерический модулятор АМРА-рецепторов (Р.2.046) способен частично восстанавливать когнитивную функцию у модельных животных с тау-протеинопатией. Активация P2RX7 запускает $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен, деполяризацию плазматической мембраны, секрецию внеклеточных везикул, хемотаксис и активацию воспалительных процессов.

Также, эффективной оказалась активная иммунотерапия белком тау [54]. Более того, профилактическая активная иммунизация против патогенных форм тау приводила к устойчивому снижению тау патологий и амилоида- β у мышей 3хTg линии. Недавно были проведены исследования, которые показали, что молекулярные пинцеты являются перспективными ингибиторами аномальной агрегации белка широкого спектра действия. В качестве компонента комплексной терапии тау-протеинопатий рассматриваются и соединения, способные стабилизировать микротрубочки, путем модуляции патологического фосфорилирования тау, а также предотвращением его олигомеризации.

Следует выделить терапевтические подходы к применению соединений, которые подавляют или предотвращают агрегацию белка тау. Так, ингибиторы протеинкиназ (ингибитор казеинкиназы II, ингибиторы GSK-3 и Saracatinib) снижают уровень гиперфосфорилирования и олигомеризации тау. А белок Hsp104 оказался способен эффективно растворять различные конформеры амилоида и устранять токсичные растворимые преамилоидные олигомеры.

Таким образом, современные стратегии поиска терапевтических агентов для модуляции тау-протеинопатии, в том числе болезни Альцгеймера, нацелены на создание лекарственных средств, подавляющих об-

разование патогенных форм тау и его агрегацию, но при этом не нарушающих метаболизм нормального внутриклеточного белка тау и его функцию в стабилизации микротрубочек.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации, Соглашение №075-15-2021-1346.

Financial support

The study was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Agreement No. 075-15-2021-1346.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Tan R, Lam AJ, Tan T, et al. Microtubules gate tau condensation to spatially regulate microtubule functions. *Nature Cell Biology*. 2019;21:1078-1085. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0375-5>
2. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nature reviews neuroscience*. 2016;17(1):22. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>.
3. Peters OM, Connor-Robson N, Sokolov VB, et al. Chronic administration of dimebon ameliorates pathology in TauP301S transgenic mice. *Journal of Alzheimer's disease*. 2013;33(4):1041-1049. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121732>.
4. Dvela-Levitt M, Kost-Alimova M, Emani M, et al. Small Molecule Targets TMED9 and Promotes Lysosomal Degradation to Reverse Proteinopathy. *Cell*. 2019;178:521-535. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.002>
5. Franzmeier N, Rubinski A, Neitzel J, et al. Functional connectivity associated with tau levels in ageing, Alzheimer's, and small vessel disease. *Brain*. 2019;142(4):1093-1107. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awz026>
6. Forrest SL, Kril JJ, Halliday GM. Cellular and regional vulnerability in frontotemporal tauopathies. *Acta Neuropathologica*.

- 2019;138(5):705-727. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02035-7>
7. Spires-Jones TL, Attems J, Thal DR. Interactions of pathological proteins in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica*. 2017;134(2):187-205. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1709-7>
8. Falcon B, Zhang W, Murzin AG, et al. Structures of filaments from Pick's disease reveal a novel tau protein fold. *Nature*. 2018;561(7721):137-140. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0454-y>
9. Falcon B, Zivanov J, Zhang W, et al. Novel tau filament fold in chronic traumatic encephalopathy encloses hydrophobic molecules. *Nature*. 2019;568(7752):420-423. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1026-5>
10. Martin L, Latypova X, Terro F. Post-translational modifications of tau protein: implications for Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 2011;58(4):458-471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.12.023>
11. Behrendt A, Bichmann M, Ercan-Herbst E, et al. Asparagine endopeptidase cleaves tau at N167 after uptake into microglia. *Neurobiology of Disease*. 2019;130:104518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104518>
12. Medina M. An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(4):1160. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19041160>
13. Wu JW, Herman M, Liu L, et al. Small misfolded Tau species are internalized via bulk endocytosis and anterogradely and retrogradely transported in neurons. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(3):1856-1870. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.394528>
14. Goedert M, Eisenberg DS, Crowther RA. Propagation of Tau Aggregates and Neurodegeneration. *Annual Review of Neuroscience*. 2017;40:189-210. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031153>
15. Vogel JW, Iturria-Medina Y, Strandberg OT, et al. Spread of pathological tau proteins through communicating neurons in human Alzheimer's disease. *Nature Communications*. 2020;11:2612. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15701-2>
16. Ayers JL, Giasson BI, Borchelt DR. Prion-like Spreading in Tauopathies. *Biological Psychiatry*. 2018;83(4):337-346. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.003>
17. Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, et al. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:9535-9540. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1301175110>
18. Iba M, Guo JL, McBride JD, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2013;33(3):1024-1037. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2642-12.2013>
19. Polanco JC, Scicluna BJ, Hill AF, et al. Extracellular vesicles isolated from the brains of rTg4510 mice seed tau protein aggregation in a threshold-dependent manner. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291:12445-12466. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.709485>
20. Evans LD, Wassmer T, Fraser G, et al. Extracellular Monomeric and Aggregated Tau Efficiently Enter Human Neurons through Overlapping but Distinct Pathways. *Cell Reports*. 2018;22(13):3612-3624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.021>
21. Puangmalai N, Bhatt N, Montalbano M, et al. Internalization mechanisms of brain-derived tau oligomers from patients with Alzheimer's disease, progressive supranuclear palsy and dementia with Lewy bodies. *Cell Death and Disease*. 2020;11(5):314. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2503-3>
22. Qian W, Yin X, Hu W, et al. Activation of protein phosphatase 2B and hyperphosphorylation of Tau in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;23(4):617-627. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100987>
23. Quinn JP, Corbett NJ, Kellett KAB, et al. Tau Proteolysis in the Pathogenesis of Tauopathies: Neurotoxic Fragments and Novel Biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63:13-33. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170959>
24. Wegmann S, Nicholls S, Takeda S, et al. Formation, release, and internalization of stable tau oligomers in cells. *Journal of Neurochemistry*. 2016;139(6):1163-1174. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.13866>
25. Merezko M, Brunello CA, Yan X, et al. Secretion of Tau via an Unconventional Non-vesicular Mechanism. *Cell Reports*. 2018;25(8):2027-2035. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.078>

26. Mirbaha H, Holmes BB, Sanders DW, et al. Tau Trimers Are the Minimal Propagation Unit Spontaneously Internalized to Seed Intracellular Aggregation. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(24):14893-14903. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.652693>
27. Vogels T, Leuzy A, Cicognola C, et al. Propagation of Tau Pathology: Integrating Insights From Postmortem and In Vivo Studies. *Biological Psychiatry*. 2020;87(9):808-818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.09.019>
28. Wang Y, Balaji V, Kaniyappan S, et al. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes. *Molecular Neurodegeneration*. 2017;12(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0143-y>
29. Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nature Neuroscience*. 2015;18(11):1584-1593. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.4132>
30. Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti AC, et al. The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. *Immunity*. 2017;47(1):15-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.020>
31. Gu J, Congdon EE, Sigurdsson EM. Two novel Tau antibodies targeting the 396/404 region are primarily taken up by neurons and reduce Tau protein pathology. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(46):33081-33095. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.494922>
32. Jadhav S, Avila J, Schöll M, et al. A walk through tau therapeutic strategies. *Acta neuropathologica communications*. 2019;7(1):22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0664-z>
33. Díaz-Hernández M, Gómez-Ramos A, Rubio A, et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes the neurotoxicity effect of extracellular tau. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(42):32539-32548. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.145003>
34. Holmes BB, DeVos SL, Kfoury N, et al. Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(33):E3138-E3147. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1301440110>
35. Rauch JN, Chen JJ, Sorum AW, et al. Tau Internalization is Regulated by 6-O Sulfation on Heparan Sulfate Proteoglycans (HSPGs). *Scientific Reports*. 2018;8(1):6382. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24904-z>
36. Ruan Z, Delpech JC, Kalavai SV, et al. P2RX7 inhibitor suppresses exosome secretion and disease phenotype in P301S tau transgenic mice. *Molecular Neurodegeneration*. 2020;15(1):47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00396-2>
37. Congdon EE, Lin Y, Rajamohamedsait HB, et al. Affinity of Tau antibodies for solubilized pathological Tau species but not their immunogen or insoluble Tau aggregates predicts in vivo and ex vivo efficacy. *Molecular Neurodegeneration*. 2016;11(1):62. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0126-z>
38. Attar A, Ripoli C, Riccardi E, et al. Protection of primary neurons and mouse brain from Alzheimer's pathology by molecular tweezers. *Brain*. 2012;135(Pt 12):3735-3748. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aws289>
39. Chai X, Wu S, Murray TK, et al. Passive immunization with anti-Tau antibodies in two transgenic models: reduction of Tau pathology and delay of disease progression. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(39):34457-34467. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.229633>
40. Theunis C, Crespo-Biel N, Gafner V, et al. Efficacy and safety of a liposome-based vaccine against protein Tau, assessed in tau.P301L mice that model tauopathy. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72301. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072301.g004>
41. Troquier L, Caillierez R, Burnouf S, et al. Targeting phospho-Ser422 by active Tau Immunotherapy in the THY Tau22 mouse model: a suitable therapeutic approach. *Current Alzheimer Research*. 2012;9(4):397-405. DOI: <https://doi.org/10.2174/156720512800492503>
42. Rajamohamedsait H, Rasool S, Rajamohamedsait W, et al. Prophylactic Active Tau Immunization Leads to Sustained Reduction in Both Tau and Amyloid- β Pathologies in 3xTg Mice. *Scientific Reports*. 2017;7(1):17034. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17313-1>
43. Novak P, Schmidt R, Kontseikova E, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(2):123-134. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30331-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30331-3)
44. Tai C, Chang CW, Yu GQ, et al. Tau Reduction Prevents Key Features of Autism in Mouse Models. *Neuron*. 2020;106(3):421-437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.038>

45. Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret AS. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;139:153-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.070>
46. Wischik CM, Harrington CR, Storey JM. Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology*. 2014;88(4):529-539. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.008>
47. Li C, Götz J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(12):863-883. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.155>
48. Paris D, Beaulieu-Abdelahad D, Ait-Ghezala G, et al. Anatabine Attenuates Tau Phosphorylation and Oligomerization in P301S Tau Transgenic Mice. *Brain Disorders & Therapy*. 2014;3(3):1000126. DOI: <https://doi.org/10.4172/2168-975X.1000126>
49. Ozcelik S, Fraser G, Castets P, et al. Rapamycin attenuates the progression of tau pathology in P301S tau transgenic mice. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e62459. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062459>
50. Di J, Siddique I, Li Z, et al. The molecular tweezer CLR01 improves behavioral deficits and reduces tau pathology in P301S-tau transgenic mice. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2021;13(1):6. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-88943/v1>
51. Richter F, Subramaniam SR, Magen I, et al. A Molecular Tweezer Ameliorates Motor Deficits in Mice Overexpressing α -Synuclein. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):1107-1119. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0544-9>
52. Yanamandra K, Kfoury N, Jiang H, et al. Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding in vitro markedly decrease pathology and improve cognition in vivo. *Neuron*. 2013;80(2):402-414. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.046>
53. Melnyk P, Vingdeux V, Burlet S, et al. Chloroquine and chloroquinoline derivatives as models for the design of modulators of amyloid Peptide precursor metabolism. *ACS Chemical Neuroscience*. 2015;6(4):559-569. DOI: <https://doi.org/10.1021/cn5003013>
54. Okuda M, Hijikuro I, Fujita Y, et al. PE859, a novel tau aggregation inhibitor, reduces aggregated tau and prevents onset and progression of neural dysfunction in vivo. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117511. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117511>
55. Li YP, Yang GJ, Jin L, et al. Erythropoietin attenuates Alzheimer-like memory impairments and pathological changes induced by amyloid β 42 in mice. *Brain Research*. 2015;1618:159-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.031>
56. Skvortsova VI, Bachurin SO, Ustyugov AA, et al. Gamma-Carbolines Derivatives As Promising Agents for the Development of Pathogenic Therapy for Proteinopathy. *Acta Naturae*. 2018;10(4):59-62. DOI: <https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-4-59-62>
57. Steffen TM, Boeve BF, Petersen CM, et al. Long-term exercise training for an individual with mixed corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy features: 10-year case report follow-up. *Physical Therapy*. 2014;94(2):289-296. DOI: <https://doi.org/10.2522/ptj.20130052>
58. Palomo V, Perez DI, Roca C, et al. Subtly Modulating Glycogen Synthase Kinase 3 β : Allosteric Inhibitor Development and Their Potential for the Treatment of Chronic Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;60(12):4983-5001. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00395>
59. Holzer M, Schade N, Opitz A, et al. Novel Protein Kinase Inhibitors Related to Tau Pathology Modulate Tau Protein-Self Interaction Using a Luciferase Complementation Assay. *Molecules*. 2018;23(9):2335. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23092335>
60. Yadikar H, Torres I, Aiello G, et al. Screening of tau protein kinase inhibitors in a tauopathy-relevant cell-based model of tau hyperphosphorylation and oligomerization. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0224952. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224952>
61. Peters OM, Millership S, Shelkovnikova TA, et al. Selective pattern of motor system damage in gamma-synuclein transgenic mice mirrors the respective pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease*. 2012;48(1):124-131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.016>
62. Ohia-Nwoko O, Montazari S, Lau YS, et al. Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice. *Molecular Neurodegeneration*. 2014;9:54. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-54>
63. Brunden KR, Zhang B, Carroll J, et al. Epothilone D improves microtubule density, axonal integrity, and cognition in a transgenic mouse

model of tauopathy. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(41):13861-13866. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3059-10.2010>

64. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(7):399-415. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>

65. Panza F, Imbimbo BP, Lozupone M, et al. Disease-modifying therapies for tauopathies: agents in the pipeline. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2019;19(5):397-408. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1606715>

66. Henley JM, Wilkinson KA. Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease. *Nature Reviews Neurology*. 2016;17(6):337-350. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.37>

67. Jurado S. AMPA Receptor Trafficking in Natural and Pathological Aging. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;10:446. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00446>

68. Fernandes D, Silva J, Sotiropoulos I, et al. P.2.046 - A novel modulator of AMPA receptors against Alzheimer's Disease pathology: the first in vivo evidence. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28(1):54-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.085>

69. Cevik B, Solmaz V, Yigitturk G, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin on Alzheimer's dementia model in rats. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017;26(1):23-29. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/61044>

70. DeSantis ME, Leung EH, Sweeny EA, et al. Operational plasticity enables hsp104 to disaggregate diverse amyloid and nonamyloid clients. *Cell*. 2012;151(4):778-793. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.038>

71. Shorter J. The mammalian disaggregase machinery: Hsp110 synergizes with Hsp70 and Hsp40 to catalyze protein disaggregation and reactivation in a cell-free system. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e26319. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026319>

72. Bobkova NV, Garbuz DG, Nesterova I, et al. Therapeutic effect of exogenous hsp70 in mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;38(2):425-435. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-130779>

73. Jinwal UK, Trotter JH, Abisambra JF, et al. The Hsp90 kinase co-chaperone Cdc37 regulates tau stability and phosphorylation dynamics. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(19):16976-16983. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.182493>

74. Ambegaokar SS, Jackson GR. Functional genomic screen and network analysis reveal novel modifiers of tauopathy dissociated from tau phosphorylation. *Human Molecular Genetics*. 2011;20(24):4947-4977. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr432>

References

1. Tan R, Lam AJ, Tan T, et al. Microtubules gate tau condensation to spatially regulate microtubule functions. *Nature Cell Biology*. 2019;21:1078-1085. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0375-5>

2. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nature reviews neuroscience*. 2016;17(1):22. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>

3. Peters OM, Connor-Robson N, Sokolov VB, et al. Chronic administration of dimebon ameliorates pathology in TauP301S transgenic mice. *Journal of Alzheimer's disease*. 2013;33(4):1041-1049. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121732>

4. Dvela-Levitt M, Kost-Alimova M, Emani M, et al. Small Molecule Targets TMED9 and Promotes Lysosomal Degradation to Reverse Proteinopathy. *Cell*. 2019;178:521-535. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.002>

5. Franzmeier N, Rubinski A, Neitzel J, et al. Functional connectivity associated with tau levels in ageing, Alzheimer's, and small vessel disease. *Brain*. 2019;142(4):1093-1107. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awz026>

6. Forrest SL, Kril JJ, Halliday GM. Cellular and regional vulnerability in frontotemporal tauopathies. *Acta Neuropathologica*. 2019;138(5):705-727. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02035-7>

7. Spires-Jones TL, Attems J, Thal DR. Interactions of pathological proteins in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica*. 2017;134(2):187-205. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1709-7>

8. Falcon B, Zhang W, Murzin AG, et al. Structures of filaments from Pick's disease reveal a novel tau protein fold. *Nature*. 2018;561(7721):137-140. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0454-y>

9. Falcon B, Zivanov J, Zhang W, et al. Novel tau filament fold in chronic traumatic encephalopathy encloses hydrophobic molecules. *Nature*. 2019;568(7752):420-423. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1026-5>

10. Martin L, Latypova X, Terro F. Post-translational modifications of tau protein: implications for Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 2011;58(4):458-471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.12.023>
11. Behrendt A, Bichmann M, Ercan-Herbst E, et al. Asparagine endopeptidase cleaves tau at N167 after uptake into microglia. *Neurobiology of Disease*. 2019;130:104518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104518>
12. Medina M. An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(4):1160. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19041160>
13. Wu JW, Herman M, Liu L, et al. Small misfolded Tau species are internalized via bulk endocytosis and anterogradely and retrogradely transported in neurons. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(3):1856-1870. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.394528>
14. Goedert M, Eisenberg DS, Crowther RA. Propagation of Tau Aggregates and Neurodegeneration. *Annual Review of Neuroscience*. 2017;40:189-210. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031153>
15. Vogel JW, Iturria-Medina Y, Strandberg OT, et al. Spread of pathological tau proteins through communicating neurons in human Alzheimer's disease. *Nature Communications*. 2020;11:2612. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15701-2>
16. Ayers JI, Giasson BI, Borchelt DR. Prion-like Spreading in Tauopathies. *Biological Psychiatry*. 2018;83(4):337-346. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.003>
17. Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, et al. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:9535-9540. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1301175110>
18. Iba M, Guo JL, McBride JD, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2013;33(3):1024-1037. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2642-12.2013>
19. Polanco JC, Scicluna BJ, Hill AF, et al. Extracellular vesicles isolated from the brains of rTg4510 mice seed tau protein aggregation in a threshold-dependent manner. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291:12445-12466. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.709485>
20. Evans LD, Wassmer T, Fraser G, et al. Extracellular Monomeric and Aggregated Tau Efficiently Enter Human Neurons through Overlapping but Distinct Pathways. *Cell Reports*. 2018;22(13):3612-3624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.021>
21. Puangmalai N, Bhatt N, Montalbano M, et al. Internalization mechanisms of brain-derived tau oligomers from patients with Alzheimer's disease, progressive supranuclear palsy and dementia with Lewy bodies. *Cell Death and Disease*. 2020;11(5):314. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2503-3>
22. Qian W, Yin X, Hu W, et al. Activation of protein phosphatase 2B and hyperphosphorylation of Tau in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;23(4):617-627. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100987>
23. Quinn JP, Corbett NJ, Kellett KAB, et al. Tau Proteolysis in the Pathogenesis of Tauopathies: Neurotoxic Fragments and Novel Biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63:13-33. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170959>
24. Wegmann S, Nicholls S, Takeda S, et al. Formation, release, and internalization of stable tau oligomers in cells. *Journal of Neurochemistry*. 2016;139(6):1163-1174. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.13866>
25. Merezko M, Brunello CA, Yan X, et al. Secretion of Tau via an Unconventional Non-vesicular Mechanism. *Cell Reports*. 2018;25(8):2027-2035. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.078>
26. Mirbaha H, Holmes BB, Sanders DW, et al. Tau Trimers Are the Minimal Propagation Unit Spontaneously Internalized to Seed Intracellular Aggregation. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(24):14893-14903. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.652693>
27. Vogels T, Leuzy A, Cicognola C, et al. Propagation of Tau Pathology: Integrating Insights From Postmortem and In Vivo Studies. *Biological Psychiatry*. 2020;87(9):808-818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.09.019>
28. Wang Y, Balaji V, Kaniyappan S, et al. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes. *Molecular Neurodegeneration*. 2017;12(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0143-y>
29. Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nature Neuroscience*.

- 2015;18(11):1584-1593. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.4132>
30. Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti AC, et al. The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. *Immunity*. 2017;47(1):15-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.020>
31. Gu J, Congdon EE, Sigurdsson EM. Two novel Tau antibodies targeting the 396/404 region are primarily taken up by neurons and reduce Tau protein pathology. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(46):33081-33095. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.494922>
32. Jadhav S, Avila J, Schöll M, et al. A walk through tau therapeutic strategies. *Acta neuropathologica communications*. 2019;7(1):22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0664-z>
33. Díaz-Hernández M, Gómez-Ramos A, Rubio A, et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes the neurotoxicity effect of extracellular tau. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(42):32539-32548. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.145003>
34. Holmes BB, DeVos SL, Kfoury N, et al. Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(33):E3138-E3147. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1301440110>
35. Rauch JN, Chen JJ, Sorum AW, et al. Tau Internalization is Regulated by 6-O Sulfation on Heparan Sulfate Proteoglycans (HSPGs). *Scientific Reports*. 2018;8(1):6382. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24904-z>
36. Ruan Z, Delpech JC, Kalavai SV, et al. P2RX7 inhibitor suppresses exosome secretion and disease phenotype in P301S tau transgenic mice. *Molecular Neurodegeneration*. 2020;15(1):47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00396-2>
37. Congdon EE, Lin Y, Rajamohamedsait HB, et al. Affinity of Tau antibodies for solubilized pathological Tau species but not their immunogen or insoluble Tau aggregates predicts in vivo and ex vivo efficacy. *Molecular Neurodegeneration*. 2016;11(1):62. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0126-z>
38. Attar A, Ripoli C, Riccardi E, et al. Protection of primary neurons and mouse brain from Alzheimer's pathology by molecular tweezers. *Brain*. 2012;135(Pt 12):3735-3748. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aws289>
39. Chai X, Wu S, Murray TK, et al. Passive immunization with anti-Tau antibodies in two transgenic models: reduction of Tau pathology and delay of disease progression. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(39):34457-34467. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.229633>
40. Theunis C, Crespo-Biel N, Gafner V, et al. Efficacy and safety of a liposome-based vaccine against protein Tau, assessed in tau.P301L mice that model tauopathy. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72301. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072301.g004>
41. Troquier L, Caillierez R, Burnouf S, et al. Targeting phospho-Ser422 by active Tau Immunotherapy in the THY Tau22 mouse model: a suitable therapeutic approach. *Current Alzheimer Research*. 2012;9(4):397-405. DOI: <https://doi.org/10.2174/156720512800492503>
42. Rajamohamedsait H, Rasool S, Rajamohamedsait W, et al. Prophylactic Active Tau Immunization Leads to Sustained Reduction in Both Tau and Amyloid- β Pathologies in 3xTg Mice. *Scientific Reports*. 2017;7(1):17034. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17313-1>
43. Novak P, Schmidt R, Kontsekkova E, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(2):123-134. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30331-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30331-3)
44. Tai C, Chang CW, Yu GQ, et al. Tau Reduction Prevents Key Features of Autism in Mouse Models. *Neuron*. 2020;106(3):421-437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.038>
45. Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret AS. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;139:153-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.070>
46. Wischik CM, Harrington CR, Storey JM. Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology*. 2014;88(4):529-539. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.008>
47. Li C, Götz J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(12):863-883. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.155>
48. Paris D, Beaulieu-Abdelahad D, Ait-Ghezala G, et al. Anatabine Attenuates Tau Phosphorylation and Oligomerization in P301S Tau Transgenic Mice. *Brain Disorders & Therapy*. 2014;3(3):1000126. DOI: <https://doi.org/10.4172/2168-975X.1000126>

49. Ozcelik S, Fraser G, Castets P, et al. Rapamycin attenuates the progression of tau pathology in P301S tau transgenic mice. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e62459. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062459>
50. Di J, Siddique I, Li Z, et al. The molecular tweezer CLR01 improves behavioral deficits and reduces tau pathology in P301S-tau transgenic mice. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2021;13(1):6. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-88943/v1>
51. Richter F, Subramaniam SR, Magen I, et al. A Molecular Tweezer Ameliorates Motor Deficits in Mice Overexpressing α -Synuclein. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):1107-1119. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0544-9>
52. Yanamandra K, Kfoury N, Jiang H, et al. Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding in vitro markedly decrease pathology and improve cognition in vivo. *Neuron*. 2013;80(2):402-414. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.046>
53. Melnyk P, Vingtdoux V, Burlet S, et al. Chloroquine and chloroquinoline derivatives as models for the design of modulators of amyloid Peptide precursor metabolism. *ACS Chemical Neuroscience*. 2015;6(4):559-569. DOI: <https://doi.org/10.1021/cn5003013>
54. Okuda M, Hijikuro I, Fujita Y, et al. PE859, a novel tau aggregation inhibitor, reduces aggregated tau and prevents onset and progression of neural dysfunction in vivo. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117511. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117511>
55. Li YP, Yang GJ, Jin L, et al. Erythropoietin attenuates Alzheimer-like memory impairments and pathological changes induced by amyloid β 42 in mice. *Brain Research*. 2015;1618:159-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.031>
56. Skvortsova VI, Bachurin SO, Ustyugov AA, et al. Gamma-Carbolines Derivatives As Promising Agents for the Development of Pathogenic Therapy for Proteinopathy. *Acta Naturae*. 2018;10(4):59-62. DOI: <https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-4-59-62>
57. Steffen TM, Boeve BF, Petersen CM, et al. Long-term exercise training for an individual with mixed corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy features: 10-year case report follow-up. *Physical Therapy*. 2014;94(2):289-296. DOI: <https://doi.org/10.2522/ptj.20130052>
58. Palomo V, Perez DI, Roca C, et al. Subtly Modulating Glycogen Synthase Kinase 3 β : Allosteric Inhibitor Development and Their Potential for the Treatment of Chronic Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;60(12):4983-5001. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00395>
59. Holzer M, Schade N, Opitz A, et al. Novel Protein Kinase Inhibitors Related to Tau Pathology Modulate Tau Protein-Self Interaction Using a Luciferase Complementation Assay. *Molecules*. 2018;23(9):2335. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23092335>
60. Yadikar H, Torres I, Aiello G, et al. Screening of tau protein kinase inhibitors in a tauopathy-relevant cell-based model of tau hyperphosphorylation and oligomerization. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0224952. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224952>
61. Peters OM, Millership S, Shelkovnikova TA, et al. Selective pattern of motor system damage in gamma-synuclein transgenic mice mirrors the respective pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease*. 2012;48(1):124-131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.016>
62. Ohia-Nwoko O, Montazari S, Lau YS, et al. Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice. *Molecular Neurodegeneration*. 2014;9:54. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-54>
63. Brunden KR, Zhang B, Carroll J, et al. Epothilone D improves microtubule density, axonal integrity, and cognition in a transgenic mouse model of tauopathy. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(41):13861-13866. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3059-10.2010>
64. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(7):399-415. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>
65. Panza F, Imbimbo BP, Lozupone M, et al. Disease-modifying therapies for tauopathies: agents in the pipeline. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2019;19(5):397-408. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1606715>
66. Henley JM, Wilkinson KA. Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease. *Nature Reviews Neurology*. 2016;17(6):337-350. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.37>
67. Jurado S. AMPA Receptor Trafficking in Natural and Pathological Aging. *Frontiers in*

Molecular Neuroscience. 2018;10:446. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00446>

68. Fernandes D, Silva J, Sotiropoulos I, et al. P.2.046 - A novel modulator of AMPA receptors against Alzheimer's Disease pathology: the first in vivo evidence. European Neuropsychopharmacology. 2018;28(1):54-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.085>

69. Cevik B, Solmaz V, Yigitturk G, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin on Alzheimer's dementia model in rats. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2017;26(1):23-29. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/61044>.

70. DeSantis ME, Leung EH, Sweeny EA, et al. Operational plasticity enables hsp104 to disaggregate diverse amyloid and nonamyloid clients. Cell. 2012;151(4):778-793. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.038>

71. Shorter J. The mammalian disaggregase machinery: Hsp110 synergizes with Hsp70 and Hsp40 to catalyze protein disaggregation and reactivation in a cell-free system. PLoS ONE. 2011;6(10):e26319. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026319>

72. Bobkova NV, Garbuz DG, Nesterova I, et al. Therapeutic effect of exogenous hsp70 in mouse models of Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2014;38(2):425-435. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-130779>

73. Jinwal UK, Trotter JH, Abisambra JF, et al. The Hsp90 kinase co-chaperone Cdc37 regulates tau stability and phosphorylation dynamics. Journal of Biological Chemistry. 2011;286(19):16976-16983. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.182493>

74. Ambegaokar SS, Jackson GR. Functional genomic screen and network analysis reveal novel modifiers of tauopathy dissociated from tau phosphorylation. Human Molecular Genetics. 2011;20(24):4947-4977. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr432>

Статья поступила в редакцию 25 июля 2022 г.
Поступила после доработки 5 сентября 2022 г.
Принята к печати 10 сентября 2022 г.

Received 25 July 2022

Revised 5 September 2022

Accepted 10 September 2022

Информация об авторах

Елена Валерьевна Кузубова, младший научный сотрудник лаборатории генетических тех-

нологий и геномного редактирования для биомедицины и ветеринарии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: 1015artek1015@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2425-5027>.

Александра Игоревна Радченко, младший научный сотрудник лаборатории генетических технологий и геномного редактирования для биомедицины и ветеринарии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: sandrinkaradchenko@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4554-2116>.

Владимир Михайлович Покровский, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: pokrovskiy@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>.

Евгений Александрович Патраханов, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: pateval7@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8415-4562>.

Алина Александровна Новикова, студент ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: 1320497@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3290-2917>.

Юлия Владимировна Степенко, младший научный сотрудник лаборатории генетических технологий и геномного редактирования для биомедицины и ветеринарии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: aspirj16@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7414-7326>.

Алексей Васильевич Дейкин, кандидат биологических наук, директор объединенного центра генетических технологий ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: deykin@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9960-0863>.

Information about the authors

Elena V. Kuzubova, Junior Researcher at the Laboratory of Genetic Technologies and Gene Editing for Biomedicine and Veterinary Medicine, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: 1015artek1015@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2425-5027>.

Alexandra I. Radchenko, Junior Researcher at the Laboratory of Genetic Technologies and Gene Editing for Biomedicine and Veterinary Medicine, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: sandrinkaradchenko@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4554-2116>.

Vladimir M. Pokrovsky, Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: pokrovskiy@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>.

Evgeny A. Patrakhanov, Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: pateval7@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8415-4562>.

Alina A. Novikova, Student, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: 1320497@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3290-2917>.

Yulia V. Stepenko, Junior Researcher at the Laboratory of Genetic Technologies and Gene Editing for Biomedicine and Veterinary Medicine, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: aspirj16@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7414-7326>.

Alexey V. Deikin, Cand. Sci. (Biology), Director of the Joint Center for Genetic Technologies, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: deykin@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9960-0863>.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
MEDICINE

DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-7

Coexistence of Urinary Incontinence and Osteoporosis in Females – A Systematic Review

Sougata Panda¹ , Seveka Bali² , Amrit P. S. Sood² , Vishesh Singhal¹ ¹ Jayoti Vidyapeeth Women's University,
NH-8 Jaipur Ajmer Express Way, Jaipur, 303122, India² Postgraduate Institute of Medical Education & Research,
Sector-12, Chandigarh, 160012, India

Corresponding author: Sougata Panda (sougataphysio@gmail.com)

Abstract

Background: Urinary incontinence (UI) is described as the involuntary leakage of urine and is a global problem. The younger age groups have the lowest prevalence (12.0%), while the oldest have the greatest (40.0%); however, there is a surge around the middle age. Osteoporosis (OP) is a medical and socioeconomic hazard characterized by the decrease of bone mass, strength throughout the body resulting in lower bone density and a higher risk of fractures. Females become more vulnerable to these conditions as they grow older. **The aim of the study:** To assess the available research and find links between coexistence of decreased bone health and urinary incontinence in females. **Materials and methods:** Electronic databases like, CINAHL, Embase, Trip Medical Database, Cochrane Library and Pub Med were the ones searched for relevant articles from January 2011 to January 2022. The PRISMA Statement for Systematic Reviews and Meta-Analysis was used to conduct this systematic review. **Results:** There were 416 results found in the databases after eliminating the duplicates and studies that were unrelated to the topic. The review included total of five studies and quality assessment was done by four reviewers. Most studies found a strongly significant link between osteoporosis and urinary incontinence, whereas one study found no association. **Conclusion:** In this study, the five most common associated risk factors were revealed to be menopause, obesity, smoking, physical inactivity, and hyperlipidemia. Based on recent studies a strong significant link was found between the two health conditions (OP and UI) and coexistence of both conditions was seen in females.

Keywords: urinary incontinence; osteoporosis; bone density disorder; urine dysfunction

For citation: Panda S, Bali S, Sood APS, et al. Coexistence of Urinary Incontinence and Osteoporosis in Females – A Systematic Review. Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):495-502. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-7

Introduction. Osteoporosis (OP) is a medical and socioeconomic hazard characterized by a systemic loss of bone mass, strength, resulting in lower bone density and a higher risk of fragility fractures [1]. The term "osteoporosis" was first used in French in the early 1820s to describe a pathological state of the bones, but it was only in the twentieth century that it entered the English medical language [2]. OP is frequently discovered until after the first clinical fracture. The initial signs of OP are usually acute back pain caused by a fracture or groin discomfort caused by a hip fracture [3]. Menopause and ageing lead to Type I and Type II OP respectively and are the commonest among the various forms of OP. Alcohol misuse, hypercortisolism, hyperthyroidism and hyperparathyroidism immobility are all secondary causes of OP [4].

Urinary incontinence (UI) is described as the involuntary leakage of urine and is a global problem that affects 13.9 percent of men and 51.1 percent of women [5]. Involuntary urine leaking from the urethra synchronous in response to exercise or elevated abdominal pressure without detrusor contractions is known as stress urinary incontinence (SUI). Urge urine incontinence (UII), on the other hand, is involuntary leaking that is accompanied by an instant sense of urgency and is caused by involuntary detrusor contractions. Both urgency and effort cause mixed urinary incontinence (MUI) [6].

Old age, obesity, and smoking, as well as pregnancy and delivery, all appear to have a role in the disease. Women who are nulliparous have a lower frequency than those who are multiparous [5, 7]. The younger age groups have the lowest prevalence (12.0%), while the oldest had the greatest (40.0%). However, there is a surge around the middle age, with a frequency of 30.0% among women aged between 50-54 [8]. It's a costly condition affecting women cross culturally in all age groups [9].

The pathophysiological mechanism for the higher UI incidence in women with osteoporosis is because of two factors. One of the primary for the higher prevalence of urinary incontinence is that because of osteoporosis

there are changes in spinal curvature which further lead to vertebral compression or spinal compression fracture. These changes lead to persistent rise in intra-abdominal pressure, which pushes down on the pelvic floor muscle and weakens its fast as well as slow twitch fibers finally leading to urinary incontinence [10, 11]. The second point is that osteoporosis and pelvic floor diseases have the same etiology and pathophysiology. Both osteoporosis and UI are linked to sarcopenia, an age-related muscular condition that reduces muscle size and function and leads to additional loss of connective tissue tension such as irregularities in mass, matrix, and microstructure, weakening the pelvic floor's supportive strength and thereby causing UI. The control of oestrogen and selective oestrogen receptor modulators help to alleviate these detrimental processes [12].

Methods

Study design. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement for Systematic Reviews and Meta-Analysis, a 27-item checklist was used to conduct this systematic review [13].

Literature search. An electronic search of five databases i.e. Embase, PubMed, CINAHL, Trip Medical Database and Cochrane Library were performed from January 2011 to January 2022 to identify relevant studies. Besides, a Google Scholar search was done to find more related articles. To find related articles, a variety of keywords were utilized. Urinary incontinence; osteoporosis; bone density disorder; urine dysfunction; prevalence; association were used as search phrases. Only human participants were included.

Eligibility criteria. Studies were considered if: (1) the participants with UI of any type were part of the study; (2) women with OP irrespective of their age were included in the research; (3) publications were in English; (4) studies were published in previous 10 years. The authors were also contacted if there was any missing information in potentially relevant research. When the author did not answer or stated that he or she was unable to, the study was ruled out due to a lack of relevant data.

Participants with neurological disorders and any other bone-related issues were ruled out. Any study that was a review or a randomised controlled trial (RCT) was excluded. Because of the inadequate information, conference abstracts were not considered for inclusion.

Study selection. The four authors (SP), (SB), (AP), (VS) assessed the abstracts of the studies separately at first. The studies chosen were ones relevant to the population examined, diagnoses of the patients, as well as the study's objective and conclusion. To determine eligibility, full articles were obtained, and bibliography was checked for related literature. Any disagreement amongst the reviewers was settled through mutual conversation.

Data extraction and synthesis. The four reviewers (SP), (SB), (AP), (VS) worked separately to extract data from each research, and recorded the information.

Quality assessment. The “Guidelines for critical appraisal for the health research literature: prevalence or incidence of a health problem” by Loney et al. was used for the quality assessment of included studies [14]. This tool consists of eight things, each of which was

awarded one point. The “Yes” (1 point) and “No” (0 points) are the options for this tool. The item was given a “No” score (0 points) when the information was not enough to reach a conclusion. Quality ratings varied from 0 to 8, with 0 being the lowest and 8 being the highest. When the score was fewer than four points (<4), the study was classed as poor quality, four to six points as moderate quality and seven or more points (>7) as high quality.

Results

Study characteristics. The research work included were chosen individually by the four authors (SP, SB, AP, VS) taking inclusion and exclusion criteria in consideration.

There were 416 results found in the databases. After eliminating the duplicates and studies that were unrelated to the research question, six studies were included. One potential research project was turned down because the author failed to provide further information in the methodological area. This review includes five studies, which are listed below in the Table 1. The procedure for selecting studies is presented in Figure 1.

Table 1

Characteristics of included studies

Study	N	Country	Study design	Age	Osteoporosis assessment method	Urinary incontinence assessment method	Quality
Berk & Baykara. 2020 [18]	85	Turkey	Corelational	40-70 years	BMD	Incontinence severity index	3
Meyer et al. 2020 [15]	681	US state of Alabama	Cross-sectional	Post menopausal women	BMD and TBS	3 incontinence questionnaire	6
Moon et al. 2020 [16]	901	Korea	Cross-sectional	> 65years	BMD	Face to face interview	6
Wei et al. 2020 [12]	18375	Taiwan	Retrospective cohort	>40 years	Longitudinal Health Insurance Database from Taiwan	Longitudinal Health Insurance Database from Taiwan	5
Richter et. 2013 al. [17]	4026	US state of Alabama	Cross-sectional	>60 years	BMD	Incontinence Questionnaire short form, 3IQ	6

Note: BMD = Bone mineral density; TBS = Trabecular bone scan

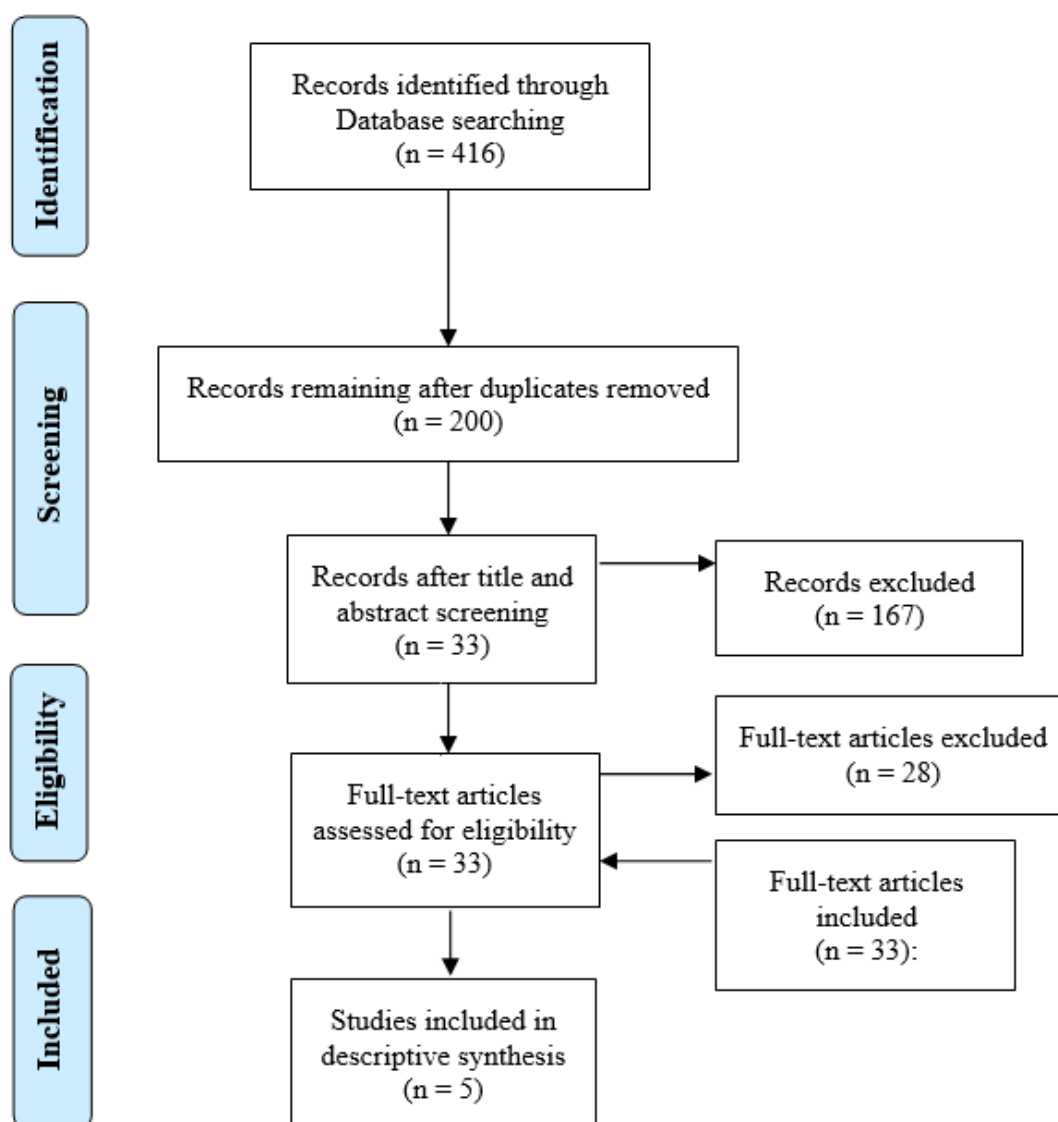


Fig. 1. PRISMA Flow Diagram

The studies included were carried out in four nations: Turkey, USA, Korea, China (Table 1). Most of the papers [15, 16, 17] were cross-sectional in nature, with one retrospective cohort study [12] and one correlation study [18]. Only women were included in all the studies. A total of 24096 women participated in the various included studies. Majority of the research looked at women between the ages of 40 to 70. All five studies [12, 15-18] (100.0%) described age, body mass index, race, mode of delivery, smoking and drinking status of participants while few also focused on previous health condition, or surgery, physical activity,

marital status and previous fractures. The majority of research used questionnaires to track UI prevalence, with only a handful relying on self-reporting (Table 1). Female volunteers were recruited from physiotherapy outpatient departments, universities, physical medicine and rehabilitation outpatient department and general population.

Methodological quality. The quality assessment was done using the Loney et al. method [14], which recommended four moderate and one low-quality studies (Table 2). Disagreements between the three reviewers were addressed through conversation.

Table 2

Quality assessments of included studies

Study	Appropriate Sampling method & sample design	Unbiased Sampling frame	Adequate sample size (>300)	Objective & suitable outcome measures	Outcomes measured by unbiased assessors	Adequate response rate (>70%)	Prevalence rates with confidence intervals subgroup analysis	Study subject described	Score
Berk & Baykara 2020 [18]	-	-	-	+	-	+	-	+	3
Meyer et al. 2020 [15]	+	+	+	+	-	-	+	+	6
Moon et al. 2020 [16]	+	+	+	+	-	-	+	+	6
Wei et al. 2020 [12]	+	+	+	-	-	-	+	+	5
Richter et. 2013 al. [17]	+	+	+	+	-	-	+	+	6

Osteoporosis (OP) assessment. There were three different techniques of evaluation used. Bone mineral density (BMD) was utilized to measure OP and osteopenia in these studies. BMD was assessed from the lumbar vertebrae (L1-L4) and the left proximal femur in an anteroposterior position in same patients. When the bone density of the left femur could not be determined, the right femur was examined and lumbar spine was assessed when both femoral lesions could not be quantified. BMD of -1 to -2.5 Standard deviation (S.D.) were classified as having osteopenia, while those with a BMD of -2.5 and below were classified as having OP [15, 17, 18]. Trabecular bone scan (TBS) and fracture risk classification scheme was used in one of the studies by Isuzu Meyer et al. TBS of ≤ 1.31 suggested decreased bone quality, indicating a moderate to high risk of fracture [15].

Urinary incontinence (UI) assessment. Various questionnaires were used to measure urinary incontinence, with some concentrating on the kind of incontinence and others on frequency assessment (Table 2). Isuzu Meyer et al. used the four-item International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF) to assess UI [14]. while the three Incontinence Questions (3IQ) were used to determine the kinds of UI among participants [15, 17]. Ejder Berk et al. assessed the

frequency and amount of urine loss by another instrument known as Incontinence Severity Index [18] while as the International Consultation on Incontinence Questionnaire was used to assess the frequency and severity of UI by Richter et al. [17]. Face-to-face interview was the method of investigation used to assess UI by Ji Hyun Moon et al [16].

Coexistence of the two conditions. According to a study based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) data, poor bone health is not alone responsible for UI in elderly females. The lumbar spine adjusted T-score was not statistically significant (p-value = 0.390) in either the UI or no UI groups. Furthermore, neither the entire femur nor the femoral neck T-scores showed statistically significant (p-value = 0.39 and p-value = 0.739, respectively) results [16]. Using the combined quality/quantity bone evaluation, another research found that 262 of 681 individuals had poor bone strength and 419 individuals had normal bone strength. UI (stress, urge, mixed) was more likely in women with poor bone quality i.e. OP or osteopenia [15]. The OP group and the healthy group scores were statistically significant in terms of presence of UI (p-value <0.001) in comparison to osteopenic and healthy group scores (p-value = 0.081). Even the OP and osteopenic

group scores also showed statistically significant difference (p -value <0.001) [18]. UI risk was 1.79 times greater in women with OP than in women without osteopenia, regardless of age, according to a retrospective cohort analysis. SUI was found to have a stronger relation to OP than other kinds of urinary incontinence [12]. Another study found that women with osteopenia had a decreased risk of UI compared to normal women, but those having OP had a very high frequency of moderate to large volume UI (75.0%) and fecal incontinence (16.0%) [15].

Discussion. The focus of the study was to assess the available research and find links between the coexistence of bone health (OP, osteopenia) and urinary incontinence. The link between OP and UI is clearly of worldwide interest, as evidenced by the research evaluated, which came from different countries of the world. Women of various ages were included, which may have influenced study comparability. Most studies found a strongly significant link between OP and urinary incontinence, whereas one study using KNHANES data found no association. Face-to-face interview was used to assess UI in females, which is not a reliable technique for measuring an outcome, and females are often hesitant to discuss this issue, which can lead to the lack of correlation [16].

Some researches have shown a strong association between osteopenia and urinary incontinence, whereas others have found no link. The majority of the research employed BMD and TBS, which are reliable and established methods for measuring bone mineral density [19, 20]. Four-item ICIQ-SF was used in two studies to assess UI whereas the three Incontinence Questions (3IQ) were used to determine the kinds of UI among participants with urinary incontinence [15, 16]. The Incontinence Severity Index was used to assess the frequency and amount of urine loss [18]. All three questionnaires are reliable to measure types, and other parameters of urinary incontinence [21, 22, 23].

In this study, the five most common associated risk factors were revealed to be menopause, obesity, smoking, physical inactivity,

and hyperlipidemia. Those with OP who exercise less are prone to develop UI than the one who are more into exercises.

Limitation. The current study has a number of limitations. We only looked at the studies that were written in English. The occurrence of UI in osteoporotic individuals should be examined in both genders in future research to guarantee that the findings can be applied to both. All of the participants in this research were female. However, this may preclude the findings from being applied to both men and women. A larger sample size would result in more conclusive conclusions. The studies that look at the possible pathophysiological connection between BMD and incontinence should be prioritized. Individual variations such as everyday life situations, living habits, hygiene, and the way people perceive and interpret stresses might all have an impact on urinary incontinence, which cannot be ruled out. Future research with bigger samples and individuals of both genders may contribute more to the literature based on these variables. Not only the kind of urinary incontinence, but also the intensity of the symptoms may have yielded more relevant results if alternative questionnaires had been used. Because of social desirability, many studies employed self-reported measures of urinary incontinence, which leads to a significant amount of bias into such investigations.

This was a descriptive overview of the association between UI and OP, not a statistical meta-analysis. Because the majority of the studies were cross-sectional in nature, no conclusions concerning cause and effect could be drawn. This is something to keep in mind while planning future research.

In contrast, the present study used a systematic strategy that included a published methodology, and adhered to the PRISMA statement. The review reveals the restrictions that are currently in place and identifies the existing limitations of published research into the link between OP and urinary incontinence.

Conclusion. In conclusion, this systematic review investigated the coexistence of OP and UI in women, and it demonstrates that UI (stress, urge, mixed) is more likely to occur in

women with poor bone quality because of the same pathophysiology.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Nguyen KD, Bagheri B, Bagheri H. Drug-induced bone loss: a major safety concern in Europe. Expert Opinion on Drug Safety. 2018;17(10):1005-1014. DOI: <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1524868>
2. Schapira D, Schapira C. Osteoporosis: The evolution of a scientific term. Osteoporosis International. 1992;2(4):164-167. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01623921>
3. Catalano A, Martino G, Morabito N, et al. Pain in Osteoporosis: From Pathophysiology to Therapeutic Approach. Drugs and Aging. 2017;34(10):755-765. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0492-4>
4. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. Spine. 1997;22(24):12S-16S. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007632-199712151-00003>
5. Almousa S, van Loon AB. The prevalence of urinary incontinence in nulliparous adolescent and middle-aged women and the associated risk factors: A systematic review. Maturitas. 2018;107:78-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.003>
6. Wyndaele M, Hashim H. Pathophysiology of urinary incontinence. Surgery. 2017;35(6):287-292. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.MPSUR.2017.03.002>
7. Fuselier A, Hanberry J, Margaret Lovin J, et al. Obesity and Stress Urinary Incontinence: Impact on Pathophysiology and Treatment. Current Urology Reports. 2018;19(1):10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0762-7>
8. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, et al. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. Journal of Clinical Epidemiology. 2000;53(11):1150-1157. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00232-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00232-8)
9. Nazzal Z, Khatib B, Al-Quqa B, et al. The prevalence and risk factors of urinary incontinence amongst Palestinian women with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. Arab Journal of Urology. 2020;18(1):34-40. DOI: <https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1699340>
10. Berecki-Gisolf J, Spallek M, Hockey R, et al. Height loss in elderly women is preceded by osteoporosis and is associated with digestive problems and urinary incontinence. Osteoporosis International. 2010;21(3):479-485. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0987-x>
11. Sran M, Mercier J, Wilson P, et al. Physical therapy for urinary incontinence in postmenopausal women with osteoporosis or low bone density: a randomized controlled trial. Menopause. 2016;23(3):286-293. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000594>
12. Wei MC, Chou YH, Yang YS, et al. Osteoporosis and Stress Urinary Incontinence in Women: A National Health Insurance Database Study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(12):4449. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17124449>
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of Clinical Epidemiology. 2009;62(10):e1-e34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
14. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, et al. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. Chronic Diseases in Canada. 1998;19(4):170-176.
15. Meyer I, Morgan SL, Markland AD, et al. Pelvic floor disorder symptoms and bone strength in postmenopausal women. International Urogynecology Journal. 2020;31(9):1777-1784. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04254-z>
16. Moon JH, Oh YH, Kong MH, et al. Association between urinary incontinence and bone health in Korean elderly women based on data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Electronic Journal of General Medicine. 2019;16(3):em140. DOI: <https://doi.org/10.29333/ejgm/99586>
17. Richter HE, Morgan SL, Gleason JL, et al. Pelvic Floor Symptoms and Bone Mineral Density in Women Undergoing Osteoporosis Evaluation. International Urogynecology Journal. 2013;24(10):1663-1669. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-013-2056-4>

18. Berk E, Baykara S. Urinary incontinence severity, depression and anxiety relation in osteoporosis patients. *Turkish Journal of Osteoporosis*. 2020;26(1):30-36. DOI: <https://doi.org/10.4274/TOD.GA-LENOS.2019.99266>

19. Murphy E, Bresnihan B, FitzGerald O. Validated measurement of periarticular bone mineral density at the knee joint by dual energy x ray absorptiometry. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001;60:8-13. DOI: <https://doi.org/10.1136/ARD.60.1.8>

20. Choi YJ, Ock SY, Chung YS. Trabecular Bone Score (TBS) and TBS-Adjusted Fracture Risk Assessment Tool are Potential Supplementary Tools for the Discrimination of Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Densitometry*. 2016;19(4):507-514. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.04.001>

21. Clausen J, Gimbel H, Arenholt LTS, et al. Validity and reliability of two Danish versions of the ICIQ-UI SF. *International Urogynecology Journal*. 2021;32(12):3223-3233. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04712-2>

22. Khan MJ, Omar MA, Laniado M. Diagnostic agreement of the 3 Incontinence Questionnaire to video-urodynamics findings in women with urinary incontinence: Department of Urology, Frimley Health NHS Foundation Trust Wexham Park Hospital Slough, Berkshire, United Kingdom. *Central European Journal of Urology*. 2018;71(1):84-91. DOI: <https://doi.org/10.5173/CEJU.2018.1622>

23. Sandvik H, Espuna M, Hunskaar S. Validity of the incontinence severity index: comparison with pad-weighing tests. *International Urogynecology Journal*. 2006;17(5):520-524. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-005-0060-z>

Received 15 February 2022

Revised 20 July 2022

Accepted 14 August 2022

Information about the authors

Sougata Panda, MPT, PhD Candidate at the Department of Physiotherapy, Jayoti Vidyapeeth Women's University, Jaipur, India, E-mail: sougataphysio@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5979-3565>.

Seveka Bali, MPT, Physiotherapist at the Department of Physical Rehabilitation and Medicine, Postgraduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh, India, E-mail: sevekaphysio@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4447-4844>.

Amrit P. S. Sood, MPT, Physiotherapist at the Department of Physical Rehabilitation and Medicine, Postgraduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh, India, E-mail: amritphysio@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5081-522X>.

Vishesh Singhal, MPT, PhD Candidate at the Department of Physiotherapy, Jayoti Vidyapeeth Women's University, Jaipur, India, E-mail: visheshsinghal2@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8126-9938>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-8

УДК 612.67+612.68:613.2

Резилиенс-диета в «голубых зонах» (обзор)

А.В. Мартыненко¹ , Н.П. Сибелли² , А.Н. Ильницкий³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет»,
ул. Первомайская, д. 191, г. Майкоп, 385000, Российская Федерация

² Clínica Cuidar Fisio,

ул. Университарио Карлос Марсело Пинто, д. 68, г. Жуан-Песоа, 58040-350, Бразилия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»,

Ореховый бульвар, д. 28, г. Москва, 115682, Российская Федерация

Автор для переписки: А.В. Мартыненко (docalex120@gmail.com)

Резюме

Актуальность: Учитывая прогрессирующее старение населения, остро стоит проблема prolongирования здорового долголетия с сохранением высокой жизнеспособности. Особый научный интерес представляют «голубые зоны» – регионы с самой высокой продолжительностью жизни. К образу жизни жителей этих территорий прикованы взгляды ученых со всего мира. В имеющихся исследованиях демонстрируется важная роль питания в долголетии, но недостаточно информации о единой резилиенс-диете на основе продуктов, потребляемых в пищу долгожителями «голубых зон». **Цель исследования:** Целью данного обзора является определение имеет ли питание долгожителей «голубых зон» характеристики резилиенс-диеты. **Материалы и методы.** Были изучены данные литературы по поисковым словам: старение, долголетие, геронтология, питание долгожителей, голубые зоны, жизнеспособность, возрастная жизнеспособность, резилиенс-диета за 2006-2021 год в компьютерных базах данных: NCBI, Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, Scopus, ISI Web of Science, Cyberleninka, Elsevier и SciELO. **Результаты:** Анализ литературных данных показал, что пищевые привычки долгожителей «голубых зон» США, Греции и Италии, Японии, Коста-Рики, Бразилии имеют схожие черты. В их рационе преобладает растительная пища: злаки, бобы, макаронные изделия из твердых сортов, орехи, фрукты, овощи, свежая зелень, оливковое масло. Мясо, особенно красное, молоко и молочные продукты, яйца они употребляют крайне редко, отдавая предпочтение рыбе и морепродуктам. Такой рацион способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, колоректального рака, рака груди и легких, избыточной массы тела и ожирения, ранней саркопении и деменции, депрессий. Благодаря этому долгожители «голубых зон» отличаются высокой возрастной жизнеспособностью. **Заключение:** На основе анализа питания долгожителей «голубых зон», можно сформировать резилиенс-диету. Доминирующими продуктами в рационе должны быть нерафинированные крупы, макароны из твердых сортов пшеницы, свежие овощи и фрукты, зелень, водоросли, ферментированные продукты (тофу, мисо, квашеная капуста). Также ежедневно необходимо употреблять орехи и бобовые, оливковое масло, рыбу и морепродукты. Белое мясо, молочные продукты, яйца не более 1-2 раз в неделю. Максимально ограничить или исключить красное мясо, картофель, белый хлеб, сладости. Данные диетические интервенции могут быть полезны для формирования здорового паттерна старения с высокой возрастной жизнеспособностью.

Ключевые слова: питание; диета; долголетие; гериатрия; геронтология; жизнеспособность; резилиенс-диета

Для цитирования: Мартыненко АВ, Сибелли НП, Ильницкий АН. Резилиенс-диета в «голубых зонах» (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):503-515. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-8

"The blue zones" resilience-diet (review)

Alexander V. Martynenko¹ , Nunes P. Sibelli² , Andrey N. Ilnitski³ 

¹ Maikop State Technological University,
191 Pervomayskaya St., Maikop, 385000, Russia

² Clínica Cuidar Fisio,

68 Universitario Carlos Marcelo Pinto St., Juan Pessoa, 58040-350, Brazil

³ Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical
Technologies of the Federal Medical and Biological Agency,
28 Orekhovy Ave., Moscow, 115682, Russia

Corresponding author: Alexander V. Martynenko (docalex120@gmail.com)

Abstract

Background: Given the progressive aging of the population, the problem of extending healthy longevity while maintaining high vitality is very important. The "blue zones" – the regions with the highest life expectancy – are of particular scientific interest. The views of scientists from all over the world are riveted to the lifestyle of the inhabitants of these territories. The available studies demonstrate the important role of nutrition in longevity, but there is not enough information about a single resistance diet based on foods consumed by long-livers of the "blue zones". **The aim of the study:** The purpose of this review is to determine whether the nutrition of long-livers of the "blue zones" has the characteristics of a resilience diet. **Materials and methods:** Literature data were studied based on the following search words: aging, longevity, gerontology, nutrition of centenarians, blue zones, viability, age viability, resilience diet for 2006-2021 in computer databases: NCBI, Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, Scopus, ISI Web of Science, Cyberleninka, Elsevier and SciELO. **Results:** Analysis of the literature data showed that the eating habits of centenarians of the "blue zones" of the USA, Greece and Italy, Japan, Costa Rica, Brazil have similar features. Their diet is dominated by plant foods: cereals, beans, pasta from hard varieties, nuts, fruits, vegetables, fresh herbs, olive oil. People in these countries eat meat, especially red meat, milk and dairy products, eggs very rarely, giving preference to fish and seafood. This diet helps prevent cardiovascular disease, diabetes, colorectal cancer, breast and lung cancer, overweight and obesity, early sarcopenia and dementia, and depression. Due to this, the long-livers of the "blue zones" are characterized by high age viability. **Conclusion:** Based on the analysis of the nutrition of long-livers in the "blue zones", it is possible to form a resistance diet. The dominant foods in the diet should include unrefined cereals, durum wheat pasta, fresh vegetables and fruits, herbs, algae, fermented foods (tofu, miso, sauerkraut). It is also necessary to consume nuts and legumes, olive oil, fish and seafood daily. White meat, dairy products, eggs should be consumed no more than 1-2 times a week. We should limit or exclude red meat, potatoes, white bread, sweets as much as possible. These dietary interventions may be useful for the formation of a healthy pattern of aging with high age viability.

Keywords: nutrition; diet; longevity; geriatrics; gerontology; vitality; resistance diet

For citation: Martynenko AV, Sibelli NP, Ilnitski AN. "The blue zones" resilience-diet (review). Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):503-515. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-8

Введение. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций (ООН) объявила 2021–2030 годы Десятилетием здорового старения. Ведь несмотря на увеличивающуюся колоссальными темпами численность населения планеты, многие страны сталкиваются с проблемой старения. Старение – это комплексный процесс прогрессирующих изменений на биологическом, социальном, духовном уровне [1]. Растущая доля людей пожилого и старческого возраста влечет за собой дополнительную нагрузку на работоспособных граждан и бюджет здравоохранения. И сейчас остро стоит вопрос о здоровом долголетии, сохранении мобильности, работоспособности как можно дольше. Для врачей всех специальностей важно знать, почему одни пожилые люди подвержены стрессовым факторам, инфекционным и неинфекционным заболеваниям, а другие сохраняют активность до глубокой старости [2]. Это явление получило термин- жизнеспособность или устойчивость (с английского «resilience») [3]. Возрастная жизнеспособность представляет собой возможность мобилизации всех ресурсов организма пожилого человека для поддержания функциональной активности при воздействии неблагоприятных факторов внутренней или внешней среды [4].

Представление о пожилom человеке, как об асоциальном, с выраженным функциональным дефицитом, множеством хронических заболеваний утратило свою актуальность. Внедрение комплексных реабилитационных программ в гериатрическую практику, прогулки и гимнастика на свежем воздухе, групповые походы, игры, рациональное питание демонстрируют свою эффективность [5]. Физическая активность, нормализация массы тела предотвращают раннее развитие деменции и саркопении, уменьшают риск тревоги и депрессии [6,7,8]. Снижение влияния стрессовых фак-

торов профилирует манифестацию заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых [9]. Прием пожилыми людьми резилиенс-препаратов (витамин Д, коэнзим Q10, цинк, магний) в комплексе с правильным питанием играют ключевую роль в здоровом старении [10, 11]. Эта комбинация получила название «резилиенс-диета». Она имеет вегетарианскую основу со сниженным потреблением калорий, до 1500 в сутки [12]. Особый интерес в данном случае представляют «голубые зоны» - территории с самым большим количеством долгожителей и характерной им парадоксальной устойчивостью. Такие «зоны» есть в США, Италии и Греции, Японии, Коста-Рике, Бразилии [13]. Предположительно, именно образ жизни и питание населения этих регионов являются определяющими в долголетии.

Цель исследования. Целью данного обзора является определение имеет ли питание долгожителей «голубых зон» характеристики резилиенс-диеты.

Материалы и методы исследования. Были изучены данные литературы по поисковым словам: старение, долголетие, геронтология, питание долгожителей, голубые зоны, жизнеспособность, возрастная жизнеспособность, резилиенс-диета за 2006-2021 год в компьютерных базах данных NCBI, Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, Scopus, ISI Web of Science, Cyberleninka, Elsevier и SciELO.

Результаты и их обсуждение

Питание долгожителей «голубых зон»

Лома-Линда (США). Лома-Линда - город, расположенный в США, штат Калифорния, с населением 24 784 человека. Средняя продолжительность жизни более 90 лет [14]. Жители данной «голубой зоны» в большинстве вегетарианцы, так как это связано с их верой- адвентисты седьмого дня. Если посмотреть по структуре показателей смертности от всех причин и заболе-

ваемость всеми видами рака в совокупности в популяции адвентистов, то она ниже, по сравнению с общей популяцией США, на 33% и 30% соответственно. Более низкие показатели рака груди, колоректального и ректального рака, и рака легких (на 30%, 16%, 50% и 30%). Среди адвентистов, проживающих в том числе в Лома-Линде, наиболее редки случаи преждевременной смерти [15]. На фоне растущей продолжительности жизни в этом небольшом городе, ситуация в целом по стране не так благоприятна. В США несколько лет средняя продолжительность жизни не росла, и даже 3 года подряд снижалась [16].

Основными продуктами, которыми питаются жители «голубой зоны», являются орехи, тофу, злаки, фрукты, овощи, свежая зелень, арахисовое масло, тортилья, рыба и морепродукты. Они полностью или частично исключают мясо и мясопродукты, молоко, яйца. Преобладание растительной пищи над животной в их рационе положительно сказывается на здоровье сердечно-сосудистой системы. Большая выборка мужчин и женщин (81337) в исследовании здоровья адвентистов позволила выявить сильную связь между белковыми продуктами животного происхождения (мясо) и растительного (орехи и семена), и сердечно-сосудистыми исходами. Здоровая диета долгожителей основана на источниках протеина не из мяса, а из растительных продуктов: орехов и семян [17]. Употребление в пищу большого количества растительной клетчатки, рыбы и морепродуктов предотвращает когнитивный дефицит с возрастом. Группа исследователей из США изучили влияние вегетарианского типа питания пожилых людей из Лома-Линды на их когнитивные функции. Результат показал прямую связь стабильного режима питания, присущего вегетарианцам, с лучшей памятью и речью [18]. Еще один немаловажный фактор здорового вегетарианского питания с преобладанием растительной пищи- экологичность. Выбросы парниковых газов на 50% меньше, чем от большинства современных диет для всеядных. [19].

Таким образом, благодаря диете, у долгожителей Лома-Линды меньше встречаются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 1 и 2 типов, колоректальный рак, рак простаты, груди, деменция, саркопения. Их масса тела достоверно ниже, чем в основной популяции, а также более низкий уровень С-реактивного белка и атерогенных липидов. Все это способствует большей продолжительности жизни и высокой возрастной жизнеспособности [20].

Икария и Сардиния (Греция и Италия). Примером высокой продолжительности жизни является средиземноморский регион: Италия и Греция. «Голубыми зонами» в них признаны острова Икария и Сардиния с населением 8312 и 1598225 человек. Средняя продолжительность жизни больше 80 лет (83,4 и 82,1 соответственно) [21]. Своим долголетием жители этих регионов во многом обязаны известной в мире средиземноморской диете (СД). Более 56% населения Икарии сохраняют высокую функциональную активность до глубокой старости. В подавляющем большинстве они, как и сардинцы, не страдают саркопенией, значительно реже, чем в основной популяции, беспокоит нарушение сна, депрессии. Несмотря на достаточно высокую распространенность гипертонии, большинство пожилых имеет нормальный уровень артериального давления в связи с высокой приверженностью терапии и диеты. А 37,5% пожилого населения вообще не страдают хроническими заболеваниями, что значимо выше, чем по стране в целом (21%) [22, 23, 24]. Помимо перечисленных схожих особенностей здоровья долгожителей Икарии и Сардинии, стоит отметить их психологическую устойчивость к внешним факторам. Важное наблюдение провели итальянские ученые, заметившие повышенную стрессовую устойчивость пожилых людей из южных регионов Италии (регионы долгожителей) к пандемии COVID-19 [25].

Средиземноморская диета включена в список Всемирного наследия ЮНЕСКО, как наиболее сбалансированная, здоровая, способствующая долгой и качественной

жизни [26]. Если посмотреть на структуру, то она выглядит следующим образом: от трех до девяти порций овощей, от половины до двух порций фруктов, от одной до 13 порций злаков и до восьми порций оливкового масла в день. Одна порция – 100 гр. Энергетическая ценность приблизительно 2250 ккал, 37% общих жиров, 18% мононенасыщенных и 9% насыщенных, 33 г клетчатки в день [27]. Жители «голубых зон» Средиземноморья в основном используют в пищу такие продукты, как пшеница, ячмень, макаронные изделия, реже кукуруза, бобы, хлеб на закваске, овощные супы, кактусовая груша, плоды земляничного дерева, каштаны и грецкие орехи, инжир, виноград, не более 2-4 порций в месяц мяса овец или птиц, овечье и козье молоко, свежие сыры, рыба, вино, оливковое масло [28].

СД оказывает благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему в плане стабилизации липидного профиля, профилактики атеросклеротического процесса, инфарктов и инсультов в перспективе. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), предотвращающие атеросклеротический процесс, повышаются в течение 4 дней после перехода на СД, тогда как атерогенные классы липидов снижаются до оптимальных уровней [29]. Насыщенность докозагексаеновой и арахидоновой кислотами обеспечивает нейропротекцию против нейродегенеративных патологий, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, которые связаны с митохондриальной дисфункцией, нейровоспалением и окислительным стрессом [30]. Коренное население региона в больших объемах используют оливковое масло для приготовления блюд. Оно является основным источником жиров, и, помимо вышеперечисленных свойств, оказывает влияние еще и на иммунную систему. Прямым (токоферолы, полифенолы, мононенасыщенные жирные кислоты) и косвенным (низкое содержание жирных кислот, сбалансированная линолевая и альфа-линоленовая кислоты) образом [31]. Приверженность к растительной пище снижает риск сахарного диабета второго типа [32]. Еще

одной характерной особенностью данного питания является редкое употребление мяса, особенно красного. Регулярный прием в пищу красного и обработанного мяса увеличивает риск смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний [33]. И немаловажным фактором СД является сохранение оптимальной массы тела или снижение избыточной [34]. Нормальный вес повышает качество жизни, способствует сохранению здоровья опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. В проведенных исследованиях потребление свежих фруктов было связано с лучшей функциональной способностью в повседневной жизни, потребление оливкового масла с улучшением слуха и зрения, сыра с самооценкой здоровья, когнитивными функциями, автономией в повседневной активности [35].

Окинава (Япония). В стране Азиатского региона, Японии, обнаружена еще одна «голубая зона»- префектура Окинава. Небольшая территория с населением 1457162 человека известна своими долгожителями (средняя продолжительность жизни 84,8 лет). Благодаря крупнейшему сорокалетнему исследованию, проведенному группой Okinawa Centenarian Study (OCS), в котором было обследовано более тысячи человек старше 99 лет, жители префектуры предположительно являются самым здоровым и долгоживущим народом мира [36]. D Craig Willcox с коллегами сделали выборку умерших долгожителей, возраст смерти колебался от 110 до 112 лет. У большинства до позднего возраста наблюдались минимальные клинически очевидные заболевания: катаракта (42%), переломы (33%), ишемическая болезнь сердца (8%), инсульт (8%), рак (0%) и диабет (0%). Функционально большинство сверх долгожителей были независимы в возрасте 100 лет, и лишь немногие из них были переведены в лечебные учреждения при достижении возраста 105 лет [37]. Причина этого, как свидетельствуют многочисленные наблюдения, в окинавской диете.

В основе традиционной окинавской диеты лежит потребление нерафинированных углеводов, умеренное потребление белка, с акцентом на растительный белок (бобовые), рыбу и иногда нежирное мясо в качестве источников здоровых жиров (больше моно- и полиненасыщенных, меньше насыщенных) [38]. Окинавский тип питания является самым низким по потреблению жиров, особенно насыщенных, и самым высоким по потреблению углеводов, калорийных продуктов богатых антиоксидантами [39]. Наиболее популярными продуктами жителей Окинавы являются: сыр тофу, рис, полосатый тунец, 13 видов морских водорослей, батат, горький огурец, джинура, свинина, citrus depressa (очень кислый сок лайма, растущего на острове Окинава), саговник, мисо [40]. Питание по этой модели внедряли и в скандинавских странах. В итоге улучшалось качество жизни, уменьшались желудочно-кишечные симптомы, индекс массы тела, окружность талии, уровень глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, холестерина и триглицеридов [41]. Также замечено влияние некоторых окинавских продуктов на продолжительность жизни. Например, в диету жителей префектуры входит имбирь (*Alpinia zerumbet*), который в экспериментах на животных увеличивал их продолжительность жизни на 22,6%. Это связано с его богатым фитохимическим составом, обладающим антиоксидантными свойствами и способствующим борьбе с ожирением [42]. Жители Окинавы до глубокой старости сохраняют свою социальную активность. Объединяются в общины, проводят образовательные и увеселительные мероприятия, большую часть времени находятся в кругу друзей и близких. В возрасте 100 и более лет занимаются плаванием, гимнастикой, ловлей рыбы и фермерством [43].

Континент, который также может получить звание самого здорового с высокой продолжительностью жизни – Южная Америка. О Латинской Америке опубликовано не много исследований питания и образа жизни долгожителей. Хотя и там есть признанные «голубые зоны».

Никоя (Коста-Рика). В Коста-Рике на полуострове Никоя (население 24833 человека) высокий процент долгожителей в районах Санта-Крус, Никоя, Ходжанча, Нандаюре и Каррильо. Средняя продолжительность жизни более 80 лет. В исследовании долгожителей, средний возраст которых составил 101,93 года (18 (42%) мужчины и 25 (58%) женщины), была обнаружена высокая распространенность низкого уровня витамина D (87,3%), фибрилляции предсердий (9,3%) и нарушения зрения (46,5%). Но это население практически не страдает такими заболеваниями, как диабет, депрессия, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких. Данной группе долгожителей свойственна умеренность в еде [44]. В сравнительном исследовании наблюдали 210 человек, 60 (31 мужчина) из Никоя (Коста-Рика) (возрастной диапазон 80-109 лет) и 150 (61 мужчина) из Ольястры (Италия, Сардиния) (возраст 90-101 год). В обеих группах самая высокая частота потребления была зарегистрирована для продуктов растительного происхождения (зерновые 60-80% в день, бобовые $\geq 80\%$ в день в Никойе, $\geq 60\%$ 2-5 порций в неделю в Ольястре), за которыми следуют продукты животного происхождения (молочные продукты, мясо) $\geq 60\%$ и 80% в день в Никойе и Ольястре, соответственно [45].

Риу-Гранди-ду-Сул (Бразилия). В Бразилии есть своя «голубая зона», которая пока что малоизвестна, и в литературе данных об этом регионе недостаточно. Риу-Гранди-ду-Сул самый южный штат с населением 11,29 миллиона человек, являющийся лидером в стране по продолжительности жизни [46]. Средняя продолжительность жизни 78 лет. В 2020 году численность пожилых жителей в Риу-Гранди-ду-Сул оценивалась в 2 143 707 человек (18,77% от общего числа), причем 15% из них были старше 80 лет [47].

Бразилия входит в десятку стран с наибольшим количеством человек старше 60 лет. По прогнозам доля пожилых людей к 2025 году превысит 14% [48]. Ожидаемая средняя продолжительность жизни более

76 лет. Примерно 72,6% смертей было зафиксировано от неинфекционных заболеваний, и это послужило толчком для разработки «Стратегического плана действий по борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями в Бразилии до 2022 года» [49]. По данным исследований, из 184 пожилых человек только 20 не имели хронических неинфекционных заболеваний. Остальные 143 (77,71%) с артериальной гипертензией, 70 (38,04%) с остеоартрозом, 68 (36,95%) с диабетом, 43 (23,36%) с депрессией и так далее [50]. Учитывая величину страны, нельзя однозначно делать выводы о структуре питания и заболеваний населения. По результатам исследования с использованием Индекса здорового питания (IAS), проведенного в крупнейшем городе Бразилии Сан-Паулу, большинство пожилых людей (средний возраст 71,5 лет) придерживались нормального питания, однако у трети выявлено ожирение. Что касается хронических заболеваний, 74% имели артериальную гипертензию, 21,9% дислипидемию, и 20,5% страдали диабетом, все они принимали лекарства для их контроля [51]. Исследование, опубликованное в журнале *Ciencia & saude coletiva*, позволяет понять в целом особенности рациона бразильцев. Пища, которую ели большинство взрослых (> 50%), состояла из белого риса, кофе, черной фасоли, сахара-рафинада и французского хлеба. Цельное молоко потребляет преимущественно взрослое население, обезжиренное- молодежь. Взрослые употребляли газированные напитки больше, чем фруктовые соки, при том, что цельные фрукты ели 63,3%, говядину ели больше, чем курицу, рыбу или свинину. Сочетание белого риса, черной фасоли, говядина и французский хлеб приносят не менее 25% энергии, белков и углеводов и 17% липидов. В общей сложности 65 продуктов питания содержат примерно 90% энергии и макроэлементов. Данный список в чем-то похож на тот, который использовался в аналогичном опросе, проведенном в Сан-Паулу [52]. Несмотря на глобальную тенденцию к изменению пищевых привычек в сторону высококалорийных, бедных питательными веществами продуктов, сравнение

бразильцев и американцев демонстрирует, что бразильские молодые люди не придерживаются диеты, аналогичной американцам. Есть надежда на то, что все еще можно обратить вспять текущие тенденции включения западных продуктов в диетические привычки в Бразилии [53].

Закключение. Таким образом, проведя анализ питания долгожителей «голубых зон», можно сформировать резилиенс-диету на основе их рациона. Доминирующими продуктами в рационе должны быть нерафинированные крупы, макароны из твердых сортов пшеницы, свежие овощи и фрукты, зелень, водоросли, ферментированные продукты (тофу, мисо, квашеная капуста). Также ежедневно необходимо употреблять орехи и бобовые, оливковое масло, рыбу и морепродукты. Белое мясо, молочные продукты, яйца не более 1-2 раз в неделю. Максимально ограничить или исключить красное мясо, картофель, белый хлеб, сладости. Данные диетические интервенции могут быть полезны для формирования здорового паттерна старения с высокой возрастной жизнеспособностью.

В виду малого объема информации, необходимо продолжить изучение «голубых зон» стран Южной Америки с точки зрения традиций питания и долгожительства.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Всемирный доклад о старении и здоровье. Всемирная организация здравоохранения. 2017 [Электронный ресурс] [дата обращения 30.10.2021]. URL:

https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789244565049_rus.pdf

2. Hildon Z, Smith G, Netuveli G, et al. Understanding adversity and resilience at older ages. *Sociology of Health and Illness*. 2008;30(5):726-740. DOI:

<https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2008.01087.x>

3. Ильницкий А, Прощаев К. Неуязвимые. Книга о здоровье. М.: Дискурс; 2021.

4. Smith TW. Personality as Risk and Resilience in Physical Health. *Current Directions in Psychological Science*. 2006;15(5):227-231. DOI:

<https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2006.00441.x>

5. Kim EJ, Kang HW, Park SM. A Meta-Analysis on the Effects of Therapeutic Recreation Programs for the Elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(20):7367. DOI:

<https://doi.org/10.3390/ijerph17207367>

6. Law LLF, Mok VCT, Yau MMK. Effects of functional tasks exercise on cognitive functions of older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled pilot trial. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2019;11:98. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s13195-019-0548-2>

7. Su Y, Hirayama K, Han TF, et al. Sarcopenia Prevalence and Risk Factors among Japanese Community Dwelling Older Adults Living in a Snow-Covered City According to EWGSOP2. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(3):291. DOI:

<https://doi.org/10.3390/jcm8030291>

8. Baker KD, Loughman A, Spencer SJ, et al. The impact of obesity and hypercaloric diet consumption on anxiety and emotional behavior across the lifespan. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017;83:173-182. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.014>

9. Арутюнов АК, Мартыненко АВ. Критерии отбора пациентов с острым кардиологическим событием для коррекции стрессоустойчивости и социальной адаптации в комплексной реабилитации в период пандемии COVID-19. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;2(78):160-164. DOI:

[https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2\(78\)-160-164](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2(78)-160-164)

10. The Sustainable Development Goals Report. United Nations [Internet]. 2021 [cited 2021 november 5]. URL: <https://unstats.un.org/sdgs/report/2021/>

11. Авдеева ИВ, Курмышев МВ, Масная МВ, и др. Резилиенс-диета в мультимодальных программах профилактики преждевременного

старения. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;4:274-287. DOI: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00113>

12. Ильницкий АН, Прощаев КИ. Резилиенс-диета и профилактика преждевременного старения. *Геронтология*. 2020;8(2).

13. Buettner D. The Blue Zones of Happiness: Lessons from the World's Happiest People. National Geographic Books; 2017.

14. World Population Review. Loma Linda, California Population 2021 [Internet], 2021 [cited 2021 Nov 5]. URL: <https://worldpopulationreview.com/us-cities/loma-linda-ca-population>

15. Fraser GE, Cosgrove CM, Mashchak AD, et al. Lower rates of cancer and all-cause mortality in an Adventist cohort compared with a US Census population. *Cancer*. 2020;126(5):1102-1111. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.32571>

16. Harper S, Riddell CA, King NB. Declining Life Expectancy in the United States: Missing the Trees for the Forest. *Annual Review of Public Health*. 2021;42:381-403. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-082619-104231>

17. Tharrey M, Mariotti F, Mashchak A, et al. Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: the Adventist Health Study-2 cohort. *International Journal of Epidemiology*. 2018;47(5):1603-1612. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyy030>

18. Gatto NM, Garcia-Cano J, Irani C, et al. Vegetarian Dietary Patterns and Cognitive Function among Older Adults: The Adventist Health Study-2. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*. 2021;40(4):197-214. DOI: <https://doi.org/10.1080/21551197.2021.1965939>

19. Fresán U, Sabaté J. Vegetarian Diets: Planetary Health and Its Alignment with Human Health. *Advances in Nutrition*. 2019;10(Suppl_4):S380-S388. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz019>

20. Banta JE, Lee JW, Hodgkin G, et al. The global influence of the Seventh-Day Adventist Church on diet. *Religions*. 2018;9(9):251. DOI: <https://doi.org/10.3390/rel9090251>

21. UNDP. 2019 Human Development Index Ranking [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 10]. URL: <https://web.archive.org/web/20200523103905/http://hdr.undp.org/en/content/2019-human-development-index-ranking>

22. Capurso C, Bellanti F, Lo Buglio A, et al. The Mediterranean Diet Slows Down the Progression of Aging and Helps to Prevent the Onset of Frailty: A Narrative Review. *Nutrients*. 2019;12(1):35. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010035>
23. Legrand R, Manckoundia P, Nuemi G, et al. Assessment of the Health Status of the Oldest Olds Living on the Greek Island of Ikaria: A Population Based-Study in a Blue Zone. *Current Gerontology and Geriatrics Research*. 2019;2019:8194310. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8194310>
24. Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Siasos G, et al. Sociodemographic and lifestyle statistics of oldest old people (>80 years) living in ikaria island: the ikaria study. *Cardiology Research and Practice*. 2011;2011:679187. DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/679187>
25. Angelini S, Pinto A, Hrelia P, et al. The "Elderly" Lesson in a "Stressful" Life: Italian Holistic Approach to Increase COVID-19 Prevention and Awareness. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:579401. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.579401>
26. Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity. UNESCO [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 10]. URL: <https://ich.unesco.org/en/lists#2013>
27. Davis C, Bryan J, Hodgson J, et al. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139-53. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7115459>
28. Pes GM, Tolu F, Dore MP, et al. Male longevity in Sardinia, a review of historical sources supporting a causal link with dietary factors. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015;69:411-418. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.230>
29. Zhu C, Sawrey-Kubicek L, Beals E, et al. The HDL lipidome is widely remodeled by fast food versus Mediterranean diet in 4 days. *Metabolomics*. 2019;15:114. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11306-019-1579-1>
30. Sambra V, Echeverria F, Valenzuela A, et al. Docosahexaenoic and Arachidonic Acids as Neuroprotective Nutrients throughout the Life Cycle. *Nutrients*. 2021;13(3):986. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13030986>
31. Mazzocchi A, Leone L, Agostoni C, et al. The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter? *Nutrients*. 2019;11(12):2941. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11122941>
32. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *The Lancet*. 2022;22:399(10322):394-405. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01919-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01919-X)
33. Alshahrani SM, Fraser GE, Sabaté J, et al. Red and Processed Meat and Mortality in a Low Meat Intake Population. *Nutrients*. 2019;11(3):622. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11030622>
34. Lotfi K, Saneei P, Hajhashemy Z, et al. Adherence to the Mediterranean Diet, Five-Year Weight Change, and Risk of Overweight and Obesity: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Advances in Nutrition*. 2021;13(1):152-156. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab092>
35. Pes GM, Poulain M, Errigo A, et al. Evolution of the Dietary Patterns Across Nutrition Transition in the Sardinian Longevity Blue Zone and Association with Health Indicators in the Oldest Old. *Nutrients*. 2021;13(5):1495. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13051495>
36. Willcox BJ, Willcox DC, Suzuki M. Demographic, phenotypic, and genetic characteristics of centenarians in Okinawa and Japan: Part 1-centenarians in Okinawa. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2017;165(Pt B):75-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.11.001>
37. Willcox DC, Willcox BJ, Wang NC, et al. Life at the extreme limit: phenotypic characteristics of supercentenarians in Okinawa. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008;63(11):1201-1208. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/63.11.1201>
38. Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ. Healthy aging diets other than the Mediterranean: a focus on the Okinawan diet. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2014;136-137:148-162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.01.002>
39. Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, et al. The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *Journal of the American College of Nutrition*. 2009;28(Suppl4):500S-516S. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10718117>
40. Cox PA, Metcalf JS. Traditional Food Items in Ogimi, Okinawa: l-Serine Content and the Potential for Neuroprotection. *Current Nutrition Reports*. 2017;6:24-31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13668-017-0191-0>

41. Ohlsson B. An Okinawan-based Nordic diet improves glucose and lipid metabolism in health and type 2 diabetes, in alignment with changes in the endocrine profile, whereas zonulin levels are elevated. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;17(4):2883-2893. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7303>

42. Teschke R, Xuan TD. Viewpoint: A Contributory Role of Shell Ginger (*Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L. Burt & R.M. Sm) for Human Longevity in Okinawa, Japan? *Nutrients*. 2018;10(2):166. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10020166>

43. Гарсия Э, Миральес Ф. Икигай: Японский секрет долгой и счастливой жизни. М.: Альпина Паблишер; 2016.

44. Madrigal-Leer F, Martínez-Montandón A, Solís-Umaña M, et al. Clinical, functional, mental and social profile of the Nicoya Peninsula centenarians, Costa Rica, 2017. *Aging clinical and experimental research*. 2020;32(2):313-321. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01176-9>

45. Nieddu A, Vindas L, Errigo A, et al. Dietary Habits, Anthropometric Features and Daily Performance in Two Independent Long-Lived Populations from Nicoya peninsula (Costa Rica) and Ogliastra (Sardinia). *Nutrients*. 2020;12(6):1621. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061621>

46. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet] [cited 2021 Oct 23]. URL: <https://www.ibge.gov.br/>

47. Governo lançará Política de Saúde da Pessoa Idosa com foco no envelhecimento saudável [Internet] [cited 2021 Oct 24]. URL: <https://estado.rs.gov.br/governo-lancara-politica-de-saude-da-pessoa-idosa-com-foco-no-envelhecimento-saudavel>

48. Garcia MAA, Rodrigues MG, dos Santos Borega R. O envelhecimento e a saúde. *Revista de Ciências Médicas*, 2002;11(3).

49. Malta DC, Szwarcwald CL. Population-based surveys and monitoring of noncommunicable diseases. *Revista de Saúde Pública*. 2017;51 (Suppl 1):2s. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.201705100supl1ap>

50. Simieli I, Padilha LA, Tavares CFF. Realidade do envelhecimento populacional frente às doenças crônicas não transmissíveis. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2019;37:1511. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e1511.2019>

51. Malta MB, Papini SJ, Corrente JE. Assessment of the diets of elderly people in a city in São Paulo state: application of the Healthy Eating

Index. *Cien Saude Colet*. 2013;18(2):377-384. Portuguese. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000200009>.

52. Souza DR, Ados njos LA, Wahrlich V, at al. Macronutrient food sources in a probabilistic sample of Brazilian adults. *Ciencia e Saude Coletiva*, 2015;20(5):1595-1606. Portuguese.

53. Bezerra IN, Goldman J, Rhodes DG, et al. Difference in adult food group intake by sex and age groups comparing Brazil and United States nationwide surveys. *Nutrition Journal*. 2014;13:74. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-74>

References

1. World Report on Aging and Health [Internet]. World Health Organization [cited 2021 Oct 30]. Russian. Available from: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789244565049_rus.pdf

2. Hildon Z, Smith G, Netuveli G, et al. Understanding adversity and resilience at older ages. *Sociology of Health and Illness*. 2008;30(5):726-740. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2008.01087.x>

3. Initsky A, Proschaev K. Invulnerable. Health book. M: Diskurs; 2021. Russian.

4. Smith TW. Personality as Risk and Resilience in Physical Health. *Current Directions in Psychological Science*. 2006;15(5):227-231. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2006.00441.x>

5. Kim EJ, Kang HW, Park SM. A Meta-Analysis on the Effects of Therapeutic Recreation Programs for the Elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(20):7367. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17207367>

6. Law LLF, Mok VCT, Yau MMK. Effects of functional tasks exercise on cognitive functions of older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled pilot trial. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2019;11:98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0548-2>

7. Su Y, Hirayama K, Han TF, et al. Sarcopenia Prevalence and Risk Factors among Japanese Community Dwelling Older Adults Living in a Snow-Covered City According to EWGSOP2. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(3):291. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8030291>

8. Baker KD, Loughman A, Spencer SJ, et al. The impact of obesity and hypercaloric diet consumption on anxiety and emotional behavior across the lifespan. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017;83:173-182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.014>

9. Arutyunov AK, Martynenko AV. Criteria for the selection of patients with an acute heart failure event for the correction of stress resistance and social adaptation in complex rehabilitation during a pandemic COVID-19. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;2(78):160-164. Russian. DOI: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2\(78\)-160-164](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2(78)-160-164)
10. The Sustainable Development Goals Report. United Nations [Internet]. 2021 [cited 2021 november 5]. Available from: <https://unstats.un.org/sdgs/report/2021/>
11. Avdeeva IV, Kurmyshev MV, Masnaja MV, et al. Resilience diet in multimodal programs for the prevention of premature aging. Current problems of health care and medical statistics. 2020;4:274-287. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00113>
12. Ilnitski A, Prashchayeu K. Resilience-diet and prevention of premature aging. *Gerontology*. 2020;8(2). Russian.
13. Buettner D. The Blue Zones of Happiness: Lessons from the World's Happiest People. National Geographic Books; 2017.
14. World Population Review. Loma Linda, California Population 2021 [Internet], 2021 [cited 2021 Nov 5]. Available from: <https://worldpopulationreview.com/us-cities/loma-linda-ca-population>
15. Fraser GE, Cosgrove CM, Mashchak AD, et al. Lower rates of cancer and all-cause mortality in an Adventist cohort compared with a US Census population. *Cancer*. 2020;126(5):1102-1111. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.32571>
16. Harper S, Riddell CA, King NB. Declining Life Expectancy in the United States: Missing the Trees for the Forest. *Annual Review of Public Health*. 2021;42:381-403. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-082619-104231>
17. Tharrey M, Mariotti F, Mashchak A, et al. Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: the Adventist Health Study-2 cohort. *International Journal of Epidemiology*. 2018;47(5):1603-1612. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyy030>
18. Gatto NM, Garcia-Cano J, Irani C, et al. Vegetarian Dietary Patterns and Cognitive Function among Older Adults: The Adventist Health Study-2. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*. 2021;40(4):197-214. DOI: <https://doi.org/10.1080/21551197.2021.1965939>
19. Fresán U, Sabaté J. Vegetarian Diets: Planetary Health and Its Alignment with Human Health. *Advances in Nutrition*. 2019;10(Suppl_4):S380-S388. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz019>
20. Banta JE, Lee JW, Hodgkin G, et al. The global influence of the Seventh-Day Adventist Church on diet. *Religions*. 2018;9(9):251. DOI: <https://doi.org/10.3390/rel9090251>
21. UNDP. 2019 Human Development Index Ranking [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://web.archive.org/web/20200523103905/http://hdr.undp.org/en/content/2019-human-development-index-ranking>
22. Capurso C, Bellanti F, Lo Buglio A, et al. The Mediterranean Diet Slows Down the Progression of Aging and Helps to Prevent the Onset of Frailty: A Narrative Review. *Nutrients*. 2019;12(1):35. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010035>
23. Legrand R, Manckoundia P, Nuemi G, et al. Assessment of the Health Status of the Oldest Olds Living on the Greek Island of Ikaria: A Population Based-Study in a Blue Zone. *Current Gerontology and Geriatrics Research*. 2019;2019:8194310. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8194310>
24. Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Siasos G, et al. Sociodemographic and lifestyle statistics of oldest old people (>80 years) living in ikaria island: the ikaria study. *Cardiology Research and Practice*. 2011;2011:679187. DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/679187>
25. Angelini S, Pinto A, Hrelia P, et al. The "Elderly" Lesson in a "Stressful" Life: Italian Holistic Approach to Increase COVID-19 Prevention and Awareness. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:579401. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.579401>
26. Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity. UNESCO [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://ich.unesco.org/en/lists#2013>
27. Davis C, Bryan J, Hodgson J, et al. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139-53. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7115459>
28. Pes GM, Tolu F, Dore MP, et al. Male longevity in Sardinia, a review of historical sources supporting a causal link with dietary factors. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015;69:411-418. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.230>

29. Zhu C, Sawrey-Kubicek L, Beals E, et al. The HDL lipidome is widely remodeled by fast food versus Mediterranean diet in 4 days. *Metabolomics*. 2019;15:114. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11306-019-1579-1>
30. Sambra V, Echeverria F, Valenzuela A, et al. Docosahexaenoic and Arachidonic Acids as Neuroprotective Nutrients throughout the Life Cycle. *Nutrients*. 2021;13(3):986. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13030986>
31. Mazzocchi A, Leone L, Agostoni C, et al. The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter? *Nutrients*. 2019;11(12):2941. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11122941>
32. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *The Lancet*. 2022;22:399(10322):394-405. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01919-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01919-X)
33. Alshahrani SM, Fraser GE, Sabaté J, et al. Red and Processed Meat and Mortality in a Low Meat Intake Population. *Nutrients*. 2019;11(3):622. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11030622>
34. Lotfi K, Saneei P, Hajhashemy Z, et al. Adherence to the Mediterranean Diet, Five-Year Weight Change, and Risk of Overweight and Obesity: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Advances in Nutrition*. 2021;13(1):152-156. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab092>
35. Pes GM, Poulain M, Errigo A, et al. Evolution of the Dietary Patterns Across Nutrition Transition in the Sardinian Longevity Blue Zone and Association with Health Indicators in the Oldest Old. *Nutrients*. 2021;13(5):1495. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13051495>
36. Willcox BJ, Willcox DC, Suzuki M. Demographic, phenotypic, and genetic characteristics of centenarians in Okinawa and Japan: Part 1—centenarians in Okinawa. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2017;165(Pt B):75-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.11.001>
37. Willcox DC, Willcox BJ, Wang NC, et al. Life at the extreme limit: phenotypic characteristics of supercentenarians in Okinawa. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008;63(11):1201-1208. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/63.11.1201>
38. Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ. Healthy aging diets other than the Mediterranean: a focus on the Okinawan diet. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2014;136-137:148-162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.01.002>
39. Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, et al. The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *Journal of the American College of Nutrition*. 2009;28(Suppl4):500S-516S. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10718117>
40. Cox PA, Metcalf JS. Traditional Food Items in Ojima, Okinawa: l-Serine Content and the Potential for Neuroprotection. *Current Nutrition Reports*. 2017;6:24-31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13668-017-0191-0>
41. Ohlsson B. An Okinawan-based Nordic diet improves glucose and lipid metabolism in health and type 2 diabetes, in alignment with changes in the endocrine profile, whereas zonulin levels are elevated. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;17(4):2883-2893. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7303>
42. Teschke R, Xuan TD. Viewpoint: A Contributory Role of Shell Ginger (*Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm) for Human Longevity in Okinawa, Japan? *Nutrients*. 2018;10(2):166. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10020166>
43. Garcia E, Miralles F. Ikigai: The Japanese secret to a long and happy life. Moscow: Alpina Publisher; 2016. Russian.
44. Madrigal-Leer F, Martinez-Montandón A, Solis-Umaña M, et al. Clinical, functional, mental and social profile of the Nicoya Peninsula centenarians, Costa Rica, 2017. *Aging clinical and experimental research*. 2020;32(2):313-321. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01176-9>
45. Nieddu A, Vindas L, Errigo A, et al. Dietary Habits, Anthropometric Features and Daily Performance in Two Independent Long-Lived Populations from Nicoya peninsula (Costa Rica) and Ogliastra (Sardinia). *Nutrients*. 2020;12(6):1621. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061621>
46. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet] [cited 2021 Oct 23]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/>
47. Governo lançará Política de Saúde da Pessoa Idosa com foco no envelhecimento saudável [Internet] [cited 2021 Oct 24]. Available from: <https://estado.rs.gov.br/governo-lancara-politica-de-saude-da-pessoa-idosa-com-foco-no-envelhecimento-saudavel>

48. Garcia MAA, Rodrigues MG, dos Santos Borega R. O envelhecimento e a saúde. *Revista de Ciências Médicas*, 2002;11(3).

49. Malta DC, Szwarcwald CL. Population-based surveys and monitoring of noncommunicable diseases. *Revista de Saúde Pública*. 2017;51 (Suppl 1):2s. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.201705100supl1ap>

50. Simieli I, Padilha LA, Tavares CFF. Realidade do envelhecimento populacional frente às doenças crônicas não transmissíveis. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2019;37:1511. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e1511.2019>

51. Malta MB, Papini SJ, Corrente JE. Assessment of the diets of elderly people in a city in São Paulo state: application of the Healthy Eating Index. *Cien Saude Colet*. 2013;18(2):377-384. Portuguese. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000200009>.

52. Souza DR, Ados njos LA, Wahrlich V, et al. Macronutrient food sources in a probabilistic sample of Brazilian adults. *Ciencia e Saude Coletiva*, 2015;20(5):1595-1606. Portuguese.

53. Bezerra IN, Goldman J, Rhodes DG, et al. Difference in adult food group intake by sex and age groups comparing Brazil and United States nationwide surveys. *Nutrition Journal*. 2014;13:74. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-74>

Статья поступила в редакцию 18 ноября 2021 г.
Поступила после доработки 29 июля 2022 г.
Принята к печати 24 августа 2022 г.

Received 18 November 2021

Revised 29 July 2022

Accepted 24 August 2022

Информация об авторах

Александр Владимирович Мартыненко, младший научный сотрудник научной лаборатории геронтологии ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», г. Майкоп, Российская Федерация,

E-mail: docalex120@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5068-9753>.

Нунес Перейра Сибелли, физиотерапевт, Clínica Cuidar Fisio, г. Жуан-Песоа, Бразилия, E-mail: cibellynunes@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5979-8537>.

Андрей Николаевич Ильницкий, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», председатель Белорусского республиканского геронтологического общественного объединения (Россия-Беларусь) г. Москва, Российская Федерация, E-mail: a-ilnitski@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1090-4850>.

Information about the authors

Alexander V. Martynenko, Junior Researcher at the Scientific Laboratory of Gerontology, Maikop State Technological University, Maikop, Russia, E-mail: docalex120@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5068-9753>.

Nunes P. Sibelli, Physiotherapist, Clínica Cuidar Fisio, Juan Pessoa, Brazil, E-mail: cibellynunes@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5979-8537>.

Andrey N. Ilnitski, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Therapy, Geriatrics and Anti-Aging Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Chairman of the Belarusian Republican Gerontological Public Association (Russia-Belarus), Moscow, Russia, E-mail: a-ilnitski@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1090-4850>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-9

УДК 614.8:276.354(481.13+841.27)

Социальная функциональная активность пациентов с диабетической ретинопатией

Н.М. Агарков¹ , И.В. Лев² , М.О. Таныгин¹ , Е.Н. Коровин³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет»,
ул. 50 лет Октября, д. 94, г. Курск, 305040, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова»,

Бескудниковский бульвар, д. 59а, г. Москва, 127486, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный технический университет»,
Московский проспект, д. 58, г. Воронеж, 310018, Российская Федерация

Автор для переписки: Н.М. Агарков (vitalaxen@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Потенциальным фактором, обуславливающим развитие существенного зрительного дефицита в старших возрастных группах, считается диабетическая ретинопатия, распространенность которой интенсивно повышается. Однако, при изучении гериатрических аспектов диабетической ретинопатии практически неисследованным остается социальная функциональная активность пациентов. **Цель исследования:** Анализ социальной функциональной активности пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией. **Материалы и методы:** В исследовании, выполненном в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова», участвовало 74 пожилых пациента, страдающих диабетической ретинопатией (основная группа) и 51 пациент 60-74 лет, не имевших офтальмологической патологии на момент обследования и в анамнезе (контрольная группа). Больным обеих групп выполнено комплексное стандартное офтальмологическое обследование с проведением оптической когерентной томографии – ангиографии, флюоресцентной ангиографии, стандартной фоторегистрации глазного дна, а также изучение социальной функциональной активности по шкале Лоутона. При обработке данных применялся факторный анализ и программа «Statistica 10.0». **Результаты:** Установлено статистически значимое снижение социальной функциональной активности пациентов пожилого возраста, имеющих диабетическую ретинопатию, до $3,10 \pm 0,08$ баллов против $5,38 \pm 0,09$ баллов ($p < 0,001$) в контрольной группе. Наибольшее ухудшение социальной функциональной активности среди больных основной группы по величине среднего балла произошло по ограничению использования личного или общественного транспорта, составившее $0,31 \pm 0,04$ балла по сравнению с $0,74 \pm 0,07$ балла в группе пожилых без офтальмологических нарушений. У пациентов, страдающих диабетической ретинопатией более чем в 2 раза по сравнению с контролем снижена самостоятельность совершения покупок, составившая $0,33 \pm 0,04$ и $0,69 \pm 0,07$ баллов соответственно. Факторный анализ показал, что наибольшим вкладом в уменьшение социальной функциональной активности обладают использование личного и общественного транспорта (0,876), совершение различных

покупок (0,708) и выполнение стирки вещей (0,669). **Заключение:** Диабетическая ретинопатия вызывает значительное ухудшение социальной функциональной активности, что следует учитывать при организации социальной помощи пациентам пожилого возраста.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия; социальная функциональная активность; пожилые пациенты; социальная помощь.

Для цитирования: Агарков НМ, Лев ИВ, Таныгин МО, и др. Социальная функциональная активность пациентов с диабетической ретинопатией. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):516-523. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-9

Social functional activity of patients with diabetic retinopathy

Nikolai M. Agarkov¹ , Inna V. Lev² , Maxim O. Tanygin¹ ,
Evgeniy N. Korovin³ 

¹ South-West State University,

94 50 Let Oktyabrya St., Kursk, 305040, Russia

² Academician S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution,

59a Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, 127486, Russia

³ Voronezh State Technical University,

58 Moskovskiy Ave, Voronezh, 310018, Russia

Corresponding author: Nikolai M. Agarkov (vitalaxen@mail.ru)

Abstract

Background: Diabetic retinopathy, the prevalence of which is intensively increasing, is considered to be a potential factor causing a significant visual deficit in older age groups. However, when studying the geriatric aspects of diabetic retinopathy, the social functional activity of patients remains practically unexplored. **The aim of the study:** To analyze the social functional activity of elderly patients with diabetic retinopathy. **Material and Methods:** The study performed at the Tambov branch of the ISTC "Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery" involved 74 elderly patients suffering from diabetic retinopathy (the main group) and 51 patients aged 60-74 who had ophthalmological pathology neither at the time of examination nor in their anamneses (control group). Patients of both groups underwent a comprehensive standard ophthalmological examination with optical coherence tomography – angiography, fluorescent angiography, standard photoregistration of the ocular fundus, as well as the study of social functional activity on the Lawton scale. Factor analysis and the Statistica 10.0 program were used when processing data. **Results:** A statistically significant decrease in the social functional activity of elderly patients with diabetic retinopathy was found to be up to 3.10 ± 0.08 points versus 5.38 ± 0.09 points ($p < 0.001$) in the control group. The greatest deterioration in social functional activity among the patients of the main group in terms of the average score was due to the restriction of the use of personal or public transport, amounting to 0.31 ± 0.04 points compared with 0.74 ± 0.07 points in the elderly group without ophthalmic disorders. In patients suffering from diabetic retinopathy, the independence of shopping was reduced by more than 2 times compared to the control, amounting to 0.33 ± 0.04 and 0.69 ± 0.07 points, respectively. Factor analysis showed that the greatest contribution to the reduction of social functional activity is the use of personal and public transport (0.876), making various purchases (0.708) and doing laundry (0.669). **Conclusion:** Diabetic retinopathy causes a significant deterioration in social functional activity, which should be taken into account when organizing social care for elderly patients.

Key words: diabetic retinopathy; social functional activity; elderly patients; social assistance

For citation: Agarkov NM, Lev IV, Tanygin MO, et al. Social functional activity of patients with diabetic retinopathy. Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):516-523. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-9

Введение. Потенциальным фактором, способствующим снижению или полной потере зрения, считается диабетическая ретинопатия (ДР), рассматриваемая как хроническое и быстро прогрессирующее заболевание и особенно в старших возрастных группах [1, 2,3]. Современными исследованиями показано, что риск развития ДР существенно повышается с увеличением продолжительности сахарного диабета [4, 5]. Недавно проведенный анализ популяционных исследований, включавший результаты 22 896 человек, выявил высокую распространенность ДР, составившей 34,6% (95% доверительный интервал 34,5-34,8%) [6]. Ожидается, что число больных диабетом в ближайшие годы составит 79,4 миллионов, а количество пациентов с ДР – 22,4 миллиона [3].

ДР вызывает не только выраженный зрительный дефицит, но и изменяет социальную (инструментальную в зарубежных публикациях) функциональную активность пациентов, но последняя остается практически неизученной. Известно о некоторых исследованиях, в которых показано статистически значимое снижение функциональной активности пациентов вследствие различной степени нарушения зрения без указания офтальмологической патологии [7, 8]. Сообщается о связи потери зрения при глаукоме и возрастной дегенерации желтого пятна с инструментальной активностью [8]. Изучение же состояния социальной функциональной активности пациентов, страдающих ДР, позволит получить новые данные об ограничениях данных пациентов в социальной сфере и осуществлять их своевременную коррекцию и таргетную социальную помощь.

Цель исследования. Анализ социальной функциональной активности пациентов пожилого возраста с ДР.

Материал и методы исследования.

В исследовании, выполненном в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова», приняли участие 74 пожилых пациента с ДР в возрасте 60-74 лет (основная группа) и 51 пациент 60-74 лет без офтальмологического заболевания в анамнезе и в настоящее время (контрольная группа). Диагностика ДР осуществлялась по данным оптической когерентной томографии – ангиографии посредством аппарата RTVue XR, Optovue (США), флюоресцентной ангиографии, компьютерной статической периметрии, стандартной фоторегистрации изменений глазного дна с включением 7 центральных полей и в соответствии с Клиническими рекомендациями по ДР Американского общества диабетологов [9].

Оценка социальной функциональной активности пациентов 60-74 лет в сравниваемых группах проведена на основе шкалы Лоутона – Lawton Instrumental activities of daily living Scale [10]. Для определения степени воздействия отдельных составляющих социальной функциональной активности в формирование ограничений в повседневной деятельности пожилых пациентов с ДР выполнен факторный анализ.

Исследование осуществлялось с учетом принципов и этических норм Хельсинской декларации и после получения письменного соглашения пациентов.

При статистической обработке применялась программа «Statistica 10.0» и непараметрический критерий χ^2 с оценкой достоверности различий не менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. Социальная функциональная активность пациентов 60-74 лет с ДР по сравнению с группой возрастного контроля снижена в 1,74 раза со статистически значимым различием (таблица 1).

Таблица 1

Показатели социальной функциональной активности пациентов пожилого возраста, страдающих ДР, в сравнении с пациентами 60-74 лет без офтальмологических заболеваний ($M \pm m$, баллы)

Table 1

Indicators of social functional activity of elderly patients suffering from DR, in comparison with patients 60-74 years old without ophthalmic diseases ($M \pm m$, points)

Показатель социальной функциональной активности	Пациенты 60-74 лет с ДР	Пациенты 60-74 лет без офтальмологических заболеваний	p
Степень пользования телефоном	0,64 $\pm$ 0,05	0,78 $\pm$ 0,05	<0,05
Самостоятельное совершение покупок	0,33 $\pm$ 0,04	0,69 $\pm$ 0,07	<0,001
Поддержание порядка в квартире (доме)	0,41 $\pm$ 0,06	0,76 $\pm$ 0,06	<0,001
Выполнение стирки вещей самостоятельно	0,43 $\pm$ 0,05	0,78 $\pm$ 0,05	<0,001
Использование личного или общественного транспорта	0,31 $\pm$ 0,04	0,74 $\pm$ 0,07	<0,001
Самостоятельный прием и контроль за соблюдением приема лекарств	0,56 $\pm$ 0,05	0,87 $\pm$ 0,08	<0,001
Выполнение различных платежей	0,42 $\pm$ 0,04	0,76 $\pm$ 0,07	<0,001
Всего	3,10 $\pm$ 0,08	5,38 $\pm$ 0,09	0,001

Особенно выраженное уменьшение социальной функциональной активности среди пациентов пожилого возраста с обсуждаемой офтальмологической нозологией свойственно таким ее составляющим как использование личного или общественного транспорта для совершения необходимых поездок и самостоятельное совершение различных покупок. Данные виды социальной функциональной активности среди больных основной группы снижены более чем в 2 раза. Существенные ограничения в социальной функциональной активности пожилых пациентов с наличием ДР выявлены также по позициям: поддержание необходимого порядка и быта в квартире (доме), возможность совершения различных платежей, самостоятельное выполнение стирки вещей. В меньшей степени ухудшение социальной функциональной активности у пожилых больных с ДР зарегистрировано по сохранению возможности пользования телефоном и самостоятельному приему и контролю за соблюдением приема лекарств.

В контрольной группе пациентов пожилого возраста в большей степени среди

составляющих социальной функциональной активности снижено самостоятельное совершение покупок. По другим параметрам социальной функциональной активности ограничения являются менее существенными, что говорит о большей сохранности автономности у больных 60-75 лет, не имеющих офтальмологической патологии.

Сравнительная оценка социальной функциональной активности пожилых пациентов с наличием ДР и отсутствием офтальмологических заболеваний выявила статистически значимые различия по всем показателям шкалы Лоутона, а именно их снижение и по некоторым параметрам – более чем в 2 раза. Сказанное выше позволяет утверждать, что ДР и обусловленный вследствие ее наличия зрительный дефицит различной степени существенно ухудшает социальную функциональную активность данной категории больных, которые нуждаются, безусловно, в социальной поддержке со стороны соответствующих служб и особенно по позициям социальной функциональной активности, которые страдают в большей степени.

Определение вклада отдельных позиций социальной функциональной активности в ее снижение у пациентов пожилого возраста с ДР выполнено на основе факторного анализа, результаты которого свидетельствуют о том, что среди пациентов

основной группы снижение их социальной функциональной активности обусловлено преимущественно ограничением пользования личным и общественным транспортом и совершения самостоятельно различных покупок (таблица 2).

Таблица 2

Степень влияния составляющих социальной функциональной активности в формировании зависимости от окружающих у пациентов пожилого возраста, страдающих ДР

Table 2

The degree of influence of the components of social functional activity in the formation of dependence on others in elderly patients suffering from DR

Показатель социальной функциональной активности	Вклад фактора у пациентов 60-74 лет с ДР	Вклад фактора у пациентов без офтальмологических заболеваний
Степень пользования телефоном	0,412	0,128
Самостоятельное совершение покупок	0,708	0,354
Поддержание порядка в квартире (доме)	0,622	0,162
Выполнение стирки вещей самостоятельно	0,669	0,206
Использование личного или общественного транспорта	0,876	0,198
Самостоятельный прием и контроль за соблюдением приема лекарств	0,547	0,133
Выполнение различных платежей	0,619	0,181

Существенным также оказалось у пациентов 60-74 лет с ДР влияние на зависимость в посторонней помощи по выполнению платежей, стирки вещей и поддержанию порядка (быта) в квартире или доме. Меньше всего ограничивает социальную функциональную активность пациентов пожилого возраста основной группы пользование телефоном.

В группе пациентов аналогичного возраста, не имеющих офтальмологических заболеваний, факторная нагрузка отдельных показателей в снижение социальной функциональной активности значительно ниже. Наибольшие затруднения у них вызывает совершение самостоятельно различных покупок. Существенно ниже, чем у больных основной группы, влияние таких составляющих социальной функциональной активности как выполнение стирки вещей, пользование личным или общественным транспортом и выполнение финансо-

вых платежей, причем вклад вышеперечисленных параметров в этой группе практически эквивалентен.

Факторный анализ объективно продемонстрировал значительное влияние ДР на снижение социальной функциональной активности пациентов пожилого возраста, страдающих этой патологией и зрительный дефицит, что впервые показано в настоящем исследовании.

В популяционном исследовании в Нидерландах среди людей в возрасте 60 лет и старше с потерей слуха и с нарушением зрения неизвестной причины изучена самооценка социальной функциональной активности с использованием модифицированного опросника Katz, показавшего, что наибольшее число ограничений зарегистрировано у обследованных, имевших одновременно два сенсорных дефицита - слуховой и зрительный [8]. В этом случае средний балл по шкале Katz составил 2,00 балла с межквартильным интервалом 1,00-4,00 баллов, тогда как у людей с потерей слуха

средняя величина составила 1,00 балл, а межквартильный интервал от 0,00 до 3,00 баллов. Полученные авторами результаты свидетельствуют о более существенном снижении социальной функциональной активности при наличии двух сенсорных дефицитов и эти ограничения больше, чем установленные нами у пациентов пожилого возраста, страдающих ДР. Однако в отличие от нашего исследования, авторами [8] выявлено, что наиболее частой причиной снижения социальной функциональной активности голландцев выступает поддержание порядка и быта в квартире (дома) – 70,7%, тогда как трудности с покупками – 38,3%, трудности с приготовлением еды – 25,3%, трудности с финансовыми действиями – 22,8%, а минимально ухудшают социальную функциональную активность прием лекарств (12,2%) и использование телефона (7,3%). У обследованных нами пожилых пациентов с ДР снижение социальной функциональной активности детерминировано проблемами использования личного или общественного транспорта, совершения самостоятельно покупок и выполнение финансовых операций, согласно результатам факторного анализа и средним значениям баллов за эти составляющие, что указывает на определенные различия и наличие сходства, например, по проблемам совершения покупок, поддержанию нормальных условий в квартире или доме.

В других исследованиях указывается влияние возраста на уменьшение социальной функциональной активности при патологии органа зрения [11]. Показано также, что не только нарушение зрения, но и острота зрения, то есть количественная мера нарушения зрения коррелирует с социальной функциональной активностью таких людей (величина коэффициента корреляции равна $r = +0,21$) [7]. Такой результат получен в первом исследовании связи между нарушением зрения и социальной функциональной активностью среди пожилых людей Малайзии. Во Франции выявлена значительная связь между низкой остротой зрения и ограничениями социаль-

ной функциональной активности с относительным риском 1,60 [12]. Кроме того, установлено при нарушении зрения развитие ограничений в социальной функциональной активности во всех задачах, кроме покупок продуктов и пользования телефоном. Эти данные подтверждают выводы, содержащиеся в публикации [7], а также наличие связи потери зрения при глаукоме с ухудшением социальной функциональной активности [13]. При этом у больных глаукомой выявлены проблемы со чтением, использованием телефоном и приемом лекарств.

Заключение. Развитие ДР у пациентов пожилого возраста приводит к статистически значимому существенному снижению их социальной функциональной активности. При этом наибольшее ухудшение социальной функциональной активности у больных с ДР обусловлено возникновением проблем с использованием личным и общественным транспортом как по величине среднего балла данной составляющей ($0,31 \pm 0,04$ балла), так и по вкладу этого ограничения функциональности (0,876), что имеет не только научное, но и прогностическое значение для организации социальной помощи рассматриваемой категории людей. В социальной практике необходимо уделять также важное значение в решении проблемы с осуществлением покупок пациентами пожилого возраста с ДР.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Morjaria R, Alexander I, Purbrick RM, et al. Impact of Diabetic Retinopathy on Sleep,

Mood, and Quality of Life. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2019;60(6):2304-2310. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-26108>

2. Lu X, Gong W, Win Z, et al. Correlation Between Diabetic Cognitive Impairment and Diabetic Retinopathy in Patients With T2DM by ¹H-MRS. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:1068. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01068>

3. Chen D, Zhao X, Yang S, et al. Association Between Diabetic Retinopathy and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021;13:692911. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.692911>

4. Xie Y, Gunasekaran DV, Balaskas K, et al. Health Economic and Safety Considerations for Artificial Intelligence Applications in Diabetic Retinopathy Screening. *Translational Vision Science and Technology*. 2020;9(2):22. DOI: <https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.22>

5. Wu Z, Pan X, Liu D, et al. Variation of IgG N-linked glycosylation profile in diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes*. 2021;13(8):672-680. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13160>

6. Miller DJ, Cascio MA, Rosca MG. Diabetic Retinopathy: The Role of Mitochondria in the Neural Retina and Microvascular Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10):905. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9100905>

7. Qui AW, Huang DR, Li B, et al. IL-17A injury to retinal ganglion cells is mediated by retinal Müller cells in diabetic retinopathy. *Cell Death and Disease*. 2021;12(11):1057. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04350-y>

8. Mueller-Schotte S, Zuithoff NP, Schouw YT, et al. Trajectories of Limitations in Instrumental Activities of Daily Living in Frail Older Adults With Vision, Hearing, or Dual Sensory Loss. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019;74(6):936-942. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/gly155>

9. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-418. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>

10. Астахов ЮС, Нероев ВВ, Шестакова МВ, и др. Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отёк диабетический. Клинические рекомендации. М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей офтальмологов»; 2018.

11. Davidson JG, Guthrie DM. Older Adults With a Combination of Vision and Hearing Impairment Experience Higher Rates of Cognitive Impairment, Functional Dependence, and Worse Outcomes Across a Set of Quality Indicators. *Journal of Aging and Health*. 2019;31(1):85-108. DOI: <https://doi.org/10.1177/0898264317723407>

12. Perez KM, Patel NJ, Lord JH, et al. Executive Function in Adolescents With Type 1 Diabetes: Relationship to Adherence, Glycemic Control, and Psychosocial Outcomes. *Journal of Pediatric Psychology*. 2017;42(6):636-646. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsw093>

13. Burman J, Sembiah S, Dasgupta A, et al. Assessment of Poor Functional Status and its Predictors among the Elderly in a Rural Area of West Bengal. *Journal of Mid-Life Health*. 2019;10(3):123-130. DOI: https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_154_18

References

1. Morjaria R, Alexander I, Purbrick RM, et al. Impact of Diabetic Retinopathy on Sleep, Mood, and Quality of Life. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2019;60(6):2304-2310. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-26108>

2. Lu X, Gong W, Win Z, et al. Correlation Between Diabetic Cognitive Impairment and Diabetic Retinopathy in Patients With T2DM by ¹H-MRS. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:1068. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01068>

3. Chen D, Zhao X, Yang S, et al. Association Between Diabetic Retinopathy and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021;13:692911. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.692911>

4. Xie Y, Gunasekaran DV, Balaskas K, et al. Health Economic and Safety Considerations for Artificial Intelligence Applications in Diabetic Retinopathy Screening. *Translational Vision Science and Technology*. 2020;9(2):22. DOI: <https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.22>

5. Wu Z, Pan X, Liu D, et al. Variation of IgG N-linked glycosylation profile in diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes*. 2021;13(8):672-680. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13160>

6. Miller DJ, Cascio MA, Rosca MG. Diabetic Retinopathy: The Role of Mitochondria in the Neural Retina and Microvascular Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10):905. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9100905>

7. Qui AW, Huang DR, Li B, et al. IL-17A injury to retinal ganglion cells is mediated by retinal Müller cells in diabetic retinopathy. *Cell Death*

and Disease. 2021;12(11):1057. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04350-y>

8. Mueller-Schotte S, Zuithoff NP, Schouw YT, et al. Trajectories of Limitations in Instrumental Activities of Daily Living in Frail Older Adults With Vision, Hearing, or Dual Sensory Loss. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019;74(6):936-942. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/gly155>

9. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-418. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>

10. Astakhov YuS, Neroyev VV, Shestakova MV, et al. Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema. Clinical recommendations. Moscow: Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya vrachey oftal'mologov»; 2018. Russian.

11. Davidson JG, Guthrie DM. Older Adults With a Combination of Vision and Hearing Impairment Experience Higher Rates of Cognitive Impairment, Functional Dependence, and Worse Outcomes Across a Set of Quality Indicators. *Journal of Aging and Health*. 2019;31(1):85-108. DOI: <https://doi.org/10.1177/0898264317723407>

12. Perez KM, Patel NJ, Lord JH, et al. Executive Function in Adolescents With Type 1 Diabetes: Relationship to Adherence, Glycemic Control, and Psychosocial Outcomes. *Journal of Pediatric Psychology*. 2017;42(6):636-646. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsw093>

13. Burman J, Sembiah S, Dasgupta A, et al. Assessment of Poor Functional Status and its Predictors among the Elderly in a Rural Area of West Bengal. *Journal of Mid-Life Health*. 2019;10(3):123-130. DOI: https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_154_18

Статья поступила в редакцию 30 ноября 2021 г.
Поступила после доработки 15 июня 2022 г.
Принята к печати 6 июля 2022 г.

Received 30 November 2021

Revised 15 June 2022

Accepted 6 July 2022

Информация об авторах

Николай Михайлович Агарков, доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск,

Российская Федерация, E-mail: vital-axen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>.

Инна Валерьевна Лев, кандидат медицинских наук, заведующий первым хирургическим отделением, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: michina.inna@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3436-4059>.

Максим Олегович Таныгин, кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой информационной безопасности, декан факультета фундаментальной и прикладной информатики ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: ib-swsu@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4099-1414>.

Евгений Николаевич Коровин, доктор технических наук, профессор кафедры системного анализа и управления в биомедицинских системах ФГБОУ ВО «Воронежский государственный технический университет», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: cent1705@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-987X>.

Information about the authors

Nikolai M. Agarkov, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Biomedical Engineering, South-West State University, Kursk, Russia, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>.

Inna V. Lev, Cand. Sci. (Medicine), Head of the First Surgical Department, Tambov Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: michina.inna@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3436-4059>.

Maxim O. Tanygin, Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor, Head of the Department of Information Security, Dean of the Faculty of Fundamental and Applied Informatics, Southwest State University, Kursk, Russia, E-mail: ib-swsu@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4099-1414>.

Evgeny N. Korovin, Doct. Sci. (Engineering), Professor at the Department of System Analysis and Management in Biomedical Systems, Voronezh State Technical University, Voronezh, Russia, E-mail: cent1705@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-987X>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-10

УДК 614.8:617.75:617.7-007.681

Зрительный дефицит и гериатрический статус пациентов сельских районов с различной офтальмопатологией

Е.А. Ярошевич¹ , А.В. Чернов¹ , В.В. Аксенов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет», ул. 50 лет Октября, д. 94, г. Курск, 305040, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.А. Ярошевич (el.yaroshevich@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Заболевания органа зрения негативно сказываются на качестве жизни пожилых людей. Комплексного исследования патологии органа зрения среди пожилого населения Воронежской области не проводилось. **Цель исследования:** Анализ зрительного дефицита и гериатрического статуса пациентов сельских районов с различной офтальмопатологией. **Материалы и методы:** Данные были получены ретроспективно из медицинских карт и историй болезни БУЗ ВО «ВОКОБ» 842 пожилых пациентов (≥ 60 лет), которые обращались за стационарной медицинской помощью по профилю «офтальмология» в период с 2018 г. по 2020 г. Извлеченные данные включали: возраст, пол, семейное положение, род занятий, остроту зрения, основной и сопутствующие офтальмологические диагнозы, лекарственные препараты, оперативные вмешательства на глазах. **Результаты:** Средний возраст пациентов составил $69,8 \pm 7,5$ года, 524 (62,2%) женщин. Наиболее часто встречаемыми были катаракта и глаукома, также были пациенты с ВМД, ДАРП, рефракционными нарушениями, отслойкой сетчатки, сенильной патологией век. Антиглаукоматозные препараты имели преобладающую долю (57,1%) среди всех применяемых препаратов для лечения глазных заболеваний. 66,4% были госпитализированы для проведения оперативного вмешательства, а 18,1% ранее уже перенесли операцию на глазах. Снижение остроты зрения менее 40% имели 61,4 % пациентов на оба глаза при поступлении, в то время как 8,1% имели слабовидение или слепоту на 1 или обоих глазах. Возраст и глаукома были факторами, в значительной степени связанными со зрительным дефицитом тяжелой степени и слепотой. С возрастом у пациентов со зрительным дефицитом ассоциированы отдельные гериатрические синдромы, среди которых наибольшая распространенность свойственна синдрому падений, тревожно-депрессивному синдрому и синдрому когнитивных нарушений. **Заключение:** Наиболее частыми заболеваниями глаз, ассоциированными с возрастом являются глаукома, катаракта и ВМД. Необходимо популяризировать пропаганду профилактики и своевременного лечения предотвратимых причин низкого зрения у пожилых и снижение распространенности гериатрических синдромов.

Ключевые слова: гериатрические пациенты; патология органа зрения; зрительный дефицит; глаукома; гериатрические синдромы

Для цитирования: Ярошевич ЕА, Чернов АВ, Аксенов ВВ. Зрительный дефицит и гериатрический статус пациентов сельских районов с различной офтальмопатологией. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):524-533. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-10

Visual deficit and geriatric status of rural patients with various ophthalmic pathologies

Elena A. Yaroshevich¹ , Aleksey V. Chernov¹ , Vitaly V. Aksenov² 

¹ Burdenko Voronezh State Medical University,
10 Studentskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² Southwest State University,
94 50 let Oktyabrya St., Kursk, 305040, Russia

Corresponding author: Elena A. Yaroshevich (el.yaroshevich@yandex.ru)

Abstract

Background: Diseases of the visual organ negatively affect the quality of life of the elderly. A comprehensive study of the pathology of the visual organ among the elderly population of the Voronezh region has not been conducted. **The aim of the study:** Analysis of visual deficit and geriatric status of rural patients with various ophthalmic pathologies. **Materials and methods:** The data were obtained retrospectively from medical records and case histories of 842 elderly patients (≥ 60 years old) who sought inpatient medical care in the "ophthalmology" profile in the period from 2018 to 2020. The extracted data included: age, gender, marital status, occupation, visual acuity, primary and concomitant ophthalmological diagnoses, medications, surgical interventions on the eyes. **Results:** The average age of patients was 69.8 ± 7.5 years, 524 (62.2%) women. The most common were cataracts and glaucoma, there were also patients with AMD, DARP, refractive disorders, retinal detachment, senile pathology of the eyelids. Anti-glaucomatous drugs had a predominant share (57.1%) among all drugs used for the treatment of eye diseases. 66.4% were hospitalized for surgery, and 18.1% had previously undergone eye surgery. 61.4% of patients had a decrease in visual acuity of less than 40% in both eyes on admission, while 8.1% had poor vision or blindness in 1 or both eyes. Age and glaucoma were factors largely associated with severe visual deficits and blindness. Certain geriatric syndromes are associated with age in patients with visual deficits, among which the greatest prevalence is characteristic of falls syndrome, anxiety-depressive syndrome and cognitive impairment syndrome. **Conclusion:** The most common age-related eye diagnoses are glaucoma, cataract, and AMD. It is necessary to popularize the promotion of prevention and timely treatment of preventable causes of low vision and geriatric syndromes in the elderly.

Keywords: geriatric patients; pathology of the organ of vision; visual deficit; glaucoma; geriatric syndromes

For citation: Yaroshevich EA, Chernov AV, Aksenov VV. Visual deficit and geriatric status of rural patients with various ophthalmic pathologies. Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):524-533. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-10

Введение. Демографическая трансформация предрасполагает к увеличению распространенности проблем со здоровьем

и инвалидности за счет популяции пожилых людей. В России доля пожилого населения составляет 25,1% из них 1,2 человек

на 10000 слабовидящих и полностью слепых, из которых большая часть проживает в сельской местности [1]. Это демонстрирует недостаточную доступность специализированной медицинской помощи для населения, проживающего в сельской местности, чаще всего за счет кадрового дефицита и транспортной удаленности медицинских организаций, недостаточной медицинской грамотности.

Возникновение офтальмопатологии зависит от наследственной предрасположенности, возраста, сопутствующей терапевтической патологии, пола и других факторов [2]. Заболевания органа зрения, такие как глаукома, возрастная макулярная дегенерация (ВМД), катаракта, некоррегированные аномалии рефракции и диабетическая ретинопатия продолжают оставаться предикторами слабовидения и слепоты среди пожилых людей во всем мире, несмотря на предпринимаемые меры учреждениями здравоохранения [3].

Зрительный дефицит может негативно влиять на способность пожилых людей выполнять повседневный уход за собой, приводя к зависимости от других. Потеря или ослабление нормального зрительного восприятия приводит к снижению повседневной активности людей в возрасте 60 лет и старше, а также к социальной изоляции и ограничению мобильности [4]. По мере увеличения продолжительности жизни, накопленная офтальмопатология, без принятия должных своевременных профилактических и лечебных мероприятий, закономерно может привести к повышению уровня инвалидности по зрению и увеличению потребности гериатрического ухода. Выявление потенциально инвалидизирующих глазных заболеваний на ранних стадиях поможет предотвратить инвалидность и зависимость от постороннего ухода [1]. Если прогнозируемый рост числа пожилых людей не будет сопровождаться повышением доступности гериатрической помощи, закономерно следует ожидать существенный рост числа людей со слабовидением и слепотой.

Вместе с тем анализ гериатрических синдромов, позволяющий выявить их спе-

цифику у пациентов со зрительным дефицитом в сельских районах для рационализации гериатрической помощи, осуществляется редко. В единичных публикациях представлены также причины различной степени тяжести зрительного дефицита, что, наряду с вышеизложенным, определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Анализ зрительного дефицита и гериатрического статуса пациентов сельских районов с различной офтальмопатологией.

Материалы и методы исследования. Ретроспективно были получены и включены в исследование амбулаторные карты и истории болезней 842 пациентов БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница» в возрасте старше 60 лет с 2018г. по 2020г. Все клинические данные были собраны и статистически обработаны с помощью программы Statistica 10.0. Общая и клиническая информация включала: возраст, пол, семейное положение и род занятий, сопутствующую терапевтическую патологию; основной и сопутствующий офтальмологические диагнозы, остроту зрения, применяемые офтальмологические лекарственные препараты, клинические гериатрические синдромы.

Остроту зрения (ОЗ) исследовали с помощью таблицы Головина-Сивцева, расположенной на расстоянии 5 м от пациента и классифицировали в соответствии с рекомендациями ассоциации врачей-офтальмологов [5]. У каждого пациента было проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее проверку остроты зрения, рефракции, осмотр переднего сегмента глазного яблока с помощью щелевой лампы, заднего сегмента с помощью офтальмоскопии фундусными линзами высокой мощности (+78D или +90D).

Среди клинических гериатрических синдромов изучены распространенность за 2018-2020гг: синдрома падений, саркопении, мальнутриции, когнитивных нарушений, тревожно-депрессивного синдрома.

За рассматриваемый период проанализировано 842 пациентов с офтальмопатологией. Женщин было (62,2%) и (37,8%) мужчин. Их средний возраст составлял $69,8 \pm 7,5$ года, у мужчин ($71,5 \pm 7,9$ лет), у женщин ($68,1 \pm 6,9$ года) ($p < 0,001$).

В таблице 1 приведены демографические данные участников исследования. Большинство пациентов были в возрасте до 70 лет (52,2%), в настоящее время состоят в браке (78,0%), но по роду занятий не работали (56,0%).

Таблица 1

Медико-социальные характеристики пациентов

Table 1

Medical and social characteristics of patients

Параметр	2018	2019	2020	Всего
Количество пациентов, n (%)	295 (35,0)	279 (33,1)	268 (31,8)	842 (100,0)
Возраст, лет	$69,6 \pm 7,9$	$69,9 \pm 7,5$	$70,1 \pm 7,2$	$69,8 \pm 7,5$
Возрастные группы (годы):				
60-64	94 (32,0)	70 (25,2)	74 (27,6)	238 (28,7)
65-69	68 (23,2)	85 (30,5)	52 (19,3)	205 (24,3)
70-74	59 (20,0)	54 (19,1)	68 (25,3)	181 (21,5)
75-79	41 (13,6)	38 (13,7)	39 (14,5)	118 (14,0)
≥ 80	33 (11,2)	32 (11,5)	35 (13,3)	100 (11,9)
Пол				
Мужчины	120 (40,8)	111 (39,7)	87 (32,5)	318 (37,8)
Женщины	175 (59,2)	168 (60,3)	181 (67,5)	524 (62,2)
Семейный статус				
Состоит в браке	221 (74,8)	217 (77,9)	219 (81,6)	657 (78,0)
Не состоит в браке	74 (25,2)	62 (22,1)	49 (18,4)	185 (22,0)
Род занятий				
Работает	132 (44,6)	115 (41,2)	123 (45,8)	370 (44,0)
Не работает	163 (56,0)	164 (58,8)	145 (51,2)	472 (56,0)
Количество койко-дней	$6,8 \pm 7,8$	$6,6 \pm 7,7$	$6,3 \pm 8,3$	$6,6 \pm 7,9$
Зрительный дефицит				
Легкая степень (ОЗ выше 0,4)	176 (59,2)	185 (66,3)	156 (58,8)	517 (61,4)
Средняя степень (ОЗ 0,3-0,05)	94 (32,0)	74 (26,5)	82 (30,5)	250 (29,7)
Тяжелая степень (ОЗ ниже 0,04)	25 (8,8)	20 (10,7)	30 (10,7)	75 (8,9)

Следовательно, проанализированные совокупности пациентов со зрительным дефицитом в указанные выше годы однородны без существенных различий.

Исследования осуществлялось с соблюдением этических принципов Хельсинской декларации.

Для иллюстрации использовались соответствующие графики и среднее стандартное отклонение ($\pm SD$), в то время как категориальные переменные были представлены частотой и процентами. Для оценки достоверности различий

использовались χ^2 и t-критерий Стьюдента при 5% уровне значимости.

Результаты и их обсуждение. Среди гериатрических синдромов у пациентов с офтальмопатологией важным является оценка зрительного дефицита (Табл. 2). Наибольшая часть пациентов имела зрительный дефицит от средней до тяжелой степени (38,6%) и нарушения зрения легкой степени (61,4%) на правом и левом глазах соответственно. У большинства пациентов (>90%) – состояние придаточного аппарата глаз и роговицы были в пределах возрастной нормы.

Таблица 2

Зрительный дефицит у пациентов с офтальмопатологией

Table 2

Visual deficit in patients with ophthalmopathy

Параметры зрительного дефицита	Правый глаз			Левый глаз		
	Мужчины (n=318), %	Женщины (n=524), %	Всего (n=842), %	Мужчины (n=318), %	Женщины (n=524), %	Всего (n=842), %
Зрительный дефицит						
Легкая степень (ОЗ выше 0,4)	92 (28,8)	232 (44,3)	316 (37,6)	134 (42,4)	288 (55,0)	421 (50,0)
Средняя степень (ОЗ 0,3-0,05)	118 (37,2)	204 (38,9)	322 (38,2)	92 (28,8)	133 (25,4)	226 (26,8)
Тяжелая степень (ОЗ ниже 0,04)	108 (34,0)	88 (17,7)	204 (24,2)	92 (28,8)	103 (19,6)	195 (23,2)
Хрусталик						
прозрачный	16 (4,9)	36 (6,7)	50 (6,0)	22 (7,0)	38 (7,0)	60 (7,2)
катаракта	271 (85,3)	444 (84,7)	715 (84,9)	266 (83,5)	445 (85,2)	711 (84,5)
Имплантированная интраокулярная линза	23 (7,4)	42 (7,8)	65 (7,7)	27 (8,6)	38 (7,3)	65 (7,8)
афакия	8 (2,4)	4 (0,8)	12 (1,5)	3 (0,8)	3 (0,6)	6 (0,7)
Диск зрительного нерва						
бледно-розовый	135 (42,5)	296 (56,5)	162 (50,9)	122 (39,1)	272 (52,0)	394 (46,8)
бедный	132 (41,6)	176 (33,7)	117 (36,9)	167 (51,8)	214 (40,9)	381 (45,3)
серый	51 (15,8)	52 (9,7)	39 (12,2)	29 (9,1)	38 (7,1)	67 (7,9)

Оперативное лечение катаракты было самой распространенной причиной обращения пациентов за медицинской помощью в стационар, их количество составило – 60,3% пациентов. Диск зрительного нерва имел оттенок, отличный от бледно-розового в 448 глазах (53,2%).

Основными причинами зрительного дефицита у обследованных пациентов выступали катаракта и глаукома, причем в более половине случаев зрительный дефицит обусловлен катарактой (Табл. 3).

Таблица 3

Причины зрительного дефицита у пациентов с офтальмопатологией

Table 3

Causes of visual deficiency in patients with ophthalmopathy

Диагнозы	Мужчины (n=499), %	Женщины (n=823), %	Всего (n=1322), %	P
Катаракта	289 (57,9)	449 (54,6)	744 (56,3)	<0,001
Глаукома	94 (17,7)	113 (13,8)	207 (15,7)	<0,01
Рефракционные нарушения	23 (5,3)	62 (7,5)	85 (6,4)	<0,001
Диабетическая ретинопатия	33 (6,1)	36 (4,3)	69 (5,2)	<0,01
Синдром сухого глаза	21 (4,3)	42 (5,1)	63 (4,7)	<0,001
ВМД	4 (1,2)	41 (5,6)	45 (3,4)	>0,05
Птеригиум	13 (2,4)	18 (2,2)	31 (2,3)	>0,05
Хориоретинит	3 (1,0)	19 (2,4)	22 (1,7)	>0,05
Атрофия зрительного нерва	1 (0,5)	15 (1,9)	16 (1,2)	>0,05
Отслойка сетчатки	1 (0,7)	12 (1,5)	13 (1,1)	>0,05
Увеит	2 (0,4)	6 (0,6)	8 (0,6)	>0,05
Другое	13 (2,3)	5 (0,5)	18 (1,4)	>0,05

Распространенность глаукомы по сравнению с катарактой существенно ниже, как и других офтальмологических заболеваний, обуславливающих зрительный дефицит со статистически значимым различием в большинстве случаев. Крайне редко среди причин зрительного дефицита выступали атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки, увеит.

Большинство пациентов имело более одного диагноза ($n = 713$; 84,7%) и более по-

ловины из них ($n = 412$; 57,8%) получали лечение офтальмологическими препаратами. У 237 (56,7%) пациентов использовался один офтальмологический препарат, 28,2% два и 3,8% получали более четырех препаратов в виде глазных капель. Самыми частыми используемыми были антиглаукоматозные препараты у 234 (55,8%) пациентов, затем антибактериальные 68 (16,3%). Немногие пациенты, 176 (21,0%), ранее уже перенесли операции на одном или обоих глазах.

Таблица 4

Частота применения медикаментозных офтальмологических препаратов

Table 4

Frequency of use of ophthalmic medications

Параметры	Мужчины ($n=318$), %	Женщины ($n=524$), %	Всего ($n=842$), %
Количество офтальмологических диагнозов			
1-2	267 (84,0)	446 (85,2)	713 (84,7)
≥ 3	51 (16,0)	78 (14,8)	129 (15,3)
Офтальмологические препараты ($n=419$)			
Антиглаукоматозные	107 (65,1)	127 (49,7)	234 (55,8)
Антибактериальные	14 (8,7)	54 (21,2)	68 (16,3)
Противоаллергические	3 (1,6)	17 (6,7)	20 (4,7)
Слезозаместительные	7 (4,0)	2 (1,0)	9 (2,2)
Противовоспалительные	4 (2,4)	9 (3,6)	13 (3,1)
Прочие	30 (18,3)	45 (17,6)	75 (17,9)
Количество офтальмологических препаратов ($n=419$)			
1	83 (50,8)	154 (60,7)	237 (56,7)
2	52 (31,7)	66 (25,9)	118 (28,2)
3	24 (14,3)	23 (9,3)	47 (11,3)
≥ 4	5 (3,2)	12 (4,1)	17 (3,8)
Перенесенные ранее операции на глазах ($n=346$)			
да	70 (21,9)	106 (20,3)	176 (21,0)
нет	248 (78,1)	418 (79,7)	666 (79,0)
Причины оперативных вмешательств на глазах ($n=176$)			
катаракта	47 (66,7)	58 (54,5)	104 (59,6)
глаукома	23 (33,3)	43 (40,9)	66 (37,7)
Прочие	(0,0)	5 (4,6)	6 (2,7)

Изучение основных клинических гериатрических синдромов у включенных в исследование пациентов выявило, что наиболее распространен синдром падений (Табл. 5). Его распространенность статистически значимо отличалась в исследуемые годы, достигнув максимума в 2019 г.

Особенностью гериатрического

статуса пациентов с офтальмопатологией, проживающих в сельской местности Воронежской области, является значительная распространенность тревожно-депрессивного синдрома с увеличением распространенности в 2020 г. У каждого третьего пациента со зрительным дефицитом зарегистрирован другой важный гериатрический

синдром – синдром когнитивных нарушений. Редко у сельских пациентов со зрительным дефицитом встречаются синдром

мальнутриции и саркопении без значимых различий в рассматриваемые годы.

Таблица 5

Распространенность основных клинических гериатрических синдромов среди пациентов со зрительным дефицитом за 2018-2020 гг. (на 100 обследованных)

Table 5

Prevalence of major clinical geriatric syndromes among patients with visual deficits in 2018-2020 (per 100 patients surveyed)

Гериатрический синдром	2018	2019	2020
Синдром падений	52,7±2,9	64,2±2,9	57,4±3,0
Синдром саркопении	28,4±2,6	23,6±2,6	22,2±2,5
Синдром мальнутриции	13,2±2,0	15,7±2,0	11,8±2,0
Синдром когнитивных нарушений	33,6±2,7	37,2±2,7	32,4±2,8
Тревожно-депрессивный синдром	41,8±2,9	43,9±3,2	51,37±3,1

Обнаружено, что среди обследованных пациентов женского пола стационара средний возраст ниже, чем у мужчин. Это может свидетельствовать о том, что стремление к здоровью у пожилых женщин выше или о том, что они стремятся получать надлежащую медицинскую помощь и социальную поддержку. Социальная поддержка достоверно положительно влияет на здоровьесбережение и качество жизни пожилого населения [2]. Также, большинство пациентов находились на седьмом десятилетии жизни и только 13% были старше 80 лет. Это отражает относительно более молодую демографию пожилых людей, обратившихся за офтальмологической помощью. Около 84% участников имели разную степень помутнений хрусталика, от начальной до перезрелой катаракты. Среди пациентов с глаукомой, большая их часть имела далеко зашедшую и терминальную стадию. Это может быть связано с неудовлетворенной потребностью в оперативном лечении в результате несвоевременного выявления данной патологии в начальной стадии и ограниченных ресурсах стационарной помощи по профилю «офтальмология» в Воронежской области [6]. Наиболее частыми причинами обращения за стационарной помощью среди участников исследования были глаукома, катаракта, рефракционные нарушения и диабетическая ретинопатия с распространенностью 56,3%, 15,7%, 6,4% и 5,2% соответственно. Независимо от того,

что катаракта была более частой причиной госпитализации, тяжесть нарушений зрительных функций была значимо выше у пациентов с глаукомой и ВМД. Установлено, что распространенность глаукомы значимо связаны с мужским полом ($P<0,001$), что может также свидетельствовать о недостаточной их приверженности к лечению.

Высокий уровень глазных заболеваний в продвинутых стадиях среди пожилых пациентов в нашем исследовании может отражать низкий уровень диспансерного наблюдения или недостаточную обеспеченность людей старше 60 лет офтальмологической и гериатрической помощью. Общее количество других заболеваний органа зрения среди пожилых людей, таких как эндокринная офтальмопатия, эктопия хрусталика, сенильный птоз, кератит, о которых сообщалось в других исследованиях [7], оказалось низким в нашем исследовании (1,4 %).

Устранимые и предотвратимые причины зрительного дефицита составляют большую часть глазных заболеваний среди пациентов пожилого возраста в проведенном исследовании. Это говорит о том, что необходимо активизировать профилактику офтальмологических заболеваний среди пожилых людей в Воронежской области, для снижения бремени ухудшения зрения вследствие старения населения [6]. Снижение доступности медицинских услуг и сокращение финансовых ресурсов пожилых людей может обуславливать высокую распространенность офтальмопатологии среди

них. Кроме того, прогрессивное течение глаукомы и отсутствие какого-либо известного способа предотвращения потери зрительных функций, кроме антиглаукоматозных капель, закономерно приводит к накоплению в популяции пожилого населения большого процента людей со слабовидением и слепотой. Эта категория пациентов нуждается в качественном диспансерном наблюдении и должном социальном уходе. Пренебрежение и отказ от лечения, а также ошибочное мнение, что слепота закономерно ожидается в старческом возрасте и, следовательно, нет необходимости в лечении, в конечном итоге приводит к повышению офтальмологической заболеваемости. Достаточно высокую остроту зрения ($\geq 0,4$) имели 517 (61,4%) пациентов при поступлении в стационарные отделения области, тогда как остальные имели разную степень нарушения зрительных функций и слепоту одного или обоих глаз. Подобные выводы не являются неожиданными в связи с высокой распространенностью заболеваний глаз, ассоциированных с возрастом, среди пожилых людей. Однако серьезное беспокойство вызывает низкое качество жизни, которое они могут приобретать в связи с низкой остротой зрения и сопутствующими системными заболеваниями, приводящими к частичному или полному отсутствию независимости от посторонней помощи и снижению повседневной активности. Более того, наше исследование также выявило, что у 713 пациентов имелся более одного офтальмологического диагноза, а у 129 из них было 3 и более. Кроме того, из тех, кто постоянно получает лечение офтальмологическими препаратами, 55,8% применяет антиглаукоматозные препараты. Это может потенциально ухудшать качество их жизни за счет дополнительных расходов, связанных с их покупкой, несмотря на сокращение доходов у пенсионеров, а также вызывать многочисленные местные и системные побочные эффекты [8].

Как установлено нами среди обследованных из анализированных гериатриче-

ских синдромов распространенными являются синдром падений, тревожно-депрессивный синдром, синдром когнитивных нарушений, что в определенной степени согласуется с ранее выполненным исследованием в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» [9, 10].

Заключение. Исследование показало, что основной причиной низкого зрения у пожилых людей среди пациентов Воронежской областной клинической больницы были глаукома, ВМД, несвоевременно прооперированная катаракта. Зрительный дефицит у большинства пациентов была вызвана глаукомой, катарактой, ВМД, диабетической ретинопатией и отслойкой сетчатки. Многие из этих пожилых пациентов также имеют, по крайней мере, одно сопутствующее соматическое заболевание. Ассоциированными с возрастом особенности гериатрического статуса пациентов, проживающих в сельских районах области выступают высокая распространённость синдрома падений, тревожно-депрессивного синдрома и когнитивных нарушений. Поэтому мероприятия покомплексной гериатрической оценки необходимо усилить дополнительными офтальмологическими тестами, когда медицинские, социальные и офтальмологические потребности пожилых людей могут быть удовлетворены с помощью одного специалиста гериатрического профиля.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. The Lancet Global Health. 2021;9(4):489-551. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30488-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30488-5)
2. Агарков НМ, Чухраёв АМ, Фабрикантов ОЛ, и др. Снижение качества жизни у пожилых пациентов с глаукомой. Офтальмология. 2021;18(3):527-531. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-527-531>
3. Jeon SJ, Jung Y, Jung CS, et al. Visual Function Evaluation for Low Vision Patients With Advanced Glaucoma. Medicine. 2020;99(7):e19149. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019149>
4. Madsen HO, Ba-Ali S, Lund-Anderson H, et al. Mood and behavior seasonality in glaucoma; assessing correlations between seasonality and structure and function of the retinal ganglion cells. PLoS ONE. 2020;15(3):e0229991. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229991>
5. Антонов АА, Астахов ЮС, Бессмертный АМ, и др. Глаукома первичная открытоугольная: Клинические рекомендации. М.: ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»; 2020.
6. Ярошевич ЕА, Чернов АВ, Антоненков ЮЕ. Некоторые вопросы кадровой политики при организации медицинской помощи по профилю "Офтальмология" в регионе. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021;1:563-578. DOI: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2021-00040>
7. Киселёва ОА, Бессмертный АМ, Филиппова ОМ, и др. Диагностика, лечение и тактика ведения пациентов при первичной открытоугольной глаукоме. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(33):38-52. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-33-38-52>
8. Paul C, Sengupta S, Choudhury S, et al. Prevalence of glaucoma in Eastern India: The Hooghly River Glaucoma Study. Indian Journal of Ophthalmology. 2017;64(8):578-583. DOI: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.191497>
9. Яблоков ММ, Яблокова НВ. Гериатрическое лечение пациентов с коморбидной глаукомой и катарактой. Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2020;4:107-109.
10. Яблокова НВ, Попова ЕВ, Яблоков ММ. Влияние рискориентированного лечения

на когнитивный статус пожилых пациентов с глаукомой и катарактой. Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2020;2:129-131.

References

1. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. The Lancet Global Health. 2021;9(4):489-551. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30488-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30488-5)
2. Agarkov NM, Chukhraev AM, Fabrikantov OL, et al. Reduced Quality of Life in Elderly Patients with Glaucoma. Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):527-531. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-527-531>
3. Jeon SJ, Jung Y, Jung CS, et al. Visual Function Evaluation for Low Vision Patients With Advanced Glaucoma. Medicine. 2020;99(7):e19149. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019149>
4. Madsen HO, Ba-Ali S, Lund-Anderson H, et al. Mood and behavior seasonality in glaucoma; assessing correlations between seasonality and structure and function of the retinal ganglion cells. PLoS ONE. 2020;15(3):e0229991. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229991>
5. Antonov AA, Astakhov YuS, Bessmertny AM, et al. Primary open-angle glaucoma: Clinical guidelines. Moscow: ООО «Assotsiatsiya vrachey-oftal'mologov»; 2020. Russian.
6. Yaroshevich EA, Chernov AV, Antonenkov YuE. Some issues of personnel policy in the organization of medical care in the field of "Ophthalmology" in the region. Current problems of health care and medical statistics. 2021;1:563-578. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2021-00040>
7. Kiselyova OA, Bessmertny AM, Filipova OM, et al. Diagnosis, Treatment and Management of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. Effektivnaya farmakoterapiya. 2019;15(33):38-52. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-33-38-52>
8. Paul C, Sengupta S, Choudhury S, et al. Prevalence of glaucoma in Eastern India: The Hooghly River Glaucoma Study. Indian Journal of Ophthalmology. 2017;64(8):578-583. DOI: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.191497>
9. Yablokov MM, Yablokova NV. Geriatric treatment of patients with comorbid glaucoma and cataracts. Integrativnyye tendentsii v meditsine i obrazovanii. 2020;4:107-109. Russian.

10. Yablokova NV, Popova NV, Yablokov MM. Impact of risk-based treatment on the cognitive status of elderly patients with glaucoma and cataracts. Integrativnyye tendentsii v meditsine i obrazovanii. 2020;2:129-131. Russian.

Статья поступила в редакцию 28 июля 2022 г.
Поступила после доработки 26 августа 2022 г.
Принята к печати 12 сентября 2022 г.

Received 28 July 2022
Revised 26 August 2022
Accepted 12 September 2022

Информация об авторах

Елена Александровна Ярошевич, ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: el.yaroshevich@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5528-9273>.

Алексей Викторович Чернов, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени

Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: alex307207@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8462-7270>.

Виталий Вячеславович Аксенов, заведующий лабораториями кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6516-1871>.

Information about the authors

Elena A. Yaroshevich, Assistant at the Department of Ophthalmology, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: el.yaroshevich@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5528-9273>.

Aleksey V. Chernov, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Geriatrics, Institute of Additional Professional Education, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: alex307207@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8462-7270>.

Vitaly V. Aksenov, Head of the Laboratories of the Department of Biomedical Engineering, Southwest State University, Kursk, Russia, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6516-1871>.