ISSN 2658-6533

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

10(1) 2024

16+

Сайт журнала:
rrmedicine.ru

сетевой научный рецензируемый журнал
online scholarly peer-reviewed journal

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

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

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

Том 10, №1. 2024

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

Volume 10, №1. 2024

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*
Прощаев 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, Hanover Unified Biobank of Hannover Medical School, Hannover, Germany*
H.M. Kubeshova, *MD, PhD, Professor, Masaryk University, Brno, Czech Republic*
G. Malerba, *PhD, Professor of Medical Genetics, University of Verona, Verona, Italy*
B. Miljkovic, *PhD, Professor, University of Belgrade, Belgrade, Serbia*
E. Nkenke, *MD, DMD, MA, Dr. rer. medic., Full Professor, Medical University of Vienna, Vienna, Austria*
M.V. Pokrovsky, *Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia*
A.V. Polonikov*, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Kursk State Medical University, Kursk, Russia*
K.I. Prashchayeu, *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), Queen Mary University of London, London, UK*
M.B. Khamoshina, *Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*
E.K. Khusnutdinova, *Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Doct. Sci. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia*

Фрейдин М.Б., *доктор биологических наук, Лондонский университет королевы Марии, Лондон, Великобритания*
Хамошина М.Б., *доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ*
Хуснутдинова Э.К., *член-корреспондент Российской академии образования, доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, РФ*
Цыганков Б.Д., *член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, РФ*
Эберт А.Д., *PhD, доктор медицинских наук, профессор, Клиника женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия*

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

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

B.D. Tsygankov, *Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia*
A.D. Ebert, *PhD, Dr. med. habil., Professor, Practice for Women's Health, Gynecology & Obstetrics, Berlin, Germany*

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

© Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2024
© Belgorod State National Research University, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЕНЕТИКА

GENETICS

Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова Ретроэлементы как мишени таргетной терапии опухолей (обзор) **5**

Rustam N. Mustafin, Elza K. Khusnutdinova Retroelements in targeted antitumor therapy (review) **5**

Д.Ю. Плотников, Л.Ш. Ашрятова, С.А. Панкратова Применение метода Менделевской рандомизации для оценки причинно-следственных связей в офтальмологии (обзор) **23**

Denis Yu. Plotnikov, Liana Sh. Ashryatova, Sofya A. Pankratova Mendelian randomization in eye disorders (review) **23**

Т.А. Иванова Пол-специфические особенности межлокусных взаимодействий, определяющих подверженность к гипертонической болезни **53**

Tatyana A. Ivanova Sex-specific features of interlocus interactions determining susceptibility to hypertension **53**

К.Н. Пасенов Особенности ассоциаций SHBG-связанных генов с раком молочной железы у женщин в зависимости от наличия наследственной отягощенности и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2* **69**

Konstantin N. Pasenov Features of associations of SHBG-related genes with breast cancer in women, depending on the presence of hereditary burden and mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes **69**

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACOLOGY

Kalidas Gowtham, Rithish J. Pranav Targeting the Bap1 protein of *Vibrio cholerae* for screening potent inhibitors and predicting the mutant protein stability: in silico analyses **89**

Kalidas Gowtham, Rithish J. Pranav Targeting the Bap1 protein of *Vibrio cholerae* for screening potent inhibitors and predicting the mutant protein stability: in silico analyses **89**

В.А. Королев, Е.С. Мишина, Е.В. Фелькер, А.В. Шевченко Морфологические изменения тканей десны при интоксикации тирамом с последующей коррекцией препаратами ресвератрол и облепиховое масло **99**

Vladimir A. Korolev, Ekaterina S. Mishina, Elena V. Felker, Alina V. Shevchenko Morphological changes in gum tissue during thiram intoxication followed by correction with resveratrol and sea buckthorn oil **99**

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

MEDICINE

Н.М. Агарков, А.Е. Копылов, А.А. Титов, В.А. Негребецкий, Р.Э. Османов Особенности гериатрического статуса у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (обзор) **112**

Nikolay M. Agarkov, Andrey E. Kopylov, Anton A. Titov, Viktor A. Negrebetsky, Ruslan E. Osmanov Features of geriatric status in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (review) **112**

Е.С. Герасимчук, М.Ю. Сорокин, Н.Б. Лутова, С.Н. Портениер, О.В. Горбунова Роль негативного детского опыта и внутренней стигмы в формировании мотивации к лечению пациентов с психическими расстройствами	**126**	**Ekaterina S. Gerasimchuk, Mikhail Yu. Sorokin, Natalia B. Lutova, Sergey N. Portenier, Olga V. Gorbunova** The role of negative childhood experiences and internal stigma in the formation of motivation for the treatment of patients with mental disorders	**126**
К.П. Кравченко, В.О. Полякова, Д.С. Медведев, Д.В. Троцюк Молекулярный профиль людей разного возраста в «норме» и при дилатационной кардиомиопатии	**143**	**Kirill P. Kravchenko, Victoria O. Polyakova, Dmitrii S. Medvedev, Dina V. Trotsyuk** The molecular profile people of different ages in «normal» and with dilated cardiomyopathy	**143**
М.М. Рахматуллаева Эффект полиморфизма гена интерлейкина-10 в формировании глубоких нарушений микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе	**156**	**Makhfuza M. Rakhmatullaeva** The effect of interleukin-10 gene polymorphism in the formation of deep disorders of vaginal microbiocenosis in bacterial vaginosis	**156**

ГЕНЕТИКА
GENETICS

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-1 **УДК 616-006**

Ретроэлементы как мишени таргетной терапии опухолей (обзор)

Р.Н. Мустафин[1], Э.К. Хуснутдинова[2,3]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д.3, г. Уфа, 450008, г. Уфа, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076, Российская Федерация
Автор для переписки: Р.Н. Мустафин (ruji79@mail.ru)

Резюме

Актуальность: В большинстве злокачественных опухолей определяется патологическая активация ретротранспозонов, которые вызывают геномную нестабильность вследствие воздействия на супрессоры опухолей и онкогены. Это отражается на профилях экспрессии определенных длинных некодирующих РНК и микроРНК в тканях специфических опухолей, поскольку ретроэлементы являются ключевыми источниками возникновения некодирующих РНК. Так как ретроэлементы служат драйверами инициации и прогрессирования канцерогенеза, перспективно применение препаратов, направленных на регуляцию их экспрессии. **Цель исследования:** Определить имеющиеся методы таргетного воздействия на ретроэлементы в противоопухолевой терапии, оценить пути их дальнейшего совершенствования для эффективного воздействия на злокачественные новообразования. **Материалы и методы:** Использованы базы данных Scopus, WoS, PubMed для анализа роли ретроэлементов в развитии опухолей, методов воздействия на них при лечении новообразований. **Результаты:** Эффективными в сайленсинге ретротранспозонов оказались ингибиторы обратной транскриптазы. Воздействия на модификаторы гистонов может приводить к ослаблению противоопухолевого иммунного ответа, поэтому для данного подхода необходимы РНК-гиды, направляющие формирование гетерохроматина в области расположения строго специфических ретроэлементов. Перспективным направлением является метод вирусной мимикрии, направленный на активацию интерферонового и Т-клеточного ответа на искусственным путем активированные эндогенные ретровирусы. Для этого используют ингибиторы метилтрансфераз гистонов, ДНК метилтрансфераз, деацетилаз гистонов. Наиболее эффективна их комбинация, особенно в сочетании с блокаторами контрольной точки PD-1. Расположение ретроэлементов в интронах генов стало основой для разработки сплайсосомной таргетной терапии, также инициирующей противоопухолевый иммунный ответ на двуцепочечные РНК транскрипты. Сделано предположение о

возможности применения антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на ретроэлементы, в противоопухолевой терапии. Такой подход применяется для лечения возрастной дегенерации желтого пятна, мышечной дистрофии Фукуямы, бокового амиотрофического склероза. В противоопухолевой терапии применяют антисмысловые олигонуклеотиды, направленные на микроРНК, протоонкогены и онкосупрессоры, тесно взаимосвязанные с ретроэлементами, которые могут стать перспективными мишенями для данных молекул. **Заключение:** В терапии опухолей возможно использование двух диаметрально противоположных стратегий воздействия на ретроэлементы: ингибирование и активация. Наиболее перспективный путь – комбинация данных способов со специфическим сайленсингом ретротранспозонов с помощью гидов (комплементарных РНК) и стимуляцией экспрессии не участвующих в канцерогенезе, но активирующих иммунный ответ элементов.
Ключевые слова: вирусная мимикрия; длинные некодирующие РНК; злокачественные новообразования; канцерогенез; микроРНК; мобильные генетические элементы; таргетная терапия; транспозоны

Для цитирования: Мустафин РН, Хуснутдинова ЭК. Ретроэлементы как мишени таргетной терапии опухолей (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1): 5-22. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-1

Retroelements in targeted antitumor therapy (review)

Rustam N. Mustafin[1], Elza K. Khusnutdinova[2,3]

[1] Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia
[2] Ufa Scientific Center, RAS,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia
[3] Ufa University of Science and Technology,
32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia
Corresponding author: Rustam N. Mustafin (ruji79@mail.ru)

Abstract

Background: Pathological expression of retroelements is determined in most malignant tumors, which reflects the pathogenesis of tumors, since activated retrotransposons cause genomic instability due to a cascade of mutual regulatory influence events between transposons, tumor suppressors and oncogenes. These relationships are reflected in the expression profiles of certain long non-coding RNAs and miRNAs in specific tumor tissues, since retroelements are key sources of non-coding RNAs. Since retroelements serve as drivers for the initiation and progression of carcinogenesis, it is promising to use drugs aimed at inhibiting their expression. **The aim of the study:** To determine the available methods of influencing retroelements in antitumor therapy, to evaluate the ways of their further improvement for the effective treatment of malignant neoplasms. **Materials and methods:** The databases Scopus, WoS, PubMed were used to analyze the role of retroelements in the development of tumors, methods of influencing them in the treatment of neoplasms. **Results:** Reverse transcriptase inhibitors have proven to be effective. Silencing of retrotransposons by acting on histone modifiers can lead to a weakening of the antitumor immune response; therefore, this approach requires RNA guides that direct the formation of heterochromatin in the area where strictly specific retroelements are located. A promising method is viral mimicry aimed at activating the interferon and

T-cell response to artificially activated endogenous retroviruses. For this purpose, inhibitors of histone methyltransferases, DNA methyltransferases, and histone deacetylases are used. Their joint use is most effective, especially with PD-1 checkpoint blockers. The arrangement of retroelements in gene introns has become the basis for the development of spliceosomal targeted therapy, which also initiates an antitumor immune response to double-stranded RNA transcripts. We suggest the possibility of using antisense oligonucleotides targeting retroelements in anticancer therapy. Such approach is used to treat age-related macular degeneration, Fukuyama muscular dystrophy, amyotrophic lateral sclerosis. Antisense oligonucleotides targeting microRNAs, proto-oncogenes, and oncosuppressors are used in anticancer therapy and are closely related to retroelements, which could become promising targets for antisense oligonucleotides. **Conclusion:** In antitumor therapy, it is possible to use two diametrically opposed strategies for influencing retroelements: inhibition and activation. The most promising way is a combination of these methods with specific silencing of retrotransposons using guides (complementary RNAs) and stimulation of the expression of elements not involved in carcinogenesis, but activating the immune response.
Keywords: viral mimicry; long non-coding RNAs; malignant neoplasms; carcinogenesis; miRNAs; mobile genetic elements; targeted therapy; transposons

For citation: Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Retroelements in targeted antitumor therapy (review). Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):5-22. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-1

Введение. Мобильные генетические элементы представляют собой участки ДНК, способные к мобилизации в другие локусы. По способу перемещения их подразделяют на ДНК-транспозоны (вырезание и вставка), составляющие около 3% всех последовательностей ядерной ДНК, и ретроэлементы (РЭ), которые образуют копии за счет обратной транскрипции собственных РНК и вставкой кДНК в другой локус генома. К ретроэлементам относятся содержащие длинные концевые повторы (LTR) эндогенные ретровирусы человека (HERV), которые занимают 8% генома, и не содержащие LTR РЭ (non-LTR РЭ). К последним относятся автономные LINE и неавтономные SINE элементы (35% генома) [1]. Из них LINE-1 занимают 17% генома человека и характеризуются патологической активностью в злокачественных новообразованиях (ЗНО), включая рак простаты [2], толстой кишки [3], являясь инициатором опухолевого процесса [2].

РЭ являются ключевыми эволюционными источниками длинных некодирующих РНК (днРНК), о чем свидетельствует обнаружение фрагментов РЭ в 83% всех известных днРНК [4]. Более того, HERV [5] и LINE-1 [6] могут служить непосредственно в качестве генов днРНК при процессинге их транскриптов. В эволюции РЭ и ДНК-транспозоны стали источниками специфических микроРНК, участвующих в патогенезе различных ЗНО [7]. Теми же свойствами обладают днРНК. Так, произошедшая от HERV днРНК TROJAN вовлечена в механизмы прогрессирования тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) [8]. От HERV в эволюции возникли и другие днРНК, участвующие в канцерогенезе: днРНК HCP5 [9], днРНК PRLH1 [10] и lncMER52A [11] в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. Процессинг днРНК может приводить к образованию специфических микроРНК, участвующих в канцерогенезе: при раке молочной железы экспрессируется днРНК LOC554202, которая процессируется в miR-31 [12] и днРНК H19 в miR-675 [13], из днРНК MIR497HG образуется pri-miR-497, предшественник miR-195 и miR-497 (которая связывается с рибосомами и образует онкосупрессорный пептид miPEP497) [14]. Таким образом, в ходе преобразований РЭ в геноме человека образуются эпигенетические молекулы и пептиды, участвующие в канцерогенезе (Рис. 1).

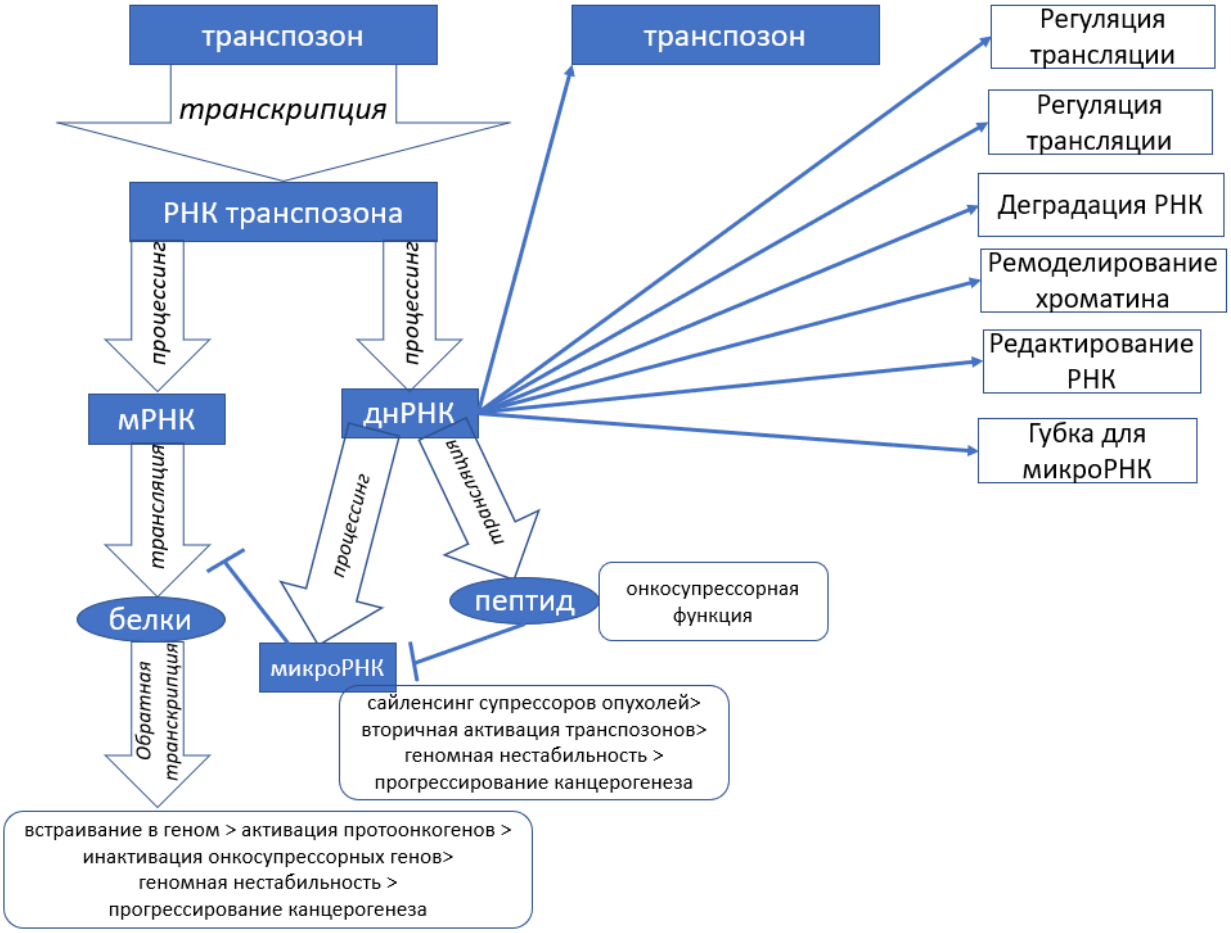


Рис. 1. Схема участия ретроэлементов и продуктов их экспрессии в канцерогенезе.
Fig. 1. Scheme of participation of retroelements and their expression products in carcinogenesis.

О важной роли РЭ в инициировании и прогрессировании ЗНО свидетельствуют результаты проведенных мета-анализов о достоверной активации Alu элементов [15] и LINE-1 [16] в тканях различных опухолей. Крупномасштабные исследования образцов ЗНО показали инсерции РЭ в геномах 35% [17] – 87% (для отдельных типов рака) из них, с активацией протоонкогенов под влиянием интегрированных промоторов HERV и LINE-1 [18]. Степень активации РЭ влияет также на выживаемость пациентов с ЗНО, что говорит о значимости РЭ в механизмах прогрессирования опухолей [19]. Поскольку большинство днРНК [4] и многие микроРНК, участвующие в канцерогенезе [7] произошли от РЭ и, соответственно, содержат в своем составе комплементарные РЭ последовательности, данные некодирующие РНК можно использовать для таргетной терапии, направленной на изменение активности строго определенных РЭ, участвующих в патогенезе ЗНО. В качестве основы для такой стратегии необходимо рассмотреть имеющиеся в настоящее время методы воздействия на РЭ в лечении ЗНО, усовершенствование которых может стать новым этапом развития онкологии совместно с эпигенетикой.

Ингибирование ретроэлементов в противоопухолевой терапии

Поскольку ЗНО характеризуются патологической активацией РЭ, которые вызывают геномную нестабильность, способствуя канцерогенезу, подавление экспрессии РЭ могло бы стать основой для противоопухолевой терапии. В качестве мишеней для воздействия могут служить деметилазы гистонов (ДМГ), характеризующиеся гиперэкспрессией в ЗНО, что ведет к потере

гетерохроматина и активации РЭ. В различных типах опухолей определяются повышенные уровни представителей подсемейств ДМГ KDM5A/B/C/D семейства JARID1, которое деметилируют H3K4me2 и H3K4me3. В связи с этим для лечения ЗНО предлагаются селективные ингибиторы деметилаз, такие как CPI-455 и 1,7-нафтиридины, эффективные в отношении устойчивых к химиотерапии ЗНО [20]. ДМГ KDM1A (LSD1) подавляет экспрессию HERV и гены, содержащие LTR в своих промоторах, за счет деметилирования H3K9 и усиления ацетилирования H3K27 и метилирования H3K4 [21]. Однако в экспериментах на выделенных от пациентов клетках рака молочной железы была выявлена ассоциация повышенной экспрессии KDM1A с ослабленным иммунным ответом и скудным проникновением в ткань опухоли CD8+ Т-клеток и низким уровнем экспрессии лиганда программированной клеточной смерти (PD-L1) [22].

Воздействовать на вызванную активированными РЭ геномную нестабильность возможно с помощью специфических метилтрансфераз гистонов, например SETDB1 (ESET, KMT1E), которая действует на H3K9me3 (эпигенетическая метка замалчивания РЭ) независимым от ДМТ способом за счет взаимодействия с KRAB белком цинковых пальцев [23]. Было выявлено также, что, помимо подавления РЭ, SETDB1 препятствует функции транскрипционных факторов CDX2, ELF3, HNF4G, PPARG, VDR. Поэтому истощение SETDB1 в эксперименте способствовало переходу стволовых клеток колоректального рака в постмитотическое состояние с восстановлением нормальной морфологии и глобального профиля экспрессии генов дифференцированных клеток [24]. Более того, истощение SETDB1 вызывает активацию РЭ, индуцируя экспрессию генов вирусного ответа, вызывая гибель клеток острого миелобластного лейкоза под влиянием SETDB1 [25]. Полученные данные свидетельствуют о том, что подавление РЭ при ингибировании ДМГ в терапии ЗНО, помимо устранения геномной нестабильности (антиканцерогенный эффект), снижает иммунный ответ против опухоли, что нужно учитывать в разработке подходов терапии. Наиболее перспективно в данном отношении выявление активации специфических РЭ, являющихся индуктором канцерогенеза, воздействуя на них таргетной терапией с использованием микроРНК, комплементарных РЭ, в связи с происхождением от них в эволюции [7]. МикроРНК и днРНК могут быть использованы также как гиды для таргетного воздействия на строго определенные РЭ, активность которых вовлечена в канцерогенез. В качестве гидов можно использовать также антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) (Рис. 2).

Хотя для ингибирования РЭ с использованием в качестве объектов модификаторы гистонов необходимо использование гидов, воздействие на ферменты самих РЭ более перспективно. В клинических исследованиях при колоректальном раке использование нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), показало достоверную эффективность. Помимо устранения геномной нестабильности, вызванной ретроэлементами, НИОТ индуцировали повреждение ДНК и интерфероновый ответ против опухоли [3]. Противоопухолевая эффективность НИОТ определена в отношении гормон-резистентного рака простаты [2]. На линии клеток рака молочной железы использование НИОТ абакавира и ставудина показало значительное увеличение количества и скорости гибели клеток, ингибирование их миграционной способности, особенно в комбинации с паклитакселом [26]. Проведенные мета-анализы показали также снижение риска гепатоцеллюлярной карциномы у принимающих НИОТ тенофовир больных хроническим вирусным гепатитом В [27].

Перспективно также использование ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). К ним относится эфавиренз, который показал свою противоопухолевую активность на клетках рака поджелудочной железы [28]. ННИОТ этра-

вирин, вызывающий деградацию AGR2 (белок эндоплазматической сети, секретируемый опухолевым микроокружением) in vitro подавлял пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток. На моделях мышей комбинация паклитаксела с этравирином более эффективно ингибировала прогрессирование рака яичника [29]. Нужно отметить, что выраженная экспрессия обратной транскриптазы теломеразы ассоциирована с плохим клиническим ответом на ингибиторы иммунных контрольных точек [30], в связи с чем ННИОТ могут быть предложены в комбинированной терапии с данными препаратами.

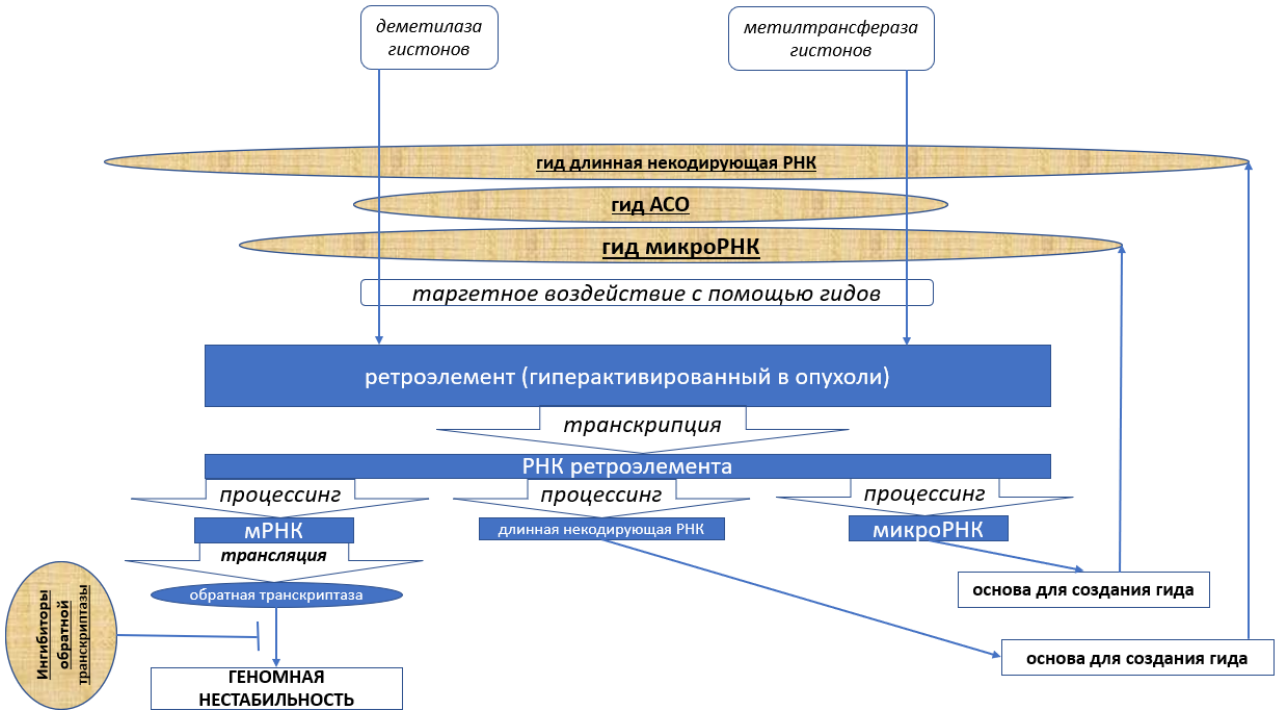


Рис. 2. Перспективные пути таргетной противоопухолевой терапии, нацеленной на подавление активности ретроэлементов (АСО – антисмысловой олигонуклеотид).
Fig. 2. Promising ways of targeted anticancer therapy aimed at suppressing the activity of retroelements.

Лечение опухолей путем активации ретроэлементов

Хотя активация РЭ играет важную роль в инициации и прогрессировании ЗНО [15-19], в иммунотерапии опухолей РЭ применяют для вирусной мимикрии (ВМ) при помощи запуска противовирусного ответа [31]. Впервые эта методика была описана в 2015 году при лечении рака яичника. С помощью ингибитора ДНК-метилтрансферазы (иДМТ) усиливалась иммунная передача сигналов через пути защиты от вирусов – запускается цитозольное восприятие двуцепочечной РНК (дцРНК) HERV, вызывая апоптоз под влиянием интерферона. Отключение таких сенсоров дцРНК как MAVS (митохондриальные антивирусные сигнальные белки) и TLR3 (Толл-подобные рецепторы) вдвое ослабляет, а блокирование интерферона-бета или его рецептора отменяет этот ответ [32]. При вирусной мимикрии HERV действуют также в качестве внутренних адъювантов, распознающихся цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами, с последующим уничтожением раковых клеток. Наиболее мощный противоопухолевый эффект может быть достигнут при комбинации ВМ и Т-клеточного ответа [33]. Для это перспективно использование ДНК-вакцинации против кодирующих HERV генов, таких как *Env*, что, помимо интерферонового ответа, вызывает антигенспецифический противоопухолевый ответ CD8+ Т-клеток (Рис. 3). Планируется применение терапевтических вакцин на основе аденовирусного вектора. При этом стимулируется ответ CD8+, CD4+ Т-клеток и В-клеток [34].

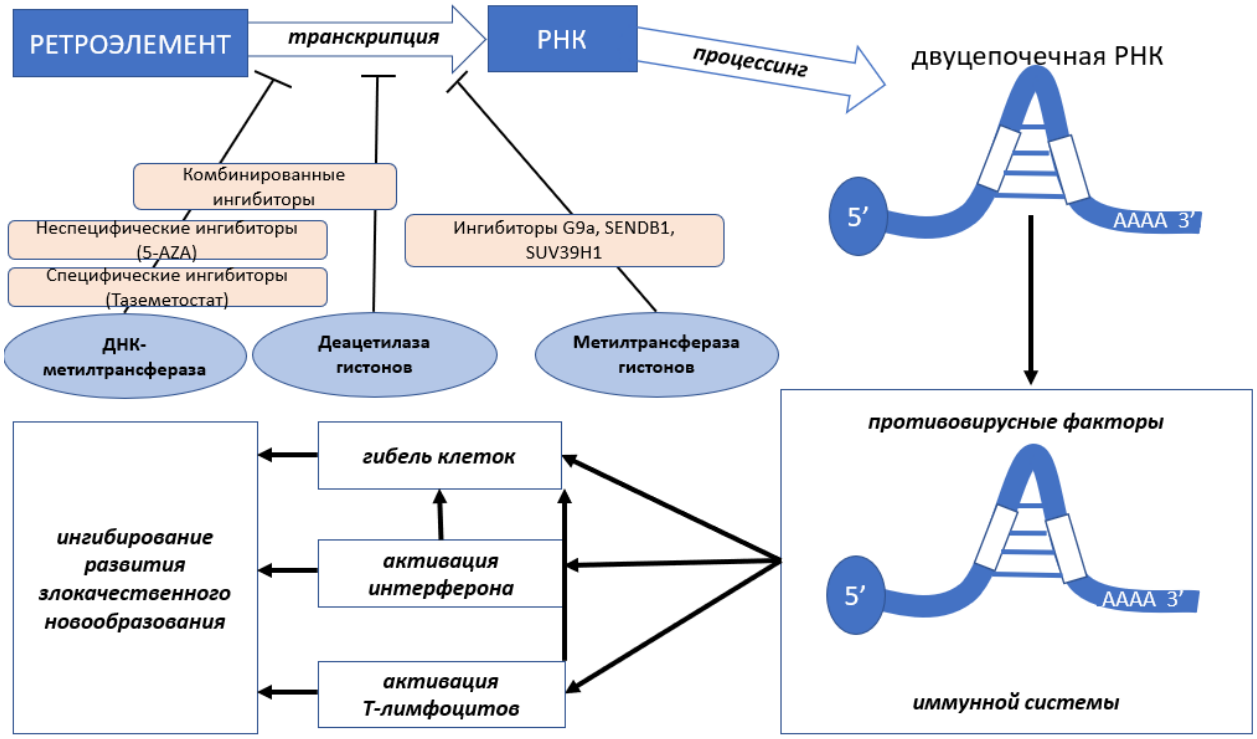


Рис. 3. Схема используемых вариантов вирусной мимикрии.
Fig. 3. Scheme of the used variants of viral mimicry.

Вирусная мимикрия за счет активации HERV была продемонстрирована на клетках колоректального рака при использовании иДМТ 5-аза-2-деоксицитидина (5-AZA) [35]. Для вирусной мимикрии используются также более специфические агенты, воздействующие на EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2), субъединицу репрессивного комплекса Polycomb 2, устанавливающего метки метилирования лизина 27 гистона H3 (H3K27me). Пример ингибиторов EZH2 – Таземетостат, применяемый для лечения эпителиоидной саркомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы и мезотелиомы [36]. Планируется использование ингибиторов EZH2 в лечении резистентного к химиотерапии рака молочной железы [37], а также рака простаты за счет потенцирования ответа на блокаду контрольной точки PD-1 [38].

Наибольшего успеха вирусной мимикрии РЭ можно добиться при комбинации ингибирования ДМТ и деацетилазы гистонов (ДАГ). В эксперименте на мышах с моделированным немелкоклеточным раком легкого комбинация ингибирования ДМТ и ДАГ усиливала антигенную презентацию за счет повышенной экспрессии дцРНК, со стимуляцией интерферона-I, одновременно с подавлением сигналинга MYC и стимуляцией хемоаттрактанта Т-лимфоцитов CCL5. В результате подавлялось уклонение опухоли от иммунного ответа, повышалось количество Т-клеток и их инфильтрация (CD8+ лимфоцитами) [39]. Выраженный противоопухолевый эффект за счет стимуляции интерферона-I и Т-клеточного иммунного ответа был получен в эксперименте на мышах с эпителиальным раком яичника при комбинации ДМТ и ДАГ, особенно при сочетании с ингибитором контрольных точек α-PD-1 [40].

Метилтрансферазы гистонов, способствующие триметилированию H3K9me3 с сайленсингом LINE и ERV, предотвращают активацию интерферона. Их ингибирование также может быть использовано в вирусной мимикрии для лечения опухолей. Метилтрансфераза SENDB1, которая рекрутируется с помощью KAP1 или комплекса сайленсинга HUSH (human silencing hub complex) в области расположения РЭ,

является мишенью ингибиторов для лечения острого миелобластного лейкоза [41]. Ингибиторы метилтрансферазы гистонов G9a показали свою эффективность в отношении клеток рака яичника [42]. Было показано, что метилтрансфераза гистонов SUV39H1 рекрутируется с помощью FBXO44 в локусы расположения РЭ и может быть использована для вирусной мимикрии в раковых клетках [1].

Роль ретроэлементов в спласосомной таргетной терапии опухолей

Поскольку РЭ занимают большую часть нуклеотидных последовательностей генома человека (69%) [43], помимо формирования генов некодирующих РНК, они распределены в значительном количестве в интронах генов. При этом сами сплайсосомные интроны и компоненты сплайсосомы в эволюции произошли от РЭ [44]. Поэтому интроны являются удобными мишенями в вирусной мимикрии для сплайсосомной таргетной терапии (СТТ) опухолей. Многие факторы сплайсинга являются мишенями микроРНК, которые могут быть использованы для СТГ. Одним из вариантов является активация вирусной мимикрии за счет удержания интронов. При раке почки микроРНК miR-30a-5p и miR-181a-5p подавляют экспрессию SRSF7 (serine/arginine-rich splicing factor 7). В результате нарушается сплайсинг регуляторов апоптоза и супрессоров опухолей, что приводит к канцерогенезу [45]. Индуцированные ретиноевой кислотой miR-10a и miR-10b приводят к репрессии SRSF1 и к терминальной дифференцировке клеток нейробастомы [46].

В эволюции сохраняются множественные инсерции РЭ в интроны, межгенные и регуляторные области, которые активно включаются в качестве мишеней для СТГ. Поэтому в СТГ могут быть использованы в качестве мишеней ERV, расположенные в 3'-нетранслируемых областях специфических генов (с обратной ориентацией), регулируемых такими факторами как STAT1 и EZH2. При двунаправленной транскрипции таких генов происходит активация интерферона-гамма в ответ на образуемые при экспрессии ERV двуцепочечных РНК (Рис. 4).

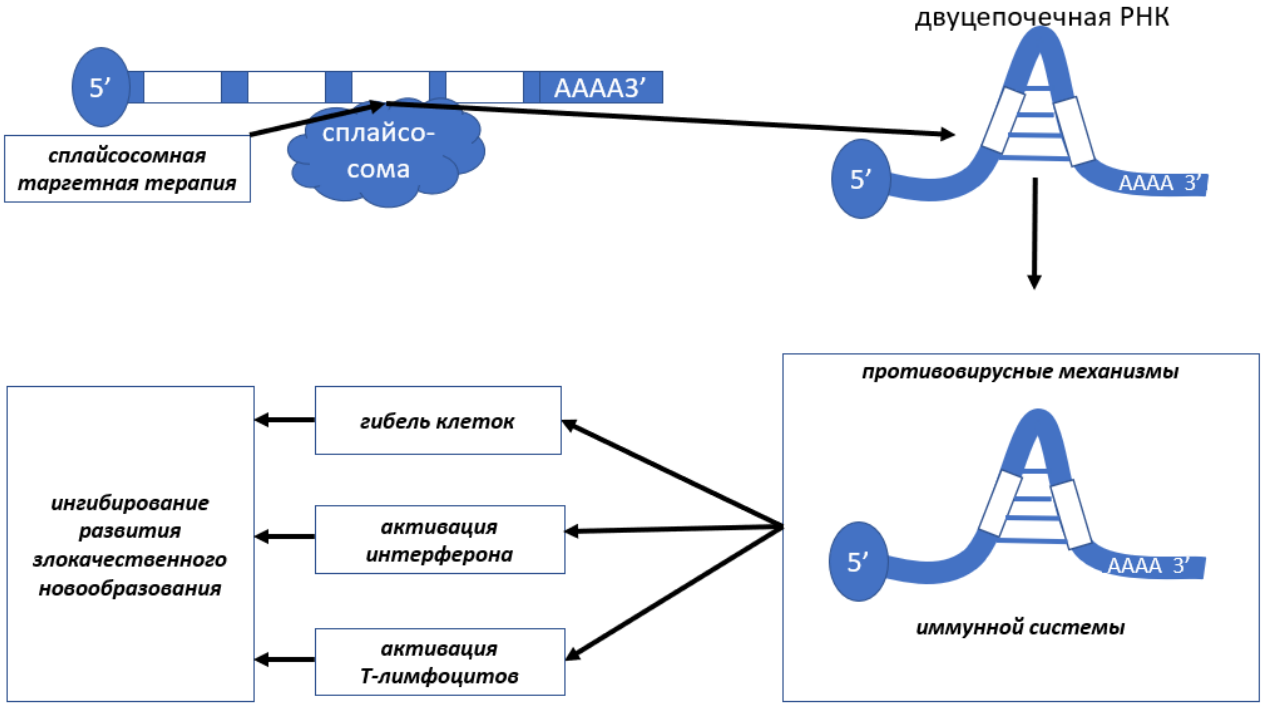


Рис. 4. Схема активации иммунного ответа против опухоли при использовании сплайсосомной таргетной терапии.
Fig. 4. Scheme of anti-tumour immune response activation by spliceosomal targeting therapy.

В опухолях индукция таких HERV приводит к экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса 1. Однако развивающийся при этом иммунный ответ является патологическим, в связи с чем данное явление может стать перспективным объектом для иммунокоррекции в терапии ЗНО [47]. Эффективность СТГ была продемонстрирована в эксперименте на MYC-позитивных клетках ТНРМЖ с использованием сплайсосомного модулятора SD6 (sudemycin D6) [48]. Для клеток рака простаты характерна высокая чувствительность к ингибитору сплайсосомы E7107, нацеленному на комплекс SF3B [49].

Ретроэлементы и антисмысловые олигонуклеотиды в онкологии

В регуляции активности РЭ могут быть использованы АСО, последовательности РНК длиной 12-25 нуклеотидов, которые ингибируют экспрессию генов путем связывания с клеточными мРНК, а также микроРНК и днРНК [50]. Поскольку РЭ являются ключевыми эволюционными источниками (вследствие этого содержат идентичные последовательности) генов днРНК [4] и микроРНК [7], использование таких АСО может оказывать воздействие на РЭ. Мишенями АСО, помимо некодирующих РНК, являются компоненты сплайсинга, трансляции РНК, деградации мРНК, высвобождения секвестрированного белка [50].

В современной научной литературе не представлены данные о применении АСО, нацеленных на РЭ в онкологии. Однако имеется информация в отношении других заболеваний, таких как синдром Ангельмана. На нейронах, полученных от пациентов с синдромом Ангельмана были использованы АСО для гена UBE3A, который регулирует экспрессию гена PEG10, произошедшего от РЭ (ген GAG) [51]. Показана возможность применения АСО против Alu при возрастной дегенерации желтого пятна [52], против SVA (SINE-VNTR-Alu) РЭ при мышечной дистрофии Фукуямы [53], против HERV HML-2, участвующего в патогенезе бокового амиотрофического склероза [54].

АСО, такие как кастирсен, успешно применяются в онкологии уже больше двух десятилетий, особенно в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами [55]. Мишенями для АСО являются различные молекулы, вовлеченные в канцерогенез, такие как 11 экзон гена *NF2* при нейрофиброматозе 2-го типа [56], FLT3-ITD (fms-подобная тирозинкиназа 3) и микроРНК miR-125b при остром миелобластном лейкозе [57], микроРНК miR-17 (для μ-17-ON), miR-21 (для μ-21-ON) и miR-155 (для μ-155-ON) при лимфосаркоме [58], рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R) для CT102 [59], Smad7 и Stat3 для Smad7-AS [60], мРНК рибонуклеотидредуктазы для GTI2040 [61], Stat3 при гепатоцеллюлярной карциноме для Stat3-AS [62], Toll-подобного рецептора 9 (TLR9) для ODN, трансформирующего фактора роста-β2 (TGF-β2) для TIO3 при раке легкого [63], TGF-β2 для TASO при ТНРМЖ [64]. Следует отметить, что перечисленные мишени относятся к онкосупрессорам и онкогенам, взаимосвязь которых с ретроэлементами имеет ключевое значение в канцерогенезе [65]. Поэтому перспективным подходом может стать использование АСО, нацеленных на патологически активированные в опухолях РЭ. Возможен комбинированный подход, в котором ингибируются специфические РЭ, являющихся драйверами опухолевого процесса и активируются определенные РЭ, наиболее подходящие для вирусной мимикрии (Рис. 5).

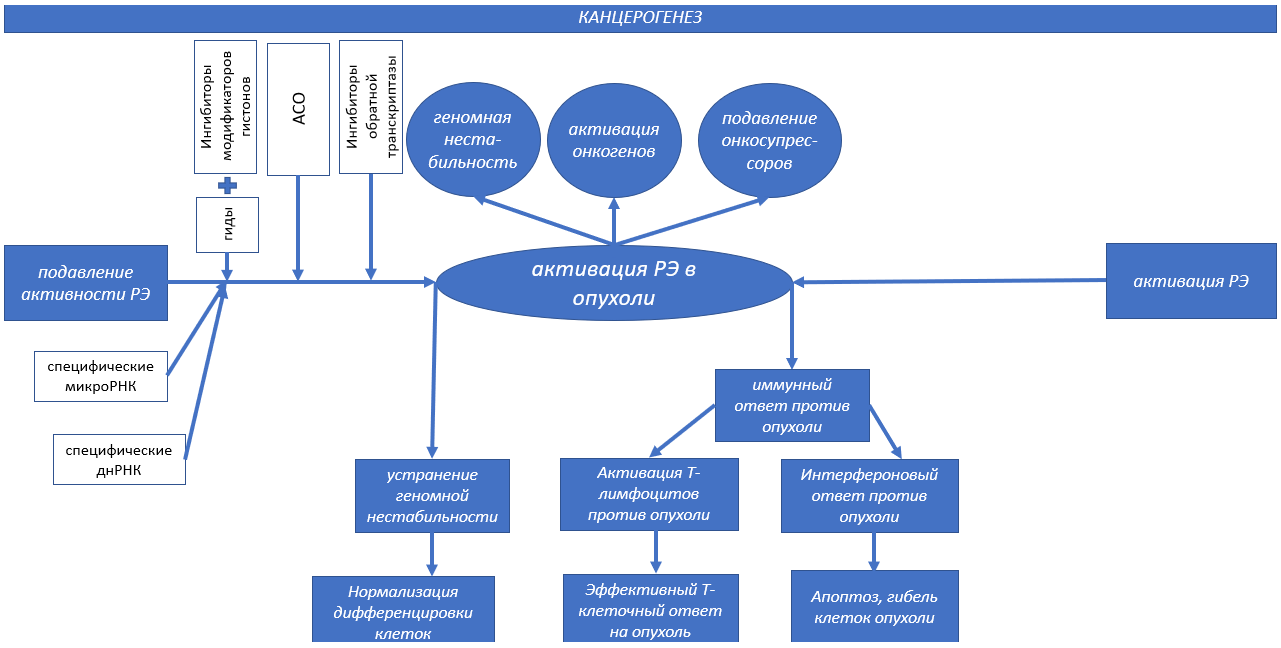


Рис. 5. Схема вариантов воздействия на ретроэлементы в противоопухолевой терапии.
Fig. 5. Scheme of options for influencing retroelements in antitumor therapy.

Заключение. Патологическая активация ретроэлементов играет важную роль в инициации и поддержании опухолевого процесса в связи с развитием геномной нестабильности, активацией онкогенов и подавлением онкосупрессоров. Однако подавление РЭ путем неспецифического воздействия на ацетилазы и метилтрансферазы гистонов не применяется, поскольку устраняет противоопухолевый иммунный ответ. Напротив, неспецифическая активация РЭ в опухолях оказалась эффективной за счет вирусной мимикрии против дцРНК с запуском Т-клеточной и интерфероновой реакций. Для этого используются ингибиторы метилтрансферазы и деацитилазы гистонов и ДМТ, наиболее эффективно – в комбинации с ингибиторами контрольной точки. Расположение РЭ в интронах генов стало основой для сплайсосомной таргетной терапии опухолей. Эффективными противоопухолевыми молекулами являются АСО, нацеленные на различные молекулярные мишени, в качестве которых многообещающими могли бы стать РЭ. Однако подобных исследований пока не проводилось, что является предметом дальнейших работ. Имеются данные о применении АСО против ретроэлементов при возрастной дегенерации желтого пятна, мышечной дистрофии Фукуямы и боковом амиотрофическом склерозе. Эффективным методом противоопухолевой терапии оказалось предотвращение инсерций РЭ с помощью НИОТ и ННИОТ. Наиболее перспективно использование нкРНК, оказывающих таргетное воздействие на строго определенные РЭ, участвующие в развитии злокачественных новообразований.

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.

Литература

1. Shen JZ, Qiu Z, Wu Q, et al. FBXO44 promotes DNA replication-coupled repetitive element silencing in cancer cells. Cell. 2021;184:352-

369. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.042

2. Sciamanna I, Sinibaldi-Vallebona P, Serafino A, et al. LINE-1-encoded reverse Transcriptase as a target in cancer therapy. Frontiers in Bioscience - Landmark. 2018;23(7):1360-1369. DOI: https://doi.org/10.2741/4648

3. Rajurkar M, Parikh AR, Solovyov A, et al. Reverse Transcriptase Inhibition Disrupts Repeat Element Life Cycle in Colorectal Cancer. Cancer Discovery. 2022;12(6):1462-1481. DOI: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1117

4. Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. RNA. 2014;20:959-76. DOI: https://doi.org/10.1261/rna.044560.114

5. Lu X, Sachs F, Ramsay L, et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. Nature Structural and Molecular Biology. 2014;21:423-425. DOI: https://doi.org/10.1038/nsmb.2799

6. Honson DD, Macfarlan TS. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. Developmental Cell. 2018;46(20):132-134. DOI: https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.022

7. Mustafin RN. Interrelation of microRNAs and transposons in aging and carcinogenesis. Advances in Gerontology. 2022;12(3):264-277. DOI: https://doi.org/10.1134/S2079057022030092

8. Jin X, Xu XE, Jiang YZ, et al. The endogenous retrovirus-derived long noncoding RNA TROJAN promotes triple-negative breast cancer progression via ZMYND8 degradation. Science Advances. 2019;5(3):eaat9820. DOI: https://doi.org/10.1126/sciadv.aat9820

9. Kulski JK. Long Noncoding RNA HCP5, a Hybrid HLA Class I Endogenous Retroviral Gene: Structure, Expression, and Disease Associations. Cells. 2019;8(5):480. DOI: https://doi.org/10.3390/cells8050480

10. Deng B, Xu W, Wang Z, et al. An LTR retrotransposon-derived lncRNA interacts with RNF169 to promote homologous recombination. EMBO Reports. 2019;20(11):e47650. DOI: https://doi.org/10.15252/embr.201847650

11. Wu Y, Zhao Y, Huan L, et al. An LTR Retrotransposon-Derived Long Noncoding RNA lncMER52A Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Binding p120-Catenin. Cancer Research. 2020;80(5):976-987. DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2115

12. Augoff K, McCue B, Plow EF, et al. MiR-31 and its host gene lncRNA LOC554202 are regulated by promoter hypermethylation in triple-negative breast cancer. Molecular Cancer. 2012;11:5. DOI: https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-5

13. Collette J, Le Bourhis X, Adriaenssens E. Regulation of human breast cancer by the long non-coding RNA H19. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(11):2319. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18112319

14. Prel A, Dozier C, Combier JP, et al. Evidence That Regulation of Pri-miRNA/miRNA Expression Is Not a General Rule of miPEPs Function in Humans. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(7):3432. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22073432

15. Ye D, Jiang D, Zhang X, et al. Alu Methylation and Risk of Cancer: A Meta-analysis. American Journal of the Medical Sciences. 2020;359(5):271-280. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.03.002

16. Barchitta M, Quattrocchi A, Maugeri A, et al. LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2014;9(10):e109478. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109478

17. Rodriguez-Martin B, Alvarez EG, Baez-Ortega A, et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. Nature Genetics. 2020;52:306-319. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-019-0562-0

18. Jang HS, Shah NM, Du AY, et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. Nature Genetics. 2019;51:611-617. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-019-0373-3

19. Ye D, Jiang D, Li Y, et al. The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. International Journal of Clinical Oncology. 2017;22(4):749-757. DOI: https://doi.org/10.1007/s10147-017-1106-1

20. Harmeyer KM, Facompre ND, Herlyn M, et al. JARID1 histone demethylases: emerging targets in cancer. Trends in Cancer. 2017;3(10):713-725. DOI: https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.08.004

21. Macfarlan TS, Gifford WD, Agarwal S, et al. Endogenous retroviruses and neighboring genes are coordinately repressed by LSD1/KDM1A. Genes and Development. 2011;25:594-607. DOI: https://doi.org/10.1101/gad.2008511

22. Kim HS, Son BK, Kwon MJ, et al. High KDM1A Expression Associated with Decreased CD8+T Cells Reduces the Breast Cancer Survival Rate in Patients with Breast Cancer. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(5):1112. DOI: https://doi.org/ 10.3390/jcm10051112

23. Fukuda K, Shinkai Y. SETDB1-mediated silencing of retroelements. Viruses. 2020;12:596. DOI: https://doi.org/10.3390/v12060596

24. Lee S, Lee C, Hwang CY, et al. Network inference analysis identifies SETDB1 as a key regulator for reverting colorectal cancer cells into differentiated normal-like cells. Molecular Cancer Research. 2020;18(1):118-129. DOI: https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0450

25. Cuellar TL, Herzner AM, Zhang X, et al. Silencing of retrotransposons by SETDB1 inhibits the interferon response in acute myeloid leukemia. Journal of Cell Biology. 2017;216(1):3535-3549. DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.201612160

26. Sekeroglu ZA, Sekeroglu V, Kucuk N. Effects of Reverse Transcriptase Inhibitors on Proliferation, Apoptosis, and Migration in Breast Carcinoma Cells. International Journal of Toxicology. 2021;40(1):52-61. DOI: http://doi.org/10.1177/1091581820961498

27. Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021;19(2):246-258.e9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.008

28. Hecht M, Erber S, Harrer T, et al. Efavirenz Has the Highest Anti-Proliferative Effect of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors against Pancreatic Cancer Cells. PLoS ONE. 2015;10(6):e0130277. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130277

29. Ly TTG, Yun J, Ha JS, et al. Inhibitory Effect of Etravirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, via Anterior Gradient Protein 2 Homolog Degradation against Ovarian Cancer Metastasis. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(2):944. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23020944

30. Bao H, Bai T, Takata K, et al. High expression of carcinoembryonic antigen and telomerase reverse transcriptase in circulating tumor cells is associated with poor clinical response to the immune checkpoint inhibitor nivolumab. Oncology Letters. 2018;15(3):3061-3067. DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2017.7671

31. Chen R, Ishak CA, De Carvalho DD. Endogenous Retroelements and the Viral Mimicry Response in Cancer Therapy and Cellular Homeostasis. Cancer Discovery. 2021;11(11):2707-2725. DOI: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0506

32. Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. Cell. 2015;162(5):974-986. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.011

33. Attermann AS, Bjerregaard AM, Saini SK, et al. Human endogenous retroviruses and their implication for immunotherapeutics of cancer. Annals of Oncology. 2018;29(11):2183-2191. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy413

34. Bermejo AV, Ragonnaud E, Daradoumis J, et al. Cancer Associated Endogenous Retroviruses: Ideal Immune Target for Adenovirus-Based Immunotherapy. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(14):4843. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21144843

35. Roulois D, Yau HL, Singhania R, et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. Cell. 2015;162(5):961-973. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.056

36. Hoy SM. Tazemetostat: first approval. Drugs. 2020;80:513-521. DOI: https://doi.org/10.1007/s40265-020-01288-x

37. Deblois G, Tonekaboni SAM, Grillo G, et al. Epigenetic switch-induced viral mimicry evasion in chemotherapy-resistant breast cancer. Cancer Discovery. 2020;10(9):1312-1329. DOI: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1493

38. Morel KL, Sheahan AV, Burkhart DL, et al. EZH2 inhibition activates a dsRNA-STING-interferon stress axis that potentiates response to PD-1 checkpoint blockade in prostate cancer. Nature Cancer. 2021;2(4):444-456. DOI: https://doi.org/10.1038/s43018-021-00185-w

39. Topper MJ, Vaz M, Chiappinelli KB, et al. Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer. Cell. 2017;171:1284-1300. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.022

40. Stone ML, Chiappinelli KB, Li H, et al. Epigenetic therapy activates type I interferon signaling in murine ovarian cancer to reduce immunosuppression and tumor burden. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2017;114(51):E10981-E10990. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1712514114

41. Monaghan L, Massett ME, Bunschoten RP, et al. The emerging role of H3K9me3 as a potential therapeutic target in acute myeloid leukemia. Frontiers in Oncology. 2019;9:705. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00705

42. Liu M, Thomas SL, DeWitt AK, et al. Dual inhibition of DNA and histone methyltransferases increases viral mimicry in ovarian cancer cells. Cancer Research. 2018;78(20):5754-5766. DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3953

43. De Koning APJ, Gu W, Castoe TA, et al. Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome. PLoS Genetics. 2011;7(12):e1002384. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002384

44. Haack DB, Toor N. Retroelement origins of pre-mRNA splicing. Wiley interdisciplinary reviews. RNA. 2020;11(4):e1589. DOI: https://doi.org/10.1002/wrna.1589

45. Boguslawska J, Sokol E, Rybicka B, et al. microRNAs target SRSF7 splicing factor to modulate the expression of osteopontin splice variants in renal cancer cells. Gene. 2016;595(2):142-149. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.09.031

46. Meseguer S, Mudduluru G, Escamilla JM, et al. MicroRNAs-10a and -10b contribute to retinoic acid-induced differentiation of neuroblastoma cells and target the alternative splicing regulatory factor SFRS1 (SF2/ASF). Journal of Biological Chemistry. 2011;286(6):4150-4164. DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M110.167817

47. Canadas I, Thummalapalli R, Kim JW, et al. Tumor innate immunity primed by specific interferon-stimulated endogenous retroviruses. Nature Medicine. 2018;24:1143-1150. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-018-0116-5

48. Bowling EA, Wang JH, Gong F, et al. Spliceosome-targeted therapies trigger an antiviral immune response in triple-negative breast cancer. Cell. 2021;184:384-403. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.031

49. Zhang D, Hu Q, Liu X, et al. Intron retention is a hallmark and spliceosome represents a therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer. Nature Communications. 2020;11:2089. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-15815-7

50. Quemener AM, Bachelot L, Forestier, et al. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. Wiley interdisciplinary reviews. RNA. 2020;11(5):e1594. DOI: https://doi.org/10.1002/wrna.1594

51. Pandya NJ, Wang C, Costa V, et al. Secreted retrovirus-like GAG-domain-containing protein PEG10 is regulated by UBE3A and is involved in Angelman syndrome pathophysiology. Cell Reports Medicine. 2021;2(8):100360. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100360

52. Kaneko H, Dridi S, Tarallo V, et al. DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. Nature. 2011;471(7338):325-30. DOI: https://doi.org/10.1038/nature09830

53. Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, et al. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. Nature. 2011;478:127-131. DOI: https://doi.org/10.1038/nature10456

54. Li W, Pandya D, Pasternack N, et al. Retroviral Elements in Pathophysiology and as Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurotherapeutics. 2022;19(4):1085-1101. DOI: https://doi.org/10.1007/s13311-022-01233-8

55. Edwards AY, Elgart A, Farrell C, et al. A population pharmacokinetic meta-analysis of custirsen, an antisense oligonucleotide, in oncology patients and healthy subjects. British Journal of Clinical Pharmacology. 2017;83(9):1932-1943. DOI: https://doi.org/10.1111/bcp.13287

56. Catasus N, Rosas I, Bonache S, et al. Antisense oligonucleotides targeting exon 11 are able to partially rescue the NF2-related schwannomatosis phenotype in vitro. Molecular Therapy - Nucleic Acids. 2022;30:493-505. DOI: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.10.026

57. Chen H, Jayasinghe MK, Yeo EYM, et al., CD33-targeting extracellular vesicles deliver antisense oligonucleotides against FLT3-ITD and miR-125b for specific treatment of acute myeloid leukemia. Cell Proliferation. 2022;55(9):e13255. DOI: https://doi.org/10.1111/cpr.13255

58. Gaponova S, Patutina O, Senkova A, et al. Single Shot vs. Cocktail: A Comparison of Mono- and Combinative Application of miRNA-Targeted Mesyl Oligonucleotides for Efficient Antitumor Therapy. Cancers. 2022;14(18):4396. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14184396

59. Guan J, Pan Y, Li H, et al. Activity and Tissue Distribution of Antisense Oligonucleotide CT102 Encapsulated with Cytidinyl/Cationic Lipid against Hepatocellular Carcinoma. Molecular Pharmaceutics. 2022;19(12):4552-4564. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00026

60. Maresca C, Maggio GD, Stolfi C, et al. Smad7 Sustains Stat3 Expression and Signaling in

Colon Cancer Cells. Cancers. 2022;14(20):4993. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14204993

61. Mohamed MA, Yan L, Shahini A, et al. Well-Defined pH-Responsive Self-Assembled Block Copolymers for the Effective Codelivery of Doxorubicin and Antisense Oligonucleotide to Breast Cancer Cells. ACS Applied Bio Materials. 2022;5(10):4779-4792. DOI: https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00464

62. Nishina T, Fujita T, Yoshizuka N, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary antitumour activity of an antisense oligonucleotide targeting STAT3 (danvatirsen) as monotherapy and in combination with durvalumab in Japanese patients with advanced solid malignancies: a phase 1 study. BMJ Open. 2022;12(10):e055718. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055718

63. Yao Y, Li J, Qu K, et al. Immunotherapy for lung cancer combining the oligodeoxynucleotides of TLR9 agonist and TGF-β2 inhibitor. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2023;72:1103-1120. DOI: https://doi.org/10.1007/s00262-022-03315-0

64. Lee HK, Ji HJ, Shin SK, et al. Targeting transforming growth factor-β2 by antisense oligodeoxynucleotide accelerates T cell-mediated tumor rejection in a humanized mouse model of triple-negative breast cancer. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2022;71(9):2213-2226. DOI: https://doi.org/10.1007/s00262-022-03157-w

65. Мустафин РН. Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе. Современная онкология. 2021;23(4):666-673. DOI: https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201199

References

1. Shen JZ, Qiu Z, Wu Q, et al. FBXO44 promotes DNA replication-coupled repetitive element silencing in cancer cells. Cell. 2021;184:352-369. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.042

2. Sciamanna I, Sinibaldi-Vallebona P, Serafino A, et al. LINE-1-encoded reverse Transcriptase as a target in cancer therapy. Frontiers in Bioscience - Landmark. 2018;23(7):1360-1369. DOI: https://doi.org/10.2741/4648

3. Rajurkar M, Parikh AR, Solovyov A, et al. Reverse Transcriptase Inhibition Disrupts Repeat Element Life Cycle in Colorectal Cancer. Cancer Discovery. 2022;12(6):1462-1481. DOI: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1117

4. Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. RNA. 2014;20:959-76. DOI: https://doi.org/10.1261/rna.044560.114

5. Lu X, Sachs F, Ramsay L, et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. Nature Structural and Molecular Biology. 2014;21:423-425. DOI: https://doi.org/10.1038/nsmb.2799

6. Honson DD, Macfarlan TS. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. Developmental Cell. 2018;46(20):132-134. DOI: https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.022

7. Mustafin RN. Interrelation of microRNAs and transposons in aging and carcinogenesis. Advances in Gerontology. 2022;12(3):264-277. DOI: https://doi.org/10.1134/S2079057022030092

8. Jin X, Xu XE, Jiang YZ, et al. The endogenous retrovirus-derived long noncoding RNA TROJAN promotes triple-negative breast cancer progression via ZMYND8 degradation. Science Advances. 2019;5(3):eaat9820. DOI: https://doi.org/10.1126/sciadv.aat9820

9. Kulski JK. Long Noncoding RNA HCP5, a Hybrid HLA Class I Endogenous Retroviral Gene: Structure, Expression, and Disease Associations. Cells. 2019;8(5):480. DOI: https://doi.org/10.3390/cells8050480

10. Deng B, Xu W, Wang Z, et al. An LTR retrotransposon-derived lncRNA interacts with RNF169 to promote homologous recombination. EMBO Reports. 2019;20(11):e47650. DOI: https://doi.org/10.15252/embr.201847650

11. Wu Y, Zhao Y, Huan L, et al. An LTR Retrotransposon-Derived Long Noncoding RNA lncMER52A Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Binding p120-Catenin. Cancer Research. 2020;80(5):976-987. DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2115

12. Augoff K, McCue B, Plow EF, et al. MiR-31 and its host gene lncRNA LOC554202 are regulated by promoter hypermethylation in triple-negative breast cancer. Molecular Cancer. 2012;11:5. DOI: https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-5

13. Collette J, Le Bourhis X, Adriaenssens E. Regulation of human breast cancer by the long non-coding RNA H19. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(11):2319. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18112319

14. Prel A, Dozier C, Combier JP, et al. Evidence That Regulation of Pri-miRNA/miRNA Expression Is Not a General Rule of miPEPs Function

in Humans. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(7):3432. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22073432

15. Ye D, Jiang D, Zhang X, et al. Alu Methylation and Risk of Cancer: A Meta-analysis. American Journal of the Medical Sciences. 2020;359(5):271-280. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.03.002

16. Barchitta M, Quattrocchi A, Maugeri A, et al. LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2014;9(10):e109478. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109478

17. Rodriguez-Martin B, Alvarez EG, Baez-Ortega A, et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. Nature Genetics. 2020;52:306-319. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-019-0562-0

18. Jang HS, Shah NM, Du AY, et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. Nature Genetics. 2019;51:611-617. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-019-0373-3

19. Ye D, Jiang D, Li Y, et al. The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. International Journal of Clinical Oncology. 2017;22(4):749-757. DOI: https://doi.org/10.1007/s10147-017-1106-1

20. Harmeyer KM, Facompre ND, Herlyn M, et al. JARID1 histone demethylases: emerging targets in cancer. Trends in Cancer. 2017;3(10):713-725. DOI: https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.08.004

21. Macfarlan TS, Gifford WD, Agarwal S, et al. Endogenous retroviruses and neighboring genes are coordinately repressed by LSD1/KDM1A. Genes and Development. 2011;25:594-607. DOI: https://doi.org/10.1101/gad.2008511

22. Kim HS, Son BK, Kwon MJ, et al. High KDM1A Expression Associated with Decreased CD8+T Cells Reduces the Breast Cancer Survival Rate in Patients with Breast Cancer. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(5):1112. DOI: https://doi.org/ 10.3390/jcm10051112

23. Fukuda K, Shinkai Y. SETDB1-mediated silencing of retroelements. Viruses. 2020;12:596. DOI: https://doi.org/10.3390/v12060596

24. Lee S, Lee C, Hwang CY, et al. Network inference analysis identifies SETDB1 as a key regulator for reverting colorectal cancer cells into differentiated normal-like cells. Molecular Cancer Research. 2020;18(1):118-129. DOI: https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0450

25. Cuellar TL, Herzner AM, Zhang X, et al. Silencing of retrotransposons by SETDB1 inhibits the interferon response in acute myeloid leukemia. Journal of Cell Biology. 2017;216(1):3535-3549. DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.201612160

26. Sekeroglu ZA, Sekeroglu V, Kucuk N. Effects of Reverse Transcriptase Inhibitors on Proliferation, Apoptosis, and Migration in Breast Carcinoma Cells. International Journal of Toxicology. 2021;40(1):52-61. DOI: http://doi.org/10.1177/1091581820961498

27. Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021;19(2):246-258.e9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.008

28. Hecht M, Erber S, Harrer T, et al. Efavirenz Has the Highest Anti-Proliferative Effect of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors against Pancreatic Cancer Cells. PLoS ONE. 2015;10(6):e0130277. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130277

29. Ly TTG, Yun J, Ha JS, et al. Inhibitory Effect of Etravirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, via Anterior Gradient Protein 2 Homolog Degradation against Ovarian Cancer Metastasis. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(2):944. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23020944

30. Bao H, Bai T, Takata K, et al. High expression of carcinoembryonic antigen and telomerase reverse transcriptase in circulating tumor cells is associated with poor clinical response to the immune checkpoint inhibitor nivolumab. Oncology Letters. 2018;15(3):3061-3067. DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2017.7671

31. Chen R, Ishak CA, De Carvalho DD. Endogenous Retroelements and the Viral Mimicry Response in Cancer Therapy and Cellular Homeostasis. Cancer Discovery. 2021;11(11):2707-2725. DOI: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0506

32. Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. Cell. 2015;162(5):974-986. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.011

33. Attermann AS, Bjerregaard AM, Saini SK, et al. Human endogenous retroviruses and their implication for immunotherapeutics of cancer. Annals of Oncology. 2018;29(11):2183-2191. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy413

34. Bermejo AV, Ragonnaud E, Daradoumis J, et al. Cancer Associated Endogenous Retroviruses: Ideal Immune Target for Adenovirus-Based Immunotherapy. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(14):4843. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21144843

35. Roulois D, Yau HL, Singhania R, et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. Cell. 2015;162(5):961-973. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.056

36. Hoy SM. Tazemetostat: first approval. Drugs. 2020;80:513-521. DOI: https://doi.org/10.1007/s40265-020-01288-x

37. Deblois G, Tonekaboni SAM, Grillo G, et al. Epigenetic switch-induced viral mimicry evasion in chemotherapy-resistant breast cancer. Cancer Discovery. 2020;10(9):1312-1329. DOI: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1493

38. Morel KL, Sheahan AV, Burkhart DL, et al. EZH2 inhibition activates a dsRNA-STING-interferon stress axis that potentiates response to PD-1 checkpoint blockade in prostate cancer. Nature Cancer. 2021;2(4):444-456. DOI: https://doi.org/10.1038/s43018-021-00185-w

39. Topper MJ, Vaz M, Chiappinelli KB, et al. Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer. Cell. 2017;171:1284-1300. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.022

40. Stone ML, Chiappinelli KB, Li H, et al. Epigenetic therapy activates type I interferon signaling in murine ovarian cancer to reduce immunosuppression and tumor burden. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2017;114(51):E10981-E10990. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1712514114

41. Monaghan L, Massett ME, Bunschoten RP, et al. The emerging role of H3K9me3 as a potential therapeutic target in acute myeloid leukemia. Frontiers in Oncology. 2019;9:705. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00705

42. Liu M, Thomas SL, DeWitt AK, et al. Dual inhibition of DNA and histone methyltransferases increases viral mimicry in ovarian cancer cells. Cancer Research. 2018;78(20):5754-5766. DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3953

43. De Koning APJ, Gu W, Castoe TA, et al. Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome. PLoS Genetics. 2011;7(12):e1002384. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002384

44. Haack DB, Toor N. Retroelement origins of pre-mRNA splicing. Wiley interdisciplinary reviews. RNA. 2020;11(4):e1589. DOI: https://doi.org/10.1002/wrna.1589

45. Boguslawska J, Sokol E, Rybicka B, et al. microRNAs target SRSF7 splicing factor to modulate the expression of osteopontin splice variants in renal cancer cells. Gene. 2016;595(2):142-149. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.09.031

46. Meseguer S, Mudduluru G, Escamilla JM, et al. MicroRNAs-10a and -10b contribute to retinoic acid-induced differentiation of neuroblastoma cells and target the alternative splicing regulatory factor SFRS1 (SF2/ASF). Journal of Biological Chemistry. 2011;286(6):4150-4164. DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M110.167817

47. Canadas I, Thummalapalli R, Kim JW, et al. Tumor innate immunity primed by specific interferon-stimulated endogenous retroviruses. Nature Medicine. 2018;24:1143-1150. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-018-0116-5

48. Bowling EA, Wang JH, Gong F, et al. Spliceosome-targeted therapies trigger an antiviral immune response in triple-negative breast cancer. Cell. 2021;184:384-403. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.031

49. Zhang D, Hu Q, Liu X, et al. Intron retention is a hallmark and spliceosome represents a therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer. Nature Communications. 2020;11:2089. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-15815-7

50. Quemener AM, Bachelot L, Forestier, et al. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. Wiley interdisciplinary reviews. RNA. 2020;11(5):e1594. DOI: https://doi.org/10.1002/wrna.1594

51. Pandya NJ, Wang C, Costa V, et al. Secreted retrovirus-like GAG-domain-containing protein PEG10 is regulated by UBE3A and is involved in Angelman syndrome pathophysiology. Cell Reports Medicine. 2021;2(8):100360. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100360

52. Kaneko H, Dridi S, Tarallo V, et al. DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. Nature. 2011;471(7338):325-30. DOI: https://doi.org/10.1038/nature09830

53. Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, et al. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. Nature. 2011;478:127-131. DOI: https://doi.org/10.1038/nature10456

54. Li W, Pandya D, Pasternack N, et al. Retroviral Elements in Pathophysiology and as Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurotherapeutics. 2022;19(4):1085-1101. DOI: https://doi.org/10.1007/s13311-022-01233-8

55. Edwards AY, Elgart A, Farrell C, et al. A population pharmacokinetic meta-analysis of custirsen, an antisense oligonucleotide, in oncology patients and healthy subjects. British Journal of Clinical Pharmacology. 2017;83(9):1932-1943. DOI: https://doi.org/10.1111/bcp.13287

56. Catasus N, Rosas I, Bonache S, et al. Antisense oligonucleotides targeting exon 11 are able to partially rescue the NF2-related schwannomatosis phenotype in vitro. Molecular Therapy - Nucleic Acids. 2022;30:493-505. DOI: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.10.026

57. Chen H, Jayasinghe MK, Yeo EYM, et al., CD33-targeting extracellular vesicles deliver antisense oligonucleotides against FLT3-ITD and miR-125b for specific treatment of acute myeloid leukemia. Cell Proliferation. 2022;55(9):e13255. DOI: https://doi.org/10.1111/cpr.13255

58. Gaponova S, Patutina O, Senkova A, et al. Single Shot vs. Cocktail: A Comparison of Mono- and Combinative Application of miRNA-Targeted Mesyl Oligonucleotides for Efficient Antitumor Therapy. Cancers. 2022;14(18):4396. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14184396

59. Guan J, Pan Y, Li H, et al. Activity and Tissue Distribution of Antisense Oligonucleotide CT102 Encapsulated with Cytidinyl/Cationic Lipid against Hepatocellular Carcinoma. Molecular Pharmaceutics. 2022;19(12):4552-4564. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00026

60. Maresca C, Maggio GD, Stolfi C, et al. Smad7 Sustains Stat3 Expression and Signaling in Colon Cancer Cells. Cancers. 2022;14(20):4993. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14204993

61. Mohamed MA, Yan L, Shahini A, et al. Well-Defined pH-Responsive Self-Assembled Block Copolymers for the Effective Codelivery of Doxorubicin and Antisense Oligonucleotide to Breast Cancer Cells. ACS Applied Bio Materials. 2022;5(10):4779-4792. DOI: https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00464

62. Nishina T, Fujita T, Yoshizuka N, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary antitumour activity of an antisense oligonucleotide targeting STAT3 (danvatirsen) as monotherapy and in combination with durvalumab in Japanese patients with advanced solid malignancies: a phase 1 study. BMJ Open. 2022;12(10):e055718. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055718

63. Yao Y, Li J, Qu K, et al. Immunotherapy for lung cancer combining the oligodeoxynucleotides of TLR9 agonist and TGF-β2 inhibitor. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2023;72:1103-1120. DOI: https://doi.org/10.1007/s00262-022-03315-0

64. Lee HK, Ji HJ, Shin SK, et al. Targeting transforming growth factor-β2 by antisense oligodeoxynucleotide accelerates T cell-mediated tumor rejection in a humanized mouse model of triple-negative breast cancer. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2022;71(9):2213-2226. DOI: https://doi.org/10.1007/s00262-022-03157-w

65. Mustafin RN. Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):666-673. DOI: https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201199

Статья поступила в редакцию 17 декабря 2022 г.
Поступила после доработки 27 март 2023 г.
Принята к печати 16 мая 2023 г.

Received 17 December 2022
Revised 27 March 2023
Accepted 16 May 2023

Информация об авторах

Рустам Наилевич Мустафин, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ruji79@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4091-382X.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии образования, академик Академии Наук Республики Башкортостан, директор Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2987-3334.

Information about the authors
Rustam N. Mustafin, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: ruji79@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4091-382X.
Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS; Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2987-3334.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-2 **УДК 616-056.7:575**

Применение метода Менделевской рандомизации для оценки причинно-следственных связей в офтальмологии (обзор)

Д.Ю. Плотников, Л.Ш. Ашрятова, С.А. Панкратова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет», ул. Бутлерова, д.49, г. Казань, 420012, Российская Федерация
Автор для переписки: Д.Ю. Плотников (denis.plotnikov@kazangmu.ru)

Резюме

Актуальность: Менделевская рандомизация (МР) широко применяется в генетической эпидемиологии и позволяет использовать результаты полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association studies; GWAS) для оценки причинно-следственных связей между различными факторами риска и клиническими признаками или заболеваниями, в том числе в офтальмологии. **Цель исследования:** Оценить текущие возможности применения МР в офтальмологических исследованиях. **Материалы и методы:** Проведен поиск научных статей в системах Scopus, Medline и Web of Science по состоянию на август 2022 с помощью протокола PRISMA «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа». Была извлечена следующая информация: исследуемый(е) фактор(ы) риска и заболевания (состояния), дизайн Менделевского рандомизированного исследования, проведенный(е) анализ(ы) чувствительности, если таковой имелся, использованный(е) генетический инструмент(ы), а также была ли подтверждена в результате исследования причинно-следственная связь между фактором риска и исходом. **Результаты:** В текущий обзор были включены 37 публикаций, в которых было проверено 211 ассоциаций фактора риска с офтальмологическим заболеванием (признаком). Исследования были опубликованы в рецензируемых журналах по август 2022 года; 25 из них (67,5%) опубликованы в 2020 г. или позже. Методом МР установлена причинно-значимая роль липидов сыворотки крови, С-реактивного белка, свободного тироксина, курения и приема алкоголя в развитии возрастной макулярной дегенерации. Для глаукомы была показана значимость диабета 2 типа, глюкозы сыворотки крови, наличия аномалий рефракции, повышенного внутриглазного давления. МР анализ выявил влияние повышенного внутриглазного давления, уровня образования, массы тела при рождении на развитие аномалий рефракции. Роль диабета 2 типа, артериальной гипертензии и курения в развитии катаракты была определена с помощью метода МР. **Заключение:** Результаты 97 МР исследований в офтальмологии выявили значимую роль ряда факторов риска в развитии глазных заболеваний, что послужит ориентиром для проведения клинических испытаний и разработки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: Менделевская рандомизация; полиморфизм; полногеномные исследования ассоциаций; заболевания глаз

Для цитирования: Плотников ДЮ, Ашрятова ЛШ, Панкратова СА. Применение метода Менделевской рандомизации для оценки причинно-следственных связей в офтальмологии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):23-52. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-2

Mendelian randomization in eye disorders (review)

Denis Yu. Plotnikov, Liana Sh. Ashryatova, Sofya A. Pankratova

Kazan State Medical University,
49 Butlerov St., Kazan, 420012, Russia
Corresponding author: Denis Yu. Plotnikov (denis.plotnikov@kazangmu.ru)

Abstract

Background: Mendelian randomization (MR) is an analytic approach in genetic epidemiology which uses the results of genome-wide association studies (GWAS) to assess causal relationships between various risk factors and phenotypes of interest (or diseases) in ophthalmology. **The aim of the study:** To describe the current opportunities for the use of MR in ophthalmic research. **Materials and methods:** We searched Scopus, Medline and Web of Science journals up to August 2022 using the PRISMA protocol "Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis". The following information was extracted: identified risk factor(s) and disease(s), design of Mendelian randomization study, sensitivity analysis(es) performed if any, genetic instrument(s) used, and also whether the causal relationship between risk and outcome was confirmed by the results of the study. **Results:** The current review included a total of 37 publications that tested 211 associations of a risk factor with an ophthalmic disease. The articles included were published in peer-reviewed journals up to August 2022 with 25 of them (67,5%) published in 2020 or later. The MR method indicated the causal role of blood serum lipids, C-reactive protein, free thyroxine, smoking and alcohol intake in the development of age-related macular degeneration. For glaucoma, type 2 diabetes, serum glucose, refractive abnormalities, and elevated intraocular pressure have been shown to be significant. MR analysis revealed the role of elevated intraocular pressure, level of education, body weight at birth in the development of refractive errors. The role of type 2 diabetes, hypertension and smoking in the development of cataracts was determined using the MR method. **Conclusion:** The results of 97 MR analyses in ophthalmology have revealed a significant role of a number of risk factors in the development of eye diseases, which will serve as a guideline for clinical trials and drug development.

Keywords: Mendelian randomization; SNP; GWAS; eye disorders

For citation: Plotnikov DYu, Ashryatova LSh, Pankratova SA. Mendelian randomization in eye disorders (review). Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):23-52. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-2

Введение. Офтальмологические заболевания являются важной проблемой для общественного здравоохранения. Рост распространенности угрожающих зрению нарушений, таких как некоррегированные аномалии рефракции и катаракта, является одной из основных причин слепоты и нарушений зрения во всем мире [1, 2], что подчеркивает их социальную значимость. В настоящее время отмечается рост распространенности офтальмологической патологии, связанный с повсеместным старением населения, причем в возрастной группе старше 40 лет прогнозируется троекратное

увеличение числа людей, страдающих заболеваниями глаз [3] в каждые последующие 10 лет жизни. Поэтому выявление причинно-значимых факторов риска офтальмологических заболеваний имеет важное значение в своевременной диагностике и лечении заболеваний глаз. Тем не менее, стандартные наблюдательные исследования имеют ограниченные возможности для оценки причинно-следственной связи между воздействием (фактором риска) и исходом (клиническим состоянием), поскольку смещение оценки и обратная причинно-следственная связь могут привести к систематической ошибке, что отражено в высказывании: «ассоциация не подразумевает причинно-следственную связь» [4, 5]. Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) считаются золотым стандартом метода установления причинно-следственных связей в эпидемиологии [6, 7]. Однако и у РКИ имеются определенные недостатки: они занимают много времени, требуют значительных ресурсов и могут быть нарушать этические нормы – например, представим себе РКИ, в котором изучается роль школьного образования на развитие миопии. В этом случае исследователи должны случайным образом распределить детей в две группы: одних обучать, а вторую оставить без учебной нагрузки, что является невыполнимым заданием.

Менделевская рандомизация (МР) – это статистический метод в эпидемиологии, при котором генетические варианты (SNP), связанные с определенным воздействием (фактором риска), например, курением, используются в качестве инструментальных переменных для оценки причинно-следственного воздействия данного воздействия на интересующий исход, такой как конкретное заболевание глаз [8]. МР является эффективным способом контроля наличия обратной причинно-следственной связи и позволяет снизить риск систематической ошибки из-за смешения оценки [9].

Катан в 1986 г. [10] представил концепцию использования генетических вариантов в качестве инструментальных переменных. В своей новаторской работе он предложил использовать полиморфизмы гена аполипопротеина Е (APOE) для определения причинно-следственной связи между уровнем холестерина в сыворотке и раком. Он предположил, что пациенты, наследующие аллель «снижающую уровень холестерина», не будут систематически отличаться от людей, не наследующих такой аллель, следуя закону Менделя о случайном распределении аллелей при зачатии. Тем не менее, люди, унаследовавшие аллель, снижающую уровень холестерина, будут иметь риск рака чуть ниже среднего, при условии, что более высокий уровень холестерина вызывает повышенный риск рака. Gray и Wheatley [11] были первыми авторами, использовавшими термин «Менделевская рандомизация», который был позднее популяризирован Davey Smith и Ebrahim [12].

Чтобы быть валидной (допустимой) инструментальной переменной, генетический вариант должен соответствовать трем критериям: (1) быть значимо связанным с воздействием (фактором риска) (β_{GX} на Рис. 1); (2) быть не связанным с факторами, искажающими ассоциацию «воздействие-результат» ($\beta_{GU} = 0$ на Рис. 1); (3) быть связанным с результатом только через воздействие ($\beta_{GY} = 0$ на Рис. 1). Поскольку результаты многочисленных полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association study; GWAS) общедоступны [13], обычно несложно найти генетические варианты, соответствующие первому критерию; исследователи обычно выбирают полиморфизмы, связанные с фактором риска с уровнем значимости $p<5$ E-08. Невозможно проверить соответствие второму и третьему критерию; поэтому был разработан ряд анализов чувствительности, чтобы обеспечить достоверную оценку причинно-следственного ассоциации, даже если некоторые из генетических вариантов не являются валидным инструментальными переменными [14, 15, 16]. Среди основных статистических методов, применимых в анализах чувствительности следует отметить регрессию Эггера (MR-Egger), и метод взвешенной медианы (weighted median).

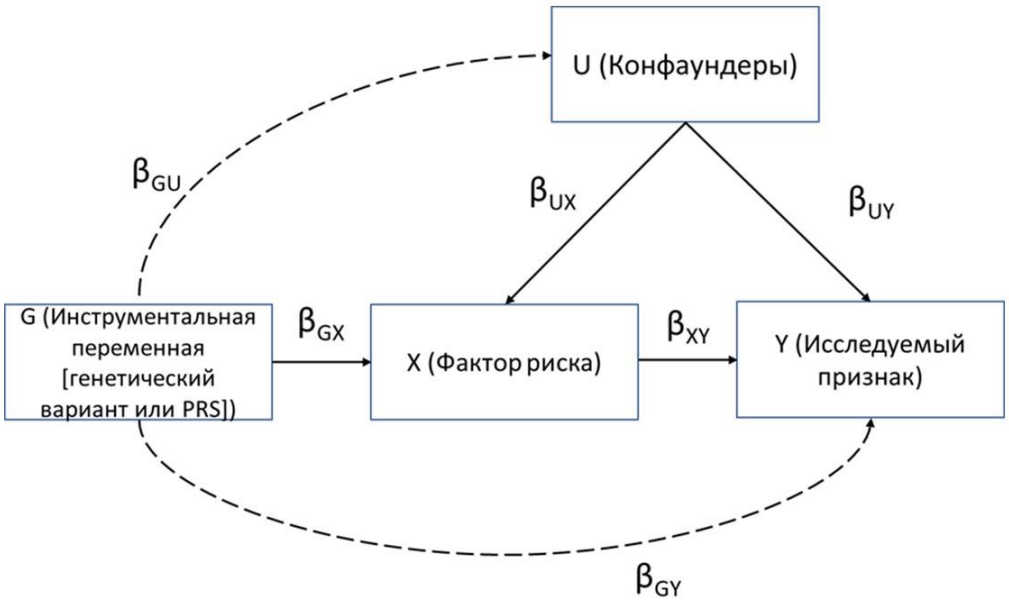


Рис. 1. Графическая модель метода Менделевской рандомизации
Fig. 1. Graphical model of the Mendelian randomization method

Менделевская рандомизация проводится на одной или двух выборках. В первом случае, степень корреляции SNP с фактором риска и исходом оценивается на одной выборке. Данный тип исследования требует доступа к генетической и фенотипической информации у каждого из участников этой выборки. Во втором случае одна выборка используется для оценки ассоциации генетических вариантов с фактором риска, а другая для оценки ассоциации с исходом. Двухвыборочный анализ МР позволяет использовать сводные статистические данные как индивидуальных GWAS, так и их мета-анализов, включающие коэффициенты регрессии и стандартные ошибки для генетических вариантов. Важным преимуществом этого метода является то, что они проводятся на больших выборках, позволяя увеличить статистическую мощность исследования, также результаты зачастую находятся в свободном доступе [17].

Интерпретация результатов МР-исследования требует учета множества факторов, в том числе выбора дизайна МР-исследования, валидности инструментальных переменных и достаточности мощности статистического теста. На основании выполнения вышеперечисленных условий интерпретация результатов МР-исследования должна по-прежнему основываться на принципах доказательной медицины [18], в том числе с применением метода триангуляции, когда оцениваются данные, полученные различными методами из разных источников [19].

Несмотря на растущий интерес эпидемиологического исследовательского сообщества к применению метода МР, ранее сообщалось, что количество МР-исследований офтальмологических заболеваний ограничено [20]. Мы провели систематический обзор литературы по применению метода Менделевской рандомизации в офтальмологической эпидемиологии.

Цель исследования. Оценить текущие возможности применения МР в офтальмологических исследованиях.

Материалы и методы исследования. Авторы следовали контрольному списку предпочтительных элементов для систематического обзора и метаанализа (PRISMA)» [21] при проведении данного обзора.

Был проведен поиск статей для выявления исследований с использованием менделевского подхода рандомизации для оценки причинно-следственной связи различных факторов риска с признаками, свя-

занными с глазами. Поиск проводился в базах данных Medline, Web of Science и Scopus с момента создания до марта 2022 года исследований МРТ, изучающих связь генетически предсказанных факторов риска с риском развития офтальмологического заболевания, используя следующий алгоритм: «Mendelian Randomization OR Mendelian Randomisation OR genetic instrumental variable OR genetic instrument) AND (glaucoma OR POAG OR NTG OR intraocular* OR IOP OR AMD OR macular* OR strabismus OR myopia OR refractive error OR hyperopia OR astigmatism)». Была извлечена следующая информация: исследуемый(е) фактор(ы) риска и заболевания (состояния), дизайн Менделевского рандомизированного исследования, проведенный(е) анализ(ы) чувствительности, если таковой имелся, использованный(е) генетический инструмент(ы), а также была ли подтверждена в результате исследования причинно-следственная связь между фактором риска и исходом.

Поскольку некорректный выбор инструментов может привести к систематической ошибке в оценки эффекта, мы проверяли критерии выбора инструментов (сила связи SNP-экспозиция) в каждом исследовани, была ли представленаинформация о доле дисперсии фактора риска, объясненной инструментами. В случае проведения анализа чувствительности оценивалась согласованность результатов с точки зрения величины и направления эффекта.

Необходимо отметить, что в отечественной научной литературе отсутствуют публикации по данной тематике (по состоянию на август 2022 года)

Результаты и их обсуждение. В ходе первоначального поиска было найдено 487 публикаций; 56 из них были оценены в полнотекстовом формате, при этом 19 были исключены, в результате чего 37 исследований были включены в текущий обзор (Рис. 2). В этих 37 исследованиях было проверено 211 ассоциаций фактора риска с офтальмологическим заболеванием (признаком).

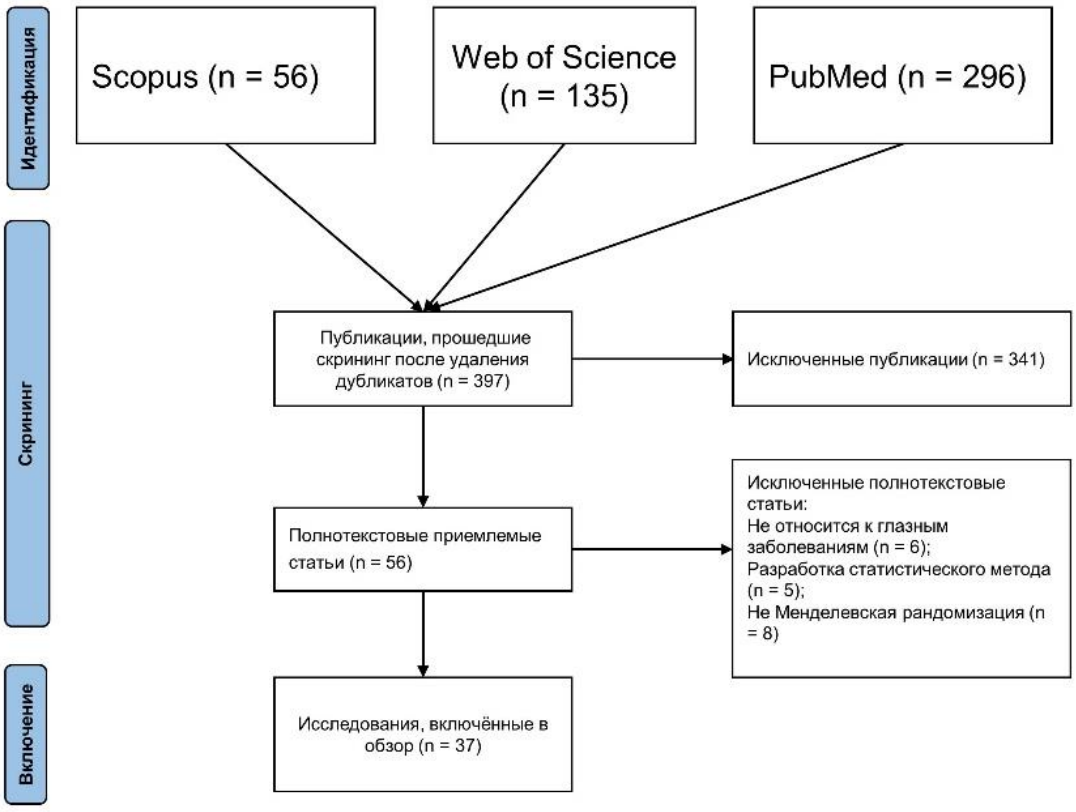


Рис. 2. Этапы поиска и отбора литературных источников для обзора
Fig. 2. Stages of search and selection of literary sources for the review

Исследования были опубликованы в рецензируемых журналах по август 2022 года; 25 из них (67,5%) опубликованы в 2020 г. или позже (Рис 3).

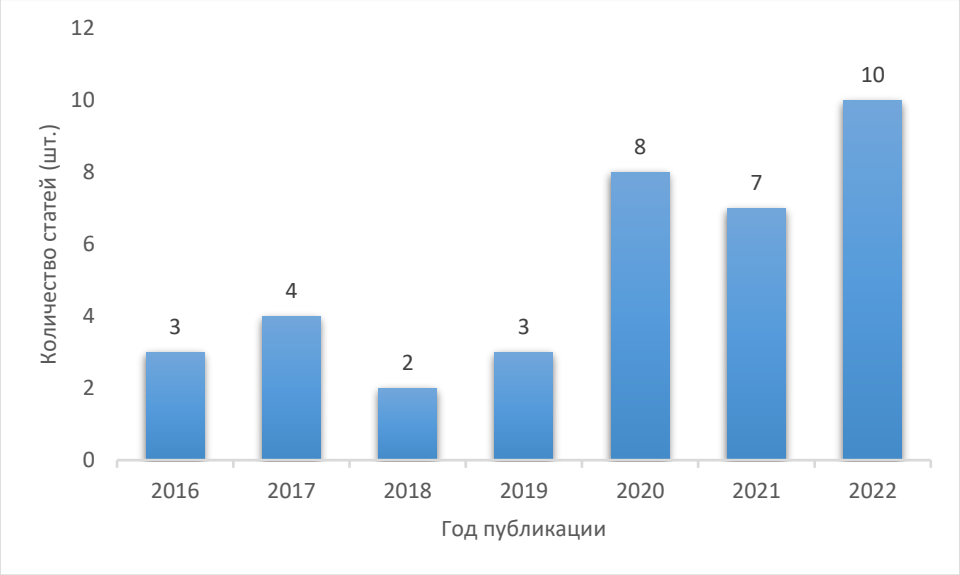


Рис. 3. Количество публикаций по годам
Fig. 3. Number of publications by years

Исследуемые популяции

Регрессионные коэффициенты, количественно определяющие генетическую ассоциацию инструмента с фактором риска в основном были получены из полногеномных исследований ассоциаций (GWAS), проведенных среди участников европейского происхождения (187 анализов, 88,6%), тогда как доля GWAS на смешанной выборке была значительно меньше: 16 анализов, 7,6%, и всего 5 анализов было проведено на азиатской популяции, что составило 2,4%. Для 3 (1,4%) анализов не было приведено данных о выборке. Схожая картина наблюдалась и для популяций, в которых оценивалась ассоциация инструмента с заболеванием. Доля европейской выборке составила 185 анализов, 87,6%, азиатской выборке 14 анализов (6,6%), смешанных групп (европейцы и азиаты; 9 анализов, 4,3%); и для 3 (1,4%) анализов исходная популяция не сообщалась.

Размер выборки полногеномного исследования ассоциации, проведенного для фактора риска был указан в 26 (70,3%) публикациях для 164 анализов (77,8%). Размер выборки GWAS варьировался от 1966 до 1407282 человек, с медианным значением 188578 участников. Что касается GWAS для исходов, то размер выборки варьировался от 1966 для задней субкапсулярной катаракты до 536253 для старческой катаракты; медианное количество участников составило 70018 человек. В четырех (10,8%) публикациях не сообщалось о размере выборки GWAS для исходов в 9 проведенных MP анализах (4,3%).

Наиболее часто изучаемым фактором риска было влияние липидов сыворотки, которое было исследовано в 60 анализах (28,4%), за которыми следовали фенотипы, связанные с диабетом 2 типа (25 анализа, 11,8%). Что касается исхода, представляющего интерес, в большинстве исследований рассматривалось влияние воздействия на возрастную макулярную дегенерацию (ВМД; 93 анализа, 44,1%) и на глаукому и ее эндофенотипы [22] (50 анализов, 23,7%).

Выбор инструмента

Все генетические инструменты были выбраны на основе значимости их ассоциации с фенотипом воздействия; наиболее часто сообщаемый порог значимости был $P<5 \cdot 10^{-8}$ (166 анализов, 78,8%). В одном исследовании (0,5%) использовались различные пороговые значения p в диапазоне от $p<0,5$ до $p<10^{-7}$, а в 39 (18,5%) анализах порог значимости не сообщался. Доля дисперсии

фактора риска (ДД), объясненная генетическими инструментами, является параметром, необходимым для расчета статистической мощности в менделевском анализе рандомизации (33); это значение было указано в 106 (50,2%) анализах. Самое низкое значение ДД было показано для уровня витамина D в сыворотке (0,1%), а максимальное значение ДД было сообщено для липопротеина А (16%); с медианным значением в 7%. При известных значениях ДД можно рассчитать статистическую мощность МР исследования, она была представлена в 66 анализах (31,2%). Исследователи использовали от 1 до 526 SNP в качестве инструментальных переменных, медианное значение составило 58 полиморфизмов. В 11 (5,2%) анализах применялся комбинированный полигенный индекс риска (Polygenic risk score или allele score), который рассчитывается как сумма аллелей, ассоциированных с фенотипом, а в качестве взвешивающего коэффициента используется оценка эффекта данного аллеля, полученная при проведении GWAS [23].

МР анализ и методы анализа чувствительности

МР на одной выборке проводился для проверки 24 ассоциаций (11,4%) в 8 исследованиях (21,5%); двухвыборочный дизайн МР применялся в 29 (78,3%), тестировавших 187 ассоциации (88,5%). В 187 анализах, в которых использовался дизайн МР с двумя выборками, для основным методом определения причинно-значимого влияния фактора риска на исход в 174 анализах (80,2%) был мета анализ оценок эффекта генетических вариантов с использованием метода взвешенных значений обратной дисперсии, тогда как в 12 анализах (5,5%) основным методом была регрессия Эггера. Анализы чувствительности были выполнены 182 (86,2%) раза. Из этих 182 анализов чувствительности подавляющее большинство (178 из 182) представляли собой МР-исследования на двух выборках. Метод МР Эггера был наиболее часто выполняемым анализом чувствительности (169 анализа, 80,1% всех анализов), за которым следовал метод взвешенной медианы (126 анализов, 59,7% всех анализов). Соответствие результатов анализов чувствительности с результатами основных статистических методов отмечалось в 150 из 182 МР.

Факторы риска и исходы

В 97 (45,9%) из 211 случаев МР подтвердила гипотезу о том, что фактор риска оказал причинно-значимое влияние на исход. Среди этих 97 значимых ассоциаций содержание липидов различных фракций в сыворотке было наиболее часто тестируемым воздействием (28 ассоциаций, 28,8%), тогда как возрастная макулярная дегенерация (48 ассоциаций, 49,5%) была наиболее часто тестируемым исходом.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД)

В восьми из 38 рассмотренных публикаций изучалось влияние различных факторов на риск развития ВМД [24-31]. В семи работах авторам удалось установить причинно-следственную связь (Табл. 1), значимые факторы риска представлены на рисунке 4.

ВМД является одним из наиболее изученных с генетической точки зрения заболеваний с момента проведения первого GWAS в 2005 году [32]. Полиморфизмы ряда генов (*APOE, LIPC, CETP*) ассоциированы как с ВМД, так и с показателями липидного профиля человека [33], поэтому неслучаен интерес исследователей к изучению роли липидов в развитии данного офтальмологического заболевания.

В трех публикациях оценивалась причинно-значимая роль липидов плазмы в патогенезе ВМД и было обнаружено, что генетически детерминированный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) увеличивает риск ВМД (всех подтипов заболевания) как у европейцев, так и у азиатов. В своей работе Burgess и соавторы [24] использовали 86 SNP, значимо ассоциированных с ЛПВП в качестве инструментальных переменных. Кроме того, авторы изучили эффект полиморфизмов генов *HMGRC* и *NCP1L1*, кодирующих мишени липид-снижающих лекарственных препаратов на риск развития

Рис. 4. Причинно-следственная связь между различными факторами риска и возрастной модулярной дегенерацией
Fig. 4. Causal relationship between various risk factors and age-related modular degeneration

ВМД, проведя симуляцию клинического исследования, изучающего влияние этих препаратов на данное заболевание

Авторы пришли к выводу, что гетерогенность в результатах MP анализов может быть обусловлена тем, что полиморфизмы, ассоциированные с уровнем липидов, связаны с различными биологическими механизмами, каждый из которых по-своему вовлечен в патогенез ВМД. Например, MP анализ установил эффект полиморфизма гена *CETP* rs5880 на уровне ОШ = 2,10, что значительно выше оценки эффекта всех инструментальных переменных (ОШ = 1,22), а полиморфизмы гена *LIPC* были ассоциированы со сниженным риском ВМД. Такая разнонаправленность эффекта предположительно вызвана несоответствием между ассоциацией полиморфизмов (генов *LIPC*, *CETP*) с уровнем липидов крови и накоплением липидов в сетчатке глаза, являющимся важным фактором риска ВМД.

Fan и соавторы [25] пришли к схожим выводам, используя 96 SNP в качестве инструментов для MP анализа на европейской выборке и 81 SNP для изучения эффекта ЛПВП на ВМД в азиатской выборке. Выявленная разница между полученной оценкой эффекта в разных популяциях (ОШ = 1,21 для европейской и ОШ = 1,51 для азиатской выборки, соответственно, все $p<0,05$) может быть объяснена гетерогенной структурой выборок с преобладанием в каждой из них разных форм заболевания.

В работе Han и соавторов [26] изучалась роль восьми фракций липидов в развитии различных форм ВМД. Для этого исследователи провели ряд GWAS липидов крови на выборке Британского Биобанка (n = 382786 до 419185 человек) и использовали полученные сводные статистические данные для дальнейшего анализа. Всего было отобрано от 207 до 488 SNP ассоциированных с определенным фактором риска на полногеномном уровне значимости. Результаты MP анализа для ЛПВП (ОШ = 1,18-1,34 для разных форм ВМД) были сопоставимы с данными более ранних публикаций. Также были получены доказательства причинно-следственной связи между уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и риском ВМД; авторы пришли к выводу, что ЛПНП снижает риск для промежуточной стадии ВМД и географической атрофии (ОШ = 0,77 и 0,70, соответственно). Однако два предыдущих исследования [24, 25] не обнаружили доказательств причинно-следственной связи, аналогичное расхождение в результатах наблюдалось для триглицеридов (ТГ): Han и соавторы со-

общили, что более высокие уровни ТГ снижали риск ВМД (ОШ = 0,74-0,84, p <0,05 для различных форм ВМД).

В исследовании, проведённом Kuan и соавт. [28], изучалось влияние широкого спектра потенциальных факторов риска, включая курение, употребление алкоголя, гипертонию (артериальное давление) и индекса массы тела на риск развития прогрессирующей ВМД. Авторы использовали данные крупномасштабных полногеномных исследований ассоциации факторов риска (от 462690 до 1323091 человек) и отобрали значительное число генетических инструментов: 336 SNP для оценки эффекта начала курения, 289 SNP – для индекса массы тела. Результаты свидетельствовали о значимой связи начала курения с ВМД, причем более сильный эффект был показан для неоваскулярной ВМД (ОШ = 1,26, 95% ДИ 1,03-1, 49, p = 0,02) по сравнению с географической атрофией (ОШ = 1,24, 95% ДИ 1,11-1,43, p<0,001). Также наблюдалась причинно-следственная связь между прекращением курения и снижением риска ВМД (ОШ = 0,66, 95% ДИ 0,50-0,87, p = 0,003), что еще раз подтверждает значимую роль курения в патогенезе ВМД. С помощью 85 SNP, ассоциированных с приемом алкогольных напитков было доказано влияние потребления алкоголя на риск развития ВМД (ОШ = 1,57, 95% 1,03-2,40, p = 0,04)

В одной публикации исследовалась взаимосвязь С-реактивного белка (СРБ), маркера воспаления, и ВМД [27]. В работах, опубликованных ранее, не было выявлена ассоциация полиморфизмов гена *CRP*, колирующего С-реактивный белок с ВМД, однако дисперсия СРБ, объяснённая этими полиморфизмами слишком мала и требовалось наличие более сильного инструмента для проведения МР анализа. Использовав 526 SNP, которые объясняли 13% дисперсии СРБ в качестве генетических инструментов, Han и соавторы обнаружили значимую связь СРБ с повышенным риском развития различных форм ВМД (ОШ от 1,15 до 1,52, p<0,05). В другом исследовании [29] изучалось влияние жирных кислот сыворотки крови на ВМД. Авторский коллектив Wang применил следующий подход к выбору генетических инструментов: для основного анализа исследователи выбрали три полиморфизма, rs10740118 гена *JMJD1C*, rs174547 гена *FADS1* и rs16966952 гена *NTAN1* руководствуясь результатами ранее проведенных исследований. Для анализа чувствительности использовались все полиморфизмы, независимо ассоциированные с жирными кислотами на полногеномном уровне значимости (10 SNP для линолевой кислоты и 16 для арахидоновой кислоты). Wang и соавторы обнаружили доказательства защитного действия линолевой кислоты, снижающего риск ВМД (ОШ = 0,97, 95% ДИ 0,945-0,990, p = 0,005). Однако, для арахидоновой кислоты повышение ее уровня в сыворотке крови было связан с ростом риска развития ВМД (ОШ = 1,034, 95% ДИ 1,012-1,056, p = 0,02). Тем не менее, авторы отметили небольшой размер выборки GWAS (n = 8631) для факторов риска как ограничение данного исследования.

В одной публикации была проверена взаимосвязь между аномалией рефракции и ВМД [30]. Wood и Guggenheim выявили наличие причинно-следственной связи, однако авторы пришли к выводу, что влияние аномалии рефракции было незначительным по сравнению с другими известными факторами риска. В исследовании, проведенном Li и соавторами в 2022 году [31], 24 генетических варианта были использованы в качестве инструментальных переменных, чтобы установить роль свободного тироксина в развитии ВМД. Авторы использовали итоговую статистику крупномасштабного GWAS гормонов щитовидной железы проведенного на выборке из 49269 участников и показали увеличение риска ВМД в зависимости от повышения уровня свободного тироксина (ОШ = 1,19, 95% ДИ 1,06-1,33, p = 0,005).

Глаукома

Внутриглазное давление и/или глаукома изучались как исходы в 15 исследованиях, в восьми из них была установлена причинно-следственная связь между фактором риска и исходом (Табл. 2, Рис. 5).

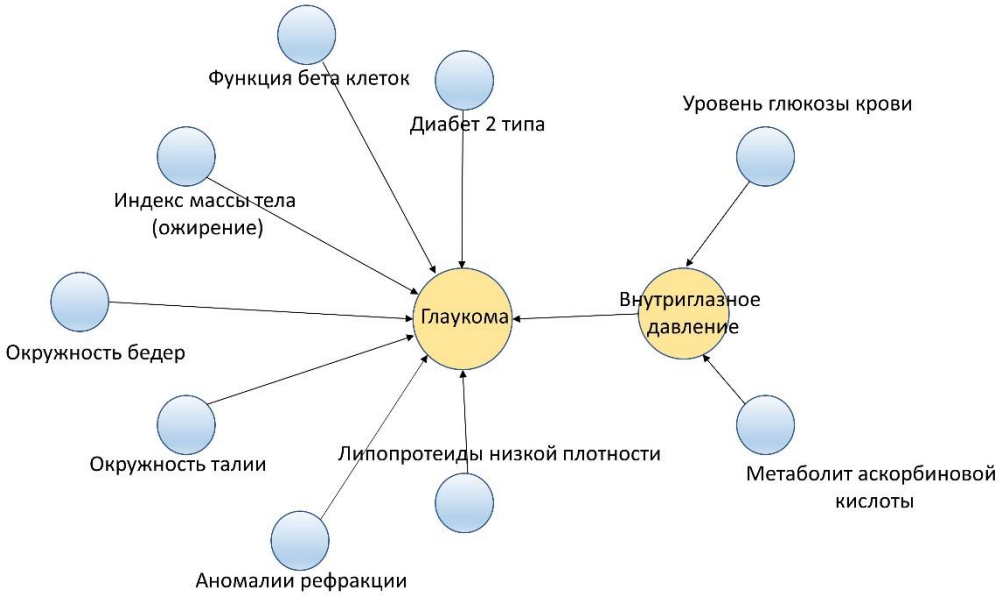


Рис. 5. Причинно-следственная связь между различными факторами риска и глаукомой/внутриглазным давлением
Fig. 5. Causal relationship between various risk factors and glaucoma / intraocular pressure

Исследование Shen и соавторов [34] подтвердило гипотезу о том, что сахарный диабет 2 типа (СД2) является фактором риска первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Кроме того, эти авторы провели дополнительный МР анализ, предназначенный для изучения влияния определенных механизмов, участвующих в развитии СД2: а именно ожирения, функции В-клеток, регуляции инсулина и других метаболических процессов. Это было достигнуто за счет использования полигенных оценок риска (Polygenic risk score; PRS) для конкретных биологических механизмов в качестве инструментальных переменных. Результаты МР анализа, в котором использовалась комбинированная в PRS оценка эффекта 39 SNP показали, что у лиц с СД2 повышен риск развития ПОУГ (ОШ = 2,53, 95% ДИ 1,06-6,11, p = 0,04); с доказательством того, что нарушение регуляции В-клеток причинно-значимо связано с глаукомой (ОШ = 4,09, 95% ДИ 1,33-12,53, p = 0,01). Для последнего анализа использовалось 20 SNP, объединенных в PRS. Значение повышенного уровня глюкозы крови в развитии офтальмогипертензии было также показано в исследовании, проведенном Tan и соавторами [35]. Авторы исследовали влияние 11 компонентов метаболического синдрома на ПОУГ и эндофенотипы глаукомы используя итоговую статистику GWAS для каждого из исследуемых признаков. 22 однонуклеотидных полиморфизма, ассоциированных с уровнями глюкозы крови были отобраны в качества инструментальных переменных для МР анализа, который установил наличие причинно-следственной связи между данным фактором риска и повышением внутриглазного давления (β = 0,80 (95% ДИ 0,38-1,22, $p = 2{,}12 \cdot 10^{-4}$ в стандартных отклонениях показателей ВГД).

Коллектив авторов под руководством Lin [36] подтвердил гипотезу о наличии связи между признаками, связанными с ожирением (индекс массы тела и окружность талии) и риском развития ПОУГ. В своей работе, авторы использовали 31 и 33 SNP, ассоциированных с вышеуказанными факторами риска с уровнем значимости $p < 5 \cdot 10^{-8}$. Полученные результаты свидетельствуют о более высоких рисках развития глаукомы у лиц с повышенным индексом массы тела (ОШ = 1,91, 95% ДИ 1,23-2,98, p = 0,004). Вао и соавторы исследовали роль

жирных кислот в развитии глаукомы [37]. Однако авторы сообщили, что результаты их работы были неубедительны, скорее всего, из-за ограниченного количества инструментов, доступных для каждой из протестированных жирных кислот, и относительно небольшого размера выборки GWAS для факторов риска. Два исследования [38, 39] изучали связь между свойствами роговицы и глаукомой. Simcoe и соавторы не обнаружили значимого влияния центральной толщины роговицы, корнеального гистерезиса или фактора резистентности роговицы на риск повышения ВГД. В своем исследовании Currant и соавторы [40] не нашли доказательств, подтверждающих причинное влияние толщины слоя нервных волокон сетчатки или толщины внутреннего плексиформного слоя на риск развития ПОУГ, но выявили 36 новых локусов, ассоциированных с морфологией сетчатки. Интересным было то, что один из найденных вариантов, rs1254276 гена *SIX6* был ранее определен в GWAS глаукомы. Кроме того, пять из этих 36 SNP были ранее выявлены как ассоциированные с внутриглазным давлением. Авторы также сообщили о значимом влиянии внутриглазного давления (ВГД) на ПОУГ (β = 0,55, p = 2,80 $\cdot 10^{-85}$).

Исследование, проведенное Simcoe и соавторами [41]. оценивало влияние ВГД и аномалий рефракции на риск развития синдрома пигментной дисперсии и риск ПГ. Авторы предоставили доказательства роли близорукости (β = -0.35, p = 8,86$\cdot 10^{-7}$) и ВГД (β = 0,42, p = 4,05$\cdot 10^{-6}$ в патогенезе пигментной глаукомы. В оригинальной статье результаты были представлены в виде регрессионных коэффициентов, что соответствовало ОШ = 1,42 для миопии и 1,52 для повышения ВГД.

Два исследования МР оценивали риск липидов плазмы [42, 43] при ПОУГ. Исследование, проведенное Xu и соавторами [43] не обнаружило доказательств влияния ЛПНП, ЛПВП или триглицеридов на глаукому. Эти исследователи использовали в общей сложности 185 SNP, связанных с уровнями липидов в плазме, в качестве инструментальных переменных в МР анализе на двух выборках. Данные о генетической ассоциации с факторами риска были получены из большого GWAS у лиц европейского происхождения. Другой подход использовали Nusinovici и соавторы, проведя исследование в два этапа. На первом этапе авторы проверили связь липидов крови с ПОУГ у 8503 участников Сингапурского исследования эпидемиологии глазных заболеваний (SEED) путем применения регрессионного анализа с последующим байесовским сетевым моделированием. Пять генетических вариантов генов *ABCA1, FADS2, APOA5, ALDH1A2/LIPC, CETP*, связанные с холестерином ЛПВП-3 - признаком, выявленным на первом этапе, впоследствии использовались в качестве инструментов на втором этапе, на котором изучалось влияние связанных с липидами метаболитов на ПОУГ с использованием МР анализа. Результаты второго этапа свидетельствовали о потенциальной значимой роли холестерина ЛПВП-3 в развитии ПОУГ (ОШ = 0,91 (95% ДИ 0,84-0,99, p = 0,02). Авторы сделали предположение о значимой роли полиморфизмов гена *ABCA1*, которые экспрессируются в ганглиозных клетках сетчатки и могут принимать участие в физиологических процессах, протекающих в структурах глаза.

В работе Hysi и соавторов исследовалось влияние метаболита витамина С на ВГД [44]. Исследователи использовали в качестве инструментов 13 SNP, ассоциированных с метаболитом витамина С на уровне значимости p <10^{-6} и провели МР анализ на двух выборках: Британском Биобанке и когорте Epic-Norfolk [45] и показали наличие причинно-следственной связи (β = -0,67 p = 2,04$\cdot 10^{-10}$ на выборке Британского Биобанка и β = -2,89, p = 2,50$\cdot 10^{-5}$ на выборке EPIC-Norfolk. Авторы пришли к выводу о наличии генетических факторов, повышающих уровень метаболита витамина С и одновременно с этим, снижающих ВГД.

Роль абструктивного апноэ сна [46] и потребления кофеина [47] в развитии глаукомы также были проверены с помощью МР. Однако эти исследования не выявили значимой роли этих двух потенциальных факторов риска в развитии заболевания.

Влияние аномалий рефракции на риск развития глаукомы оценивалось в исследовании, проведенном Choquet и соавторами в 2022 году [48]. Исследователям удалось установить общие генетические механизмы развития миопии и глаукомы (коэффициент корреляции $r_g = -0,24$, $p = 3,90 \cdot 10^{-5}$). Используя 168 SNP, ассоциированных с аномалиями рефракции в МР анализе, авторы выявили наличие ассоциации между этими заболеваниями (ОШ = 0,91, p = 0,02).

Роль повышенного артериального давления в развитии офтальмогипертензии была исследована в работе Plotnikov и соавторов [49]. В данном исследовании не было выявлено влияния изменения систолического, диастолического и пульсового давления на риск развития глаукомы.

Аномалии рефракции

В шести публикациях рассматривались вопросы, связанные с аномалиями рефракции или близорукостью [50-55] и в пяти из них было показано наличие причинно-следственной связи между факторами риска (Рис. 6) и исходом (Табл. 3).

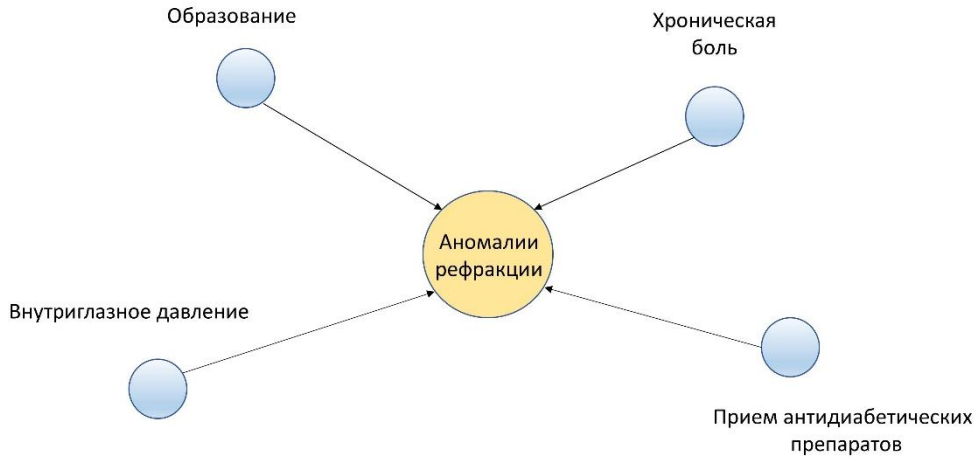


Рис. 6. Причинно-следственная связь между различными факторами риска и аномалиями рефракции
Fig. 6. Causal relationship between various risk factors and refractive errors

В своем исследовании Patasova и соавторы [52] применили МР на двух выборках чтобы определить, было ли использование лекарств значимо связано с развитием аномалий рефракции а также чтобы выявить наличие связи между рефракцией в молодом возрасте и наличием хронических заболеваниях на поздних этапах жизни Авторы указали, что прием пероральных противодиабетических препаратов играет роль в развитии аномалий рефракции ($\beta = -0.028$, $p<0.001$), хотя диабет 2 типа сам по себе не был определен факторам риска. Patasova и соавторы подтвердили гипотезу о влиянии ВГД на риск развития аномалий рефракции ($\beta = -0,04$, $p<0,01$), что согласуется с данными ранее проведенной Менделевской рандомизации [50].

В одной публикации оценивалось влияние массы тела при рождении на аномалии рефракции [53]. Используя комбинированный полигенный индекс массы тела при рождении, Plotnikov и соавторы обнаружили доказательства причинно-следственной связи ($\beta = 0,28$, $p = 0,02$), для анализа использовались данные, полученные на взрослой выборке Британского биобанка [53]. 73 SNP объединенные в полигенный индекс объясняли 1,2% дисперсии массы тела при рождении.

В исследованиях, опубликованных в 2016 и 2018 годах [51, 55], была рассмотрена гипотеза о том, что образовательный процесс связан с развитием близорукости. Оба исследования представили доказательства влияния повышения уровня образования на риск развития миопии. Для проведения МР анализа коллектив под руководством Cuelar-Partida создали серию полигенных индексов риска, используя различные уровни значимости ассоциации полиморфизмов с уровнем образования в качестве пороговой величины. Для каждого из этих индексов оценивалась его ассоциация с уровнем образования с помощью линейной регрессии. Модель, включавшая полигенный индекс, составленный из верхнего дециля (17749 SNP) всех полиморфизмов исходя из степени их ассоциации с образованием, показала наибольшую предсказательную ценность. Результаты МР анализа показали, что каждые два дополнительных года образования приводят к ухудшению рефракции на 0,92 Диоптрии. Mountjoy и соавторы [51] применили другой подход к выбору генетических инструментов и использовали 69 SNP, ассоциированных с уровнем образования на полногеномном уровне. Объединенные в полигенный индекс риска, эти полиморфизмы объясняли 4,32% дисперсии фенотипа интереса, полученная оценка эффекта образования на рефракцию (β = -0.27, p = 4·10-8 на каждый дополнительный год образования) была ниже, чем в предыдущем исследовании, что может быть объяснено увеличением размера выборок GWAS как для фактора риска, так и для исхода.

Результаты МР исследования, изучающего роль уровня витамина D сыворотки крови в развитии миопии, показали, что эта связь не была причинно-следственной. Авторы предположили, что дополнительное время, проведённое на открытом воздухе, может быть причиной как повышенного уровня витамина D сыворотки, так и менее близорукой аномалии рефракции [54].

Катаракта

В трех публикациях оценивалось влияние различных факторов на риск развития катаракты [56-60] и наличие значимого эффекта было показано в двух из них (Табл. 4, Рис. 7).

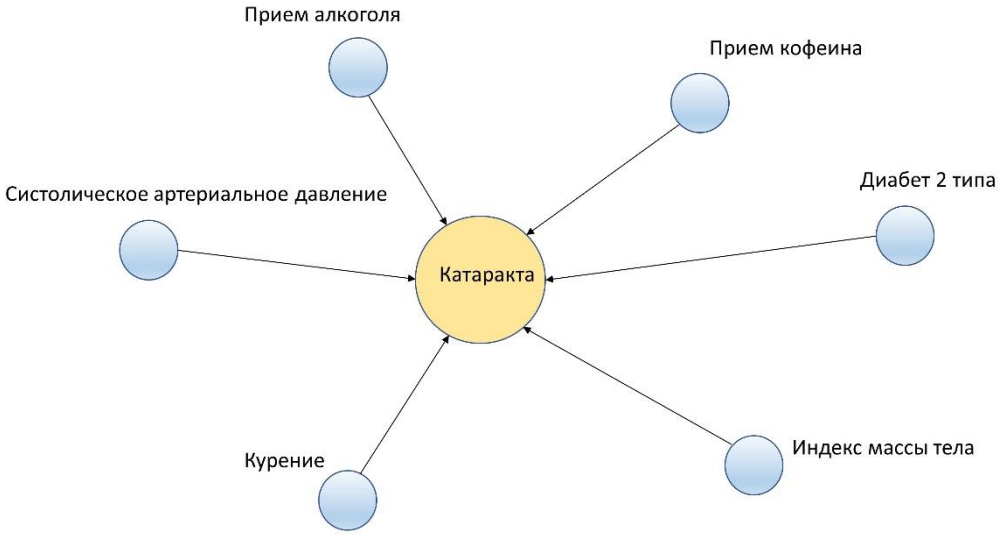


Рис. 7. Причинно-следственная связь между различными факторами риска и риском развития катаракты
Fig. 7. Causal relationship between various risk factors and the risk of developing cataracts

В двух из этих исследований оценивалась причинно-следственная связь между диабетом 2 типа и катарактой, в обоих анализах проводилась МР на двух выборках. Zhang и соавторами [56] использовали сводную статистику GWAS, проведённого в азиатской популяции как для диабета, так и для катаракты показали наличие значимой ассоциации (ОШ = 1,12 (95% ДИ 1,10-1,45, p = 5,60e-41). В своей работе авторы установили наличие генетической корреляции между заболеваниями (r_g = 0.58,

$p = 5.60 \times 10^{-6}$) и выявили два гена-кандидата (*MIR4453HG и KCNK17*), которые могут определять наличие причинно-значимой связи между диабетом и катарактой.

Yuan и соавторы [57] анализировали данные, полученные на европейской выборке. Оба исследования показали значение диабета в развитии катаракты. В своем исследовании Yuan и соавторы использовали 497 SNP как генетический инструмент для диабета 2 типа. Оценка ассоциации полиморфизмов с катарактой была получена из сводной статистики двух GWAS, проведенных на выборке Британского биобанка и консорциума FinnGen [59]. Авторы провели МР анализ на каждой из выборок, и мета анализ полученных результатов показал повышенный риск развития катаракты у лиц, страдающих диабетом (ОШ = 1,06, 95% ДИ 1,03-1,09, p<0,001). Также оценивалось, связаны ли индекс массы тела (ИМТ), систолическое артериальное давление (САД), потребление кофе, алкоголя и начало курения с повышенным риском старческой катаракты. Выявлены значимая ассоциация ИМТ (ОШ = 1,19, 95% ДИ 1,09-1,29, p <0,001), САД (ОШ, 95% ДИ 1,04-1,23, p = 0,004) и курения (ОШ = 1,19, 95% ДИ 1,10-1,29, p<0,001) с повышенным риском развития старческой катаракты. Влияние избыточной массы тела на развитие катаракты также была проверено в исследовании, проведенном Tan и соавторами [58]. Результаты данного исследования не подтвердили наличие подтверждающих причинно-следственной связи между ожирением и катарактой. Стоит отметить, что в Tan и соавторы проводили свое исследование на относительно небольшой выборке из 1949 человек и использовали только один полиморфизм для оценки эффекта ожирения на катаракту.

Другие исходы

В трех публикациях были представлены результаты МР анализов оценивающих эффект факторов риска на морфологию сетчатки [60, 61, 62] (Табл. 8).

МР исследование, проведенное на выборке, состоящей из лиц разных национальностей, изучало влияние артериального давления на калибр сосудов сетчатки [62]. Авторы пришли к выводу, что генетически детерминированное артериальное давление незначительно влияет на калибр артериол сетчатки (β = -4,5, p = 0,01). В МР исследовании участников Британского биобанка Han и соавторы [60] оценивали, связаны ли близорукость или ВГД с риском отслойки сетчатки, использовав 224 и 99 SNP, соответственно. Были получены доказательства, подтверждающие причинно-следственную связь обоих факторов риска (ОШ = 0,72, 95% ДИ 0,69-0,76, p = 3,8e-44 для аномалий рефракции; ОШ = 1,08, 95% ДИ 1,03-1,14, p = 0,001) для внутриглазного давления. Наконец, в другом исследовании, проведенном на выборке Британского биобанка, сообщалось о значительном уменьшении толщины центральной области слоя наружного сегмента фоторецепторов у лиц с генетической предрасположенностью к ВМД (β = -0,34, p = 0,008) для наружного сегмента фоторецепторов [61]. Было показано значение полиморфизмов генов *CFH* и *NPLOC4-TSPAN10*, ассоциированных с ВМД на толщину сетчатки.

Заключение. В целом, результаты 79 из 211 проанализированных в данном обзоре МР в офтальмологии предоставили доказательства причинно-следственной связи между факторами риска и исходами. Результаты этих исследований будут ориентиром для проведения клинических испытаний и разработки лекарственных препаратов, а также послужат теоретической основой для принятия клинических решений и решений в области общественного здравоохранения.

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.

Таблица 1 (начало)

Значимые факторы риска развития возрастной макулярной дегенерации, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Beginning of Table 1

Significant risk factors for the development of age-related macular degeneration identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	**Кол-во инструментов**	**Исход**	**Результат**	**GWAS для фактора риска (размер, выборка)**	**GWAS для исхода**	**Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами**	**Автор, год публикации, DOI**
Липопротеины высокой плотности, Липопротеины низкой плотности, Триглицериды	86 SNP Для ЛПВП, 185 SNP для множественной Менделевской рандомизации	Поздняя стадия ВМД	ОШ = 1,22 (95% ДИ 1,03-1,44, p = 0,02 ОШ = 1,18 (95% ДИ 1,01-1,38), p = 0,03 для ЛПВН в множественной МР	188577, Европейская	33526, Европейская	Данные не представлены в публикации	Burgess S. и соавт.,2017 10.1016/j.ophtha.2017.03.042
Липопротеины высокой плотности	96 SNP для Европейской и смешанной выборок, 81 SNP для Азиатский выборки	Поздняя стадия ВМД	ОШ = 1,21 (95% ДИ 1,11-1,31, p = 3,12 $\cdot 10^{-5}$) для Европейской выборки ОШ = 1,51 (95% ДИ 1,20-1,91, p = 7,61 $\cdot 10^{-4}$) для Азиатской выборки ОШ = 1,24 (95% ДИ 1,15-1,34, p = 7,05 $\cdot 10^{-8}$) для смешанной выборки	188577, Европейская	33976, Европейская 7494, Азиатская 41740, Смешанная	6,4%	Fan Q. и соавт., 2017 10.1093/ije/dyx189
Липиды сыворотки крови	207 – 488 SNP	Поздняя стадия ВМД, Географическая атрофия сетчатки, Хороидальная неоваскуляризация, Промежуточная стадия ВМД	ОШ от 1,18 до 1,26 (p<0,05) Аполипротеин А как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 0,70 до 0,96 (p<0,05) Аполипротеин В как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 0,72 до 0,81 (p<0,05) Холестерин как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 1,18 до 1,34 (p<0,05) ЛПВП как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 0,70 до 0,77 (p<0,05) ЛПНП как фактор риска различных форм ВМД;	От 382786 до 419185 Европейская	От 17246 до 27301, Европейская	9-11%	Han X.K. и соавт., 2020 10.1093/ije/dyaa178

Таблица 1 (продолжение)

Значимые факторы риска развития возрастной макулярной дегенерации, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Continuation of Table 1

Significant risk factors for the development of age-related macular degeneration identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
			ОШ от 0,65 до 0,83 (p<0,05) Холестерин, не связанный с ЛПВП как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 0,74 до 0,84 p<0,05) Триглицериды как фактор риска различных форм ВМД				
С-реактивный белок	526 SNP	Возрастная макулярная дегенерация Неоваскуляризация сетчатки Географическая атрофия сетчатки Смешанная форма ВМД Промежуточная стадия ВМД	ОШ от 1,15 до 1,52 (p<0,05) для разных форм ВМД	418642 Европейская	От 16101 до 27301 Европейская	13%	Han X.K. и соавт., 2020 10.1007/s10654-019-00598-z
Полиненасыщенные жирные кислоты	2-16 SNP	Поздняя стадия ВМД	ОШ = 0,96 (95% ДИ 0,94-0,98, p = 5,9 $\cdot 10^{-4}$) для линолевой кислоты; ОШ = 1,04 (95% ДИ 1,02-1,06, p = 5,6 $\cdot 10^{-5}$) для арахидоновой кислоты	8631 Европейская	33976 Европейская	Данные не представлены в публикации	Wang K. и соавт., 2021 10.1210/clinem/dgab338

Таблица 1 (окончание)

Значимые факторы риска развития возрастной макулярной дегенерации, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

End of Table 1

Significant risk factors for the development of age-related macular degeneration identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	**Кол-во инструментов**	**Исход**	**Результат**	**GWAS для фактора риска (размер, выборка)**	**GWAS для исхода**	**Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами**	**Автор, год публикации, DOI**
Курение, прием алкоголя	14 – 336 SNP	Поздняя стадия ВМД, Географическая атрофия сетчатки, Хороидальная неоваскуляризация, Промежуточная стадия ВМД	ОШ от 1,24 до 1,26 (p<0,05) начало курения как фактор риска различных форм ВМД; ОШ от 1,57 до 2,70 (p<0,05) прием алкоголя как фактор риска различных форм ВМД	От 462690 до 1232091 Европейская	От 21157 до 33976 Европейская	Данные не представлены в публикации	Kuan V. и соавт., 2021 10.1001/jamaophthalmol.2021.4601
Свободный тироксин	24 SNP	Возрастная макулярная дегенерация	ОШ= 1,19, 95% ДИ 1,06-1,33, P = 0,005	49269 Европейская	33526 Европейская	3,6%	Li X. и соавт., 202210.1016/j.ajo.2022.01.026

Таблица 2 (начало)

Значимые факторы риска развития глаукомы, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Beginning of Table 2

Significant risk factors for the development of glaucoma identified using the method of Mendelian randomization

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Диабет 2 типа Функция бета клеток	39 SNP, объединенных в PRS 20 SNP, объединенных в PRS	Первичная Открытоугольная глаукома	ОШ = 2,53 (95% ДИ 1,04-6,11, p = 0,04) ОШ = 4,09 (95% ДИ 1,33-12,53, p = 0,01)	69685 Европейская	69685 Европейская	2% 1,4%	Shen L. и соавт., 2016 10.1093/aje/kwv204
Глюкоза сыворотки крови	22 SNP	Внутриглазное давление	β = 0,80 (95% ДИ 0,38-1,22, p = 2,12 $\cdot 10^{-4}$) в стандартных отклонениях показателей ВГД	58074 Европейская	29578 Европейская	Данные не представлены	Tan X. и соавт., 2022 0.1111/ceo.14067
Индекс массы тела Окружность талии Окружность бедер	31 SNP 33 SNP 24 SNP	Первичная открытоугольная глаукома	ОШ = 1,91 (95% ДИ 1,23-2,98, p = 0,004) для ИМТ ОШ = 2,32 (95% ДИ 1,07-5,02, p = 0,03) для окружности талии ОШ = 2,19 (95% ДИ 1,31-3,06, p = 0,003) для окружности бедер	Европейская выборка, данные о размере не представлены в публикации.	94860 Европейская		Lin Y. и соавт., 2022 10.3389/fgene.2022.835524
Аномалии рефракции Внутриглазное давление	Данные не представлены	Пигментная глаукома	β* = -0.35 (95% ДИ -0,21 - -0,49, p = $8,86 \cdot 10^{-7}$ для аномалий рефракции β* = 0,42 (95% ДИ 0,24-0,60, p = $4,05 \cdot 10^{-6}$)	Данные о выборке не представлены в публикации	52627 Европейская	Данные не представлены	Simcoe M.J. и соавт., 2022 10.1016/j.ophtha.2022.01.005
Метаболит аскорбиновой кислоты	13 SNP	Внутриглазное давление	β = -0,67 (95% ДИ -0,88 - -0,46, p = $2,04 \cdot 10^{-10}$) на выборке Британского биобанка β = -2,891 (95% ДИ -4,22 - -1,56, p = $2,50 \cdot 10^{-5}$) на выборке EPIC-Norfolk	7842 Европейская	103382 Европейская 6595 Европейская	Данные не представлены	Hysi P.G. и соавт., 2018 10.1016/j.redox.2018.10.004

Таблица 2 (окончание)

Значимые факторы риска развития глаукомы, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

End of Table 2

Significant risk factors for the development of glaucoma identified using the method of Mendelian randomization

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Липопротеины высокой плотности-3	5 SNP	Первичная открытоугольная глаукома	ОШ = 0,91 (95% ДИ 0,84-0,99, p = 0,02)	18341 Смешанная	262780 смешанная	4%	Nusinovici S. и соавт., 2022 10.1016/j.ophtha.2021.09.013
Аномалии рефракции	168 SNP	Первичная открытоугольная глаукома	ОШ = 0,94 (95% ДИ 0,89-0,99, p = 0,01)	102117 Европейская	54755 Европейская	6,1%	Choquet H. и соавт., 2022 10.1001/jamaophthalmol.2022.2762
Внутриглазное давление	Данные не представлены	Первичная открытоугольная глаукома	β* = 0,55 SE = 0.03, p = $2{,}80 \cdot 10^{-85}$	Данные не представлены	Данные не представлены	Данные не представлены	Currant H. и соавт., 2021 10.1371/journal.pgen.1009497

Таблица 3 (начало)

Значимые факторы риска развития аномалий рефракции, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Beginning of Table 3

Significant risk factors for the development of refractive errors identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Внутриглазное давление; Препараты, снижающие внутриглазное давление; Антидиабетические препараты; Хроническая боль	От 14 до 139 SNP	Аномалии рефракции	β = -0,04 (95% ДИ -0,07 - -0,02, p <0,01) для внутриглазного давления; β = -0,04 (95% ДИ -0.064 - -0.022, p <0,01) для препаратов, снижающих ВГД; β = -0.028 (95% ДИ -0.042 - -0.015, p <0.001) для антидиабетических препаратов; β = 0.201 (95% ДИ 0,115-0,287, p <0.001) для хронической боли	Европейская размер не указан в публикации	102318 Европейская		Patasova K. и соавт, 2021 10.1167/iovs.62.2.15
Масса при рождении	73 SNP, объединенные в PRS	Аномалии рефракции	β = 0,28 (95% ДИ 0,05-0,52, p = 0,02)	188875 Европейская	39658 Европейская	1.2%	Plotnikov D. и соавт., 2019 10.1136/bjophthalmol-2018-313640
Внутриглазное давление	73 SNP	Аномалии рефракции	β = -0.047 (95% ДИ -0,073 – - 0,021, p = $2.54 \cdot 10^{-4}$)	139555 Европейская	102117 Европейская		Hysi P.G. и соавт., 2020 10.1038/s41588-020-0599-0
Образование	69 SNP, объединенные в PRS	Аномалии рефракции	β = -0.27 (95% ДИ -0,37 – - 0,17, p = $4 \cdot 10^{-8}$)	293723 Европейская	67798 Европейская	4.32%	Mountjoy E. и соавт., 2018 10.1136/bmj.k2022

Таблица 3 (окончание)

Значимые факторы риска развития аномалий рефракции, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

End of Table 3

Significant risk factors for the development of refractive errors identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	**Кол-во инструментов**	**Исход**	**Результат**	**GWAS для фактора риска (размер, выборка)**	**GWAS для исхода**	**Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами**	**Автор, год публикации, DOI**
Образование	17749 SNP, объединенные в PRS	Аномалии рефракции	β = -0.92 (95% ДИ -1,21 – - 0,63, p = 0,01)	Данные не представлены в публикации	5649 Европейская	Данные не представлены в публикации	Cuellar-Partida G. и соавт. 2016 10.1002/gepi.21936

Таблица 4

Значимые факторы риска катаракты, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Table 4

Significant risk factors for cataracts identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	**Кол-во инструментов**	**Исход**	**Результат**	**GWAS для фактора риска (размер, выборка)**	**GWAS для исхода**	**Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами**	**Автор, год публикации, DOI**
Диабет 2 типа	115 SNP	Старческая катаракта	ОШ = 1,12 (95% ДИ 1,10-1,45, p = $5{,}60 \cdot 10^{-41}$)	191764 Азиатская	212453 Азиатская	5%	Zhang H.Y. b соавт., 2021 10.1093/ije/dyab175
Диабет 2 типа Индекс массы тела Диабет 2 типа Систолическое артериальное давление Начало курения Прием кофеина	497 SNP для диабета; От 12 до 314 SNP для других факторов риска	Старческая катаракта	ОШ = 1,06 (95% ДИ 1,03-1,09, p <0,001) ОШ от 1,13 до 1,19 (p<0,05) для других факторов риска	1407282 Европейская	536256 Европейская	Данные не представлены	Yuan S. и соавт., 2022 10.1038/s41598-021-04515-x

Таблица 5

Значимые факторы риска разных офтальмологических признаков, выявленные при помощи метода Менделевской рандомизации

Table 5

Significant risk factors for various ophthalmic signs identified using the Mendelian randomization method

Фактор риска	Кол-во инструментов	Исход	Результат	GWAS для фактора риска (размер, выборка)	GWAS для исхода	Дисперсия фактора риска, объясненная генетическими вариантами	Автор, год публикации, DOI
Диастолическое артериальное давление	10 SNP, объединенных в PRS	Калибр артериол сетчатки	β = -4,5 (95% ДИ -7,9 - -1,0, p = 0,01)	Смешанная выборка, размер не указан в публикации	6528 Смешанная	Данные не представлены в публикации	Li L.J. и соавт., 2016 10.1038/srep22031
Аномалии рефракции; Внутриглазное давление	224 SNP 99 SNP	Отслойка сетчатки	ОШ = 0,72 (95% ДИ 0,69-0,76, p = $3{,}8\cdot10^{-44}$) для аномалий рефракции; ОШ = 1,08 (95% ДИ 1,03-1,14, p = 0,001) для внутриглазного давления	95827 Европейская 101939 Европейская	43438 Европейская	12% 5%	Han X.K. и соавт., 2020 10.1001/jamaophthalmol.2020.1231
Возрастная макулярная дегенерация	33 SNP	Ретинальные структуры по данным оптической когерентной томографии	β = -0,34 (95% ДИ -0,60 - -0,09, p = 0,008) для наружного сегмента фоторецепторов	33976 Европейская	32113 Европейская	Данные не представлены в публикации	Kaye R.A. и соавт.,202110.1038/s41598-021-02631-2

Список литературы

1. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. British Journal of Ophthalmology. 2018;102(5):575-585. DOI: https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311258

2. Бикбов ММ, Гильманшин ТР, Якупова ЭМ и др. Основы эпидемиологии. Эпидемиология в офтальмологии (обзор литературы). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021;31(4):364-387. DOI: https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-4-364-387

3. Золотарёв АВ, Карлова ЕВ, Мирошниченко ЕВ. Влияние заболеваний органа зрения на уровень смертности населения. Офтальмологические ведомости. 2018;11(1):47-53. DOI: https://doi.org/10.17816/OV11147-53

4. Ebrahim S, Davey Smith G. Mendelian randomization: can genetic epidemiology help redress the failures of observational epidemiology? Human Genetics. 2008;123(1):15-33. DOI: https://doi.org/10.1007/s00439-007-0448-6

5. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, et al. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias — An Updated Review. PLoS ONE. 2013;8(7):e66844. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066844

6. Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2018;125(13):1716. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199

7. Наркевич АН, Виноградов КА. Дизайн медицинского исследования. [Электронный ресурс]. Социальные аспекты здоровья населения. 2019 [дата обращения: 26.10.2022];5(65). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1108/30/lang,ru/. DOI: https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-5-13

8. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, et al. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. Statistics in Medicine. 2008;27(8):1133-1163. DOI: https://doi.org/10.1002/sim.3034

9. Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. Human Molecular Genetics. 2014;23(R1):R89-R98. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddu328

10. Katan MB. Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer. The Lancet. 1986;327(8479):507-508. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)92972-7

11. Gray R, Wheatley K. How to avoid bias when comparing bone marrow transplantation with chemotherapy. Bone Marrow Transplantation. 1991;7(3):9-12.

12. Davey Smith G, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? International Journal of Epidemiology. 2003;32(1):1-22. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyg070

13. Елисеева НВ, Чурносов МИ. Этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2020;136(3):79-86. DOI: https://doi.org/10.17116/oftalma202013603179

14. Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. International Journal of Epidemiology. 2015;44(2):512-525. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyv080

15. Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption. International Journal of Epidemiology. 2017;46(6):1985-1998. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyx102

16. Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases. Nature Genetics. 2018;50(5):693-698. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7

17. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. Nucleic Acids Research. 2019;47(D1):D1005-D1012. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gky1120

18. Эттингер АП, Жарова МЕ. Что такое доказательная медицина? Доказательная гастроэнтерология. 2021;10(1):38-48. DOI: https://doi.org/10.17116/dokgastro20211001138

19. Lawlor DA. Commentary: Two-sample Mendelian randomization: opportunities and challenges. International Journal of Epidemiology. 2016;45(3):908-915. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyw127

20. Plotnikov D, Guggenheim JA. Mendelian randomisation and the goal of inferring causa-

tion from observational studies in the vision sciences. Ophthalmic and Physiological Optics. 2019;39(1):11-25. DOI: https://doi.org/10.1111/opo.12596

21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. The BMJ. 2009;339:b2535-b2535. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.b2535

22. Загидуллина АШ. О фенотипах первичной глаукомы. Медицинский вестник Башкортостана. 2015;2(56):162-165.

23. The International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. Nature. 2009;460(7256):748-752. DOI: https://doi.org/10.1038/nature08185

24. Burgess S, Davey Smith G. Mendelian Randomization Implicates High-Density Lipoprotein Cholesterol–Associated Mechanisms in Etiology of Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2017;124(8):1165-1174. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.042

25. Fan Q, Maranville JC, Fritsche L, et al. HDL-cholesterol levels and risk of age-related macular degeneration: a multiethnic genetic study using Mendelian randomization. International Journal of Epidemiology. 2017;46(6):1891-1902. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyx189

26. Han X, Ong JS, Hewitt AW, et al. The effects of eight serum lipid biomarkers on age-related macular degeneration risk: a Mendelian randomization study. International Journal of Epidemiology. 2021;50(1):325-336. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyaa178

27. Han X, Ong JS, An J, et al. Using Mendelian randomization to evaluate the causal relationship between serum C-reactive protein levels and age-related macular degeneration. European Journal of Epidemiology. 2020;35(2):139-146. DOI: https://doi.org/10.1007/s10654-019-00598-z

28. Kuan V, Warwick A, Hingorani A, et al. Association of Smoking, Alcohol Consumption, Blood Pressure, Body Mass Index, and Glycemic Risk Factors With Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. JAMA Ophthalmology. 2021;139(12):1299. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.4601

29. Wang K, Zhong Y, Yang F, et al. Causal Effects of N-6 Polyunsaturated Fatty Acids on Age-related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2021;106(9):e3565-e3572. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgab338

30. Wood A, Guggenheim JA. Refractive Error Has Minimal Influence on the Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. American Journal of Ophthalmology. 2019;206:87-93. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.018

31. Li X, Li H, Cheng J, et al. Causal Associations of Thyroid Function and Age-Related Macular Degeneration: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. American Journal of Ophthalmology. 2022;239:108-114. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.01.026

32. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. Science. 2005;308(5720):385-389. DOI: https://doi.org/10.1126/science.1109557

33. Miller JW. Age-Related Macular Degeneration Revisited – Piecing the Puzzle: The LXIX Edward Jackson Memorial Lecture. American Journal of Ophthalmology. 2013;155(1):1-35. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.10.018

34. Shen L, Walter S, Melles RB, et al. Diabetes Pathology and Risk of Primary Open-Angle Glaucoma: Evaluating Causal Mechanisms by Using Genetic Information. American Journal of Epidemiology. 2015;183(2):147-155. DOI: https://doi.org/10.1093/aje/kwv204

35. Tan X, Zhong Z, Wang Q, et al. Genetically predicted fasting blood glucose level plays a causal role in intraocular pressure: A Mendelian randomisation study. Clinical and Experimental Ophthalmology. 2022;50(5):534-542. DOI: https://doi.org/10.1111/ceo.14067

36. Lin Y, Zhu X, Luo W, et al. The Causal Association Between Obesity and Primary Open-Angle Glaucoma: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. Frontiers in Genetics. 2022;13:835524. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2022.835524

37. Bao J, Yang Z, Zheng S, et al. Circulating fatty acids and risk of primary open-angle glaucoma: A mendelian randomization study. Gene. 2022;811:146078. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146078

38. Choquet H, Melles RB, Yin J, et al. A multiethnic genome-wide analysis of 44,039 individuals identifies 41 new loci associated with central corneal thickness. Communications Biology. 2020;3(1):301. DOI: https://doi.org/10.1038/s42003-020-1037-7

39. Simcoe MJ, Khawaja AP, Hysi PG, et al. Genome-wide association study of corneal biomechanical properties identifies over 200 loci providing insight into the genetic etiology of ocular diseases. Human Molecular Genetics. 2020;29(18):3154-3164. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa155

40. Currant H, Hysi P, Fitzgerald TW, et al. Genetic variation affects morphological retinal phenotypes extracted from UK Biobank optical coherence tomography images. PLoS Genetics. 2021;17(5):e1009497. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009497

41. Simcoe MJ, Shah A, Fan B, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Two Common Loci Associated with Pigment Dispersion Syndrome/Pigmentary Glaucoma and Implicates Myopia in its Development. Ophthalmology. 2022;129(6):626-636. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2022.01.005

42. Nusinovici S, Li H, Thakur S, et al. High-Density Lipoprotein 3 Cholesterol and Primary Open-Angle Glaucoma. Ophthalmology. 2022;129(3):285-294 DOI: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.09.013

43. Xu M, Li S, Zhu J, et al. Plasma lipid levels and risk of primary open angle glaucoma: a genetic study using Mendelian randomization. BMC Ophthalmology. 2020;20:390. DOI: https://doi.org/10.1186/s12886-020-01661-0

44. Hysi PG, Khawaja AP, Menni C, et al. Ascorbic acid metabolites are involved in intraocular pressure control in the general population. Redox Biology. 2019;20:349-353. DOI: https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.10.004

45. Hayat SA, Luben R, Keevil VL, et al. Cohort Profile: A prospective cohort study of objective physical and cognitive capability and visual health in an ageing population of men and women in Norfolk (EPIC-Norfolk 3). International Journal of Epidemiology. 2014;43(4):1063-1072. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyt086

46. Ingold N, Campos AI, Han X, et al. Is Genetic Risk for Sleep Apnea Causally Linked With Glaucoma Susceptibility? Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2022;63(1):25. DOI: https://doi.org/10.1167/iovs.63.1.25

47. Kim J, Aschard H, Kang JH, et al. Intraocular Pressure, Glaucoma, and Dietary Caffeine Consumption. Ophthalmology. 2021;128(6):866-876. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.12.009

48. Choquet H, Khawaja AP, Jiang C, et al. Association Between Myopic Refractive Error and Primary Open-Angle Glaucoma: A 2-Sample Mendelian Randomization Study. JAMA Ophthalmology. 2022;140(9):864-871. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.2762

49. Plotnikov D, Huang Y, Khawaja AP, et al. High Blood Pressure and Intraocular Pressure: A Mendelian Randomization Study. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2022;63(6):29. DOI: https://doi.org/10.1167/iovs.63.6.29

50. Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia. Nature Genetics. 2020;52(4):401-407. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-020-0599-0

51. Mountjoy E, Davies NM, Plotnikov D, et al. Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomisation. The BMJ. 2018;361:k2022. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.k2022

52. Patasova K, Khawaja AP, Tamraz B, et al. Association Between Medication-Taking and Refractive Error in a Large General Population-Based Cohort. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2021;62(2):15. DOI: https://doi.org/10.1167/iovs.62.2.15

53. Plotnikov D, Williams C, Guggenheim JA. Association between birth weight and refractive error in adulthood: a Mendelian randomisation study. British Journal of Ophthalmology 2020;104:214-219. DOI: https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313640

54. Cuellar-Partida G, Williams KM, Yazar S, et al. Genetically low vitamin D concentrations and myopic refractive error: a Mendelian randomization study. International Journal of Epidemiology. 2017;46(6):1882-1890. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyx068

55. Cuellar-Partida G, Lu Y, Kho PF, et al. Assessing the Genetic Predisposition of Education on Myopia: A Mendelian Randomization Study: Assessing the Genetic Predisposition of Education on Myopia. Genetic Epidemiology. 2016;40(1):66-72. DOI: https://doi.org/10.1002/gepi.21936

56. Zhang H, Xiu X, Xue A, et al. Mendelian randomization study reveals a population-specific putative causal effect of type 2 diabetes in risk of cataract. International Journal of Epidemiology. 2022;50(6):2024-2037. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyab175

57. Yuan S, Wolk A, Larsson SC. Metabolic and lifestyle factors in relation to senile cataract: a Mendelian randomization study. Scientific Reports. 2022;12:409. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-04515-x

58. Tan AG, Kifley A, Flood VM, et al. Evaluating the associations between obesity and age-related cataract: a Mendelian randomization study. American Journal of Clinical Nutrition. 2019;110(4):969-976. DOI: https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz167

59. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen: Unique Genetic Insights from Combining Isolated Population and National Health Register Data. Genetic and Genomic Medicine. medRxiv; 2022. DOI: https://doi.org/10.1101/2022.03.03.22271360

60. Han X, Ong JS, An J, et al. Association of Myopia and Intraocular Pressure With Retinal Detachment in European Descent Participants of the UK Biobank Cohort: A Mendelian Randomization Study. JAMA Ophthalmology. 2020;138(6):671-678. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1231

61. Kaye RA, Patasova K, Patel PJ, et al. Macular thickness varies with age-related macular degeneration genetic risk variants in the UK Biobank cohort. Scientific Reports. 2021;11:23255. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-02631-2

62. Li LJ, Liao J, Cheung CYL, et al. Assessing the Causality between Blood Pressure and Retinal Vascular Caliber through Mendelian Randomisation. Scientific Reports. 2016;6:22031. DOI: https://doi.org/10.1038/srep22031

References

1. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. British Journal of Ophthalmology. 2018;102(5):575-585. DOI: https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311258

2. Bikbov MM, Gilmanshin TR, Iakupova EM, et al. Fundamentals of epidemiology. Epidemiology in ophthalmology (literature review). Current problems of health care and medical statistics. 2021;31(4):364-387. Russian. DOI: https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-4-364-387

3. Zolotarev AV, Karlova EV, Miroshnichenko EV. Influence of eye diseases on the mortality rate of the population. Ophthalmology Journal. 2018;11(1):47-53. Russian. DOI: https://doi.org/10.17816/OV11147-53

4. Ebrahim S, Davey Smith G. Mendelian randomization: can genetic epidemiology help redress the failures of observational epidemiology? Human Genetics. 2008;123(1):15-33. DOI: https://doi.org/10.1007/s00439-007-0448-6

5. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, et al. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias — An Updated Review. PLoS ONE. 2013;8(7):e66844. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066844

6. Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2018;125(13):1716. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199

7. Narkevich AN, Vinogradov KA. Medical study design [Internet]. Social aspects of population health 2019 [cited 2022 October 26];65(5):13. Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1108/30/lang,ru/. Russian. DOI: https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-5-13

8. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, et al. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. Statistics in Medicine. 2008;27(8):1133-1163. DOI: https://doi.org/10.1002/sim.3034

9. Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. Human Molecular Genetics. 2014;23(R1):R89-R98. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddu328

10.Katan MB. Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer. The Lancet. 1986;327(8479):507-508. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)92972-7

11.Gray R, Wheatley K. How to avoid bias when comparing bone marrow transplantation with chemotherapy. Bone Marrow Transplantation. 1991;7(3):9-12.

12.Davey Smith G, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? International Journal of Epidemiology. 2003;32(1):1-22. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyg070

13.Eliseeva NV, Churnosov MI. Etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma. Vestnik Oftalmologii. 2020;136(3):79-86. Russian. DOI: https://doi.org/10.17116/oftalma202013603179

14.Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. International Journal of Epidemiology. 2015;44(2):512-525. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyv080

15.Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption. International Journal of Epidemiology. 2017;46(6):1985-1998. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyx102

16.Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases. Nature Genetics. 2018;50(5):693-698. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7

17.Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. Nucleic Acids Research. 2019;47(D1):D1005-D1012. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gky1120

18.Oettinger AP, Zharova ME. What is evidence-based medicine? Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2021;10(1):38-48. Russian. DOI: https://doi.org/10.17116/dokgastro20211001138

19.Lawlor DA. Commentary: Two-sample Mendelian randomization: opportunities and challenges. International Journal of Epidemiology. 2016;45(3):908-915. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyw127

20.Plotnikov D, Guggenheim JA. Mendelian randomisation and the goal of inferring causation from observational studies in the vision sciences. Ophthalmic and Physiological Optics. 2019;39(1):11-25. DOI: https://doi.org/10.1111/opo.12596

21.Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. The BMJ. 2009;339:b2535-b2535. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.b2535

22.Zagidullina ASh. Phenotypes of primary glaucoma. Meditsinskii vestnik Bashkorkostana. 2015;2(56):162-165. Russian.

23.The International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. Nature. 2009;460(7256):748-752. DOI: https://doi.org/10.1038/nature08185

24.Burgess S, Davey Smith G. Mendelian Randomization Implicates High-Density Lipoprotein Cholesterol–Associated Mechanisms in Etiology of Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2017;124(8):1165-1174. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.042

25.Fan Q, Maranville JC, Fritsche L, et al. HDL-cholesterol levels and risk of age-related macular degeneration: a multiethnic genetic study using Mendelian randomization. International Journal of Epidemiology. 2017;46(6):1891-1902. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyx189

26.Han X, Ong JS, Hewitt AW, et al. The effects of eight serum lipid biomarkers on age-related macular degeneration risk: a Mendelian randomization study. International Journal of Epidemiology. 2021;50(1):325-336. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyaa178

27.Han X, Ong JS, An J, et al. Using Mendelian randomization to evaluate the causal relationship between serum C-reactive protein levels and age-related macular degeneration. European Journal of Epidemiology. 2020;35(2):139-146. DOI: https://doi.org/10.1007/s10654-019-00598-z

28.Kuan V, Warwick A, Hingorani A, et al. Association of Smoking, Alcohol Consumption, Blood Pressure, Body Mass Index, and Glycemic Risk Factors With Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. JAMA Ophthalmology. 2021;139(12):1299. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.4601

29.Wang K, Zhong Y, Yang F, et al. Causal Effects of N-6 Polyunsaturated Fatty Acids on Age-related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2021;106(9):e3565-e3572. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgab338

30.Wood A, Guggenheim JA. Refractive Error Has Minimal Influence on the Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. American Journal of Ophthalmology. 2019;206:87-93. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.018

31.Li X, Li H, Cheng J, et al. Causal Associations of Thyroid Function and Age-Related Macular Degeneration: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. American Journal of Ophthalmology. 2022;239:108-114. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.01.026

32.Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. Science. 2005;308(5720):385-389. DOI: https://doi.org/10.1126/science.1109557

33.Miller JW. Age-Related Macular Degeneration Revisited – Piecing the Puzzle: The LXIX Edward Jackson Memorial Lecture. American Journal of Ophthalmology. 2013;155(1):1-35. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.10.018

34.Shen L, Walter S, Melles RB, et al. Diabetes Pathology and Risk of Primary Open-Angle Glaucoma: Evaluating Causal Mechanisms by Using Genetic Information. American Journal of Epidemiology. 2015;183(2):147-155. DOI: https://doi.org/10.1093/aje/kwv204

35.Tan X, Zhong Z, Wang Q, et al. Genetically predicted fasting blood glucose level plays a causal role in intraocular pressure: A Mendelian randomisation study. Clinical and Experimental Ophthalmology. 2022;50(5):534-542. DOI: https://doi.org/10.1111/ceo.14067

36.Lin Y, Zhu X, Luo W, et al. The Causal Association Between Obesity and Primary Open-Angle Glaucoma: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. Frontiers in Genetics. 2022;13:835524. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2022.835524

37.Bao J, Yang Z, Zheng S, et al. Circulating fatty acids and risk of primary open-angle glaucoma: A mendelian randomization study. Gene. 2022;811:146078. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146078

38.Choquet H, Melles RB, Yin J, et al. A multiethnic genome-wide analysis of 44,039 individuals identifies 41 new loci associated with central corneal thickness. Communications Biology. 2020;3(1):301. DOI: https://doi.org/10.1038/s42003-020-1037-7

39.Simcoe MJ, Khawaja AP, Hysi PG, et al. Genome-wide association study of corneal biomechanical properties identifies over 200 loci providing insight into the genetic etiology of ocular diseases. Human Molecular Genetics. 2020;29(18):3154-3164. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa155

40.Currant H, Hysi P, Fitzgerald TW, et al. Genetic variation affects morphological retinal phenotypes extracted from UK Biobank optical coherence tomography images. PLoS Genetics. 2021;17(5):e1009497. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009497

41.Simcoe MJ, Shah A, Fan B, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Two Common Loci Associated with Pigment Dispersion Syndrome/Pigmentary Glaucoma and Implicates Myopia in its Development. Ophthalmology. 2022;129(6):626-636. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2022.01.005

42.Nusinovici S, Li H, Thakur S, et al. High-Density Lipoprotein 3 Cholesterol and Primary Open-Angle Glaucoma. Ophthalmology. 2022;129(3):285-294 DOI: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.09.013

43.Xu M, Li S, Zhu J, et al. Plasma lipid levels and risk of primary open angle glaucoma: a genetic study using Mendelian randomization. BMC Ophthalmology. 2020;20:390. DOI: https://doi.org/10.1186/s12886-020-01661-0

44.Hysi PG, Khawaja AP, Menni C, et al. Ascorbic acid metabolites are involved in intraocular pressure control in the general population. Redox Biology. 2019;20:349-353. DOI: https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.10.004

45.Hayat SA, Luben R, Keevil VL, et al. Cohort Profile: A prospective cohort study of objective physical and cognitive capability and visual health in an ageing population of men and women in Norfolk (EPIC-Norfolk 3). International Journal of Epidemiology. 2014;43(4):1063-1072. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyt086

46.Ingold N, Campos AI, Han X, et al. Is Genetic Risk for Sleep Apnea Causally Linked With Glaucoma Susceptibility? Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2022;63(1):25. DOI: https://doi.org/10.1167/iovs.63.1.25

47.Kim J, Aschard H, Kang JH, et al. Intraocular Pressure, Glaucoma, and Dietary Caffeine Consumption. Ophthalmology. 2021;128(6):866-876. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.12.009

48.Choquet H, Khawaja AP, Jiang C, et al. Association Between Myopic Refractive Error and Primary Open-Angle Glaucoma: A 2-Sample Mendelian Randomization Study. JAMA Ophthalmology. 2022;140(9):864-871. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.2762

49.Plotnikov D, Huang Y, Khawaja AP, et al. High Blood Pressure and Intraocular Pressure: A Mendelian Randomization Study. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2022;63(6):29. DOI: https://doi.org/10.1167/iovs.63.6.29

50.Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia. Nature Genetics. 2020;52(4):401-407. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-020-0599-0

51.Mountjoy E, Davies NM, Plotnikov D, et al. Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomisation. The

BMJ. 2018;361:k2022. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.k2022

52. Patasova K, Khawaja AP, Tamraz B, et al. Association Between Medication-Taking and Refractive Error in a Large General Population-Based Cohort. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2021;62(2):15. DOI: https://doi.org/10.1167/iovs.62.2.15

53. Plotnikov D, Williams C, Guggenheim JA. Association between birth weight and refractive error in adulthood: a Mendelian randomisation study. British Journal of Ophthalmology 2020;104:214-219. DOI: https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313640

54. Cuellar-Partida G, Williams KM, Yazar S, et al. Genetically low vitamin D concentrations and myopic refractive error: a Mendelian randomization study. International Journal of Epidemiology. 2017;46(6):1882-1890. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyx068

55. Cuellar-Partida G, Lu Y, Kho PF, et al. Assessing the Genetic Predisposition of Education on Myopia: A Mendelian Randomization Study: Assessing the Genetic Predisposition of Education on Myopia. Genetic Epidemiology. 2016;40(1):66-72. DOI: https://doi.org/10.1002/gepi.21936

56. Zhang H, Xiu X, Xue A, et al. Mendelian randomization study reveals a population-specific putative causal effect of type 2 diabetes in risk of cataract. International Journal of Epidemiology. 2022;50(6):2024-2037. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyab175

57. Yuan S, Wolk A, Larsson SC. Metabolic and lifestyle factors in relation to senile cataract: a Mendelian randomization study. Scientific Reports. 2022;12:409. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-04515-x

58. Tan AG, Kifley A, Flood VM, et al. Evaluating the associations between obesity and age-related cataract: a Mendelian randomization study. American Journal of Clinical Nutrition. 2019;110(4):969-976. DOI: https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz167

59. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen: Unique Genetic Insights from Combining Isolated Population and National Health Register Data. Genetic and Genomic Medicine. medRxiv; 2022. DOI: https://doi.org/10.1101/2022.03.03.22271360

60. Han X, Ong JS, An J, et al. Association of Myopia and Intraocular Pressure With Retinal Detachment in European Descent Participants of the UK Biobank Cohort: A Mendelian Randomization Study. JAMA Ophthalmology. 2020;138(6):671-678. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1231

61. Kaye RA, Patasova K, Patel PJ, et al. Macular thickness varies with age-related macular degeneration genetic risk variants in the UK Biobank cohort. Scientific Reports. 2021;11:23255. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-02631-2

62. Li LJ, Liao J, Cheung CYL, et al. Assessing the Causality between Blood Pressure and Retinal Vascular Caliber through Mendelian Randomisation. Scientific Reports. 2016;6:22031. DOI: https://doi.org/10.1038/srep22031

Статья поступила в редакцию 22 декабря 2022 г.
Поступила после доработки 23 мая 2023 г.
Принята к печати 20 августа 2023 г.

Received 22 December 2022
Revised 23 May 2023
Accepted 20 August 2023

Информация об авторах

Денис Юрьевич Плотников, PhD, заведующий лабораторией интегративной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru ORCID https://orcid.org/0000-0002-9950-8992.

Лиана Шавкатовна Ашрятова, студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: lili.pop@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8097-3694.

Софья Александровна Панкратова, студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: sofo4kapankratova@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0192-3443.

Information about the authors

Denis Yu. Plotnikov, PhD, Head of the Laboratory of Integrative Epidemiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, E-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru ORCID https://orcid.org/0000-0002-9950-8992.

Liana Sh. Ashryatova, Student, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, E-mail: lili.pop@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8097-3694.

Sofya A. Pankratova, Student, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, E-mail: sofo4kapankratova@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0192-3443.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3 **УДК 618.3-06**

Пол-специфические особенности межлокусных взаимодействий, определяющих подверженность к гипертонической болезни

Т.А. Иванова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: Т.А. Иванова (ivanova_ta@bsu.edu.ru)

Резюме

Актуальность: Гипертоническая болезнь (ГБ) относится к группе широко распространенных заболеваний как у мужчин, так и у женщин, но при этом заболевание чаще регистрируется (≈20%) у мужчин, чем у женщин Генетические факторы, определяющие гендерные особенности распространенности ГБ в значительной степени не известны. **Цель исследования:** Установить пол-специфические особенности межгенных взаимодействий GWAS-значимых локусов, определяющих подверженность к ГБ. **Материалы и методы:** Выборка мужчин включала 564 больных ГБ и 257 контроля (общий объём выборки n=821), женщин – 375 больных ГБ и 209 контроля (общий объём выборки n=584). Выполнено генотипирование 10 полиморфизмов, показавших связи с ГБ (артериальным давлением (АД)) в ранее проведенных полногеномных исследованиях (GWAS). Межгенные взаимодействия, определяющие подверженность к ГБ у мужчин и женщин, оценивались методом MB-MDR. **Результаты:** У мужчин подверженность к ГБ определяется межлокусным взаимодействием rs932764-*PLCE1* × rs7302981-*CERS5* × rs1799945-*HFE* × rs8068318-*TBX2* (Wald st. = 32,12 p_{perm}=0,001) с наиболее выраженным эффектом двухлокусного взаимодействия rs1799945-*HFE* × rs8068318-*TBX2* (определяет 0,76% энтропии). Среди женщин наиболее значимой по отношению к ГБ является четырехлокусная модель, включающая полиморфные локусы rs932764-*PLCE1* × rs8068318-*TBX2* × rs1173771-*AC026703.1* × rs167479-*RGL3* (Wald st. = 33,53 p_{perm}<0,001) с максимальным вкладом в энтропию заболевания (2,26%) парного взаимодействия rs8068318 *TBX2* × rs167479 *RGL3*. Полиморфизмы rs932764-*PLCE1* и rs8068318-*TBX2* являются ГБ значимыми как у мужчин, так и у женщин. **Заключение:** Межгенные взаимодействия GWAS значимых для ГБ локусов являются пол-специфическими.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; мужчины; женщины; полиморфизм; ассоциации; межгенные взаимодействия; GWAS

Для цитирования: Иванова ТА. Пол-специфические особенности межлокусных взаимодействий, определяющих подверженность к гипертонической болезни. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):53-68. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3

Sex-specific features of interlocus interactions determining susceptibility to hypertension

Tatyana A. Ivanova

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
Corresponding author: Tatyana A. Ivanova (ivanova_ta@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: Hypertension (HT) belongs to a group of widespread diseases in both men and women, but at the same time the disease is more often registered (≈20%) in men than in women. Genetic factors determining the sex characteristics of the prevalence of HT are largely unknown. **The aim of the study:** To establish sex-specific features of intergenic interactions of GWAS-significant loci determining susceptibility to HT. **Materials and methods:** The sample of men included 564 patients with HT and 257 controls (total sample size n=821), women – 375 patients with HT and 209 controls (total sample size n=584). Genotyping of 10 polymorphisms that showed associations with HT (blood pressure (BP)) in previously conducted genome-wide studies (GWAS) was performed. The intergenic interactions determining the susceptibility to HT in men and women were evaluated by the MB-MDR method. **Results:** In men, susceptibility to HT is determined by the interlocus interaction rs932764-*PLCE1* × rs7302981-*CERS5* × rs1799945-*HFE* × rs8068318-*TBX2* (Wald St. = 32.12 p_{perm} =0.001) with the most pronounced effect of two-locus interaction rs1799945-*HFE* × rs8068318-*TBX2* (determines 0.76% of entropy). Among women, the most significant in relation to HT is the four-locus model, which includes polymorphic loci rs932764-*PLCE1* × rs8068318-*TBX2* × rs1173771-*AC026703.1* × rs167479-*RGL3* (Wald St. = 33.53 p_{perm} <0.001) with the maximum contribution to the entropy of the disease (2.26%) of the pair interaction rs8068318-*TBX2* × rs167479-*RGL3*. Polymorphisms rs932764-*PLCE1* and rs8068318-*TBX2* are very significant in both men and women. **Conclusion:** The intergenic interactions of HT-significant GWAS loci are sex-specific.

Keywords: hypertension; men; women; polymorphism; associations; intergenic interactions; GWAS

For citation: Ivanova TA. Sex-specific features of interlocus interactions determining susceptibility to hypertension. Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):53-68. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3

Введение. Гипертоническая болезнь (ГБ) относится к группе наиболее часто встречающихся заболеваний человека, характерным признаком которого служит повышенное артериальное давление (АД) [1, 2]. По данным статистических отчетов в мире за последние десятилетия (с 1990 по 2015 гг) количество индивидуумов с систолическим АД (САД) 140 мм рт. ст. и выше увеличилось на 18,59% (с 17307 до 20526 на 100 тыс. населения), показатели смертности и потери лет жизни с поправкой на инвалидность (DALYs), связанные с САД 140 мм рт. ст. и выше возросли на 8,58% (с 97,9 до 106,3 на 100 000 человек) и 49,11% (с 95,9 млн до 143,0 млн) соответственно [3]. Увеличение САД на 10 мм рт. ст. приводит к повышению риска развития ишемической болезни сердца на 45% и ишемического/геморрагического инсульта на 63-66% у индивидов в возрасте 55-64 лет [4].

Заболевание чаще регистрируется (≈20%) у мужчин, чем у женщин (стандартизированные по возрасту показатели распространенности у мужчин и женщин составляют 24 и 20% соответственно). Наряду с этим, имеются аналогичные данные о бо-

лее высокой распространенности повышенного АД среди мужчин (9,2%) по сравнению с женщинами (7,8%) [5], что может быть связано как с гормональными механизмами [6], так и со средовыми факторами риска [5], обусловливающими особенности генно-средовых взаимодействий [7, 8].

Влияние наследственных факторов на возникновение ГБ изучается достаточно давно и на сегодняшний момент времени ГБ является одним из наиболее хорошо изученных заболеваний с генетических позиций [9-15]. Однако, несмотря на значительный накопленный материал по вопросу наследственных детерминант ГБ, полученный как на основе полногеномных исследований (GWAS) [7, 8, 13-16], так и с использованием «кандидатного» подхода [17-27] около 1/3-2/3 конкретных генетических факторов, связанных с развитием ГБ и ГБ-ассоциированных признаков (САД, диастолическое АД (ДАД), пульсовое АД (ПД) и др.) остаются неизвестными. Показатели наследуемости АД, оцененные на основе известных GWAS – значимых локусов (SNP-wide heritability) составляют 21,3% (САД), 21,2% (ДАД), 19,4% (ПД) и данные полиморфизмы объясняют лишь 5,66% (САД), 5,32 % (ДАД), 2,87% (ПД) дисперсии артериального давления [28]. Вместе с этим, не до конца понятны особенности генетической детерминации ГБ у мужчин и женщин. Весьма интересными представляются репликативные исследования полспецифических особенностей ассоциаций GWAS-значимых локусов с ГБ. Так как выделение именно «значимых» по отношению к ГБ у жителей данной территории определенного пола полиморфных локусов позволит в перспективе рекомендовать именно эти полиморфизмы/гены для использования в практической медицине в качестве эффективных биомаркеров, позволяющих достаточно четко дифференцировать среди населения группу повышенного риска развития ГБ с последующей реализаций именно в этой группе комплекса мероприятий по профилактике заболевания.

Цель исследования. Установить полспецифические особенности межгенных взаимодействий GWAS-значимых локусов, определяющих подверженность к ГБ.

Материалы и методы исследования. Данное исследование выполнено на выборке больных ГБ (n=939) и контроля (n=466) общей численностью 1405 индивидов. Выборка больных ГБ (САД≥140 мм.рт.ст.; ДАД ≥90 мм.рт.ст.) была сформирована на базе профильных отделений (кардиологии и неврологии) Белгородской областной клинической больницы Св. Иоасафа. Верификация диагноза заболевания была проведена врачами-кардиологами в соответствии с рекомендациями ВНОК. В контрольную группу были включены индивидуумы без признаков ГБ (САД<140 мм.рт.ст; ДАД<90 мм.рт.ст.), в результате профилактических осмотров, осуществлявшихся на базе поликлинического отделения областной клинической больницы. В выборки больных и контроля были включены неродственные русские жители Центрального Черноземья РФ. В группу больных не включались (критерии исключения) индивидуумы с симптоматическими/вторичными гипертензиями, тяжелыми заболеваниями печени и почек, отказавшиеся от участия в исследовании. Из группы контроля исключались индивиды с выраженными метаболическими расстройствами, тяжелыми заболеваниями печени и почек, отказавшиеся от участия в исследовании.

В соответствии с целью исследования вся изучаемая выборка нами была разделены на две подгруппы – мужчины и женщины. Выборка мужчин включала 564 больных ГБ и 257 контроля (общий объём выборки n=821), женщин – 375 больных ГБ и 209 контроля (общий объём выборки n=584).

Для генотипирования молекулярно-генетических маркеров нами использовалось ДНК, полученное из венозной крови (использовался метод фенол – хлороформной экстракции с преципитацией этанолом) При подготовке образцов ДНК к генотипированию была проведена оценка качества нуклеиновых кислот и их нормализация по концентрации. Данные процедуры были выполнены на приборе-спектрофотометре

марки NanoDrop2000c (фирма производитель: Termo Scientific). В конечном итоге для экспериментального исследования была подготовлена коллекция образцов ДНК в обьеме 30-40 мкл при содержании нуклеиновых кислот (ДНК) 10-20 нг в 1мкл и «входном» параметре 1,7-2,0 (измерение осуществлялось при А260/А280).

Проведено экспериментальное исследование (генотипирование) десяти полиморфизмов десяти генов-кандидатов ГБ (АД), специально отобранных для настоящего исследования (критерием их включения в исследование явилось наличие ассоциации с ГБ (АД) в ранее выполненных полногеномных работах) [29, 30]. Изучены SNP следующих генов-кандидатов ГБ: *AC026703.1*-rs1173771, *HFE*-rs1799945, *BAG6*-rs805303, *PLCE1*-rs932764, *OBFC1*-rs4387287, *ARHGAP42*-rs633185, *CERS5*-rs7302981-, *ATP2B1*-rs2681472, *TBX2*-rs8068318, *RGL3*-rs167479. Генотипирование вышеуказанных полиморфизмов было выполнено на амплификаторе марки CFX96 [31] и наборах реагентов ООО «Тест-Ген» (г. Ульяновск) по методике, описанной нами ранее [32].

Для решения задачи, связанной с выявлением межгенных взаимодействий, определяющих подверженность к ГБ у мужчин и женщин, нами использовался метод MB-MDR [33]. Вычисления выполнены в программном ресурсе MB-MDR (среда R для Windows 7). Валидация полученных результатов моделирования проведена пермутационными процедурами (проводилось 1000 пермутаций). При оценке статистической значимости результатов анализа ассоциаций в этом разделе диссертационного исследования нами использовалась поправка Бонферрони равная n=2 в соответствии с количеством рассматриваемых пар сравнения: мужчины (больные-контроль) и женщины (больные-контроль). Исходя из этого за статистически значимый уровень в этом разделе работы нами бы принят $p_{perm} \leq 0{,}025$. В конечном итоге нами были отобраны по одной наилучшей модели межгенных взаимодействий (с максимальными значениями показателя Вальда – Wald st.), определяющих подверженность к ГБ у мужчин и женщин, которые далее мы визуализировали (в виде дендрограммы и графа) методом MDR в одноименном программном продукте, что позволило оценить конкретный процентный вклад как отдельных локусов, так и парных межгенных взаимодействий в энтропию признака (ГБ).

Результаты и их обсуждение. Анализ распределения генотипов в изучаемых группах мужчин и женщин (больные и контроль) не выявил отклонений от ожидаемого распределения при выполнении закона Харди-Вайнберга с учетом принятого за статистически значимый уровень $p_{HWE} \leq 0{,}025$ (Табл. 1, Табл. 2).

Установлено, наилучшей моделью, определяющей подверженность к ГБ у мужчин, является четырехлокусная модель с показателем Wald st. = 32,12 (p_{perm}=0,001). Данная модель включает локусы rs932764-*PLCE1* × rs7302981-*CERS5* × rs1799945-*HFE* × rs8068318-*TBX2*. Все четыре комбинации генотипов в рамках этой модели имеет протективное значение для развития ГБ у мужчин: rs932764-GG-*PLCE1*×rs7302981-GG-*CERS5*× rs1799945-CC-*HFE*×rs8068318-TC-*TBX2* (*beta* = -1,75 p=0,047), rs932764-AG-*PLCE1*×rs7302981-AA-*CERS5*×rs1799945-CC-*HFE*×rs8068318-CC-*TBX2* (*beta* = -0,69 p=0,032), rs932764-GG-*PLCE1*×rs7302981-AA-*CERS5*×rs1799945-CC-*HFE*×rs8068318-CC-*TBX2* (*beta* = -1,69 p=0,001), rs932764-GG-*PLCE1*×-rs7302981-GA-*CERS5*× rs1799945-CG-*HFE* ×rs8068318-CC-*TBX2* (*beta* = -2,13 p=0,002).

Среди женщин наиболее выраженный фенотипический эффект по отношению к ГБ проявляет четырехлокусная модель, включающая полиморфные локусы rs932764-*PLCE1* × rs8068318-*TBX2* × rs1173771-*AC026703.1* × rs167479-*RGL3* (Wald st. = 33,53 p_{perm}<0,001). В рамках данной модели выявлены три комбинации генотипов, связанных с развитием ГБ у женщин протективной направленности: rs932764-AG-*PLCE1* × rs8068318-TC-*TBX2*×rs1173771-GA-*AC026703.1*×rs167479-TG-*RGL3* (*beta* = -

Таблица 1

Материалы о распределении генотипов, минорных аллелей GWAS-значимых SNP и их соответствии HWE у мужчин больных ГБ и контроля

Table 1

Materials on the distribution of genotypes, minor alleles of GWAS-significant SNPs and their correspondence to HWE in male patients with HD and controls

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	Частота редкого (minor) аллеля	Количество генотипов[1]	H_o	H_e	p_{HWE}
Группа больных ГБ (n=564)					
AC026703.1 (rs1173771,G/A)	41,12%	88/259/182	0,490	0,484	0,858
HFE (rs1799945,C/G)	20,86%	32/165/352	0,301	0,330	0,039
BAG6 (rs805303,G/A)	33,30%	66/229/247	0,423	0,444	0,248
PLCE1 (rs932764,A/G)	50,94%	130/280/120	0,528	0,500	0,224
OBFC1 (rs4387287,C/A)	16,80%	19/135/361	0,262	0,280	0,157
ARHGAP42 (rs633185,C/G)	26,91%	44/208/298	0,378	0,393	0,386
CERS5 (rs7302981,G/A)	38,02%	72/256/198	0,487	0,471	0,517
ATP2B1 (rs2681472,A/G)	13,98%	15/119/399	0,223	0,241	0,104
TBX2 (rs8068318,T/C)	27,11%	45/193/284	0,370	0,395	0,150
RGL3 (rs167479,T/G)	49,63%	132/270/136	0,502	0,500	1,000
Группа контроля (n=257)					
AC026703.1 (rs1173771,G/A)	43,47%	45/123/77	0,502	0,492	0,796
HFE (rs1799945,C/G)	18,53%	11/71/169	0,283	0,302	0,300
BAG6 (rs805303,G/A)	34,41%	36/98/113	0,397	0,451	0,066
PLCE1 (rs932764,A/G)	45,71%	56/112/77	0,457	0,496	0,246
OBFC1 (rs4387287,C/A)	18,64%	6/76/154	0,322	0,303	0,518
ARHGAP42 (rs633185,C/G)	26,80%	20/94/136	0,376	0,392	0,520
CERS5 (rs7302981,G/A)	39,83%	39/114/88	0,473	0,479	0,893
ATP2B1 (rs2681472,A/G)	12,65%	5/52/188	0,212	0,221	0,559
TBX2 (rs8068318,T/C)	24,58%	19/80/141	0,333	0,371	0,119
RGL3 (rs167479,T/G)	50,20%	65/116/64	0,474	0,500	0,443

Примечание: HWE – распределение Харди-Вайнберга; 1 – гомозиготы по минорному аллелю/гетерозиготы/гомозиготы по частому аллелю; H_o и H_e – показатели наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности.

Note: HWE – Hardy-Weinberg distribution; 1 – homozygotes for a minor allele / heterozygotes / homozygotes for a frequent allele; Ho and He – indicators of observed and expected heterozygosity.

Таблица 2

Материалы о распределении генотипов, минорных аллелей GWAS-значимых SNP и их соответствии HWE у женщин больных ГБ и контроля

Table 2

Materials on the distribution of genotypes, minor alleles of GWAS-significant SNPs and their correspondence to HWE in women with hypertension and controls

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	Частота редкого (minor) аллеля	Количество генотипов[1]	H_o	H_e	p_{HWE}
Группа больных ГБ (n=375)					
AC026703.1 (rs1173771,G/A)	44,64%	67/174/104	0,504	0,494	0,745
HFE (rs1799945,C/G)	17,08%	10/105/251	0,287	0,283	1,000
BAG6 (rs805303,G/A)	34,65%	48/150/157	0,423	0,453	0,200
PLCE1 (rs932764,A/G)	48,39%	86/158/97	0,463	0,500	0,193
OBFC1 (rs4387287,C/A)	22,69%	20/107/197	0,330	0,351	0,418
ARHGAP42 (rs633185,C/G)	27,16%	33/135/202	0,365	0,396	0,148
CERS5 (rs7302981,G/A)	42,48%	64/160/115	0,472	0,489	0,578
ATP2B1 (rs2681472,A/G)	14,96%	5/95/251	0,271	0,254	0,296
TBX2 (rs8068318,T/C)	26,44%	26/123/182	0,372	0,389	0,399
RGL3 (rs167479,T/G)	51,01%	86/183/79	0,526	0,500	0,391
Группа контроля (n=209)					
AC026703.1 (rs1173771,G/A)	46,97%	40/106/52	0,535	0,498	0,321
HFE (rs1799945,C/G)	22,46%	9/75/123	0,362	0,348	0,691
BAG6 (rs805303,G/A)	34,88%	24/95/86	0,463	0,454	0,878
PLCE1 (rs932764,A/G)	49,75%	48/106/49	0,522	0,500	0,576
OBFC1 (rs4387287,C/A)	23,24%	12/62/111	0,335	0,357	0,411
ARHGAP42 (rs633185,C/G)	26,33%	14/81/112	0,391	0,388	1,000
CERS5 (rs7302981,G/A)	38,01%	30/89/77	0,454	0,471	0,649
ATP2B1 (rs2681472,A/G)	15,50%	5/52/143	0,260	0,262	1,000
TBX2 (rs8068318,T/C)	25,38%	13/75/111	0,377	0,379	1,000
RGL3 (rs167479,T/G)	47,52%	48/96/58	0,475	0,499	0,485

Примечание: HWE – распределение Харди-Вайнберга; 1 – гомозиготы по минорному аллелю/гетерозиготы/гомозиготы по частому аллелю; H_o и H_e – показатели наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности.

Note: HWE – Hardy-Weinberg distribution; 1 – homozygotes for a minor allele / heterozygotes / homozygotes for a frequent allele; Ho and He – indicators of observed and expected heterozygosity

1,10 p=0,008), rs932764-AA-*PLCE1*×rs8068318-CC-*TBX2*×rs1173771-GG-*AC026703.1* × rs167479-GG-*RGL3* (*beta* = -2,10 p=0,050), rs932764-AG-*PLCE1*×rs8068318-CC-*TBX2*×rs1173771-GA-*AC026703.1*×rs167479-GG-*RGL3* (*beta* = -0,77 p=0,050).

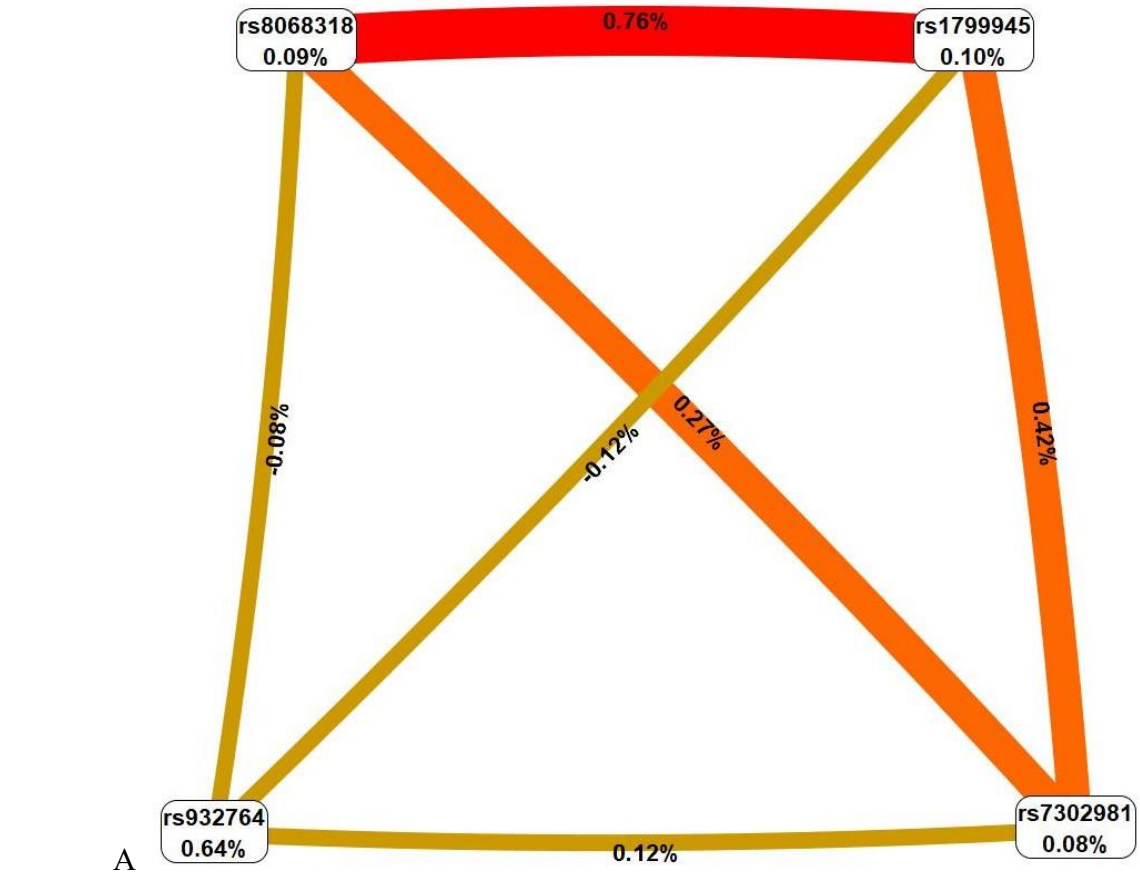
На рисунках 1 и 2 представлены графические данные по вышеуказанным моделям межлокусных взаимодействий. Наиболее существенный вклад в подверженность к ГБ у мужчин, как свидетельствуют материалы рисунка 1, вносит двухлокусное синергетическое взаимодействие rs1799945-*HFE* × rs8068318-*TBX2*, которое определяет 0,76% энтропии признака. Полученные в работе дендрограмма и граф (рисунок 2) наиболее значимого четырехлокусного взаимодействия rs932764-*PLCE1* × rs8068318-*TBX2* × rs1173771-*AC026703.1* × rs167479-*RGL3* (Wald st. = 33,53), ассоциированного с ГБ, указывают на то, что вклад парного синергетического взаимодействия полиморфных локусов rs8068318 *TBX2* × rs167479 *RGL3* в энтропию заболевания у женщин является наиболее максимальным и равен 2,26%.

Таким образом можно отметить, что два локуса – rs932764-*PLCE1* и rs8068318-*TBX2* – определяют подверженность к ГБ в составе четырехлокусных моделей межгенных взаимодействий как у мужчин, так и у женщин. Остальные два локуса, входящие в состав этих моделей межлокусных взаимодействий, у мужчин и женщин различаются. У мужчин «специфическими» локусами являются rs7302981-*CERS5* и rs1799945-*HFE*, у женщин – rs1173771-*AC026703.1* и rs167479-*RGL3*. При этом наибольший эффект в подверженность к заболеванию у мужчин вносит двухлокусное взаимодействие rs1799945-*HFE* × rs8068318-*TBX2* (0,76% энтропии признака), а у женщин – rs8068318 *TBX2* × rs167479 *RGL3* (2,26% энтропии признака).

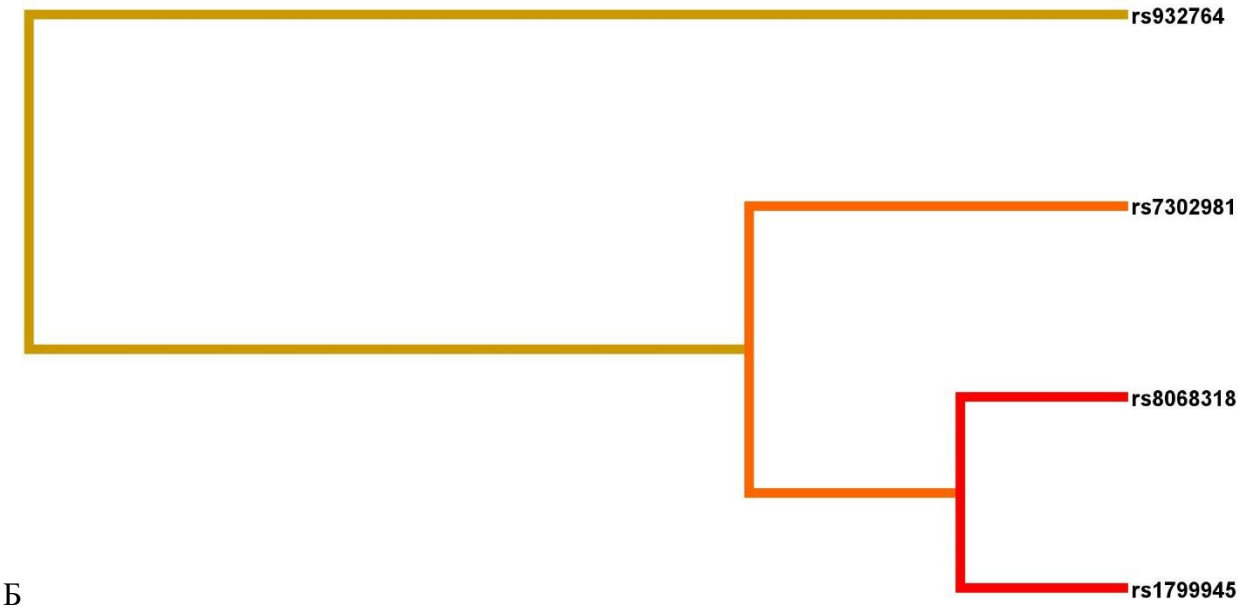
Следует отметить, что наши данные о значимой роли межгенных взаимодействий rs1799945-*HFE* в формировании подверженности к ГБ у мужчин согласуются с многочисленными материалами ранее проведенных полногеномных исследований [8-11, 34, 35, 36]. Для данного локуса были проведены и репликативные исследования [36]. В работе, проведенной в финской когорте, состоящей из 50-летних мужчин и женщин (выборка включала 399 случаев ГБ и 751 индивидов контрольной группы из когорты исследования сердечно-сосудистого риска среди взрослого населения TAMRISK) было установлено что индивидуумы, содержащие в генотипе G-аллель rs1799945 имели 1,4-кратный риск развития артериальной гипертензии в возрасте 50 лет по сравнению с носителями генотипа CC [37]. У пациентов с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м^2) риск развития артериальной гипертензии был еще выше (OR=4,15) [37]. Имеются данные о связи rs1799945 с развитием не только ГБ, но и ишемической болезни сердца: носители аллеля G имеют на 6% более высокий риск возникновения данной сердечно-сосудистой патологии [38]. Интересно отметить, что GWAS (репликативные) данные получены для популяций разного этнического состава, что может указывать на «универсальность» полиморфизма rs1799945 гена *HFE* как биомаркера ГБ/повышенного АД в разных популяциях.

Вместе с этим, в широкомасштабной исследовании, проведенном Gill D. et al., обнаружена, с одной стороны, связь rs1799945 гена *HFE* наряду с еще двумя полиморфизмами (rs1800562 *HFE* и rs855791 *TMPRSS6*) с показателями, характеризующими уровень сывороточного железа (насыщение сыворотки железом, ферритином и трансферрином, уровень трансферрина), с другой стороны, с помощью метода менделевской рандомизации, продемонстрирован «причинный» эффект этих полиморфизмов на развитие анемии и гиперхолестеринемии, что может иметь значение в патогенезе ГБ [39].

В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано достаточно большое число ассоциаций полиморфизма rs1173771 (G/A) гена *AC026703.1* (как самостоятельно,



А



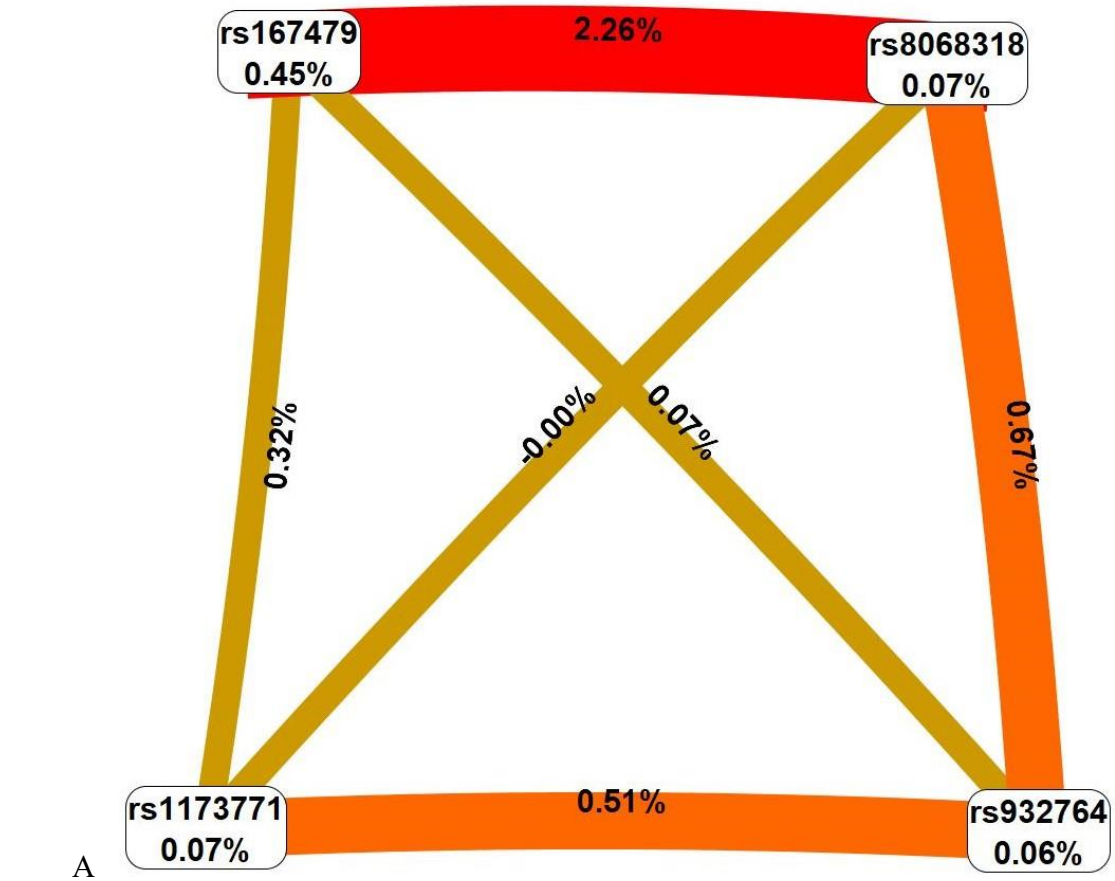
Б

Примечание: граф характеризует силу (% энтропии) и направленность связи полиморфных локусов с АГ. Красный и оранжевый цвет линии указывают на выраженный и умеренный синергизм, коричневый – независимый эффект.

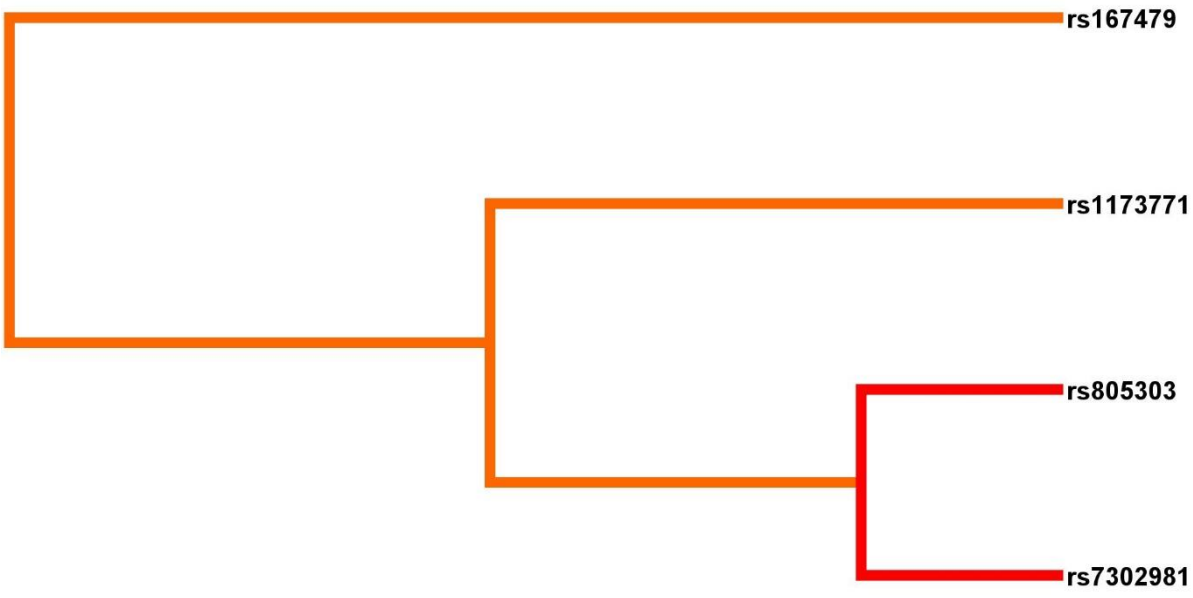
Рис. 1. Наиболее значимое четырехлокусное SNP×SNP взаимодействие, ассоциированное с ГБ у мужчин: граф (А), дендрограмма (Б)

Note: the graph characterizes the strength (% of entropy) and the direction of the association of polymorphic loci with AH. The red and orange color of the line indicate a pronounced and moderate synergism, brown - an independent effect.

Fig. 1. The most significant four-locus SNP×SNP interaction associated with HD in men: graph (A), dendrogram (Б)



А



Б

Примечание: граф характеризует силу (% энтропии) и направленность связи полиморфных локусов с АГ. Красный и оранжевый цвет линии указывают на выраженный.

Рис. 2. Наиболее значимое четырехлокусное SNP×SNP взаимодействие, ассоциированное с ГБ у женщин: граф (А), дендрограмма (Б)

Note: the graph characterizes the strength (% of entropy) and the direction of the association of polymorphic loci with AH. The red and orange color of the line indicate pronounced.

Fig. 2. The most significant four-locus SNP×SNP interaction associated with HD in women: graph (A), dendrogram (Б)

так и при взаимодействии с курением), подтвержденных на полно-геномном уровне, с показателями САД, ДАД, среднего и пульсового АД, риском развития ГБ [8, 9, 12, 35, 36, 40, 41]. Следует отметить, что, согласно нашим результатам, данный полиморфизм в составе межгенных взаимодействий определяет подверженность к ГБ у женщин. Имеются GWAS материалы о связи а rs1173771 (G/A) гена *AC026703.1* с такими АД-ассоциированными фенотипами как антропометрические показатели (рост, окружность бедер) [42, 43].

Важно подчеркнуть, что ряд полиморфизмов, находящихся в неравновесии по сцеплению с rs1173771 (G/A) гена *AC026703.1*, так же ассоциированы с уровнем артериального давления: rs1173766 [12, 40, 44, 45], rs1177764 [46], rs1177765 [12, 47], rs10059884 [7, 46], rs12656497 [16, 34, 45].

В работе Абрамовой М.Ю., посвященной изучению генетических детерминант преэклампсии по той же панели локусов как и в нашей работе (10 GWAS значимых для ГБ полиморфизмов) была показана важная роль межгенных взаимодействий преимущественно полиморфных локусов rs7302981 *CERS5* и rs932764 *PLCE1* в формировании преэклампсии у женщин Центрального Черноземья РФ (входят в состав более 50% из 10 наиболее значимых моделей межгенных взаимодействий, ассоциированных с преэклампсией) [29, 30]. В нашей работе так же показана существенная роль межгенных взаимодействий этих полиморфизмов как при формировании ГБ у женщин (rs932764 *PLCE1*), так и у мужчин (rs932764 *PLCE1,* rs7302981 *CERS5*).

В литературе имеются убедительные данные о более высокой распространенности повышенного АД среди мужчин (9,2%) по сравнению с женщинами (7,8%) [5]. Показатель потери лет жизни с поправкой на инвалидность (Disability-Adjusted Life-Years) (DALYs), связанные с САД≥140 мм.рт.ст. у мужчин (82,915 млн) существенно превышает (в 1,38 раза) аналогичный показатель у женщин (60,122 млн.) [3]. Еще более выраженные различия (в 1,44 раза) между мужчинами (125,124 млн.) и женщинами (86,692 млн.) наблюдаются по показателю DALYs, связанному с САД≥110-115 мм.рт.ст. [3].

Опубликованные материалы о причинах, лежащих в основе пол-специфических особенностей распространенности ГБ весьма многочисленны. Показано преобладание среди мужчин в сравнении с женщинами таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний как диета с высоким содержанием натрия и низким содержанием фруктов, курение, употребление алкоголя и наркотиков, высокий уровень глюкозы в плазме крови натощак [5]. Таким образом, более выраженная экспозиция средовых факторов риска у мужчин, чем у женщин может оказывать существенное модифицирующее влияние на реализацию наследственной предрасположенности к заболеванию. Значимая роль генно-средовых взаимодействий (SNP с курением, приемом алкоголя) в характере ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с ГБ (rs633185 *ARHGAP42,* rs1799945 *HFE,* rs1173771 *AC026703.1* и др.) была показана в ранее проведенных полно-геномных исследованиях [7, 8, 28]. Наряду с этим важную роль в подверженности к ГБ играют половые гормоны (считается, что эстрогены оказывают протективное влияние на развитие заболевания), которые также могут являться значимыми «модификаторами» в фенотипическом проявлении генов-кандидатов ГБ [6].

Заключение: Межгенные взаимодействия GWAS значимых для ГБ локусов являются пол-специфическими: у мужчин подверженность к ГБ определятся межлокусным взаимодействием rs932764-*PLCE1,* rs7302981-*CERS5,* rs1799945-*HFE,* rs8068318-*TBX2* с наиболее выраженным эффектом двухлокусного взаимодействия rs1799945-*HFE* × rs8068318-*TBX2* (0,76% энтропии), а среди женщин – межгенным взаимодействием rs932764-*PLCE1,* rs8068318-*TBX2,* rs1173771-*AC026703.1,* rs167479-*RGL3* с максимальным вкладом в

энтропию заболевания (2,26%) парного взаимодействия rs8068318 *TBX2* × rs167479 *RGL3*.

Информация о финансировании
Финансирование данной работы не проводилось.
Financial support
No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The author has no conflict of interest to declare.

Литература

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021-3104. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339
2. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. Journal of the American Medical Association. 2017;317(2):165-182. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043
4. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. PLoS ONE. 2013;8(7):e65174. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065174
5. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. 2016;388(10053):1659-1724. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
6. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. Endocrine Reviews. 2019;40(3):825-856. DOI: https://doi.org/10.1210/er.2018-00071
7. Feitosa MF, Kraja AT, Chasman DI, et al. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries. PLoS ONE. 2018;13(6):e0198166. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198166
8. Sung YJ, Winkler TW, de Las Fuentes L, et al. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. American Journal of Human Genetics. 2018;102(3):375-400. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.015
9. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011;478(7367):103-109. DOI: https://doi.org/10.1038/nature10405
10. Liu C, Kraja AT, Smith JA, et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. Nature Genetics. 2016;48(10):1162-1170. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3660
11. Surendran P, Drenos F, Young R, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. Nature Genetics. 2016;48(10):1151-1161. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3654
12. Takeuchi F, Akiyama M, Matoba N, et al. Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent. Nature Communications. 2018;9(1):5052. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-018-07345-0
13. German CA, Sinsheimer JS, Klimentidis YC, et al. Ordered multinomial regression for genetic association analysis of ordinal phenotypes at Biobank scale. Genetic Epidemiology. 2020;44(3):248-260. DOI: https://doi.org/10.1002/gepi.22276
14. Jeong H, Jin HS, Kim SS, et al. Identifying Interactions between Dietary Sodium, Potassium, Sodium-Potassium Ratios, and FGF5 rs16998073 Variants and Their Associated Risk for Hypertension in Korean Adults. Nutrients. 2020;12(7):2121. DOI: https://doi.org/10.3390/nu12072121
15. Lee SB, Park B, Hong KW, et al. Genome-Wide Association of New-Onset Hyperten-

sion According to Renin Concentration: The Korean Genome and Epidemiology Cohort Study. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2022;9(4):104. DOI: https://doi.org/10.3390/jcdd9040104

16. Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. Nature Genetics. 2019;51(1):51-62. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9

17. Alsamman AM, Almabrazi H, Zayed H. Whole-Genome Sequencing of 100 Genomes Identifies a Distinctive Genetic Susceptibility Profile of Qatari Patients with Hypertension. Journal of Personalized Medicine. 2022;12(5):722. DOI: https://doi.org/10.3390/jpm12050722

18. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-containing monooxygenase 3 gene and essential hypertension: the joint effect of polymorphism E158K and cigarette smoking on disease susceptibility. International Journal of Hypertension. 2014;2014:712169. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/712169

19. Moskalenko M, Ponomarenko I, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia. Scientific Reports. 2021;11(1):5224. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-84645-4

20. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. Clinical and Experimental Hypertension. 2017;39(4):306-311. DOI: https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562

21. Polonikov AV, Bushueva OY, Bulgakova IV, et al. A comprehensive contribution of genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway to hypertension susceptibility. Pharmacogenetics and Genomics. 2017;27(2):57-69. DOI: https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000261

22. Polonikov AV, Ushachev DV, Ivanov VP, et al. Altered erythrocyte membrane protein composition mirrors pleiotropic effects of hypertension susceptibility genes and disease pathogenesis. Journal of Hypertension. 2015;33(11):2265-2277. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000699

23. Takahashi Y, Yamazaki K, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study identifies a novel candidate locus at the DLGAP1 gene with susceptibility to resistant hypertension in the Japanese population. Scientific Reports. 2021;11(1):19497. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-98144-z

24. Zhang H, Pushkarev B, Zhou J, et al. CACNA1C rs1006737 SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. Medicine. 2021;100(8):e24825. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024825

25. Бушуева ОЮ, Барышева ЕМ, Марков АВ, и др. Молекулярные и эпигенетические механизмы вовлеченности генов редокс-гомеостаза в формирование различных сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинская генетика. 2020;19(5):66-68. DOI: https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.66-68

26. Москаленко МИ, Миланова СН, Пономаренко ИВ, и др. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. Кардиология. 2019;59(7S):31-39. DOI: https://doi.org/10.18087/cardio.2598

27. Москаленко МИ, Пономаренко ИВ, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):60-65. DOI: https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65

28. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. Nature Genetics. 2018;50(10):1412-1425. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0205-x

29. Churnosov M, Abramova M, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of hypertension susceptibility genes as a risk factors of preeclampsia in the Caucasian population of central Russia. Placenta. 2022;129:51-61. DOI: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.09.010

30. Абрамова МЮ. Генетические маркеры тяжелого течения преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(3):305-316. DOI: https://doi.org/10.18413/2658- 6533-2022-8-3-0-4

31. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Starodubova NI, et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: the importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. Reproductive Sciences. 2013;20(11):1302-1307. DOI: https://doi.org/10.1177/1933719113483013

32.Иванова ТА. Полиморфные локусы генов AC026703.1 и HFE ассоциированы с тяжелым течением гипертонической болезни. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):22-38. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2

33.Пономаренко ИВ. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(1):4-21. DOI: https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1

34.Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. Nature Genetics. 2016;48(10):1171-1184. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3667

35.Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P, et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. Nature Genetics. 2017;49(1):54-64. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3715

36.Wain LV, Vaez A, Jansen R, et al. Novel Blood Pressure Locus and Gene Discovery Using Genome-Wide Association Study and Expression Data Sets From Blood and the Kidney. Hypertension. 2017;70:e4-e19. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438

37.Määttä KM, Nikkari ST, Kunnas TA. Genetic variant coding for iron regulatory protein HFE contributes to hypertension, the TAMRISK study. Medicine. 2015;94(4):e464. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000464

38.Lian J, Xu L, Huang Y, et al. Meta-analyses of HFE variants in coronary heart disease. Gene. 2013;527(1):167-173. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.034

39.Gill D, Benyamin B, Moore LSP, et al. Associations of genetically determined iron status across the phenome: A mendelian randomization study. PLoS Medicine. 2019;16(6):e1002833. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002833

40.Kato N, Loh M, Takeuchi F, et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. Nature Genetics. 2015;47(11):1282-1293. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3405

41.Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF, et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. Nature Genetics. 2011;43(10):1005-1011. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.922

42.Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. Nature. 2015;518(7538):187-196. DOI: https://doi.org/10.1038/nature14132

43.Tachmazidou I, Süveges D, Min JL, et al. Whole-Genome Sequencing Coupled to Imputation Discovers Genetic Signals for Anthropometric Traits. American Journal of Human Genetics. 2017;100(6):865-884. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.014

44.Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. Nature Genetics. 2011;43(6):531-538. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.834

45.Sun D, Richard MA, Musani SK, et al. Multi-Ancestry Genome-wide Association Study Accounting for Gene-Psychosocial Factor Interactions Identifies Novel Loci for Blood Pressure Traits. Human Genetics and Genomics Advances. 2021;2(1):100013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2020.100013

46.Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. Nature Genetics. 2021;53(10):1415-1424. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x

47.Kanai M, Akiyama M, Takahashi A, et al. Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases. Nature Genetics. 2018;50(3):390-400. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0047-6

References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021-3104. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339

2. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. Russian. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786

3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. Journal of the American Medical Association. 2017;317(2):165-182. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043

4. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. PLoS ONE. 2013;8(7):e65174. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065174

5. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. 2016;388(10053):1659-1724. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8.

6. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. Endocrine Reviews. 2019;40(3):825-856. DOI: https://doi.org/10.1210/er.2018-00071

7. Feitosa MF, Kraja AT, Chasman DI, et al. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries. PLoS ONE. 2018;13(6):e0198166. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198166

8. Sung YJ, Winkler TW, de Las Fuentes L, et al. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. American Journal of Human Genetics. 2018;102(3):375-400. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.015

9. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011;478(7367):103-109. DOI: https://doi.org/10.1038/nature10405

10. Liu C, Kraja AT, Smith JA, et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. Nature Genetics. 2016;48(10):1162-1170. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3660

11. Surendran P, Drenos F, Young R, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. Nature Genetics. 2016;48(10):1151-1161. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3654

12. Takeuchi F, Akiyama M, Matoba N, et al. Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent. Nature Communications. 2018;9(1):5052. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-018-07345-0

13. German CA, Sinsheimer JS, Klimentidis YC, et al. Ordered multinomial regression for genetic association analysis of ordinal phenotypes at Biobank scale. Genetic Epidemiology. 2020;44(3):248-260. DOI: https://doi.org/10.1002/gepi.22276

14. Jeong H, Jin HS, Kim SS, et al. Identifying Interactions between Dietary Sodium, Potassium, Sodium-Potassium Ratios, and FGF5 rs16998073 Variants and Their Associated Risk for Hypertension in Korean Adults. Nutrients. 2020;12(7):2121. DOI: https://doi.org/10.3390/nu12072121

15. Lee SB, Park B, Hong KW, et al. Genome-Wide Association of New-Onset Hypertension According to Renin Concentration: The Korean Genome and Epidemiology Cohort Study. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2022;9(4):104. DOI: https://doi.org/10.3390/jcdd9040104

16. Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. Nature Genetics. 2019;51(1):51-62. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9

17. Alsamman AM, Almabrazi H, Zayed H. Whole-Genome Sequencing of 100 Genomes Identifies a Distinctive Genetic Susceptibility Profile of Qatari Patients with Hypertension. Journal of Personalized Medicine. 2022;12(5):722. DOI: https://doi.org/10.3390/jpm12050722

18. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-containing monooxygenase 3 gene and essential hypertension: the joint effect of polymorphism E158K and cigarette smoking on disease susceptibility. International Journal of Hypertension. 2014;2014:712169. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/712169

19. Moskalenko M, Ponomarenko I, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia. Scientific Reports. 2021;11(1):5224. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-84645-4

20. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. Clinical and Experimental Hypertension. 2017;39(4):306-311. DOI: https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562

21. Polonikov AV, Bushueva OY, Bulgakova IV, et al. A comprehensive contribution of

genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway to hypertension susceptibility. Pharmacogenetics and Genomics. 2017;27(2):57-69. DOI: https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000261

22. Polonikov AV, Ushachev DV, Ivanov VP, et al. Altered erythrocyte membrane protein composition mirrors pleiotropic effects of hypertension susceptibility genes and disease pathogenesis. Journal of Hypertension. 2015;33(11):2265-2277. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000699

23. Takahashi Y, Yamazaki K, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study identifies a novel candidate locus at the DLGAP1 gene with susceptibility to resistant hypertension in the Japanese population. Scientific Reports. 2021;11(1):19497. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-98144-z

24. Zhang H, Pushkarev B, Zhou J, et al. CACNA1C rs1006737 SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. Medicine. 2021;100(8):e24825. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024825

25. Bushueva OYu, Barysheva EM, Markov AV, et al. Molecular and epigenetic mechanisms of the involvement of redox-homeostasis genes in the development of various cardiovascular diseases. Medical Genetics. 2020;19(5):66-68. Russian. DOI: https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.66-68

26. Moskalenko MI, Milanova SN, Ponomarenko IV, et al. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men. Kardiologiia. 2019;59(7S):31-39. Russian. DOI: https://doi.org/10.18087/cardio.2598

27. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, et al. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(1):60-65. Russian. DOI: https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65

28. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. Nature Genetics. 2018;50(10):1412-1425. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0205-x

29. Churnosov M, Abramova M, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of hypertension susceptibility genes as a risk factors of preeclampsia in the Caucasian population of central Russia. Placenta. 2022;129:51-61. DOI: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.09.010

30. Abramova MYu. Genetic markers of severe preeclampsia. Research Results in Biomedicine. 2022;8(3):305-316. Russian. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4

31. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Starodubova NI, et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: the importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. Reproductive Sciences. 2013;20(11):1302-1307. DOI: https://doi.org/10.1177/1933719113483013

32. Ivanova TA. Polymorphic loci of AC026703.1 and HFE genes are associated with severe hypertension. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):22-38 Russian. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2

33. Ponomarenko IV. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). Research Results in Biomedicine. 2019;5(1):4-21. Russian. DOI: https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1

34. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. Nature Genetics. 2016;48(10):1171-1184. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3667

35. Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P, et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. Nature Genetics. 2017;49(1):54-64. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3715

36. Wain LV, Vaez A, Jansen R, et al. Novel Blood Pressure Locus and Gene Discovery Using Genome-Wide Association Study and Expression Data Sets From Blood and the Kidney. Hypertension. 2017;70:e4-e19. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438

37. Määttä KM, Nikkari ST, Kunnas TA. Genetic variant coding for iron regulatory protein HFE contributes to hypertension, the TAMRISK study. Medicine. 2015;94(4):e464. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000464

38. Lian J, Xu L, Huang Y, et al. Meta-analyses of HFE variants in coronary heart disease.

Gene. 2013;527(1):167-173. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.034

39. Gill D, Benyamin B, Moore LSP, et al. Associations of genetically determined iron status across the phenome: A mendelian randomization study. PLoS Medicine. 2019;16(6):e1002833. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002833

40. Kato N, Loh M, Takeuchi F, et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. Nature Genetics. 2015;47(11):1282-1293. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3405

41. Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF, et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. Nature Genetics. 2011;43(10):1005-1011. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.922

42. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. Nature. 2015;518(7538):187-196. DOI: https://doi.org/10.1038/nature14132

43. Tachmazidou I, Süveges D, Min JL, et al. Whole-Genome Sequencing Coupled to Imputation Discovers Genetic Signals for Anthropometric Traits. American Journal of Human Genetics. 2017;100(6):865-884. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.014

44. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. Nature Genetics. 2011;43(6):531-538. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.834

45. Sun D, Richard MA, Musani SK, et al. Multi-Ancestry Genome-wide Association Study Accounting for Gene-Psychosocial Factor Interactions Identifies Novel Loci for Blood Pressure Traits. Human Genetics and Genomics Advances. 2021;2(1):100013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2020.100013

46. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. Nature Genetics. 2021;53(10):1415-1424. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x

47. Kanai M, Akiyama M, Takahashi A, et al. Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases. Nature Genetics. 2018;50(3):390-400. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0047-6

Статья поступила в редакцию 25 июня 2023 г.
Поступила после доработки 27 августа 2023 г.
Принята к печати 15 сентября 2023 г.

Received 25 June 2023
Revised 27 August 2023
Accepted 15 September 2023

Информация об авторе
Татьяна Анатольевна Иванова, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: ivanova_ta@bsu.edu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8492-3325.

Information about the author
Tatyana A. Ivanova, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: ivanova_ta@bsu.edu.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8492-3325.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-4 **УДК 575.16**

Особенности ассоциаций SHBG-связанных генов с раком молочной железы у женщин в зависимости от наличия наследственной отягощенности и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*

К.Н. Пасенов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: К.Н. Пасенов (944472@bsu.edu.ru)

Резюме

Актуальность: Одним из наиболее распространенных заболеваний женского населения является рак молочной железы (РМЖ), которое является гормон-зависимой патологией и имеет значимый наследственный компонент. Гены-кандидаты, определяющие концентрации белка, транспортирующего половые гормоны (SHBG) в организме, могут являться перспективными генетическими факторами риска развития РМЖ. **Цель исследования:** Оценить особенности ассоциаций SHBG-связанных генов с РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия наследственной отягощенности и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*. **Материалы и методы:** Выборка больных РМЖ (n=358) в зависимости от наличия/отсутствия у них отягощенного семейного анамнеза (n=68 и n=290 соответственно), а так же в зависимости от наличия/отсутствия у них мутаций в генах *BRCA1/CHEK2* (n=26 и n=332 соответственно), была разделена на соответствующие подгруппы для проведения сравнительного генетического анализа с контрольной группой (n=1140). В работе рассмотрены девять полиморфизмов SHBG-значимых генов – *PRMT6* (rs17496332), *GCKR* (rs780093), *PPP1R21* (rs10454142), *BAIAP2L1* (rs3779195), *ZBTB10* (rs440837), *JMJD1C* (rs7910927), *SLCO1B1* (rs4149056), *NR2F2* (rs8023580), *SHB*G (rs12150660). Ассоциации изучались с помощью логистической регрессии. **Результаты:** Установлены существенные различия в вовлеченности в предрасположенность к РМЖ SNP SHBG-связанных генов в зависимости от наличия/отсутствия у больных отягощенного семейного анамнеза и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*. Полиморфизм rs10454142 *PPP1R21* ассоциирован с РМЖ у женщин, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по РМЖ (аллель риска – C; аддитивная модель OR=1,32 95%CI=1,03-1,70 p=0,027 p_{perm}=0,027), и у женщин у которых отсутствовали мутации в генах *BRCA1/CHEK2* (аллель риска – C; аддитивная модель OR=1,34 95%CI=1,05-1,70 p=0,017 p_{perm}=0,017; рецессивная модель OR=1,74 95%CI=1,05-2,86 p=0,030 p_{perm}=0,034). При этом среди женщин, у которых есть отягощенная по РМЖ наследственность или мутации в генах *BRCA1/CHEK2*, полиморфные варианты SHBG-связанных генов не оказывают самостоятельного влияния на риск развития заболевания. **Заключение:** Полиморфизм

rs10454142 *PPP1R21* является фактором риска возникновения РМЖ у женщин без отягощенной наследственности и у женщин, не имеющих мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*.
Ключевые слова: рак молочной железы; SHBG; полиморфизм; ассоциации; rs10454142

Для цитирования: Пасенов КН. Особенности ассоциаций SHBG-связанных генов с раком молочной железы у женщин в зависимости от наличия наследственной отягощенности и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):69-88. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-4

Features of associations of SHBG-related genes with breast cancer in women, depending on the presence of hereditary burden and mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes

Konstantin N. Pasenov

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
Corresponding author: Konstantin N. Pasenov (944472@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: One of the most common diseases of the female population is breast cancer (BC), which is a hormone-dependent pathology and has a significant hereditary component. Candidate genes that determine the concentrations of the protein transporting sex hormones (SHBG) in the body may be promising genetic risk factors for the development of BC. **The aim of the study:** To evaluate the features of associations of SHBG-related genes with BC in women, depending on the presence/absence of hereditary burden and mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes. **Materials and methods:** A sample of BC patients (n=358) depending on the presence/absence of a burdened family history (n=68 and n=290, respectively), as well as depending on the presence/absence of mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes (n=26 and n=332, respectively), was divided into appropriate subgroups for comparative genetic analysis with the control group (n=1140). The paper considers nine polymorphisms of SHBG-significant genes – *PRMT6* (rs17496332), *GCKR* (rs780093), *PPP1R21* (rs10454142), *BAIAP2L1* (rs3779195), *ZBTB10* (rs440837), *JMJD1C* (rs7910927), *SLCO1B1* (rs4149056), *NR2F2* (rs8023580), *SHB*G (rs12150660). Associations were studied using logistic regression. **Results:** Significant differences were found in the involvement of SNP SHBG-related genes in the predisposition to BC, depending on the presence/absence of a burdened family history and mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes in patients. SNP rs10454142 *PPP1R21* is associated with BC in women who do not have a burdened family history of BC (risk allele – C; additive model OR=1.32 95%CI=1.03-1.70 p=0.027 p_{perm}=0.027), and in women who had no mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes (risk allele – C; additive model OR=1.34 95%CI=1.05-1.70 p=0.017 p_{perm}=0.017; recessive model OR=1.74 95%CI=1.05-2.86 p=0.030 p_{perm}=0.034). At the same time, among women who have BC-burdened heredity or mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes, polymorphic variants of SHBG-related genes do not have an independent effect on the risk of developing the disease. **Conclusion:** rs10454142 *PPP1R21* polymorphism is a risk factor for breast cancer in women without burdened heredity and in women without mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes.
Keywords: breast cancer; SHBG; polymorphism; associations; rs10454142

For citation: Pasenov KN. Features of associations of SHBG-related genes with breast cancer in women, depending on the presence of hereditary burden and mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes. Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):69-88. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-4

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одно из значимых медико-социальных проблем как в мире, так и в Российской Федерации в связи с высокой распространенностью заболевания среди женщин и его неуклонным ростом за последние десятилетия, существенным влиянием на показатели смертности [1, 2, 3]. Показатель заболеваемости РМЖ у женского населения РФ («грубые» показатели на 100 тыс. населения) вырос с 74,87 (2011г) до 89,25 (2021г), при этом прирост составил 18,98% при среднегодовом темпе прироста 1,72% [3]. В 2021 г наибольший удельный вес РМЖ в структуре онкопатологии (более 30%) зарегистрирован у женщин в возрасте 35-49 лет (45-49 лет – 33,58%, 40-44 лет – 33,58% и 35-39 лет – 30,08%) и при этом максимальное количество болеющих РМЖ встречается в возрастных группах 60-64 (10793 человек, показатель заболеваемости 181,45 на 100 тыс.) и 65-69 (10758 человек, показатель заболеваемости 181,45 на 100 тыс.) лет [3]. В 2021 г в структуре смертности женского населения от злокачественных новообразований РМЖ занимает 1-ое ранговое место и его доля составляет 15,8% и при этом лидирующие позиции в структуре смертности женщин от онкопатологии РМЖ занимает практически во всех возрастных группах: 30-39 (19,8%), 40-49 (21,8%), 50-59 (19,9%), 60-69 (16,4%), 70 лет и старше (13,7%); риск умереть от рака молочной железы у женщин в 2021 г. составил 1,4% [3].

Многовекторные и разнонаправленные исследования в области РМЖ находятся в области повышенного «внимания» как отдельных исследовательских коллективов, так и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [4]. Цель Глобальной инициативы ВОЗ по борьбе с раком молочной железы заключается в ежегодном сокращении смертности от этого заболевания в мире на 2,5%, что позволит предотвратить 2,5 миллиона случаев смерти от рака молочной железы во всем мире в период с 2020 по 2040 гг. Сокращение смертности от рака молочной железы в мире на 2,5% в год позволит предотвратить 25% случаев смерти от этого вида рака к 2030 г. и 40% случаев – к 2040 г. среди женщин в возрасте до 70 лет. Тремя основными компонентами, необходимыми для достижения этих целей являются: меры по укреплению здоровья; своевременная диагностика; комплексное лечение рака молочной железы [4]. С целью более раненого выявления РМЖ в мире активно развиваются программы скрининга заболевания: согласно данных международного проекта CanScreen5 за 2022 г. среди 84 стран-участников данной программы скрининг на РМЖ осуществлялся в 57 странах, но при этом эффективность реализации программы, по мнению ее координаторов, является еще недостаточной [5]. Одним из подходов повышения эффективности скрининга РМЖ и его своевременной диагностики, является выделение среди женщин групп высокого риска развития заболевания и уже в этих группах обеспечение 100% охвата мероприятиями, направленными на раннее выявление заболевания и своевременное его лечение на ранних стадиях. С этой целью необходим поиск новых биологических (генетических) маркеров, позволяющих эффективно формировать среди женщин групп повышенного риска развития заболевания. Одними из таких перспективных генетических маркеров могут статью однонуклеотидные полиморфизмы генов, детерминирующих концентрацию SHBG организме [6] в связи с тем, что данный белок является «эффективным регулятором» уровня активных половых гормонов (тестостерон/эстрогены) роль которых в патофизиологии РМЖ на сегодняшнем этапе развития науки очевидна и доказана в многочисленных научных исследованиях [7-10].

Цель исследования. Изучение роли высокопенетрантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование выполнено на выборке из 358 больных РМЖ и 1140 индивидуумов контроля. Выборка больных РМЖ (n=358) в зависимости от наличия/отсутствия у них отягощенного семейного анамнеза (n=68 и n=290 соответственно), а также в зависимости от наличия/отсутствия у них мутаций в генах *BRCA1/CHEK2* (n=26 и n=332 соответственно), была разделена на соответствующие подгруппы для проведения сравнительного генетического анализа с контрольной группой. Детальная характеристика мутаций, выявленных в изучаемой выборке больных РМЖ (n=26) представлена в ранее опубликованной работе Павловой Н.В. и др. [11] Группа больных была сформирована специалистами-онкологами Белгородского областного онкологического диспансера (2010-2016 гг.) с учетом обязательной верификации диагноза заболевания гистологическим методом (у всех больных проведено морфологическое исследование образцов опухоли). Детальная характеристика группы больных представлена в работах Pavlova N.V. et al. [12, 13]. В контрольную группу были включены женщины, не имеющие РМЖ (использовались клинико-анамнестические материалы, полученные при проф. осмотрах в Белгородской областной клинической больнице). Все обследуемые были русскими и проживали в Центральном Черноземье РФ (критерии включения) [14]. Работа выполнялась при контроле со стороны этического комитета БелГУ и обязательным условием являлось получение согласия в письменной форме от всех участников исследования.

В работе рассмотрены девять полиморфизмов SHBG-значимых генов - *PRMT6* (rs17496332), *GCKR* (rs780093), *PPP1R21* (rs10454142), *BAIAP2L1* (rs3779195), *ZBTB10* (rs440837), *JMJD1C* (rs7910927), *SLCO1B1* (rs4149056), *NR2F2* (rs8023580), *SHBG* (rs12150660), которые согласно результатам, ранее выполненного Coviello A.D. et al. GWAS были ассоциированы с концентрацией SHBG в организме среди европейского населения [6]. Для генотипирования использовались образцы ДНК из биобанка кафедры медико-биологических дисциплин, амплификаторы CFX96-Bio-Rad, и реагенты, разработанные «Тест-Ген» (методика генотипирования представлена ранее [15]).

Ассоциации изучались с помощью логистической регрессии на основе расчета показателей OR и 95%CI (отношение шансов и его доверительный интервал) [16] для 4 моделей (аллельная;аддитивная;доминантная;рецессивная) в программе gPLINK; учитывался возраст в качестве ковариаты и проводилось пермутационное тестирование. Финальное значение $p_{perm}<0,05$ было принято в качестве статистически значимого [17]. Для РМЖ-ассоциированного локуса (rs10454142 *PPP1R21*) оценена его связь с экспрессией (eQTL) и сплайсингом (sQTL) генов (были использованы данные GTExportal [18]).

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 1 и 2 (для групп пациенток в зависимости от наличия/отсутствия у них отягощенного семейного анамнеза) и таблицах 3 и 4 (для групп пациенток в зависимости от наличия/отсутствия у них мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*). Анализ полученных данных показывает, что, во-первых, распределение всех рассматриваемых SNP SHBG-связанных генов во всех четырех изученных подгруппах в полной мере согласуется с законом Харди-Вайнберга – фактические показатели p были на уровне ≥0,187 среди пациенток с РМЖ с наследственной отягощенностью, ≥0,126 у больных без отягощенного семейного анамнеза, ≥0,134 у пациенток с мутациями в генах *BRCA1/CHEK2* и ≥0,063 у больных без мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*.

Во-вторых, для двух анализируемых подгрупп женщин в зависимости от наличия/отсутствия у них отягощенного семейного анамнеза достоверные ассоциации

были выявлены только для женщин, не имеющих отягощенной наследственности по РМЖ (таблица 2), тогда как среди женщин с отягощенным семейным анамнезом по РМЖ SNP SHBG-связанных генов не были связаны с риском развития заболевания (таблицы 1 и 2). Согласно полученных данных полиморфизм rs10454142 *PPP1R21* ассоциирован с РМЖ согласно аддитивной модели (CC*vs*TC*vs*TT; OR=1,32;95% CI=1,03-1,70;p=0,027;p_{perm}=0,027), при этом редкий аллельный вариант этого полиморфизма – аллель С, является генетическим фактором риска развития заболевания у женщин без отягощенной наследственности (таблица 2).

Таблица 1

Аллели SNP генов-кандидатов SHBG и риск РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия отягощенного семейного анамнеза

Table 1

SNP alleles of SHBG candidate genes and the risk of breast cancer in women depending on the presence/absence of a family history

Ген, SNP (аллели-ref/alt), хромосома	OR*	95% CI*		P*
		L95*	U95*	
Пациентки с отягощенным семейным анамнезом по РМЖ				
PRMT6,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	0,78	0,54	1,14	0,194
GCKR,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	0,85	0,59	1,22	0,370
PPP1R21,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1,14	0,79	1,65	0,481
BAIAP2L1,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1,25	0,80	1,94	0,322
ZBTB10,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	0,84	0,55	1,29	0,416
JMJD1C,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	1,02	0,72	1,44	0,934
SLCO1B1,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	0,75	0,48	1,19	0,222
NR2F2,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	0,92	0,62	1,36	0,659
SHBG,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1,05	0,71	1,56	0,808
Пациентки без отягощенного семейного анамнеза по РМЖ				
PRMT6,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	0,98	0,81	1,19	0,852
GCKR,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	0,98	0,81	1,19	0,848
PPP1R21,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1,17	0,96	1,42	0,118
BAIAP2L1,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1,02	0,80	1,29	0,905
ZBTB10,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	0,94	0,76	1,17	0,587
JMJD1C,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	0,91	0,76	1,09	0,302
SLCO1B1,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	0,95	0,76	1,19	0,636
NR2F2,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	0,89	0,72	1,10	0,270
SHBG,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	0,99	0,80	1,22	0,895

Примечание: * – расчеты выполнены с коррекцией на ковариаты, OR – отношение шансов, 95%OR –доверительный интервал отношения шансов (L95– нижний предел и U95 – верхний предел доверительного интервала), P – уровень значимости, жирным выделены статистически значимые показатели с учетом результатов проведенного адаптивного пермутационного теста.

Note: * – calculations were performed with correction for covariates, OR – odds ratio, 95%OR – confidence interval of odds ratio (L95 – lower limit and U95 – upper limit of the confidence interval), P – level of significance, statistically significant indicators are highlighted in bold, taking into account results of the adaptive permutation test.

Таблица 2

Генотипы SNP генов-кандидатов SHBG и риск РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия отягощенного семейного анамнеза

Table 2

SNP genotypes of SHBG candidate genes and the risk of breast cancer in women depending on the presence/absence of a family history

Ген, SNP (аллели-ref/alt), хромосома	N	*ADD				*DOM				*REC			
		OR*	95%CI*		P*	OR*	95%CI*		P*	OR*	95%CI*		P*
			L95*	U95*			L95*	U95*			L95*	U95*	
Пациентки с отягощенным семейным анамнезом по РМЖ													
PRMT6,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	1137	0,83	0,55	1,25	0,369	0,72	0,42	1,23	0,233	1,00	0,43	2,32	0,991
GCKR,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	1159	0,79	0,53	1,18	0,255	0,88	0,50	1,53	0,652	0,50	0,20	1,22	0,127
PPP1R21,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1143	1,25	0,82	1,09	0,292	1,31	0,76	2,24	0,333	1,36	0,54	3,41	0,511
BAIAP2L1,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1141	1,26	0,79	2,02	0,327	1,29	0,74	2,27	0,371	1,52	0,42	5,48	0,522
ZBTB10,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	1124	0,86	0,54	1,38	0,537	0,87	0,51	1,50	0,621	0,66	0,15	2,88	0,582
JMJD1C,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	1159	1,05	0,71	1,56	0,805	1,05	0,56	1,97	0,884	1,09	0,58	2,05	0,800
SLCO1B1,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	1099	0,78	0,48	1,28	0,320	0,70	0,39	1,23	0,214	1,13	0,31	4,09	0,858
NR2F2,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	1153	0,93	0,61	1,43	0,743	1,01	0,59	1,71	0,983	0,60	0,18	2,03	0,410
SHBG,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1165	0,99	0,64	1,52	0,957	1,00	0,59	1,70	0,998	0,93	0,31	2,79	0,897
Пациентки без отягощенного семейного анамнеза по РМЖ													
PRMT6,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	1355	1,02	0,81	1,29	0,837	0,92	0,66	1,27	0,601	1,30	0,83	2,02	0,252
GCKR,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	1378	0,95	0,76	1,20	0,688	0,96	0,69	1,35	0,827	0,90	0,58	1,40	0,641
PPP1R21,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1357	**1,32**	**1,03**	**1,70**	**0,027**	1,36	0,98	1,89	0,065	1,06	0,95	2,70	0,077
BAIAP2L1,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1357	1,04	0,78	1,41	0,774	1,13	0,80	1,59	0,498	0,63	0,23	1,73	0,369
ZBTB10,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	1342	0,93	0,71	1,21	0,589	0,78	0,56	1,08	0,133	1,66	0,91	3,02	0,097
JMJD1C,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	1379	0,92	0,74	1,16	0,499	0,85	0,59	1,22	0,378	0,96	0,66	1,41	0,838
SLCO1B1,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	1318	1,08	0,81	1,43	0,600	1,09	0,78	1,52	0,603	1,10	0,50	2,43	0,815
NR2F2,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	1373	0,92	0,71	1,19	0,533	0,99	0,72	1,36	0,937	0,64	0,33	1,24	0,183
SHBG,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1385	0,92	0,71	1,19	0,527	0,88	0,64	1,22	0,448	0,98	0,52	1,83	0,943

Примечание: * – расчеты выполнены с коррекцией на ковариаты, ADD-аддитивная, DOM-доминантная, REC-рецессивная генетические модели, OR – отношение шансов, 95%OR- доверительный интервал отношения шансов (L95 – нижний предел и U95 – верхний предел доверительного интервала), P – уровень значимости, жирным выделены статистически значимые показатели с учетом результатов проведенного адаптивного пермутационного теста.

Note: * – calculations were performed with correction for covariates, ADD-additive, DOM-dominant, REC-recessive genetic models, OR – odds ratio, 95%OR – confidence interval of the odds ratio (L95 – lower limit and U95 – upper limit of the confidence interval), P – significance level, statistically significant indicators are highlighted in bold, taking into account the results of the adaptive permutation test.

Итак, выполненный в данной работе генетико-статистический анализ, показал существенные различия в вовлеченности в предрасположенность к РМЖ SNP SHBG-связанных генов в зависимости от наличия/отсутствия у больных отягощенного семейного анамнеза и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*. Полиморфизм SHBG-связанных генов и в частности rs10454142 *PPP1R21*, являлся значимым фактором риска возникновения заболевания как у женщин, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по РМЖ (для минорного аллеля С OR=1,32), так и у женщин у которых отсутствовали мутации в генах *BRCA1/CHEK2* (для минорного аллеля С OR=1,34-1,74). При этом среди женщин, у которых есть отягощенная по РМЖ наследственность или мутации в генах *BRCA1/CHEK2*, полиморфные варианты SHBG-связанных генов не оказывают самостоятельного влияния на риск развития заболевания.

В-третьих, выявлены различия в вовлеченности в формирование РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия у них мутаций в генах *BRCA1/CHEK2* – значимые ассоциации регистрировались в группе женщин, не имеющих мутаций в генах *BRCA1/CHEK2* (таблица 4) и отсутствовали среди женщин, у которых были диагнозцированы различные мутации генах *BRCA1/CHEK2* (таблицы 3 и 4).

Таблица 3

Аллели SNP генов-кандидатов SHBG и риск РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*

Table 3

SNP alleles of SHBG candidate genes and the risk of breast cancer in women depending on the presence/absence of mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes

Ген, SNP (аллели-ref/alt), хромосома	OR*	95% CI*		P*
		L95*	U95*	
Пациентки с мутациями в генах *BRCA1/CHEK2*				
PRMT6,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	0,96	0,54	1,72	0,894
GCKR,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	1,00	0,57	1,75	0,989
PPP1R21,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	0,80	0,43	1,50	0,490
BAIAP2L1,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1,03	0,49	2,13	0,948
ZBTB10,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	1,09	0,58	2,07	0,787
JMJD1C,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	0,94	0,54	1,63	0,824
SLCO1B1,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	0,76	0,37	1,57	0,457
NR2F2,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	0,59	0,30	1,19	0,137
SHBG,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1,10	0,59	2,04	0,775
Пациентки без мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*				
PRMT6,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	0,94	0,78	1,13	0,503
GCKR,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	0,95	0,80	1,14	0,589
PPP1R21,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1,20	0,99	1,44	0,057
BAIAP2L1,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1,06	0,84	1,33	0,621
ZBTB10,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	0,91	0,74	1,12	0,368
JMJD1C,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	0,93	0,78	1,10	0,388
SLCO1B1,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	0,92	0,74	1,14	0,453
NR2F2,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	0,92	0,76	1,12	0,409
SHBG,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	0,99	0,81	1,21	0,925

Примечание: * – расчеты выполнены с коррекцией на ковариаты, OR – отношение шансов, 95%OR – доверительный интервал отношения шансов (L95 – нижний предел и U95 – верхний предел доверительного интервала), P – уровень значимости, жирным выделены статистически значимые показатели с учетом результатов проведенного адаптивного пермутационного теста.

Note: * – calculations were performed with correction for covariates, OR – odds ratio, 95%OR – confidence interval of the odds ratio (L95 – lower limit and U95 – upper limit of the confidence interval), P – significance level, statistically significant indicators are highlighted in bold, taking into account results of the adaptive permutation test.

Таблица 4

Генотипы SNP генов-кандидатов SHBG и риск РМЖ у женщин в зависимости от наличия/отсутствия мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*

Table 4

SNP genotypes of SHBG candidate genes and the risk of breast cancer in women depending on the presence/absence of mutations in the *BRCA1/CHEK2* genes

Ген, SNP (аллели-ref/alt), хромосома	N	*ADD				*DOM				*REC			
		OR*	95%CI*		P*	OR*	95%CI*		P*	OR*	95%CI*		P*
			L95*	U95*			L95*	U95*			L95*	U95*	
Пациентки с мутациями в генах *BRCA1/CHEK2*													
PRMT6,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	1095	0,98	0,54	1,78	0,953	0,98	0,54	1,78	0,953	1,31	0,44	3,92	0,631
GCKR,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	1118	0,98	0,55	1,73	0,940	0,98	0,55	1,73	0,940	0,94	0,32	2,77	0,904
PPP1R21,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1102	0,84	0,44	1,61	0,600	0,84	0,44	1,61	0,600	0,00	0,00	-	0,994
BAIAP2L1,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1102	1,04	0,50	2,15	0,915	1,04	0,50	2,15	0,915	1,15	0,15	8,86	0,891
ZBTB10,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	1083	1,09	0,57	2,09	0,800	1,09	0,57	2,09	0,800	2,44	0,70	8,52	0,161
JMJD1C,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	1118	0,95	0,54	1,69	0,862	0,95	0,54	1,69	0,862	1,03	0,40	2,62	0,954
SLCO1B1,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	1057	0,80	0,38	1,68	0,551	0,80	0,38	1,68	0,551	1,01	0,13	7,76	0,991
NR2F2,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	1112	0,61	0,31	1,24	0,172	0,61	0,31	1,24	0,172	0,00	0,00	-	0,994
SHBG,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1124	1,06	0,57	1,98	0,859	1,06	0,57	1,98	0,859	1,16	0,27	5,07	0,844
Пациентки без мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*													
PRMT6,rs17496332 (ref-A/alt-G),1xp.	1397	1,01	0,80	1,26	0,961	0,90	0,66	1,23	0,500	1,27	0,82	1,96	0,290
GCKR,rs780093 (ref-C/alt-T),2xp.	1419	0,90	0,72	1,13	0,366	0,93	0,67	1,29	0,677	0,77	0,50	1,20	0,250
PPP1R21,rs10454142 (ref-T/alt-C),2xp.	1398	**1,34**	**1,05**	**1,70**	**0,017**	1,34	0,98	1,84	0,070	**1,74**	**1,05**	**2,86**	**0,030**
BAIAP2L1,rs3779195 (ref-T/alt-A),7xp.	1396	1,08	0,81	1,44	0,589	1,17	0,84	1,63	0,361	0,71	0,28	1,79	0,464
ZBTB10,rs440837 (ref-A/alt-G),8xp.	1383	0,92	0,71	1,19	0,505	0,80	0,58	1,10	0,169	1,42	0,77	2,62	0,256
JMJD1C,rs7910927 (ref-G/alt-T),10xp.	1420	0,95	0,76	1,19	0,651	0,90	0,63	1,28	0,553	0,98	0,67	1,41	0,894
SLCO1B1,rs4149056 (ref-T/alt-C),12xp.	1360	1,01	0,77	1,33	0,942	1,01	0,73	1,40	0,932	1,00	0,46	2,17	0,998
NR2F2,rs8023580 (ref-T/alt-C),15xp.	1414	0,94	0,73	1,20	0,628	0,99	0,73	1,35	0,962	0,71	0,38	1,33	0,287
SHBG,rs12150660 (ref-G/alt-T),17xp.	1426	0,92	0,72	1,19	0,537	0,90	0,66	1,24	0,527	0,92	0,50	1,69	0,779

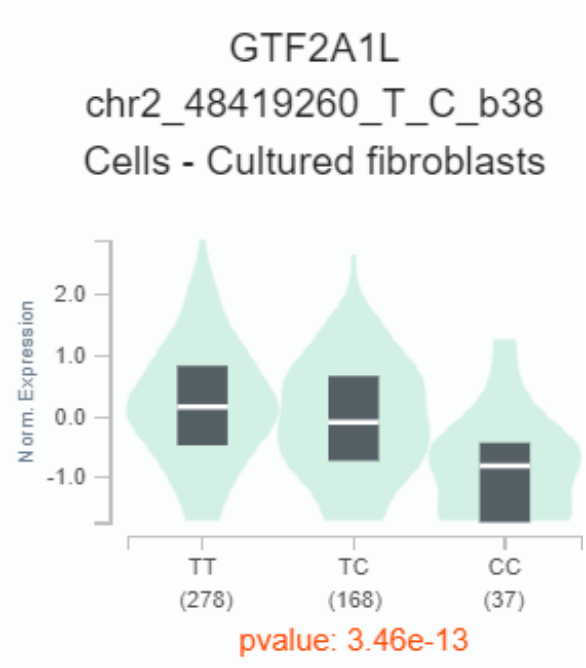
Примечание: * – расчеты выполнены с коррекцией на ковариаты, ADD-аддитивная, DOM-доминантная, REC-рецессивная генетические модели, OR – отношение шансов, 95%OR – доверительный интервал отношения шансов (L95 – нижний предел и U95 – верхний предел доверительного интервала), P – уровень значимости, жирным выделены статистически значимые показатели с учетом результатов проведенного адаптивного пермутационного теста.

Note: * – calculations were performed with correction for covariates, ADD-additive, DOM-dominant, REC-recessive genetic models, OR – odds ratio, 95%OR – confidence interval of the odds ratio (L95 – lower limit and U95 – upper limit of the confidence interval), P – significance level, statistically significant indicators are highlighted in bold, taking into account the results of the adaptive permutation test.

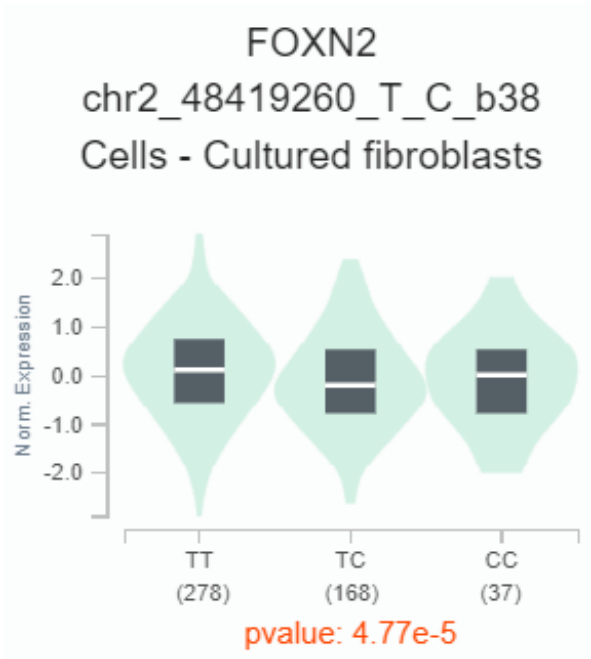
Полиморфный вариант rs10454142 *PPP1R21* был связан повышенным риском РМЖ согласно аддитивной (CC*vs*TC*vs*TT; OR=1,34;95%CI=1,05-1,70; p=0,017; p_{perm}=0,017) и рецессивной (CC*vs*TC+TT; OR=1,74;95%CI=1,05-2,86; p=0,030; p_{perm}=0,034) моделям (таблица 4).

Полученные нами *in silico* результаты позволяют заключить, что SNP rs10454142 *PPP1R21* в целом в организме является eQTL и sQTL значимым для 9 (*FOXN2,GTF2A1L,LHCGR,MSH6,PPP1R21, RP11-460M2.1, STON1-GTF2A1L, FSHR,STON,*) и 4 (*GTF2A1L,PPP1R21,STON1,STON1-GTF2A1L*) генов соответственно (материалы базы данных GTE portal), при чем эти функциональные эффекты rs10454142 *PPP1R21* проявляет в том числе и в культуре клеток фибробластов, имеющих важное патогенетическое значение при заболевании [19]. Аллельный вариант С rs10454142, определяющий повышенный риск развития РМЖ у женщин, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по РМЖ (OR=1,32) и у женщин у которых отсутствовали мутации в генах *BRCA1/CHEK2* (OR=1,34-1,74), ассоциирован с низкой транскрипционной активностью 3 генов - *GTF2A1L* (NES=-0,42;p=3,5e-13),*FOXN2* (NES=-0,11;p=0,000048),*MSH6* (NES=-0,06;p=0,00013), и высокой экспрессией гена *PPP1R21* (NES=0,25;p=2,4e-12), а так же, наоборот, низким уровнем sQTL гена *PPP1R21* (IntronID:48505596:48505718:clu_38732;NES=-0,43;p=2,6e-10) в культуре клеток фибробластов (Рис. 1, 2).

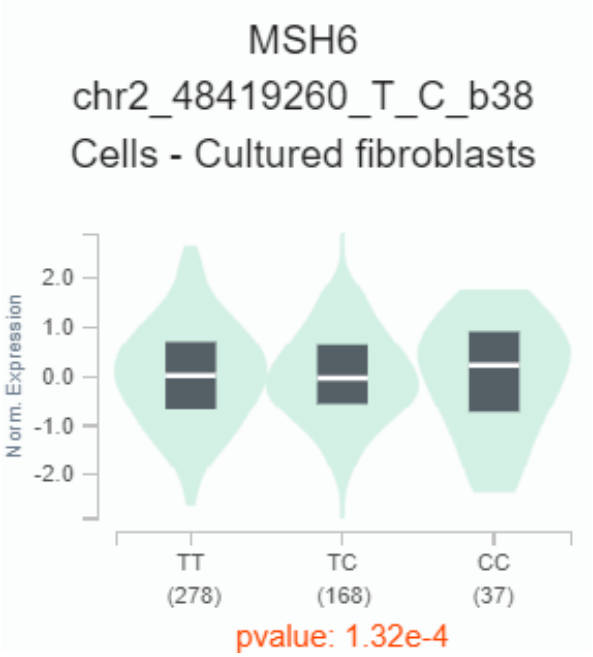
Материалы, представленные в базе GTE portal, показывают влияние rs10454142 *PPP1R21* на экспрессию генов как в висцеральной, так и в подкожной жировой ткани. Рисковый для РМЖ аллельный вариант С rs10454142 ассоциирован с пониженной транскрипцией 3-х генов – *GTF2A1L* (NES=-0,46; p=1,6e-11), *RP11-460M2.1* (NES=-0,39; p=1,8e-8), *STON1-GTF2A1L* (NES=-0,37; p=7,2e-8) в висцеральной жировой ткани и 2-х генов – *GTF2A1L* (NES=-0,55; p=2,1e-22), *STON1-GTF2A1L* (NES=-0,36; p=1,7e-9) в подкожной жировой ткани. Так же этот генетический вариант связан с уровнем сплайсинга 4-х генов (*GTF2A1L, STON1, PPP1R21, STON1-GTF2A1L*) в висцеральной и 3-х генов (*GTF2A1L, STON1, PPP1R21*) в подкожной жировой ткани. Причем, аллель С маркирует пониженный уровень сплайсинга гена *PPP1R21* как в висцеральной (IntronID:48505857:48507269:clu_47092;NES=-0,37;p=1,3e-10) так и в подкожной (IntronID:48505857:48507269:clu_48393;NES=-0,41;p=8,7e-12) жировой ткани и повышенные величины альтернативного сплайсинга генов *GTF2A1L* (IntronID:48591855:48595228:clu_47096;NES=0,49;p=1,1e-10), *STON1* (IntronID:48591855:48595228:clu_47096;NES=0,49;p=1,1e-10), *STON1-GTF2A1L* (IntronID:48769074:48776280:clu_47101;NES=0,32;p=0,0000025) в висцеральной жировой ткани и генов *GTF2A1L* (IntronID:48591855:48595228:clu_48397;NES=0,50;p=5,5e-14), *STON1* (IntronID:48591855:48595228:clu_48397;NES=0,50;p=5,5e-14) в подкожной жировой ткани.



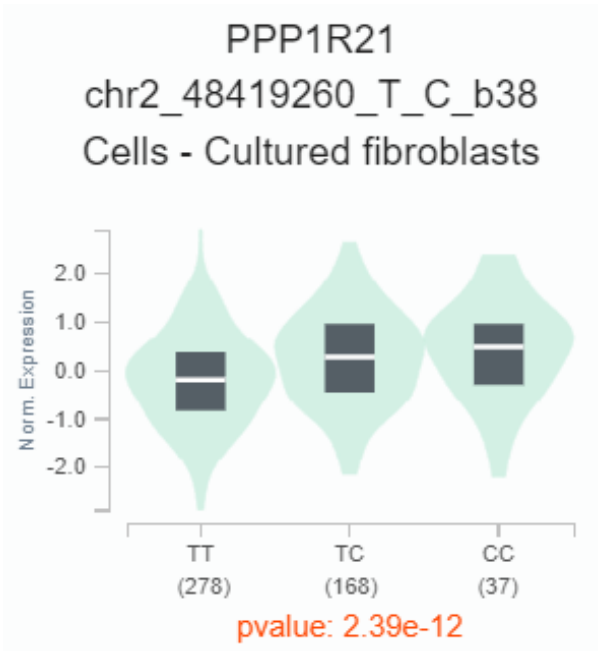
А



Б



С



Д

Рис. 1. SNP rs10454142 *PPP1R21* и экспрессия генов *GTF2A1L* (А), *FOXN2* (Б), *MSH6* (С) и *PPP1R21* (Д) в фибробластах (дата доступа 10.08.2023; http://www.gtexportal.org/)

Fig. 1. SNP rs10454142 *PPP1R21* and expression of the genes *GTF2A1L* (А), *FOXN2* (Б), *MSH6* (С) and *PPP1R21* (Д) in fibroblasts (access date: 8 August 2023; http://www.gtexportal.org/)

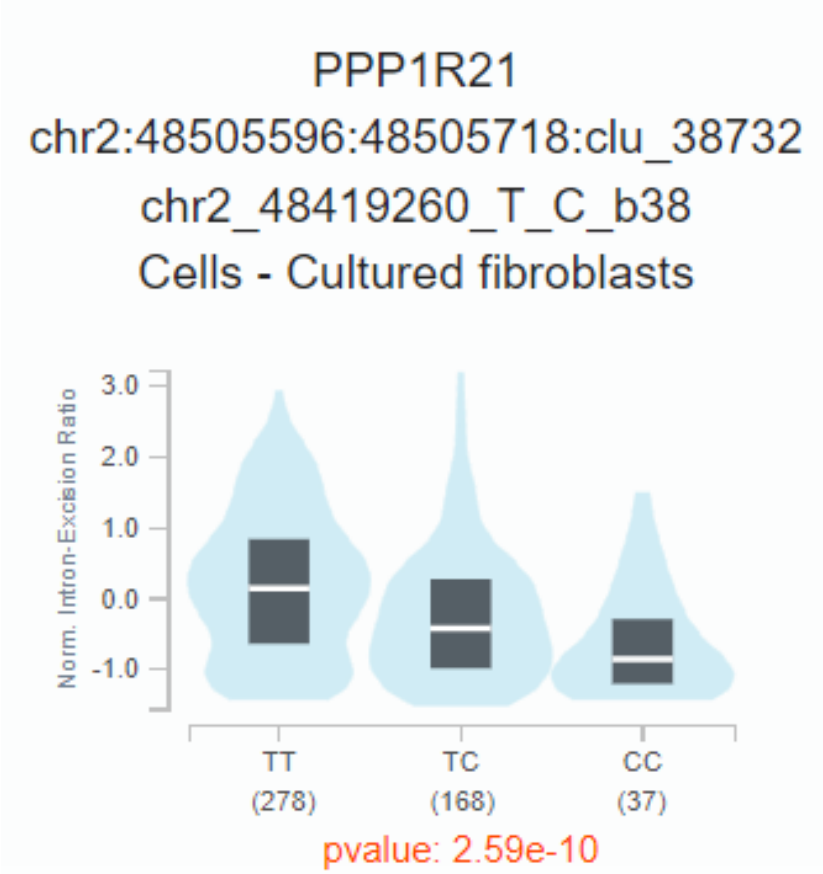


Рис. 2. SNP rs10454142 *PPP1R21* и альтернативный сплайсинг гена *PPP1R21* в фибробластах (дата доступа 10.08.2023; http://www.gtexportal.org/)
Fig. 2. SNP rs10454142 *PPP1R21* and alternative splicing of the PPP1R21 gene in fibroblasts (access date: 8 August 2023; http://www.gtexportal.org/)

Ген *PPP1R21* (расположен в 2p16.3;в регионе данного гена находится РМЖ-ассоциированный rs10454142, который, согласно нашим *in silico* данным, влияет на экспрессию и сплайсинг данного гена) кодирует белок – регуляторную субъединицу 1 протеинфосфатазы 21, который относится к группе широко представленных в организме и достаточно многочисленных фосфопротеинфосфатаз 1 (PhosphoProtein Phosphatase 1 - PPP1) (к настоящему времени идентифицировано более 200 PPP1) [20]. PPP1s могут выступать в качестве целевых субъединиц, субстратов, регуляторов активности в процессах обратимого фосфорилирования различных белков (этап дефосфорилирования), участвующих во внутриклеточных механизмах передачи сигналов в различных сигнальных путях, «задействованных» в регуляции клеточного роста, клеточного цикла, апоптоза и других cancer-значимых клеточных реакциях [20]. Наряду с этим, предполагается важная роль *PPP1R21* в процессах функционирования эндосом (лизосом) и, в том числе, в сортировке и созревании эндосом, что имеет первостепенное значение в обеспечении эффективной работы внутриклеточной эндосомально-аутофагически-лизосомальной системы [20].

В многочисленных ранее проведенных клинико-экспериментальных исследованиях показана связь *PPP1R21* (PPP1R21) с развитием различных опухолей и в том числе таких как колоректальная карцинома,рак ротовой полости, карцинома щитовидной железы, рак легких, опухоль тонкой кишки, рак желудка [21, 22, 23 и др.]. Обращает на себя внимание наличие подтверждений вовлеченности *PPP1R21* в онкогенез (колоректальный рак) в полногеномных исследованиях [21].

В ряде работ продемонстрирована корреляция *PPP1R21* и с формированием РМЖ [24, 25]. Согласно материалам Cebrià-Costa J.P. et al., экспрессия гена *PPP1R21* повышается в клеточных линиях с «выключенным» геном *LOXL2* при TNBC форме РМЖ [24]. Наоборот, в работе Horvath A., et al. продемонстрирована очень низкая плотность «экспрессируемых» SNP в регионе chr2:48000000-48999999, содержащем гены *PPP1R21, MSH6, FBX011, FOXN2, STON1, GTF2A1L, LHCGR* у пациентов со всеми тремя проанализированными подтипами РМЖ (TNBC, non-TNBC, HER2 позитивный) [25]. Имеются данные о связи повышенной экспрессии еще одного представителя фосфопротеинфосфатаз 1 – PPP1R14C, с повышенным риском развития и плохим прогнозом (метастазирование) при TNBC варианте РМЖ [26].

Следует отметить, что полиморфизмы, локализованные в регионе генов *PPP1R21/FOXN2/PPP1R21-DT*, ассоциированы на полно-геномном уровне достоверности ($p \leq 5*10^{-8}$) с такими РМЖ-значимыми признаками как концентрация циркулирующего SHBG (rs200883214 [27], rs4497915 [28], rs11690748 [27, 29]), антропометрические показатели (рост (rs4953579, rs7566996 [30], rs76154567 [31]), окружность талии (rs72820455 [32]), содержание жира в организме (rs4497915 [28])), показатели липидного профиля (триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности (rs4497915 [28]), липопротеиды высокой плотности (rs12713007 [33])). Имеются GWAS данные о связи SNP этого региона генома с уровнем печеночных ферментов в сыворотке крови (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза (rs4497915 [28]), аланинаминотрансфераза (rs10208627 [31], rs4290706 [34]), гамма-глутамилтранспептидаза (rs13429377 [31]), гамма-глутамилтрансфераза (rs62137009 [34]) щелочная фосфатаза (rs6749773 [31, 34])). При этом важно подчеркнуть, что печень является основным местом образования SHBG организме [35] и состояние печени, оцениваемое по уровню печеночных ферментов, будет напрямую коррелировать с продукцией ею SHBG.

Ген *STON1* кодирует белок стонин 1, являющийся важным компонентом эндоцитарного аппарата и принимающий за счет этого участие в молекулярных механизмах эндоцитоза белков клеточной поверхности [https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=STON1]. Считается, что стонин 1, участвуя в процессах локальной адгезии на поверхности клеток и являясь специфическим адаптером онкогенного протеогликана нейрон-глиального антигена 2 (служит ко-рецептором интегринов и рецептора фактора роста тромбоцитов), может модулировать подвижность опухолевых клеток и способствовать тем самым росту опухоли [36, 37]. Экспериментально доказано, что при отсутствии стонина 1 нейрон-глиальный антиген 2 накапливается на поверхности клеток, что приводит к «активизации» миграции клеток, и, наоборот, присутствие стонина 1 улучшает интернализацию нейрон-глиального антигена 2 (за счет стонин 1-опосредованного эндоцитоза этого онкогенного протеогликана), что нарушает «работу» системы локальной адгезии и приводит к снижению уровня клеточной сигнализации этой системы и уменьшению подвижности клеток (в т.ч. опухолевых) [36].

Результаты многочисленных эпидемиологических и биоинформатических исследований убедительно показывают связь гена *STON1* (его экспрессии) с РМЖ (на модели РМЖ-специфических клеточных линиях (MCF-7)) [25, 38, 39], а так же с другими различными онкологическими заболеваниями: аденокарцинома протоков поджелудочной железы, рак легких, колоректальный рак, папиллярная почечно-клеточная карцинома, карцинома толстой кишки (метастазы в печень), базально-клеточный рак кожи, светлоклеточная карцинома почки, карцинома мочевого пузыря, глиома [37, 40, 41, 42, 43 и др.], и в том числе в полногеномных исследованиях (рак легких [40]).

В нашей работе выявлены значительные регуляторные эффекты SHBG-значимых РМЖ-ассоциированных локусов

в фибробластах по отношению к 18 генам (eQTL (17 генов): *ATRAID, AC074117.10, BAIAP2L1, BRI3, FOXN2, GPN1, MRPL35P2, JMJD1C-AS1, RP11-307C18.1, NRBF2, NRBP1, JMJD1C, GTF2A1L, MSH6, PPP1R21, PRMT6, SLC5A6*; sQTL (2 гена): *FNDC4, PPP1R21*). Материалы, представленные в литературе, свидетельствуют о важной роли фибробластов в опухолевом процессе и в том числе при РМЖ [19]. Фибробласты в норме располагаются в строме большинства органов и при формировании опухоли (развитии воспаления и фиброза в опухолях) они «активируются» (начинают продуцировать различные компоненты внеклеточного матрикса, матриксные металлопротеиназы, приводящие к деградации внеклеточного матрикса и др.) и при этом трансформируются в опухоль-ассоциированные фибробласты, являющиеся основой опухолевой стромы (обеспечивают регуляторную, питательную, «каркасную» функции для опухоли), которая непрерывно взаимодействует с опухолевыми клетками, способствуя развитию друг друга и приводя в конечном счете к прогрессированию опухоли [19]. Опухоль-ассоциированные фибробласты, обусловливая развитие “десмопластической реакции” (образуется большое количество коллагенов I,III,IV,V типов, фибринолитического белка, ламинина, гиалуроновой кислоты, секретируются различные протеазы, матриксные металлопротеиназы, что приводит к выраженному ремоделированию внеклеточного матрикса и др.), определяют формирование каркасной структуры опухоли (происходит упрочнение тканей и фиброз стромальных клеток), которая лежит в основе уклонения опухоли от иммунитета (предотвращает проникновение иммунных клеток) и обеспечивает «оптимальную» среду для взаимодействия между опухолевыми клетками и цитокинами, усиливая миграцию, инвазию раковых клеток, способствуя тем самым прогрессированию опухоли и в том числе при РМЖ [19]. Итак, установленные нами существенные функциональные эффекты SHBG-значимых РМЖ-ассоциированных локусов в фибробластах по отношению к 18 генам могут быть медико-биологической основой вовлеченности фибробластов в патогенез РМЖ за счет регуляторных эффектов локусов, контролирующих образование SHBG в организме. Следует отметить, что в ранее проведенном исследовании РМЖ, выполненном на этой же выборке больных/контроля, показаны значимые ассоциации ряда функционально значимых полиморфных локусов гена матриксной металлопротеиназы 9 (rs17576, rs2250889) в формировании заболевания [12].

Литературные материалы, указывают на то, что регион генома в области rs10454142 *PPP1R21* (гены *STON1, STON1-GTF2A1L, GTF2A1L* и др.) является потенциально связанным с метаболизмом адипоцитов [44-47]. В нашем исследовании показано важное eQTL и sQTL rs10454142 *PPP1R21* в жировой ткани (*GTF2A1L, STON1, PPP1R21, STON1-GTF2A1L, RP11-460M2.1*). Cao C.H. et al. проведя глубокий комплексный генетический функциональный анализ (3D взаимодействия генома на основе технологии захвата конформации хромосом с высокой проходимостью (Hi-C),eQTL,RNA-Seq,DNase-Seq,ChIP-Seq,sing-cell секвенирование) доказали связь *STON1*-коэкспрессируемых генов (*PPP1R21, LHCGR, FOXN2, STON1-GTF2A1L, GTF2A1L* и др.) с метаболическими процессами в адипоцитах (P=0,0001), что было подтверждено в жировой ткани (P<0,0001) и яичниках (P=0,0035) мышей, питавшихся жирами [44]. Так же авторы выявили выраженные разнонаправленные пол-специфические корреляции между экспрессией *STON1* и ИМТ в мужских и женских адипоцитах: в мужских адипоцитах ИМТ положительно коррелировал с экспрессией *STON1*, в женских адипоцитах, наоборот, эти корреляции были отрицательными [44]. Особенности экспрессии циркулирующей РНК *STON1-GTF2A1L* в эпикардиальной жировой ткани у индивидуумов с/без сердечной недостаточности показаны в работе He S. et al. [45]. Экспериментальные и биоинформатические исследования продемонстрировали, что регион генома в области генов *STON1-*

GTF2A1L, GTF2A1L является таргетным в процессах фруктозо-зависимого изменения метиллирования генов в адипоцитах и связан за счет этого с трансформацией морфологически дифференцирующихся адипоцитов в более зрелые и метаболически устойчивые [46]. Различия в дифференциальной экспрессии гена *GTF2A1L* (гипоэкспрессия) при сравнении метаболически «нездоровых» пациентов, страдающих ожирением, и здоровых индивидуумов с ожирением, обнаружены Prashanth G. et al. [47].

Результаты достаточно большого числа GWAS свидетельствуют об ассоциациях SNP, расположенных в регионах генов *STON1-GTF2A1L, GTF2A1L, STON1* с такими РМЖ-значимыми ИМТ-связанными признаками рост, вес, окружность талии, соотношение талии к бедрам, объем ягодично-бедренной жировой ткани, индекс формы тела, ИМТ, размер тела взрослых [30, 31, 48 и др.]. Так же представляется важным, что данный регион генома является GWAS-ассоциированным с такими РМЖ-, адипоцит-, гормон-, ИМТ-значимыми признаками как возраст менопаузы женщин, липидный профиль (триглицериды, ЛПВП, ЛПНП) [31, 33, 49, 50 и др.], а также с адипоцит-, гормон-, ИМТ-значимым заболеванием, характеризующимся гиперандрогенным статусом, как поликистоз яичников [51]. Cao C.H. et al. в эксперименте с мышами, послужившими моделью для поликистоза яичников, выявили связь такого фактора транскрипции как рецепторы андрогенов с уровнем экспрессии гена *STON1* в яичниках экспериментальных животных [44]. Авторы показали, что у пациенток с поликистозом яичников высокая экспрессия *STON1* может быть ответственна за гиперандрогенный фенотип, связанный с выраженными метаболическими нарушениями [44]. Различия в уровнях экспрессии (гиперэкспрессия) и метиллирования (гипометиллирование) гена *STON1-GTF2A1L* у больных поликистозом яичников продемонстрированы и в работе Jones M.R. et al. [52]. Полиморфизмы, локализованные в регионах генов *STON1-GTF2A1L, GTF2A1L, STON1,* согласно результатов GWAS, ассоциированы также с уровнем тестостерона [27, 29].

Заключение. В результате проведенного исследования установлены существенные различия в вовлеченности в предрасположенность к РМЖ SNP SHBG-связанных генов в зависимости от наличия/отсутствия у больных отягощенного семейного анамнеза и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*. Полиморфизм rs10454142 *PPP1R21* являлся значимым фактором риска возникновения заболевания у женщин, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по РМЖ (для минорного аллеля C OR=1,32), и у женщин у которых отсутствовали мутации в генах *BRCA1/CHEK2* (для минорного аллеля C OR=1,34-1,74). При этом среди женщин, у которых есть отягощенная по РМЖ наследственность или мутации в генах *BRCA1/CHEK2*, полиморфные варианты SHBG-связанных генов не оказывают самостоятельного влияния на риск развития заболевания.

Информация о финансировании
Финансирование данной работы не проводилось.
Financial support
No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International Journal of Cancer. 2021;149(4):778-789. DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.33588
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers

in 185 countries. Ca-A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-249. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21660

3. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, редакторы. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.

4. Рак молочной железы. Информационные материалы ВОЗ [Электронный ресурс], 2023 [дата обращения 20.10.2023]. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer

5. Zhang L, Mosquera I, Lucas E, et al. CanScreen5, a global repository for breast, cervical and colorectal cancer screening programs. Nature Medicine. 2023;29:1135-1145. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-023-02315-6

6. Coviello AD, Haring R, Wellons M, et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. PLoS Genetics. 2012;8(7):e1002805. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002805

7. Tin Tin S, Reeves GK, Key TJ. Endogenous hormones and risk of invasive breast cancer in pre- and post-menopausal women: findings from the UK Biobank. British Journal of Cancer. 2021;125(1):126-134. DOI: https://doi.org/10.1038/s41416-021-01392-z

8. Arthur RS, Xue X, Rohan TE. Prediagnostic Circulating Levels of Sex Steroid Hormones and SHBG in Relation to Risk of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast among UK Women. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2020;29(5):1058-1066. DOI: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1302

9. Tang SN, Zuber V, Tsilidis KK. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. BMC Medicine. 2022;20(1):457. DOI: https://doi.org/10.1186/s12916-022-02660-2

10. Dimou NL, Papadimitriou N, Gill D, et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. International Journal of Epidemiology. 2019;48(3):807-816. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyz107

11. Павлова НВ, Орлова ВС, Батлуцкая ИВ, и др. Роль высокопенетрантных мутаций в генах BRCA1 и CHEK2 в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(2):180-197. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4

12. Pavlova N, Demin S, Churnosov M, et al. Matrix Metalloproteinase Gene Polymorphisms Are Associated with Breast Cancer in the Caucasian Women of Russia. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(20):12638. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms232012638

13. Pavlova N, Demin S, Churnosov M, et al. The Modifying Effect of Obesity on the Association of Matrix Metalloproteinase Gene Polymorphisms with Breast Cancer Risk. Biomedicines. 2022;10(10):2617. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines10102617

14. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteromyoma. Research Journal of Medical Sciences. 2015;9(4):182-185. DOI: https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185

15. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2019;4:66-72. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72

16. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. Andrologia. 2015;47(9):980-986. DOI: https://doi.org/10.1111/and.12367

17. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. Акушерство и гинекология. 2019;2:98-104. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104

18. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. Science. 2020;369(6509):1318-1330. DOI: https://doi.org/10.1126/science.aaz1776

19. Hu D, Li Z, Zheng B, et al. Cancer-associated fibroblasts in breast cancer: Challenges and opportunities. Cancer Communications. 2022;42(5):401-434. DOI: https://doi.org/10.1002/cac2.12291

20. Figueiredo J, da Cruz E Silva OA, Fardilha M. Protein phosphatase 1 and its complexes in carcinogenesis. Current Cancer Drug Targets. 2014;14(1):2-29. DOI: https://doi.org/10.2174/15680096113136660106

21. Lu Y, Kweon SS, Tanikawa C, et al. Large-Scale Genome-Wide Association Study of East Asians Identifies Loci Associated With Risk for Colorectal Cancer. Gastroenterology.

2019;156(5):1455-1466. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.066

22. Wu Q, Hu Q, Hai Y, et al. METTL13 facilitates cell growth and metastasis in gastric cancer via an eEF1A/HN1L positive feedback circuit. Journal of Cell Communication and Signaling. 2023;17(1):121-135. DOI: https://doi.org/10.1007/s12079-022-00687-x

23. Zhao L, Nathenson MJ, Nowak JA, et al. ALK rearrangement in a gastrointestinal stromal tumour of the small bowel. Histopathology. 2020;77(3):513-515. https://doi.org/10.1111/his.14133

24. Cebrià-Costa JP, Pascual-Reguant L, Gonzalez-Perez A, et al. LOXL2-mediated H3K4 oxidation reduces chromatin accessibility in triple-negative breast cancer cells. Oncogene. 2020;39(1):79-121. DOI: https://doi.org/10.1038/s41388-019-0969-1

25. Horvath A, Pakala SB, Mudvari P, et al. Novel insights into breast cancer genetic variance through RNA sequencing. Scientific Reports. 2013;3:2256. DOI: https://doi.org/10.1038/srep02256

26. Jian Y, Kong L, Xu H, et al. Protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14C promotes triple-negative breast cancer progression via sustaining inactive glycogen synthase kinase 3 beta. Clinical and Translational Medicine. 2022;12(1):e725. DOI: https://doi.org/10.1002/ctm2.725

27. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. Nature Medicine. 2020;26(2):252-258. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5

28. Martin S, Cule M, Basty N, et al. Genetic Evidence for Different Adiposity Phenotypes and Their Opposing Influences on Ectopic Fat and Risk of Cardiometabolic Disease. Diabetes. 2021;70(8):1843-1856. DOI: https://doi.org/10.2337/db21-0129

29. Haas CB, Hsu L, Lampe JW, et al. Cross-ancestry Genome-wide Association Studies of Sex Hormone Concentrations in Pre- and Postmenopausal Women. Endocrinology. 2022;163(4):bqac020. DOI: https://doi.org/10.1210/endocr/bqac020

30. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. Nature. 2022;610(7933):704-712. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-022-05275-y

31. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. Nature Genetics. 2021;53(10):1415-1424. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x

32. Zhu Z, Guo Y, Shi H, et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank [published correction appears in Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022;149(4):1486-1489]. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;145(2):537-549. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.035

33. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. PLoS Medicine. 2020;17(3):e1003062. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003062

34. Pazoki R, Vujkovic M, Elliott J, et al. Genetic analysis in European ancestry individuals identifies 517 loci associated with liver enzymes. Nature Communications. 2021;12(1):2579. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-021-22338-2

35. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. Journal of Endocrinology. 2016;230(1):R13-R25. DOI: https://doi.org/10.1530/JOE-16-0070

36. Feutlinske F, Browarski M, Ku MC, et al. Stonin1 mediates endocytosis of the proteoglycan NG2 and regulates focal adhesion dynamics and cell motility. Nature Communications. 2015;6:8535. DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms9535

37. Zheng A, Bai J, Ha Y, et al. Integrated analysis of the relation to tumor immune microenvironment and predicted value of Stonin1 gene for immune checkpoint blockage and targeted treatment in kidney renal clear cell carcinoma. BMC Cancer. 2023;23:135. DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-023-10616-9

38. Shanle EK, Zhao Z, Hawse J, et al. Research resource: global identification of estrogen receptor β target genes in triple negative breast cancer cells. Molecular Endocrinology. 2013;27(10):1762-1775. DOI: https://doi.org/10.1210/me.2013-1164

39. Liu M, Fan J, Wang S, et al. Transcriptional profiling of Chinese medicinal formula Si-Wu-Tang on breast cancer cells reveals phytoestrogenic activity. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2013;13:11. DOI: https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-11

40. Nazarian A, Arbeev KG, Yashkin AP, et al. Genome-wide analysis of genetic predisposition

to common polygenic cancers. Journal of Applied Genetics. 2022;63(2):315-325. DOI: https://doi.org/10.1007/s13353-021-00679-4

41. Zhang C, Li Z, Zhang Y, et al. Genomic Variations and Immune-Related Features of TMB, PD-L1 Expression and CD8+ T Cell Infiltration in Chinese Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. International Journal of General Medicine. 2022;15:4209-4220. DOI: https://doi.org/10.2147/IJGM.S357659

42. Zhang Y, Hua S, Jiang Q, et al. Identification of Feature Genes of a Novel Neural Network Model for Bladder Cancer. Frontiers in Genetics. 2022;13:912171. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2022.912171

43. Zheng H, Liu H, Li H, et al. Characterization of stem cell landscape and identification of stemness-relevant prognostic gene signature to aid immunotherapy in colorectal cancer. Stem Cell Research and Therapy. 2022;13(1):244. DOI: https://doi.org/10.1186/s13287-022-02913-0

44. Cao CH, Wei Y, Liu R, et al. Three-Dimensional Genome Interactions Identify Potential Adipocyte Metabolism-Associated Gene STON1 and Immune-Correlated Gene FSHR at the rs13405728 Locus in Polycystic Ovary Syndrome. Frontiers in Endocrinology. 2021;12:686054. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.686054

45. He S, Zhu H, Zhang J, et al. Genome-wide screening for circRNAs in epicardial adipose tissue of heart failure patients with preserved ejection fraction. American Journal of Translational Research. 2023;15(7):4610-4619.

46. Tini G, Varma V, Lombardo R, et al. DNA methylation during human adipogenesis and the impact of fructose. Genes and Nutrition. 2020;15(1):21. DOI: https://doi.org/10.1186/s12263-020-00680-2

47. Prashanth G, Vastrad B, Tengli A, et al. Investigation of candidate genes and mechanisms underlying obesity associated type 2 diabetes mellitus using bioinformatics analysis and screening of small drug molecules. BMC Endocrine Disorders. 2021;21(1):80. DOI: https://doi.org/10.1186/s12902-021-00718-5

48. Agrawal S, Wang M, Klarqvist MDR, et al. Inherited basis of visceral, abdominal subcutaneous and gluteofemoral fat depots. Nature Communications. 2022;13(1):3771. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-022-30931-2

49. Graham SE, Clarke SL, Wu KH, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids [published correction appears in Nature. 2023;618(7965):E19-E20]. Nature. 2021;600(7890):675-679. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-021-04064-3

50. Zhang L, Wei XT, Niu JJ, et al. Joint Genome-Wide Association Analyses Identified 49 Novel Loci For Age at Natural Menopause. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2021;106(9):2574-2591. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgab377

51. Shi Y, Zhao H, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. Nature Genetics. 2012;44(9):1020-1025. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.2384

52. Jones MR, Brower MA, Xu N, et al. Systems Genetics Reveals the Functional Context of PCOS Loci and Identifies Genetic and Molecular Mechanisms of Disease Heterogeneity. PLoS Genet. 2015;11(8):e1005455. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005455

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International Journal of Cancer. 2021;149(4):778-789. DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.33588

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Ca-A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-249. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21660

3. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena − filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. Russian.

4. Breast cancer. WHO information materials [Internet], 2023 [cited 2023 Oct 10]. Russian. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer

5. Zhang L, Mosquera I, Lucas E, et al. CanScreen5, a global repository for breast, cervical and colorectal cancer screening programs. Nature Medicine. 2023;29:1135-1145. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-023-02315-6

6. Coviello AD, Haring R, Wellons M, et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. PLoS Genetics. 2012;8(7):e1002805. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002805

7. Tin Tin S, Reeves GK, Key TJ. Endogenous hormones and risk of invasive breast cancer

in pre- and post-menopausal women: findings from the UK Biobank. British Journal of Cancer. 2021;125(1):126-134. DOI: https://doi.org/10.1038/s41416-021-01392-z

8. Arthur RS, Xue X, Rohan TE. Prediagnostic Circulating Levels of Sex Steroid Hormones and SHBG in Relation to Risk of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast among UK Women. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2020;29(5):1058-1066. DOI: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1302

9. Tang SN, Zuber V, Tsilidis KK. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. BMC Medicine. 2022;20(1):457. DOI: https://doi.org/10.1186/s12916-022-02660-2

10. Dimou NL, Papadimitriou N, Gill D, et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. International Journal of Epidemiology. 2019;48(3):807-816. DOI: https://doi.org/10.1093/ije/dyz107

11. Pavlova NV, Orlova VS, Batlutskaya IV, et al. The role of highly penetrant mutations in BRCA1 and CHEK2 genes in the pattern of associations of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer. Research Results in Biomedicine. 2022;8(2):180-197. Russian. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4

12. Pavlova N, Demin S, Churnosov M, et al. Matrix Metalloproteinase Gene Polymorphisms Are Associated with Breast Cancer in the Caucasian Women of Russia. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(20):12638. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms232012638

13. Pavlova N, Demin S, Churnosov M, et al. The Modifying Effect of Obesity on the Association of Matrix Metalloproteinase Gene Polymorphisms with Breast Cancer Risk. Biomedicines. 2022;10(10):2617. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines10102617

14. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteromyoma. Research Journal of Medical Sciences. 2015;9(4):182-185. DOI: https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185

15. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. Obstetrics and Gynecology. 2019;4:66-72. Russian. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72

16. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. Andrologia. 2015;47(9):980-986. DOI: https://doi.org/10.1111/and.12367

17. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. Obstetrics and Gynecology. 2019;2:98-104. Russian. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104

18. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. Science. 2020;369(6509):1318-1330. DOI: https://doi.org/10.1126/science.aaz1776

19. Hu D, Li Z, Zheng B, et al. Cancer-associated fibroblasts in breast cancer: Challenges and opportunities. Cancer Communications. 2022;42(5):401-434. DOI: https://doi.org/10.1002/cac2.12291

20. Figueiredo J, da Cruz E Silva OA, Fardilha M. Protein phosphatase 1 and its complexes in carcinogenesis. Current Cancer Drug Targets. 2014;14(1):2-29. DOI: https://doi.org/10.2174/15680096113136660106

21. Lu Y, Kweon SS, Tanikawa C, et al. Large-Scale Genome-Wide Association Study of East Asians Identifies Loci Associated With Risk for Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2019;156(5):1455-1466. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.066

22. Wu Q, Hu Q, Hai Y, et al. METTL13 facilitates cell growth and metastasis in gastric cancer via an eEF1A/HN1L positive feedback circuit. Journal of Cell Communication and Signaling. 2023;17(1):121-135. DOI: https://doi.org/10.1007/s12079-022-00687-x

23. Zhao L, Nathenson MJ, Nowak JA, et al. ALK rearrangement in a gastrointestinal stromal tumour of the small bowel. Histopathology. 2020;77(3):513-515. https://doi.org/10.1111/his.14133

24. Cebrià-Costa JP, Pascual-Reguant L, Gonzalez-Perez A, et al. LOXL2-mediated H3K4 oxidation reduces chromatin accessibility in triple-negative breast cancer cells. Oncogene. 2020;39(1):79-121. DOI: https://doi.org/10.1038/s41388-019-0969-1

25. Horvath A, Pakala SB, Mudvari P, et al. Novel insights into breast cancer genetic variance through RNA sequencing. Scientific Reports. 2013;3:2256. DOI: https://doi.org/10.1038/srep02256

26. Jian Y, Kong L, Xu H, et al. Protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14C promotes triple-negative breast cancer progression via sustaining inactive glycogen synthase kinase 3

beta. Clinical and Translational Medicine. 2022;12(1):e725. DOI: https://doi.org/10.1002/ctm2.725

27.Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. Nature Medicine. 2020;26(2):252-258. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5

28.Martin S, Cule M, Basty N, et al. Genetic Evidence for Different Adiposity Phenotypes and Their Opposing Influences on Ectopic Fat and Risk of Cardiometabolic Disease. Diabetes. 2021;70(8):1843-1856. DOI: https://doi.org/10.2337/db21-0129

29.Haas CB, Hsu L, Lampe JW, et al. Cross-ancestry Genome-wide Association Studies of Sex Hormone Concentrations in Pre- and Postmenopausal Women. Endocrinology. 2022;163(4):bqac020. DOI: https://doi.org/10.1210/endocr/bqac020

30.Yengo L, Vedantam S, Marouli E, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. Nature. 2022;610(7933):704-712. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-022-05275-y

31.Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. Nature Genetics. 2021;53(10):1415-1424. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x

32.Zhu Z, Guo Y, Shi H, et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank [published correction appears in Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022;149(4):1486-1489]. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;145(2):537-549. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.035

33.Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. PLoS Medicine. 2020;17(3):e1003062. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003062

34.Pazoki R, Vujkovic M, Elliott J, et al. Genetic analysis in European ancestry individuals identifies 517 loci associated with liver enzymes. Nature Communications. 2021;12(1):2579. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-021-22338-2

35.Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. Journal of Endocrinology. 2016;230(1):R13-R25. DOI: https://doi.org/10.1530/JOE-16-0070

36.Feutlinske F, Browarski M, Ku MC, et al. Stonin1 mediates endocytosis of the proteoglycan NG2 and regulates focal adhesion dynamics and cell motility. Nature Communications. 2015;6:8535. DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms9535

37.Zheng A, Bai J, Ha Y, et al. Integrated analysis of the relation to tumor immune microenvironment and predicted value of Stonin1 gene for immune checkpoint blockage and targeted treatment in kidney renal clear cell carcinoma. BMC Cancer. 2023;23:135. DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-023-10616-9

38.Shanle EK, Zhao Z, Hawse J, et al. Research resource: global identification of estrogen receptor β target genes in triple negative breast cancer cells. Molecular Endocrinology. 2013;27(10):1762-1775. DOI: https://doi.org/10.1210/me.2013-1164

39.Liu M, Fan J, Wang S, et al. Transcriptional profiling of Chinese medicinal formula Si-Wu-Tang on breast cancer cells reveals phytoestrogenic activity. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2013;13:11. DOI: https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-11

40.Nazarian A, Arbeev KG, Yashkin AP, et al. Genome-wide analysis of genetic predisposition to common polygenic cancers. Journal of Applied Genetics. 2022;63(2):315-325. DOI: https://doi.org/10.1007/s13353-021-00679-4

41.Zhang C, Li Z, Zhang Y, et al. Genomic Variations and Immune-Related Features of TMB, PD-L1 Expression and CD8+ T Cell Infiltration in Chinese Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. International Journal of General Medicine. 2022;15:4209-4220. DOI: https://doi.org/10.2147/IJGM.S357659

42.Zhang Y, Hua S, Jiang Q, et al. Identification of Feature Genes of a Novel Neural Network Model for Bladder Cancer. Frontiers in Genetics. 2022;13:912171. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2022.912171

43.Zheng H, Liu H, Li H, et al. Characterization of stem cell landscape and identification of stemness-relevant prognostic gene signature to aid immunotherapy in colorectal cancer. Stem Cell Research and Therapy. 2022;13(1):244. DOI: https://doi.org/10.1186/s13287-022-02913-0

44.Cao CH, Wei Y, Liu R, et al. Three-Dimensional Genome Interactions Identify Potential Adipocyte Metabolism-Associated Gene STON1 and Immune-Correlated Gene FSHR at the rs13405728 Locus in Polycystic Ovary Syndrome. Frontiers in Endocrinology. 2021;12:686054. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.686054

45. He S, Zhu H, Zhang J, et al. Genome-wide screening for circRNAs in epicardial adipose tissue of heart failure patients with preserved ejection fraction. American Journal of Translational Research. 2023;15(7):4610-4619.

46. Tini G, Varma V, Lombardo R, et al. DNA methylation during human adipogenesis and the impact of fructose. Genes and Nutrition. 2020;15(1):21. DOI: https://doi.org/10.1186/s12263-020-00680-2

47. Prashanth G, Vastrad B, Tengli A, et al. Investigation of candidate genes and mechanisms underlying obesity associated type 2 diabetes mellitus using bioinformatics analysis and screening of small drug molecules. BMC Endocrine Disorders. 2021;21(1):80. DOI: https://doi.org/10.1186/s12902-021-00718-5

48. Agrawal S, Wang M, Klarqvist MDR, et al. Inherited basis of visceral, abdominal subcutaneous and gluteofemoral fat depots. Nature Communications. 2022;13(1):3771. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-022-30931-2

49. Graham SE, Clarke SL, Wu KH, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids [published correction appears in Nature. 2023;618(7965):E19-E20]. Nature. 2021;600(7890):675-679. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-021-04064-3

50. Zhang L, Wei XT, Niu JJ, et al. Joint Genome-Wide Association Analyses Identified 49 Novel Loci For Age at Natural Menopause. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2021;106(9):2574-2591. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgab377

51. Shi Y, Zhao H, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. Nature Genetics. 2012;44(9):1020-1025. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.2384

52. Jones MR, Brower MA, Xu N, et al. Systems Genetics Reveals the Functional Context of PCOS Loci and Identifies Genetic and Molecular Mechanisms of Disease Heterogeneity. PLoS Genet. 2015;11(8):e1005455. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005455

Статья поступила в редакцию 10 июля 2023 г.
Поступила после доработки 5 сентября 2023 г.
Принята к печати 20 сентября 2023 г.

Received 10 July 2023
Revised 5 September 2023
Accepted 20 September 2023

Информация об авторе
Константин Николаевич Пасенов, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: 944472@bsu.edu.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0002-0689-4917.

Information about the author
Konstantin N. Pasenov, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: 944472@bsu.edu.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0002-0689-4917.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
PHARMACOLOGY

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-5

Targeting the Bap1 protein of *Vibrio cholerae* for screening potent inhibitors and predicting the mutant protein stability: in silico analyses

Kalidas Gowtham[1], Rithish J. Pranav[2]

[1] PSG College of Arts & Science,
Avinashi Road, Civil Aerodrome Post, Coimbatore- 641014, India
[2] Karpagam Academy of Higher Education,
Pollachi Main Road, Eachanari Post, Coimbatore- 641021, India
Corresponding author: Kalidas Gowtham (gowthamksn0406@gmail.com)

Abstract

Background: Bap1 is reported to be a major protein in *Vibrio cholerae* which aids in biofilm formation. Hence, inhibition of the protein molecule can no longer support the colonization of bacteria and induction of point mutations at specific amino acid residues tend to reduce the protein stabilization. **The aim of the study:** To target this Bap1 structural protein for screening potent inhibitors of ligands by means of *in silico* analyses. **Materials and methods:** A total of 30 compounds divided into three groups such as synthetic antimicrobial drugs, phytochemicals and marine compounds comprising of ten ligands in each group were tested against Bap1. In addition to this, mutations were induced at GLN: 518, HIS: 520 and ASN: 679 positions to determine the stability of the mutant Bap1 protein using bioinformatic tools. **Results:** Of the 30 docked compounds, doxycycline, ichangin and Ageloxime D exhibited the highest binding affinities of -8.5 kcal/mol, -9.3 kcal/mol and -8.8 kcal/mol respectively from the three groups. The ADME properties show the druglikeness of the test compounds to be used for treatment procedures. Protein-ligand interactions were visualized which infer that both doxycycline and ichangin form five conventional hydrogen bonds while Ageloxime D could form three hydrogen bonds with different amino acid residues of the protein. Further, the van der Waals' interactions are also found to be similar in number among doxycycline and ichangin whereas, it is less in case of Ageloxime D but, the π- interactions are high in this compound comparatively. The carbon-hydrogen bonding for these three compounds with the amino acid residues of the Bap1 protein have also been discussed. **Conclusion:** Thus, natural compounds can eventually replace the over use of synthetic drugs as antibiofilm agents. Also, inducing point mutations to this protein can potentially destabilize its structure.

Keywords: Bap1; in silico analyses; binding affinity; ichangin; antibiofilm agents; mutant protein stability

For citation: Gowtham K, Pranav RJ. Targeting the Bap1 protein of *Vibrio cholerae* for screening potent inhibitors and predicting the mutant protein stability: in silico analyses. Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):89-98. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-5

Introduction. Bacterial biofilm is the colonization of one or more species of bacteria together onto a specific substratum. The adhesion of these bacterial cells is brought up by the extracellular polymeric substances that form matrices favoring high resistance to the embedded microorganisms against adverse conditions [1]. Most of the pathogenic bacteria like *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans* and *Vibrio cholerae* have been found to form biofilms within the host body and in the environment as well [2]. Also, it is quite difficult to treat bacterial infections that have formed biofilm previously.

Vibrio cholerae, a gram negative, comma shaped and motile bacterium has the tendency to easily colonize on marine bodies [3, 4]. It can cause a serious disease called 'cholera' in humans when contaminated water and food sources are ingested. Bap1 (Biofilm associated protein 1) protein is considered to be the major factor for biofilm formation in *V. cholerae* [5]. This protein is abundantly expressed during biofilm formation, enabling adhesion of bacterial cells to the host surface. It has also been reported that the Bap1 protein plays a structural rather than functional role in *V. cholerae* [5]. The continual use of antibiotics to treat infections may lead to multi drug resistance in bacteria. Hence, there is a need for screening antibiofilm agents that can inhibit further development of biofilm which are naturally available in plants and marine organisms in addition to the synthetic antimicrobial drugs.

The implementation of computational procedures is becoming widely adopted by the researchers for drug discovery, analyzing the protein structures and predicting the stability of mutant proteins from that of the respective wild types [6, 7]. Here, the authors have performed molecular docking techniques in order to screen potential compounds that inhibited the Bap1 protein of *V. cholerae* as a measure of controlling biofilm production by the bacterium. The docked compounds were also evaluated for druglikeness to treat the disease by reducing the risk of biofilm formation in humans. Along with this, Bap1 protein structure was mutated at several positions that interact more with the test ligand molecules and the mutant protein stability was calculated.

The aim of the study. To target this Bap1 structural protein for screening potent inhibitors of ligands by means of *in silico* analyses.

Materials and Methods

Protein preparation

The structure of the protein was retrieved from the RCSB-PDB (The Research Collaboratory for Structural Bioinformatics- Protein Data Bank) database. The Bap1 protein with PDB Id: 6MLT bearing the title "Crystal structure of the V. cholerae biofilm matrix protein Bap1" was used as the protein of interest in this study [8]. The protein molecule was retrieved in the '.pdb' format. All the non-standard amino acid residues and water molecules were removed from the Bap1 protein structure and saved the file in the same format using the Chimera software.

Ligand preparation

A total of 30 compounds grouped into three different groups namely synthetic antimicrobial drugs, phytochemicals [9] and marine compounds which are listed in Table 1 were tested for the antibiofilm activity of *V. cholerae* bacterium by interacting with the Bap1 protein. The three-dimensional structures of the ligands were retrieved from ChemSpider and PubChem databases in '.mol' and '.sdf' formats respectively. The ligands were also screened for druggability based on Lipinski rule of five simultaneously.

Molecular docking

The retrieved synthetic antimicrobial drugs, phytochemicals and marine compounds were docked against the Bap1 protein structure. The molecular docking was carried out using Chimera software [10] through the AutoDock vina software [11]. The grid parameters were set as x=15.0465, y=30.9405 and z=115.82 and the size x=65.3508, y=58.319 and z=80.6473 for the interaction to be checked. The AutoDock tool provides the results in kcal/mol based on hydrogen bonding, electrostatic energies, desolvation and van der Waals force [10]. The binding poses with maximum binding affinities and lowest binding energies were chosen for all the compounds.

Table 1

List of ligand molecules

Group	Name of the compound	Molecular formula	Molecular weight (Da)	Druggability based on Lipinski's rules
Synthetic antimicrobial drugs	Amoxicillin	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$	365.404	Yes
	Chloramphenicol	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$	323.129	Yes
	Ciprofloxacin	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$	331.341	Yes
	Doxycycline	$C_{22}H_{24}N_2O_8$	444.435	Yes
	Metronidazole	$C_6H_9N_3O_3$	171.154	Yes
	Norfloxacin	$C_{16}H_{18}FN_3O_3$	319.331	Yes
	Ofloxacin	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$	361.367	Yes
	Sulfacetamide	$C_8H_{10}N_2O_3S$	214.242	Yes
	Sulfathiazole	$C_9H_9N_3O_2S_2$	255.317	Yes
	Sulphamethoxazole	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	253.278	Yes
Phytochemicals	Ajoene	$C_9H_{14}OS_3$	234.4019	Yes
	Carvacrol	$C_{10}H_{14}O$	150.218	Yes
	Chelerythrine	$C_{21}H_{18}NO_4$	348.371	Yes
	Curcumin	$C_{12}H_{20}O_6$	368.3799	Yes
	Emodin	$C_{15}H_{10}O_5$	270.237	Yes
	Hordenine	$C_{10}H_{15}NO$	165.232	Yes
	Ichangin	$C_{26}H_{32}O_9$	488.527	Yes
	Polygodial	$C_{15}H_{22}O_2$	234.334	Yes
	Warburganal	$C_{15}H_{22}O_3$	250.333	Yes
	Zingerone	$C_{11}H_{14}O_3$	194.227	Yes
Marine compounds	Ageloxime D	$C_{26}H_{40}N_5O^+$	438.6	Yes
	Butenolide	$C_4H_4O_2$	84.073	Yes
	Clathrodin	$C_{11}H_{13}N_5O$	231.254	Yes
	Hymenidin	$C_{11}H_{12}BrN_5O$	310.150	Yes
	Manoalide	$C_{25}H_{36}O_5$	416.550	Yes
	Motualevic acid	$C_{16}H_{23}Br_2NO_2$	439.2	Yes
	Nakijiquinone G	$C_{26}H_{35}N_3O_3$	437.574	Yes
	Nigrosporapyrone D	$C_8H_8O_4$	168.15	Yes
	Oroidin	$C_{11}H_{11}Br_2N_5O$	389.046	Yes
	Secomanoalide	$C_{25}H_{36}O_5$	416.550	Yes

ADME calculation

The Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) properties for the selected compounds were calculated using SwissADME [12] online server by uploading the canonical SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) format of the top five ligand molecules from each group (synthetic antimicrobial drugs, phytochemicals and marine compounds). The ADME properties define the drug-likeness of the chosen ligand compounds.

Analysis of protein-ligand interactions

Similarly, the ligand molecules interacting with the amino acid residues were determined for the topmost compound showing highest binding affinity from each group by means of Biovia Discovery Studio Visualiser. The hydrogen bonding, hydrophobic interaction, π- interactions and covalent bonds can be visualized between the interacting molecules of the protein.

Protein stability prediction

The stability of the Bap1 protein was predicted by substituting the amino acid residues which frequently took part in forming hydrogen bonds among the best ligand compounds using CUPSAT server [13]. The amino acids were mutated with nineteen other amino acids in the respective positions and the mutant stability was estimated.

Results and Discussion

Molecular docking

The results for molecular docking of all the synthetic antimicrobial drugs, phytochemi-

cals and marine compounds with the Bap1 protein are tabulated in Table 2. In synthetic antimicrobial drugs group, the drug doxycycline shows high binding affinity of -8.5 kcal/mol and the drug with least affinity is metronidazole with an affinity of -5.1 kcal/mol. In the phytochemicals group, ichangin has the maximum binding affinity of about -9.3 kcal/mol and the phytochemical with least affinity was found to be ajoene (-4.1 kcal/mol). Similarly, the compound ageloxime D shows high affinity of -8.8 kcal/mol and butenolide has the minimum binding affinity of about -4.0 kcal/mol in the marine compounds group. Comparatively, natural compounds show greater affinity towards the antibiofilm capability than synthetic chemicals. The drug, doxycycline has shown binding affinity of about -9.8 kcal/mol against ACE2 receptor to prevent the viral entry into the host cells [14]. Amoxicillin showed binding energy of about -7.0 kcal/mol towards *Staphylococcus aureus* Pyruvate Kinase targeted as a measure of antimicrobial activity [15]. Curcumin binds to the *S. aureus* biofilm forming protein with an affinity of -6.33 kcal/mol [16]. The marine metabolite hymenidin has shown inhibition of the SARS- CoV2 protease with a binding energy of -6.4 kcal/mol [17]. Likewise, a limonoid phytocompound, ichangin could bind with the same COVID-19 protease exhibiting a binding affinity of about -8.4 kcal/mol docked as a measure of repurposing the plant chemical as antiviral agent [18]. Natural compounds are more capable of inhibiting the biofilm matrix protein due to their efficient quorum sensing (QS) blocking mechanism comparatively higher than synthetic constituents [19]. Further, natural compounds are the best treatment options for bacteria that have developed antibiotic resistance [20].

Table 2

Binding affinity values of ligands with Bap1 received in AutoDock vina

Group	Name of the compound	Binding affinity (kcal/mol)
Synthetic antimicrobial drugs	Amoxicillin	-7.2
	Chloramphenicol	-6.4
	Ciprofloxacin	-7.9
	Doxycycline	-8.5
	Metronidazole	-5.1
	Norfloxacin	-7.3
	Ofloxacin	-7.6
	Sulfacetamide	-6.0
	Sulfathiazole	-6.5
	Sulphamethoxazole	-6.8
Phytochemicals	Ajoene	-4.1
	Carvacrol	-6.0
	Chelerythrine	-7.8
	Curcumin	-6.7
	Emodin	-7.8
	Hordenine	-5.6
	Ichangin	-9.3
	Polygodial	-6.5
	Warburganal	-6.5
	Zingerone	-5.9
Marine compounds	Ageloxime D	-8.8
	Butenolide	-4.0
	Clathrodin	-6.2
	Hymenidin	-6.4
	Manoalide	-7.5
	Motualevic acid	-5.0
	Nakijiquinone G	-8.0
	Nigrosporapyrone D	-6.1
	Oroidin	-6.1
	Secomanoalide	-6.8

ADME calculation

The ADME calculation shows that all the top five compounds with maximum binding affinities from each group tend to exhibit drug-likeness with no or less violations for a few compounds. The results are given in Table 3. It can be suggested that almost all the test compounds screened for ADME estimation can be considered for preclinical trials except chelerythrine and polygodial which tend to cross the brain-blood barrier. Both doxycycline and amoxicillin are generally less absorbed in the gastrointestinal tract and hence, the route of administration shall be changed during treatment procedures. The marine compounds screened for ADME estimation did show less solubility in water except hymenidin as predicted by the SwissADME online tool. It has been shown that ichangin can inhibit the biofilms in *E. coli* at an Inhibitory Concentration (IC_{25}) of 28.3 µM [21]. Ichangin can be used against SARS- CoV2 virus after approving it's ADME properties [22]. Manoalide exerted anti-inflammatory effects and hence can be administered as a drug considering its druglikeness [23]. Ageloxime D was able to possibly inhibit *Cryptococcus neoformans* with IC_{50} value of nearly 5.94 µg/mL proving its ability to act as a drug against bacteria [24]. The natural compounds may be administered in combinations with several antimicrobials which can increase the interactions with their specific targets inside the pathogens [25]. These combinations can reduce the toxicity and minimum inhibitory concentrations of many antibiotics as well to treat severe bacterial infections [26]. The previously developed fatal bacterial biofilms will not get easily vanished since, bacteria are protected within the matrix. In such cases, synergistic combinations of natural antibiofilm compounds can inhibit biofilms therefore, exposing the embedded bacteria to the synthetic antimicrobials that contain bactericidal activities and get killed [27].

Table 3

ADME determination for the top five compounds with high binding affinity from each group

Group	Compound	Water solubility	GI absorption	Brain-blood barrier permeant	Skin permeation (-Log K_p)	Bioavailability score
Synthetic antimicrobial drugs	Doxycycline	Soluble	Low	No	-8.63 cm/s	0.11
	Ciprofloxacin	Soluble	High	No	-9.09 cm/s	0.55
	Ofloxacin	Soluble	High	No	-8.78 cm/s	0.55
	Norfloxacin	Soluble	High	No	-8.98 cm/s	0.55
	Amoxicillin	Soluble	Low	No	-9.94 cm/s	0.55
Phyto-chemicals	Ichangin	Soluble	High	No	-8.73 cm/s	0.55
	Chelerythrine	Moderately soluble	High	Yes	-5.17 cm/s	0.55
	Emodin	Soluble	High	No	-6.02 cm/s	0.55
	Curcumin	Moderately soluble	High	No	-6.28 cm/s	0.55
	Polygodial	Soluble	High	Yes	-5.44 cm/s	0.55
Marine compounds	Ageloxime	Poorly soluble	High	No	-4.26 cm/s	0.55
	Nakijiquinone G	Poorly soluble	High	No	-5.89 cm/s	0.55
	Manoalide	Moderately soluble	High	No	-6.32 cm/s	0.55
	Secomanoalide	Moderately soluble	High	No	-5.93 cm/s	0.55
	Hymenidin	Soluble	High	No	-7.50 cm/s	0.55

Protein-ligand interactions

The interaction between the Bap1 matrix protein of *Vibrio cholerae* and the compounds-doxycycline, ichangin and ageloxime D are depicted in Figures 1, 2 and 3 respectively. Doxycycline forms five conventional hydrogen bonds with GLN:518, HIS: 520, THR:

677, ASN: 679 and LEU: 690 residues of the protein. In addition to this, ASN: 249, SER: 302, SER: 310, ALA: 311, ASN: 336 ASP: 517, TRP: 675 and HIS: 678 promote van der Waals interactions with this compound. Similar to this interaction, the phytochemical ichangin also forms five conventional hydrogen bonds with ASN: 249, THR: 312, GLN: 518, HIS: 520 and ASN: 679 residues. SER: 302, SER: 310, ASP: 517, TRP: 675, LEU: 676, THR: 677, PRO: 689 and LEU: 690 support van der Waals interaction. Along with this, ichangin forms two carbon-hydrogen bonds with ALA: 311 and HIS: 678 and one π-alkyl interaction with PRO: 307 amino acid. Likewise, the marine compound ageloxime D, exhibiting the highest affinity in the group, comparatively forms only three conventional hydrogen bonds (one with HIS: 678 and two bonds with ARG: 687). The van der Waals' attractions are also less with this compound. But the π- interactions are remarkably more in ageloxime D involving ARG: 649, PHE: 658, ALA: 663, ALA: 671, ILE: 686 and PRO: 689 (totally six interactions) amino acid residues of the Bap1 protein. In a literature, it is reported that doxycycline was able to form six hydrogen bonds with the main protease of COVID-19 [28]. Ichangin being a limonoid could interact with HIS: 41, GLU: 166 and GLN: 189 residues of the same protein forming three hydrogen bonds [18].

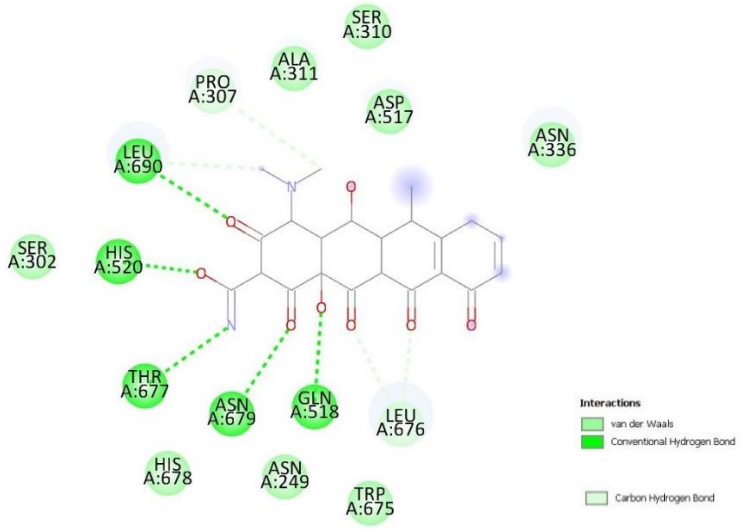


Fig. 1. Interaction of doxycycline with the amino acids of Bap1 protein

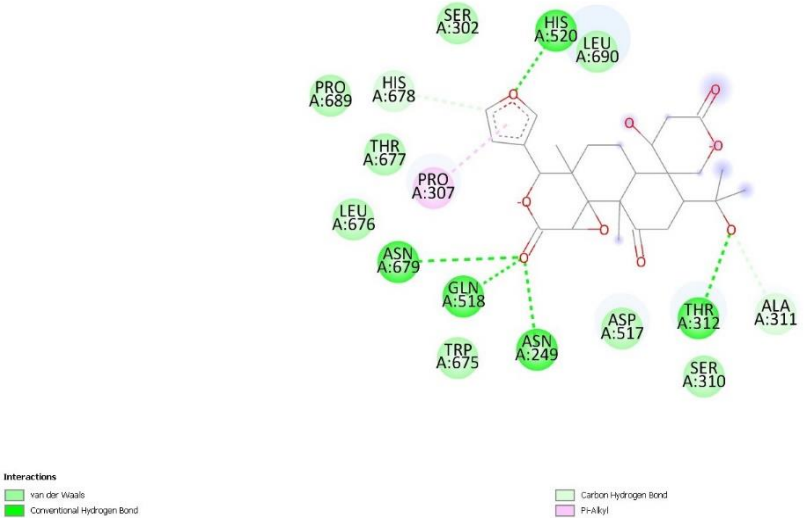


Fig. 2. Interaction of ichangin with the amino acids of Bap1 protein

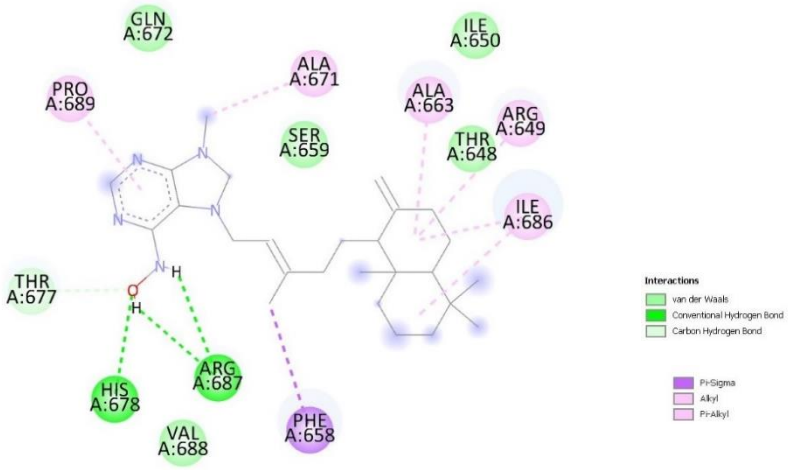


Fig. 3. Interaction of Ageloxime D with the amino acids of Bap1 protein

Protein stability prediction

The amino acids that frequently took part in conventional hydrogen bond formation among doxycycline, ichangin and ageloxime D were found to be GLN: 518, HIS: 520 and ASN: 679. Hence, these three amino acids were substituted with nineteen other amino acid residues at the positions 518, 520 and 679 to determine the mutant protein stability which is tabulated in Table 4. Based on the protein stability prediction of Bap1 protein, it can be inferred that destabilization of the protein structure can occur if glutamic acid (ΔΔG= -0.39 kcal/mol) gets substituted at the 518th position. Similarly, valine, leucine and isoleucine are the only three residues which are stabilizing amino acids at the 520th position. The destabilizing residues at the 679th position are glycine, proline, tryptophan, threonine, glutamine, tyrosine, cysteine and aspartic acid when ASN: 679 gets substituted due to mutations according to the predictions. It is reported that nearly, ten residues favor instability at the desired positions of mutant CYP3A4 protein using the same server as used in this study [29]. The non-synonymous mutation in the helicase was determined to be ΔΔG= 0.377 kcal/mol by shifting from histidine to tyrosine (H39Y) [30].

Table 4

Predicted ΔΔG values for the substituted amino acids at 518, 520 and 679 positions

Substituted amino acids at GLN: 518	ΔΔG (kcal/mol)	Substituted amino acids at HIS: 520	ΔΔG (kcal/mol)	Substituted amino acids at ASN: 679	ΔΔG (kcal/mol)
GLY	7.08	GLY	-3.2	GLY	-1.84
ALA	5.26	ALA	-1.71	ALA	0.72
VAL	4.9	VAL	2.17	VAL	2.26
LEU	5.95	LEU	3.69	LEU	1.27
ILE	5.64	ILE	3.02	ILE	0.06
MET	8.6	MET	-0.33	MET	3.08
PRO	3.48	PRO	-0.37	PRO	-1.88
TRP	3.16	TRP	-4.4	TRP	-1.69
SER	3.74	SER	-3.77	SER	0.44
THR	4.32	THR	-2.01	THR	-0.48
PHE	9.3	PHE	-0.36	PHE	3.16
LYS	10.35	GLN	-6.84	GLN	-0.08
TYR	3.03	LYS	-0.32	LYS	4.42
ASN	4.64	TYR	-1.91	TYR	-2.19
CYS	2.27	ASN	-5.76	CYS	-2.51
GLU	-0.39	CYS	-2.16	GLU	1.41
ASP	4.74	GLU	-3.32	ASP	-2.44
ARG	6.01	ASP	-5.08	ARG	2.83
HIS	1.77	ARG	-1.75	HIS	0.92

Conclusion. The *in silico* results suggest that targeting the major biofilm forming protein, Bap1 in *Vibrio cholerae* can potentially inhibit the production of biofilm among the bacterium. Other than synthetic antimicrobial drugs, phytochemicals and marine compounds can also be used as antibiofilm agents [16]. Molecular docking, ADME calculation and protein-ligand interaction analyses of the compounds exhibiting highest binding affinity from each group of ligands used in this study infer that doxycycline, ichangin and Ageloxime D are potent inhibitors of the Bap1 protein. On the whole, natural compounds are capable of inhibiting the biofilm matrix protein than synthetic constituents. These compounds may be administered in combinations with the antimicrobials in order to treat severe infections of the bacterium which may be concluded by performing preclinical experiments before the trials. Also, the use of ichangin and Ageloxime D can work better in the environment as well by preventing the colonization of *V. cholerae* on land and water bodies too [9]. Thus, screening, production, isolation and purification of natural drugs from plant and marine organisms will have promising effects in the treatment and early management of diseases [31]. Further, the mutant Bap1 protein stability was assessed by inducing mutations at the most interactive amino acid positions. The Bap1 mutants are found to have reduced structural stabilizations which may show deformities during biofilm formation. It could also lead to malformations in the attachment of bacterial colonies onto the desired substrata so that the mutant *V. cholerae* may not get protected from adverse conditions allowing the bacteria to be easily killed when exposed to physical or chemical agents [27].

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. Yin W, Wang Y, Liu L, et al. Biofilms: The Microbial "Protective Clothing" in Extreme Environments. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(14):3423. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms20143423

2. Khatoon Z, McTiernan CD, Suuronen EJ, et al. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. Heliyon. 2018;4(12):1067. DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01067

3. Reidl J, Klose KE. Vibrio cholerae and cholera: out of the water and into the host. FEMS Microbiology Reviews. 2002;26(2):125-139. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2002.tb00605.x

4. Lekshmi N, Joseph I, Ramamurthy T, et al. Changing facades of vibrio cholerae: An enigma in the epidemiology of cholera. Indian Journal of Medical Research. 2018;147(2):133-141. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_280_17

5. Duperthuy M, Sjöström AE, Sabharwal D, et al. Role of the Vibrio cholerae Matrix Protein Bap1 in Cross-Resistance to Antimicrobial Peptides. PLoS Pathogens. 2013;9(10):e1003620. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003620

6. Katsila T, Spyroulias GA, Patrinos GP, et al. Computational approaches in target identification and drug discovery. Computational and Structural Biotechnology Journal. 2016;14:177-184. DOI: https://doi.org/10.1016/j.csbj.2016.04.004

7. Sanavia T, Birolo G, Montanucci L, et al. Limitations and challenges in protein stability prediction upon genome variations: towards future applications in precision medicine. Computational and Structural Biotechnology Journal. 2020;18:1968-1979. DOI: https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.07.011

8. Kaus K, Biester A, Chupp E, et al. The 1.9Å crystal structure of the extracellular matrix protein Bap1 from Vibrio cholerae provides insights into bacterial biofilm adhesion. Journal of Biological Chemistry. 2019;294(40):14499-14511. DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008335

9. Mishra R, Panda AK, de Mandal S, et al. Natural Anti-biofilm Agents: Strategies to Control Biofilm-Forming Pathogens. Frontiers in Microbiology. 2020;11:2640. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.566325

10. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, et al. UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. Journal of Computational Chemistry. 2004;25(13):1605-1612. DOI: https://doi.org/10.1002/jcc.20084

11. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and

multithreading. Journal of Computational Chemistry. 2010;31(2):455-461. DOI: https://doi.org/10.1002/jcc.21334

12. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific Reports. 2017;7(1):42717. DOI: https://doi.org/10.1038/srep42717

13. Parthiban V, Gromiha MM, Schomburg D. CUPSAT: prediction of protein stability upon point mutations. Nucleic Acids Research. 2006;34(2):W239-W242. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkl190

14. Kabir ER, Mustafa N, Nausheen N, et al. Exploring existing drugs: proposing potential compounds in the treatment of COVID-19. Heliyon. 2021;7(2):e06284. DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06284

15. Degfie T, Endale M, Tafese T, et al. In vitro antibacterial, antioxidant activities, molecular docking, and ADMET analysis of phytochemicals from roots of Hydnora johannis. Applied Biological Chemistry. 2022;65:76. DOI: https://doi.org/10.1186/s13765-022-00740-8

16. Lahiri D, Nag M, Dey S, et al. Phytocompounds of Curcuma longa extract are more effective against bacterial biofilm than pure curcumin only: An in-vitro and in-silico analysis. Kuwait Journal of Science. 2021;48(2):8310. DOI: https://doi.org/10.48129/kjs.v48i2.8310

17. Murugesan S, Ragavendran C, Ali A, et al. Screening and Druggability Analysis of Marine Active Metabolites against SARS-CoV-2: An Integrative Computational Approach. Journal of Translational Medicine. 2023;3(1):27-41. DOI: https://doi.org/10.3390/ijtm3010003

18. Giofrè SV, Napoli E, Iraci N, et al. Interaction of selected terpenoids with two SARS-CoV-2 key therapeutic targets: An in silico study through molecular docking and dynamics simulations. Computers in Biology and Medicine. 2021;134:104538. DOI: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104538

19. Lu L, Hu W, Tian Z, et al. Developing natural products as potential anti-biofilm agents. Chinese Medicine. 2019;14:11. DOI: https://doi.org/10.1186/s13020-019-0232-2

20. Stan D, Enciu AM, Mateescu AL, et al. Natural Compounds With Antimicrobial and Antiviral Effect and Nanocarriers Used for Their Transportation. Frontiers in Pharmacology. 2021;12:723233. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2021.723233

21. Vikram A, Jesudhasan PR, Pillai SD, et al. Isolimonic acid interferes with Escherichia coli O157:H7 biofilm and TTSS in QseBC and QseA dependent fashion. BMC Microbiology. 2012;12:261. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-261

22. Basak HK, Saha S, Ghosh J, et al. Sequence Analysis, Structure Prediction of Receptor Proteins and In Silico Study of Potential Inhibitors for Management of Life Threatening COVID-19. Letters in Drug Design and Discovery. 2021;19(2):108-122. DOI: https://doi.org/10.2174/1570180818666210804141613

23. Yeom JH, Kim HY, Lim JH, et al. A calcium channel blocker, manoalide exerts an anti-allergic inflammatory effect through attenuating NF-κB activity. Immunopharmacology and Immunotoxicology. 2021;43(6):799-805. DOI: https://doi.org/10.1080/08923973.2021.1988101

24. Han BN, Hong LL, Gu BB, et al. Natural Products from Sponges. In: Li Z, editor. Symbiotic Microbiomes of Coral Reefs Sponges and Corals. Springer; 2019:329-463. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-024-1612-1

25. Imchen M, Moopantakath J, Kumavath R, et al. Current Trends in Experimental and Computational Approaches to Combat Antimicrobial Resistance. Frontiers in Genetics. 2020;11:563975. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2020.563975

26. Ayaz M, Ullah F, Sadiq A, et al. Synergistic interactions of phytochemicals with antimicrobial agents: Potential strategy to counteract drug resistance. Chemico-Biological Interactions. 2019;308:294-303. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.05.050

27. Melander RJ, Basak AK, Melander C. Natural products as inspiration for the development of bacterial antibiofilm agents. Natural Product Reports. 2020;37(11):1454-1477. DOI: https://doi.org/10.1039/D0NP00022A

28. Malik JK, Nautiyal B, Kumar A. Doxycycline as potent inhibitor of COVID-19 main protease: in-silico docking approach. European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences. 2020;7(10):400-405.

29. Anthappagudem A, Enaganti S, Bhukya B. Integration of mutational and molecular docking studies: An in silico approach to assess the stability and binding potential of CYP3A4. Journal of Applied Biology and Biotechnology. 2022;11(1):161-170. DOI: https://doi.org/10.7324/JABB.2023.110122

30. Benvenuto D, Benedetti F, Demir AB, et al. Analysis of Three Mutations in Italian Strains of

SARS-CoV-2: Implications for Pathogenesis. Chemotherapy. 2021;66(1-2):33-37. DOI: https://doi.org/10.1159/000515342

31. Gowtham K, Pranav RJ. Milk dependent hemagglutination inhibition and calcium alginate immobilization of ricin isolated from Ricinus communis L. seeds. Journal of Biological Studies. 2022;5(4):705-713.

Received 3 January 2023
Revised 9 March 2023
Accepted 22 April 2023

Information about the authors

Kalidas Gowtham, Student, Department of Biotechnology, PSG College of Arts & Science, Coimbatore, India, E-mail: gowthamksn0406@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1026-1197.

Rithish J. Pranav, Student, Department of Biotechnology, Faculty of Engineering, Karpagam Academy of Higher Education, Coimbatore, India, E-mail: r.rithish22@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8564-001X.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-6 **УДК 616.311.2-085:615.9:632.95**

Морфологические изменения тканей десны при интоксикации тирамом с последующей коррекцией препаратами ресвератрол и облепиховое масло

В.А. Королев, Е.С. Мишина, Е.В. Фелькер, А.В. Шевченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: А.В. Шевченко (alina7227@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Широкое применение пестицидов может приводить к нарушению экологического равновесия межу внешней средой и организмом человека, провоцируя развитие окислительного стресса, что приводит к росту токсических форм поражений органов и систем макроорганизма. С целью подавления окислительного стресса, который развивается при многих патологических процессах целесообразно применять препараты антиоксидантного ряда, которые угнетают процессы образования свободных радикалов. **Цель исследования:** Изучить морфологические изменения тканей десны при интоксикации тирамом с последующей коррекцией препаратами ресвератрол и облепиховое масло. **Материалы и методы:** Эксперимент был выполнен на 50 крысах, которые получали фунгицид тирам в течение 28 дней, с последующей коррекцией ресвератролом или облепиховым маслом. Для оценки выраженности воспалительных изменений в гистологических препаратах анализировали морфофункциональные изменения эпителия слизистой и клеточный состав субэпителиального слоя. По кариологическим признакам дифференцировали клетки фибробластического дифферона, макрофаги, гранулоциты и лимфоциты, а также измеряли толщину эпителиального пласта, площадь, занимаемую волокнистым, сосудистым и клеточным компонентом. **Результаты:** В экспериментальных группах «тирам 28 суток» и «тирам+стандартный рацион» у всех крыс наблюдалось развитие воспалительной реакции тканей десны, проявляющейся в гиперкератозе и увеличении толщины эпителия до 173,438 мкм и 230,568 мкм соответственно, диффузной полиморфноклеточной инфильтрацией субэпителиального слоя в основном за счет гранулоцитов до 21,40 и 21,92 соответственно, расширением просвета и кровенаполнением сосудов микроциркуляторного русла. После применения препаратов ресвератрол и облепиховое масло происходило восстановление толщины эпителиального слоя до 114,07 мкм и 190,03 мкм соответственно, уменьшение интерстициального отека и клеточной инфильтрации субэпителиального слоя. При этом за счет миграции и увеличения клеток фибробластического дифферона (28,96 и 29,44) наблюдались процессы неоколлагеногенеза и увеличение волокнистого компонента до 65,62 и 33,69 после применения ресвератрола и облепихового масла соответственно. **Заключение:** Доказана эффективность монотерапии ресвератролом и облепиховым маслом в нормализации морфологии тканей десны. При этом ресвератрол обладает как противоспалительным эффектом, так и высоким регенеративным действием.

Ключевые слова: тирам; ресвератрол; облепиховое масло; регенерация

Для цитирования: Королев ВА, Мишина ЕС, Фелькер ЕВ, и др. Морфологические изменения тканей десны при интоксикации тирамом с последующей коррекцией препаратами ресвератрол и облепиховое масло. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):99-111. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-6

Morphological changes in gum tissue during thiram intoxication followed by correction with resveratrol and sea buckthorn oil

Vladimir A. Korolev, Ekaterina S. Mishina, Elena V. Felker, Alina V. Shevchenko

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia
Corresponding author: Alina V. Shevchenko (alina7227@mail.ru)

Abstract

Background: The widespread use of pesticides can lead to a violation of the ecological balance between the environment and the human body, provoking the development of oxidative stress, which leads to an increase in toxic forms of damage to organs and systems of the macroorganism. In order to suppress oxidative stress that develops in many pathological processes, it is advisable to use antioxidants that inhibit the formation of free radicals. **The aim of the study:** To study the morphological changes in gum tissues in case of thiram intoxication followed by correction with resveratrol and sea buckthorn oil. **Materials and methods:** The experiment was performed on 50 rats that received the fungicide thiram for 28 days, followed by correction with resveratrol or sea buckthorn oil. To assess the severity of inflammatory changes in histological preparations, morphofunctional changes in the mucosal epithelium and the cellular composition of the subepithelial layer were analysed. Fibroblastic differon cells, macrophages and inflammatory cells of granulocytes and lymphocytes were differentiated by karyological signs, and the thickness of the epithelial layer, the area occupied by the fibrous, vascular and cellular components were measured. **Results:** In the experimental groups "Thiram 28 days" and "Thiram+standard diet" in all rats, the development of an inflammatory reaction of the gum tissue was observed, manifested in hyperkeratosis and an increase in the thickness of the epithelium up to 173.438 microns and 230.568 microns, diffuse polymorphocellular infiltration of the subepithelial layer mainly due to granulocytes to 21.40 and 21.92, respectively, expansion of the lumen and blood filling of the vessels of the microvasculature. After the use of resveratrol and sea buckthorn oil, the thickness of the epithelial layer was restored to 114,07 and 190,03 microns, respectively, interstitial edema and cell infiltration of the subepithelial layer decreased. At the same time, due to migration and increase of fibroblastic differon cells (28.96 and 29.44), neocollagenogenesis processes and an increase in the fibrous component were observed up to 65.62 and 33.69 after application of resveratrol and sea buckthorn oil, respectively. **Conclusion:** The effectiveness of monotherapy with resveratrol and sea buckthorn oil in normalizing the morphology of gum tissue has been proven. At the same time, resveratrol has both an anti-inflammatory effect and a high regenerative effect.

Keywords: thiram; resveratrol; sea buckthorn oil; regeneration

For citation: Korolev VA, Mishina ES, Felker EV, et al. Morphological changes in gum tissue during thiram intoxication followed by correction with resveratrol and sea buckthorn oil. Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):99-111. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-6

Введение. По мере развития различных отраслей промышленности и сельского хозяйства все актуальнее становится проблема воздействия экологических экзогенных факторов на организм человека. Интенсивное использование пестицидов может приводить к нарушению экологического равновесия между внешней средой и макроорганизмом [1, 2].

Одним из широко используемых пестицидов фунгицидного ряда, которые применяются для борьбы с заболеваниями растений, является тирам (ТМДТ). Тирам обладает средней токсичностью для теплокровных животных и человека [3, 4].

Известно, что пестициды являются неспецифическими структурными и метаболическими ядами, а также вызывают значительные перестройки в структуре и метаболизме клеток и тканей организма. Экзогенные ксенобиотики, в частности пестициды, оказывают негативное влияние на многоуровневую и многокомпонентную систему антиоксидантной защиты, что может привести к росту токсических форм поражений органов и систем макроорганизма [5]. Согласно современным литературным данным, тирам приводит к образованию свободных радикалов и обладает цитотоксическим действием [6].

При поступлении ксенобиотиков с пищей, ротовая полость является мишенью негативного воздействия экзогенных факторов, поступающих в организм [7, 8, 9]. При попадании ксенобиотиков в полость рта развивается окислительный стресс, который может привести к повреждению клеточных компонентов в пародонте. Важно отметить, что клиническую картину пародонтопатий определяет выраженность и характер изменений капиллярно-трофических процессов, а нарушение микроциркуляции играет ведущую роль в развитии патогенетических механизмов воспаления в тканях пародонта [10, 11, 12].

Заболевания полости рта начинаются с воспаления десен, которое проходит несколько фаз, в дальнейшем поражает другие отделы пародонта и, наконец, переходит в пародонтит. Изменения на уровне сосудов появляются как первые проявления воспаления десен (начальное поражение), отмечается расширение капилляров и усиление кровотока. На начальных этапах определяется выраженная миграция сегментоядерных нейтрофилов, которые способны фагоцитировать разрушенные участки коллагеновых волокон. Образованные пространства могут служить дополнительным «резервуаром» для клеток воспалительного ряда. В зависимости от защитных механизмов хозяина острая фаза воспаления может быть прекращена реституцией тканей или может превратиться в хронические воспалительные поражения с вовлечением связочного аппарата и костной ткани [13, 14, 15].

С целью подавления окислительного стресса, который развивается при многих патологических процессах целесообразно применять препараты антиоксидантного ряда, которые угнетают процессы образования свободных радикалов. К препаратам-антиоксидантам относят ресвератрол и облепиховое масло. Ресвератрол содержится в винограде, чернике, клюкве, красном вине и обладает антиоксидантным, противораковым, противовоспалительным, антитромбоцитарным действием. Антиоксидант ресвератрол у человека и животных метаболизируется в печени. Поступление ресвератрола в клетки обусловлено его активным связыванием с альбумином и липопротеинами [16]. Облепиховое масло является антиоксидантом, обладающим свойствами, предотвращающими образование свободных радикалов. Биологически активные вещества, такие как фитостерины, полиненасыщенные жирные кислоты, некоторые незаменимые аминокислоты, кароти-

ноиды, витамины А, С, Е, К, фолиевая кислота, рибофлавин, органические кислоты: яблочная, щавелевая, содержатся в составе облепихового масла [17].

Цель исследования. Изучить морфофункциональные изменения тканей десны при интоксикации тирамом с последующей коррекцией препаратами ресвератрол и облепиховое масло.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был проведен на 50 крысах – самцах линии Вистар возрастом 2 месяца с массой тела 200-220 грамм. Все манипуляции с животными выполняли на базе НИИ Экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета с соблюдением международных и отечественных норм гуманного обращения с лабораторными животными: Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, приказ Минздрава России № 199н от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики. Экспериментальное исследование утверждено региональным этическим комитетом при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 30 ноября 2017 г.).

Для решения поставленных задач животные были разделены на пять групп по 10 крыс в каждой группе.

Животные 1 группы – здоровые интактные крысы, которые являлись биологическим контролем. Группа содержалась на стандартном рационе в условиях вивария в осенне-зимний период (группа «контроль (интактные)»).

Животным 2 группы моделировалась субхроническая интоксикация пестицидом на протяжении 28 суток (группа «тирам 28 суток»). Ежедневно утром вместе с гранулированным кормом животные получали пестицид тирам в дозе 1/50 $ЛД_{50}$. Дозу тирама рассчитывали исходя из токсикологических данных, где $ЛД_{50}$ для крыс составляет 400 мг/кг. Поэтому доза пестицида, который получали крысы один раз в день, составила 1,6 мг [18]. Для приготовления кормовых гранул, содержащих пестицид тирам, гранулы стандартного корма измельчали, после чего добавляли взвешенную дозу пестицида, перемешивали с 2 мл дистиллированной воды, снова формировали гранулы и сушили на воздухе 12 часов. Данный способ введения пестицида животным служит моделью естественного поступления пестицида с пищей и, таким образом, исключается физиологический стресс, который может повлиять на результаты эксперимента.

Животным 3 группы моделировалась интоксикация тирамом на протяжении 28 суток, после чего животные были переведены на стандартный пищевой рацион на 30 дней (группа «тирам+стандартный рацион»). Данная группа крыс послужила контролем с целью оценки компенсаторных возможностей макроорганизма после интоксикации пестицидом тирамом.

В 4 группе моделировалась интоксикация на протяжении 28 суток, с последующим применением per os антиоксиданта ресвератрола (Ресвератрол 100 мг, Solgar Inc. (США)) в дозе 8,58 мг/кг в день в течение 30 дней, так как рекомендованная продолжительность приема препарата составляет 1 месяц (группа «ресвератрол) [18].

В 5 группе моделировалась интоксикация на протяжении 28 суток, с последующим применением per os антиоксиданта облепихового масла (Облепихи масло, Вифитех ЗАО (Россия)) в дозе 0,78 мг/кг в течение 30 дней, так как рекомендованная продолжительность приема препарата составляет 1 месяц (группа «облепиховое масло») [18].

Расчет доз проводили следующим образом. Ресвератрол. В перерасчете на 1 кг массы тела человека необходимо 1,43 мг/кг препарата. Коэффициент пересчета дозы с отдельного животного на человека составляет 39,0. Для крысы массой 200 грамм коэффициент пересчета составляет 6,5. Следовательно, терапевтическая доза ресвератрола для крыс составляет: (1,43*39) / 6,5 = 8,58 мг/кг, для крысы массой 200 г – 1,72 мг

препарата. Содержимое капсулы ресвератрола (порошок) смешивали с 10 мл воды и вводили животным по 0,17 мл [18].

Облепиховое масло. В пересчете на 1 кг массы тела человека данного препарата необходимо 0,13 мг/кг. Коэффициент пересчета дозы с отдельного животного на человека составляет 39,0. Для крысы массой 200 грамм коэффициент пересчета составляет 6,5. Поэтому терапевтическая доза облепихового масла для крыс составляет: (0,13*39) / 6,5 = 0,78 мг/кг, для крысы массой 200 г – 0,156 мг препарата. Животным вводили по 0,17 мл облепихового масла [18].

Забой животных осуществлялся методом цервикальной дислокации после окончания эксперимента. Гистологическое исследование проводили в лаборатории морфологии и клеточных технологий НИИ Экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета. Материалом настоящего исследования послужил фрагмент десны экспериментального животного, включающий альвеолярную и маргинальную части общей площадью 0,25 см^2. Для изготовления гистологических препаратов аутопсийный материал помещали в раствор забуференного формалина концентрацией 10%. Далее следовала стандартная проводка из спиртов и ксилолов, и заливка в парафиновые блоки. После микротомирования срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Полученные срезы были оценены на аппаратно-программном комплексе для биологических исследований Nikon Eclipse NI (Nikon, Япония). Документация изображений производилась цифровой камерой Nikon DS-Fi3 5,9 мгп. Обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения NIS – Elements (Nikon, Япония).

Морфометрический подсчет клеточных элементов проводили в субэпителиальном слое десны. По гистологическим критериям определяли клетки фибробласты, фиброциты, макрофаги, гранулоциты и лимфоциты. Подсчет проводили на 100 клеток в 20 полях зрения, с последующим расчетом средних значений.

На полученных микрофотографиях проводили измерение толщины эпителиального пласта, площади, занимаемую волокнистым, сосудистым и клеточным компонентом. Каждый из параметров был измерен на 30 участках препарата в местах наиболее хорошо сохранившегося слоя. Затем было вычислено среднее значение для каждого животного.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программной среды Statistica 10 (производитель Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America). Ввиду небольших размеров выборки в экспериментальных группах исследования при выполнении расчетов было принято решение в качестве основной методики определения уровня статистической значимости отличий использовать U-тест Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. По результатам экспериментального исследования было отмечено, что в контрольной группе животных десна покрыта слизистой, в состав которой входит многослойный плоский неороговевающий эпителий, покрывающий плотную соединительнотканную пластинку. Эпителий, обращенный к ротовой полости, составляет ротовой эпителий, в то время как часть, обращенная к зубу, представляет эпителий борозды, который продолжается соединительным эпителием. Собственная пластинка включает надальвеолярный волокнистый аппарат, кровеносные и лимфатические сосуды и нервы. Слизистая десны имеет свою архитектонику со следующими структурами – бороздчатый и соединительный эпителий с увеличенными межклеточными пространствами, в которых присутствует незначительное количество нейтрофилов и десневой жидкости, единичные макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки.

При морфологическом исследовании гистологических препаратов, полученных от животных экспериментальной группы «тирам 28 суток», которые были подвергнуты интоксикации пестицидом в течении 28 дней, у всех крыс наблюдается развитие

воспалительной реакции тканей десны различной степени тяжести. В эпителиальном пласте слизистой свободной части десны отмечаются признаки выраженного гиперкератоза, проявляющегося расширением зернистого и шиповатого слоев. В некоторых случаях наблюдается появление баллонообразных клеток как проявление дистрофии эпителиоцитов. При этом в базальном слое количество эпителиоцитов, находящихся в стадии деления, не определяется. Субэпителиально отмечается отек сосочкового слоя и расширение межсосочкового пространства. Собственная пластинка слизистой состоит из тонких хаотично расположенных коллагеновых волокон с достаточно большим количеством аморфного вещества между ними. На более поздних сроках явление отека не отмечается, однако гистологическое строение десны имеет морфологию псевдоэпителиоматозной гиперплазии – расширение эпителиальных выростов, базальная мембрана четко не прослеживается. Субэпителиально отмечается расширение и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. В периваскулярной зоне очаговая выраженная лимфоцитарная инфильтрация (Рис. 1А).

Данные патоморфологические изменения сохраняются даже после прекращения поступления пестицида и перевода животных на стандартный пищевой рацион на 30 дней (группа «тирам+стандартный рацион»). На альвеолярных участках десна была покрыта резко утолщенным пластом эпителия с признаками пролиферации клеток базального слоя и очаговым дискератозом. В некоторых случаях отмечается десквамация эпителия. Очагово отмечаются участки изъязвления и десквамации поверхностного эпителия. В субэпителиальном слое определяется выраженная диффузная полиморфноклеточная инфильтрация с примесью сегментоядерных лейкоцитов. Коллагеновые волокна собственной пластинки слизистой сохраняют нормальную ориентацию, однако в глубоком слое подэпителиальной соединительной ткани коллагеновые волокна были более плотными и более параллельными эпителию десны. В поверхностном слое соединительной ткани располагались удлиненные капилляры, а в глубоком слое – артериолы с ориентацией параллельно коллагеновым волокнам. Интересно отметить увеличение количества и размера глубоких коллагеновых волокон из-за значительной склеротизации и меньшей рыхлости поверхностных волокон. Кроме того, в склеротических участках присутствовало уменьшенное количество сосудов (Рис. 1Б).

С целью купирования окислительного стресса в эксперименте были использованы препараты-антиоксиданты с выраженными антиокислительными свойствами: ресвератрол и облепиховое масло.

Согласно литературным данным, ресвератрол препятствует перекисному окислению липидов в клетках, действуя как поглотитель радикалов (гидроксильных, супероксидных и др.), таким образом, предотвращает повреждение ДНК [19]. В экспериментальной группе животных, которым проводилась коррекция ресвератролом (группа «ресвератрол») в эпителиальном пласте определяются явления акантоза и гиперкератоза. При этом толщина эпителиального пласта достоверно снижается. Акантотичекие тяжи достаточно тонкие и глубокие и достигают сетчатого слоя собственной пластинки. Субэпителиально определяются незначительные склеротические изменения соединительной ткани. При этом коллагеновые волокна расположены упорядоченно, повторяя форму сосочковых углублений. Лимфоцитарная инфильтрация не выражена. Клеточный состав преимущественно представлен клетками фибробластического ряда с примесью круглоклеточной инфильтрации. Альвеолярная часть десны практически не изменена. Эпителиальный пласт ровный, не утолщен, с сохраненной стратификацией. В некоторых полях отмечается очаговый дискератоз. Субэпителиально небольшое количество горизонтально расположенных сосудов микроциркуляторного русла с расширенным просветом (Рис. 1В).

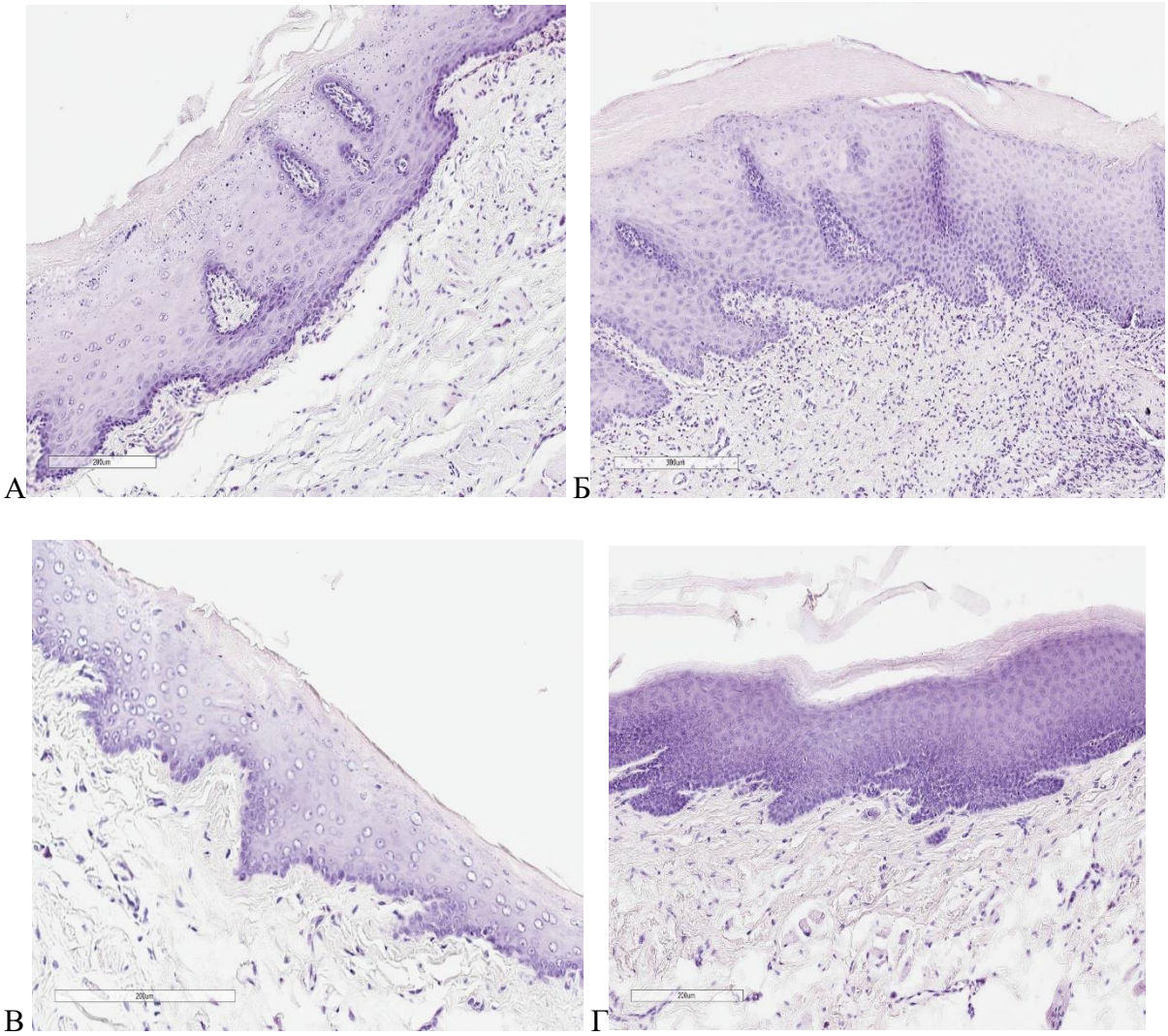


Рис. 1. Микрофотографии фрагмента пародонта после завершения эксперимента у животных. Окраска гематоксилином и эозином, х 200. А – модель интоксикации на протяжении 28 суток (группа «тирам 28 суток»). Б – модель интоксикации на протяжении 28 суток и последующего перевода на стандартный рацион на 30 дней (группа «тирам+стандартный рацион»). В – модель интоксикации на протяжении 28 суток с последующей коррекцией ресвератролом на 30 дней (группа ресвератрол»). Г – модель интоксикации на протяжении 28 суток с последующей коррекцией облепиховым маслом на 30 дней (группа «облепиховое масло»).
Fig. 1. Micrograph of a periodontal fragment after the completion of the experiment in animals. Stained with hematoxylin and eosin, x 200. A – model of intoxication for 28 days (group «thiram 28 days»). B – model of intoxication for 28 days and transfer to a standard diet for 30 days (group «thiram+standard diet»). C – model of intoxication for 28 days with resveratrol correction (group «resveratrol»). D – model of intoxication for 28 days with sea buckthorn oil correction (group «sea buckthorn oil»).

Облепиховое масло является источником витаминов А и Е, которые обладают антиоксидантными свойствами, что позволяет использовать облепиховое масло с целью коррекции нарушений, вызванных окислительным стрессом [20, 21].

В экспериментальной группе животных, которым проводилась коррекция облепиховым маслом (группа «облепиховое масло») свободная десна покрыта незначительно утолщенным пластом многослойного плоского эпителия. Субэпителиально

умеренно выраженный отек и диффузная полиморфноклеточная инфильтрация не определяется. Среди клеток преобладают фиброциты и фибробласты. В собственной пластинке слизистой в поле зрения единичные расширенные сосуды. Коллагеновые волокна толстые с достаточно плотным расположением. В альвеолярной части десны эпителиальный пласт значительно утолщен с признаками акантоза, паракератоза и папилломатоза. Стратификация эпителиального слоя нарушена. Однако в базальном слое отмечается увеличение количества клеток, находящихся в стадии митотического деления (Рис. 1Г).

По результатам подсчета клеточного состава в субэпителиальном слое при моделировании субхронической интоксикации происходит увеличение клеток воспалительного ряда (Табл. 1).

Таблица 1

Клеточный состав субэпителиального слоя десны

Table 1

Cellular composition of the subepithelial layer of the gum

Клетки	Контроль (интактные)	Тирам 28 суток	Тирам+стандартный рацион	Ресвератрол	Облепиховое масло
Фибробласты/ фиброциты	30,48±0,44	25,75±1,78^{YY}	24,10±1,57^{YYY}	28,96±1,40*	29,44±1,72*
Гранулоциты	13,80±0,69	21,40±1,1 ^{YYY}	21,92±1,13^{YYY}	17,32±0,98***^{XX}	18,60±1,00*
Макрофаги	30,74±0,59	22,92±1,26^{YYY}	21,32±1,19^{YYY}	27,82±1,21***^{XX}	26,74±1,33***^{X}
Лимфоциты	23,84±1,20	18,30±1,10^{YYY}	21,16±1,09^{Y}	22,08±1,26^{X}	23,38±1,13 ^{XXX}

Примечание: ^{Y} – p<0,05 в сравнении с группой «контроль (интактные)», ^{YY} – p<0,01 в сравнении с группой «контроль (интактные)», ^{YYY} – p<0,001 в сравнении с группой «контроль (интактные)». * – p<0,05 в сравнении с группой «тирам+стандартный рацион», ** – p<0,01 в сравнении с группой «тирам+стандартный рацион», *** – p<0,001 в сравнении с группой «тирам+стандартный рацион». ^{X} – p<0,05 в сравнении с группой «тирам 28 суток», ^{XX} – p<0,01 в сравнении с группой «тирам 28 суток», ^{XXX} – p<0,001 в сравнении с группой «тирам 28 суток».
Note: ^{Y} – p<0.05 compared to the group "control (intact)", ^{YY} – p<0.01 compared to the group "control (intact)", ^{YYY} – p<0.001 compared to the group "control (intact)". * – p<0.05 compared to the group "thiram+standard diet", ** – p<0.01 compared to the group "thiram+standard diet", *** – p<0.001 compared to the group "thiram+standard diet". ^{X} – p<0.05 compared to the group "thiram 28 days", ^{XX} – p<0.01 compared to the group "thiram 28 days", ^{XXX} – p<0.001 compared to the group "thiram 28 days".

Так у крыс, которые были подвергнуты интоксикации пестицидом в течении 28 дней количество гранулоцитов достоверно увеличивается в 1,6 раз по сравнению с интактными животными. Количество лимфоцитов, напротив, достоверно снижается в 1,3 раза при сравнении тех же групп. Данная тенденция сохраняется после прекращения поступления пестицида и перевода животных на стандартный пищевой рацион на 30 дней. В группе «тирам+стандартный рацион» наблюдается достоверное увеличение количества гранулоцитов в 1,6 раз и уменьшение количества лимфоцитов в 1,1 раза по сравнению с интактными животными. Данные морфофункциональные изменения могут свидетельствовать о признаках острого воспаления и частичного угнетения местного иммунитета. При подсчете клеток фибробластического дифферона происходит их достоверное снижение в группе «тирам 28 суток» в 1,2 раза и в 1,3 раза в группе «тирам+стандартный рацион» по сравнению с контрольной группой. При подсчете макрофагов также наблюдается тенденция к их снижению – в группе «тирам 28 суток» в 1,3 раза и в 1,4 раза в группе «тирам+стандартный рацион» по сравнению с интактными животными.

При коррекции ресвератролом происходит достоверное уменьшение количества гранулоцитов по сравнению с группой «тирам 28 суток» и группой «тирам+стандартный рацион» в 1,23 и в 1,26 раза соответственно. При применении облепихового масла происходит достоверное уменьшение количества гранулоцитов только по сравнению с группой «тирам+стандартный рацион» и их количество составило 18,60±1,00.

Количество лимфоцитов напротив увеличивается в 1,2 раза после применения ресвератрола и в 1,1 раза после применения облепихового масла.

Количество клеток фибробластического дифферона также увеличивается по сравнению с группой «тирам+стандартный рацион» и составило 28,96±1,40 при применении ресвератрола и 29,44±1,72 при применении облепихового масла соответственно.

Численность клеток моноцитарно-макрофагального ряда также изменяется в сторону увеличения их количества как при применении ресвератрола, так и применении облепихового масла по сравнению с группой «тирам 28 суток» и «тирам+стандартный рацион».

Важными показателями в оценке морфофункционального состояния тканей десны является толщина эпителия. При коррекции ресвератролом происходит достоверное его уменьшение в 1,5 раза по сравнению с группой «тирам 28 суток» и в 2,2 раза по сравнению с группой «тирам+стандартный рацион» (Табл. 2).

Таблица 2

Морфологические показатели состояния тканей десны

Table 2

Morphological indicators of the state of the gum tissue

Показатель	Контроль (интактные)	Тирам 28 суток	Тирам+стандартный рацион	Ресвератрол	Облепиховое масло
Толщина эпителия	50,628±3,07	173,438±10,42 ^{YYY}	230,568±11,42 ^{YY} ^{Y} ^{XXX}	114,07±7,13*** ^{XXX}	190,03±13,31 *
Соотношения сосудистого компонента субэпителиального слоя	3,1±0,18	2,6±0,14 ^{Y}	2,59±0,12 ^{Y}	3,4±0,15*** ^{XXX}	5,02±0,25*** ^{XXX}
Соотношения клеточного компонента субэпителиального слоя	28,03±1,58	71,05±4,26 ^{YYY}	77,66±4,06 ^{YYY}	30,98±1,81 *** ^{XXX}	61,28±3,18 ***
Соотношения волокнистого компонента субэпителиального слоя	68,8±3,45	26,38±1,87 ^{YYY}	19,73±1,01 ^{YYY} ^{XXX}	65,62±3,46 *** ^{XXX}	33,69±1,76 *** ^{XX}

Примечание: ^{Y} – p<0,05 в сравнении с группой «контроль (интактные)», ^{YY} – p<0,01 в сравнении с группой «контроль (интактные)», ^{YYY} – p<0,001 в сравнении с группой «контроль (интактные)». * – p<0,05 в сравнении с группой «тирам+стандартный рацион», ** – p<0,01 в сравнении с группой «тирам+стандартный рацион», *** – p<0,001 в сравнении с группой «тирам+стандартный рацион». ^{X} – p<0,05 в сравнении с группой «тирам 28 суток», ^{XX} – p<0,01 в сравнении с группой «тирам 28 суток», ^{XXX} – p<0,001 в сравнении с группой «тирам 28 суток».
Note: ^{Y} – p<0.05 compared to the group "control (intact)", ^{YY} – p<0.01 compared to the group "control (intact)", ^{YYY} – p<0.001 compared to the group "control (intact)". * – p<0.05 compared to the group "thiram+standard diet", ** – p<0.01 compared to the group "thiram+standard diet", *** – p<0.001 compared to the group "thiram+standard diet". ^{X} – p<0.05 compared to the group "thiram 28 days", ^{XX} – p<0.01 compared to the group "thiram 28 days", ^{XXX} – p<0.001 compared to the group "thiram 28 days".

При коррекции облепиховым маслом толщина эпителия уменьшилась только по сравнению с группой «тирам+стандартный рацион» и составила 190,03±13,31 мкм. Данные подсчета клеточного состава напрямую коррелирую с результатами морфометрии компонентов подслизистого слоя. Так, общее количество клеток на единицу площади среза достоверно уменьшилось в 2,5 раза при применении ресвератрола и в 1,3 раза при использовании облепихового масла по сравнению с группой «тирам+стандартный рацион».

Анализируя соотношение волокнистого компонента и сопоставляя эти данные с количеством клеток фибробластического

дифферона, можно говорить и том, что его увеличение при коррекции ресвератролом и облепиховым маслом по сравнению с группой «тирам 28 суток» происходит за счет уменьшения интерстициального отека, а по сравнению с группой «тирам+стандартный рацион» – за счет миграции клеток резидентов соединительной ткани. Площадь волокнистого компонента при использовании ресвератрола увеличивается в 2,5 раза по сравнению с группой «тирам 28 суток» и в 3,3 раза по сравнению с группой «тирам+стандартный рацион». Площадь волокнистого компонента при использовании облепихового масла увеличивается незначительно – в 1,8 раза по сравнению с группой «тирам 28 суток» и в 1,7 раза по сравнению с группой «тирам+стандартный рацион».

Одним из клинических проявлений воспалительных изменений ротовой полости является кровоточивость десен. Морфологическим субстратом этого является большое количество сосудов микроциркуляторного русла, близко расположенных к поверхностному эпителию. При коррекции препаратами антиоксидантного ряда (ресвератрол и облепиховое масло) происходит достоверное снижение сосудистого компонента по сравнению как с группой «тирам 28 суток» так и с группой «тирам+стандартный рацион» в 1,3 и 1,9 раза соответственно.

Заключение. Таким образом, субхроническая интоксикация животных пестицидом тирамом вызывает воспалительные изменения десны, выражающиеся в резком утолщении поверхностного эпителия и полиморфноклеточной инфильтрацией. Данные патоморфологические изменения нарастают и приводят к появлению участков изъязвления даже после прекращения поступления пестицида и перевода животных на стандартный пищевой рацион в течении 30 дней. Применение препаратов ресвератрол и облепиховое масло приводит к уменьшению воспалительных изменений. При этом ресвератрол обладает как противоспалительным эффектом, так и высоким регенеративным действием. Однако следует отметить, что морфометрические показатели тканей десны не достигают контрольных значений.

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

Список литературы

1. Бердиев УБ. Пестициды и генерация свободных радикалов в крови млекопитающих. Вестник науки и образования. 2020;17(95):8-12. DOI: https://doi.org/10.24411/2312-8089-2020-11701
2. Туйчиева Д, Мирхамидова П, Мирхамидова П, и др. Влияние пестицидов на активность некоторых ферментов печени крыс и пути их коррекции. Norwegian Journal of Development of the International Science. 2020;45:8-14.
3. Белов ДА. Химические методы и средства защиты растений в лесном хозяйстве и озеленении: учебное пособие для студентов. М.: МГУЛ; 2003.
4. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. М; 2022.
5. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. Frontiers in Immunology. 2020;11:511. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00511
6. Королев ИВ, Седых АВ, Королев ВА, и др. Влияние субхронической интоксикации тирамом на активность антиоксидантных ферментов и состояние процессов липопероксидации. Экология человека. 2022;29(2):109-118. DOI: https://doi.org/10.17816/humeco71342
7. Киёк ОВ, Покровский ВМ. Изменения антиоксидантного статуса ротовой жидко-

сти обучающихся рабочим профессиям в процессе прохождения производственной практики. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022;2:92-101. DOI: https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-2-92-101

8. Кутепов ИВ, Ляшев ЮД, Артюшкова ЕБ, и др. Влияние аналогов индолицидина на прооксидантно-антиоксидантный баланс крыс с острым пародонтитом. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2019;1:51-56. DOI: https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-1/06

9. Ripamonti U. Developmental pathways of periodontal tissue regeneration: Developmental diversities of tooth morphogenesis do also map capacity of periodontal tissue regeneration? Journal of Periodontal Research. 2019;54(1):10-26. DOI: https://doi.org/10.1111/jre.12596

10. Королев ВА, Седых АВ, Азарова ЮЭ, и др. Состояние глутатионового звена антиоксидантной защиты организма при фунгицидной интоксикации и коррекции витамином А и расторопшей. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(2):207-220. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-6

11. Кибкало АП, Саркисов АК, Полунина ЕА, и др. Уровень маркеров окислительного стресса при генерализованном пародонтите на фоне бронхоэктатической болезни. Кубанский научный медицинский вестник. 2019;26(5):42-51. DOI: https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-42-51

12. Степаненко ИГ, Лузин ВИ. Строение нижнего резца у белых крыс после 60-суточного применения бензоата натрия и воздействия ионизирующего излучения. Астраханский медицинский журнал. 2019;14(2):66-74. DOI: https://doi.org/10.17021/2019.14.2.66.74

13. Будайчиев ГМ-А, Доменюк ДА. Ультраструктурные морфологические особенности строения эпителия десны крыс при индуцированном экспериментальном сахарном диабете. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019;4:144-150.

14. Chen M, Cai W, Zhao S, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology. 2019;46(6):608-622. DOI: https://doi.org/10.1111/jcpe.13112

15. Rusyantia Y, Widyaputrab S, Maskoenb AM. Periodontal tissue destruction in aggressive periodontitis: Determination of gene or environmental factors. Saudi Dental Journal. 2019;31(2):290-299. DOI: https://doi.org/10.1016/j. sdentj.2018.12.003

16. Цейликман ВЭ, Лукин АА. Биологическая активность ресвератрола. Международный научно-исследовательский журнал. 2022;4(118):131-136. DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.118.4.095

17. Сизова НВ. Определение биологической активности облепиховых масел и экстрактов методом микрокалориметрии по выходу липидных антиоксидантов. Химия растительного сырья. 2020;2:223-230. DOI: https://doi.org/10.14258/jcprm.2020024650

18. Хабриев РУ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО «Медицина»; 2005.

19. Кароматов ИД. Биологически активное вещество растительного происхождения ресвератрол – лечебные свойства (обзор литературы). Биология и интегративная медицина. 2018;3(20):178-198.

20. Сиднее АА. Определение витаминов-антиоксидантов в растительных маслах. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ: Реабилитация, Врач и Здоровье. 2022;2:389-390.

21. Медведева ОА, Королев ВА, Ряднова ВА, и др. Состояние мукозной микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс при коррекции экспериментального дисбиоза облепиховым маслом. В: Медведева ОА, Климова ЛГ, Ефремова НН, и др. редакторы. Актуальные вопросы экспериментальной микробиологии: теория, методология, практика, инноватика. Материалы Международной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию основания кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и 100-летию со дня рождения профессора Людвиги Микртычевны Закарян; 19 мая 2022 г. Курск: ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; 2022:126-131.

References

1. Berdiev UB. Pesticides and the generation of free radicals in the blood of mammals. Bulletin of science and education. 2020;17(95):8-12. Russian. DOI: https://doi.org/10.24411/2312-8089-2020-11701

2. Tuychieva D, Mirkhamidova P, Mirkhamidova P, et al. Influence of pesticides on the activity of some rat liver enzymes and ways of their correction. Norwegian Journal of Development of the International Science. 2020;45:8-14. Russian.

3. Belov DA. Chemical methods and means of plant protection in forestry and landscaping: a textbook for students. Moscow: MGUL; 2003. Russian.

4. State catalog of pesticides and agrochemicals permitted for use on the territory of the Russian Federation. Moscow; 2022. Russian.

5. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. Frontiers in Immunology. 2020;11:511. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00511

6. Korolev IV, Sedykh AV, Korolev VA, et al. Effect of subchronic intoxication with thyram on the activity of antioxidant enzymes and the state of lipoperoxidation processes. Human Ecology. Russian. 2022;29(2):109-118. DOI: https://doi.org/10.17816/humeco71342

7. Kiyok OV, Pokrovsky VM. Changes in the antioxidant status of the oral fluid of students in working professions in the process of passing industrial practice. Ulyanovsk Biomedical Journal. 2022;2:92-101. Russian. DOI: https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-2-92-101

8. Kutepov IV, Lyashev YuD, Artyushkova EB, et al. nfluence of indolicidin analogues on the prooxidant-antioxidant balance in rats with acute periodontitis. Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”. 2019;1:51-56. Russian. DOI: https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-1/06

9. Ripamonti U. Developmental pathways of periodontal tissue regeneration: Developmental diversities of tooth morphogenesis do also map capacity of periodontal tissue regeneration? Journal of Periodontal Research. 2019;54(1):10-26. DOI: https://doi.org/10.1111/jre.12596

10. Korolev VA, Sedykh AV, Azarova YuE, et al. Status of the glutathione antioxidant defense in fungicide intoxication and correction with vitamin A and milk thistle. Research Results in Biomedicine. 2022;8(2):207-220. Russian. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-6

11. Kibkalo AP, Sarkisov AK, Polunina EA, et al. The Level of Oxidative Stress Markers in Generalised Periodontitis in the Setting of Bronchiectasis. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2019;26(5):42-51. Russian. DOI: https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-42-51

12. Stepanenko IG, Luzin VI. Structure of lower incisor in rats after 60-day application of sodium benzoate and exposure to ionizing radiation. Astrakhan medical journal. 2019;14(2):66-74. Russian. DOI: https://doi.org/10.17021/2019.14.2.66.74

13. Budaichiev GM-A, Domenyuk DA. Ultrastructural morphological features of the epitelia structure of the rat's gum under induced experimental diabetes. Journal of new medical technologies, eEdition. 2019;4:144-150. Russian.

14. Chen M, Cai W, Zhao S, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology. 2019;46(6):608-622. DOI: https://doi.org/10.1111/jcpe.13112

15. Rusyantia Y, Widyaputrab S, Maskoenb AM. Periodontal tissue destruction in aggressive periodontitis: Determination of gene or environmental factors. Saudi Dental Journal. 2019;31(2):290-299. DOI: https://doi.org/10.1016/j. sdentj.2018.12.003

16. Tseylikman VE, Lukin AA. The biological activity of resveratrol. International Research Journal. 2022;4(118):131-136. Russian. DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.118.4.095

17. Sizova NV. Determination of the biological activity of sea buckthorn oils and extracts by microcalorimetry by the yield of lipid antioxidants. Khimija rastitel'nogo syr'ja. 2020;2:223-230. Russian. DOI: https://doi.org/10.14258/jcprm.2020024650

18. Khabriev RU. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: PC "Medicine"; 2005. Russian.

19. Karomatov ID. Biologically active agent of the phytogenesis resveratrol - medicinal properties (the review of literature). Biologiya i integrativnaya meditsina. 2018;3(20):178-198. Russian.

20. Sydney AA. Determination of antioxidant vitamins in vegetable oils. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH). 2022;2:389-390. Russian.

21. Medvedeva OA, Korolev VA, Ryadnova VA, et al. The state of the mucosal microbiota of the large intestine and the antioxidant properties of rat colonocytes in the correction of experimental

dysbiosis with sea buckthorn oil. In: Medvedeva OA, Klimova LG, Efremova NN, et al. editors. Topical issues of experimental microbiology: theory, methodology, practice, innovation. Materials of the International scientific-practical conference dedicated to the 85th anniversary of the founding of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and the 100th anniversary of the birth of Professor Ludwiga Mikrtychevna Zakaryan; May 19, 2022 Kursk: FGBOU VO KSMU of the Ministry of Health of Russia; 2022:126-131. Russian.

Статья поступила в редакцию 17 марта 2023 г.
Поступила после доработки 7 мая 2023 г.
Принята к печати 23 мая 2023 г.

Received 17 March 2023
Revised 7 May 2023
Accepted 23 May 2023

Информация об авторах

Владимир Анатольевич Королев, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: medecol1@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4376-4284.
Екатерина Сергеевна Мишина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, старший научный сотрудник НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: katusha100390@list.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3835-0594.
Елена Викторовна Фелькер, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: felkerev@kursksmu.net, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7948-7290.
Алина Владимировна Шевченко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: alina7227@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2261-1577.

Information about the authors

Vladimir A. Korolev, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: medecol1@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4376-4284.
Ekaterina S. Mishina, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Histology, Embryology, Cytology, Senior Researcher, Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: katusha100390@list.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3835-0594.
Elena V. Felker, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: felkerev@kursksmu.net, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7948-7290.
Alina V. Shevchenko, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: alina7227@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2261-1577.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
MEDICINE

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-7 **УДК 612.67+616.12-008.331.1**

Особенности гериатрического статуса у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (обзор)

Н.М. Агарков[1], А.Е. Копылов[2], А.А. Титов[1], В.А. Негребецкий[3], Р.Э. Османов[2]

[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», Рассказовкое шоссе, д. 1, г. Тамбов, 392000, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Российская Федерация
Автор для переписки: Н.М. Агарков (vitalaxen@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Среди гериатрических синдромов, ассоциируемых с патологией сердечно-сосудистой системы, в частности с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) как ведущими причинами их возникновения, исследователями называются синдром падений, синдром старческой астении (ССА), депрессия и когнитивные нарушения. Перечисленные причины указывают на актуальность их изучения и проведения превентивных мероприятий по уменьшению распространенности в концептуальном плане. **Цель исследования:** Проанализировать гериатрический статус у пациентов с АГ и ИБС, что позволит создать план проведения превентивных мероприятий по снижению распространённости гериатрических синдромов у больных АГ и ИБС. **Материалы и методы:** Был проведен анализ литературных данных о гериатрическом статусе пациентов с АГ и ИБС, опубликованных за последнее десятилетие. Были использованы следующие источники: PubMed, Elibrary, Scopus. **Результаты:** Анализ литературных источников показал, что в возрастной когорте старческих лиц распространенность синдрома падений встречается практически у каждого второго, тогда как 15–30 % составляет в группе 60–74 лет. Показано, что в прогнозировании несмертельных осложнений при имеющейся АГ и ИБС у гериатрических пациентов с ССА следует учитывать частоту пульса, величину систолического давления, лабораторные показатели. Распространенность депрессивных симптомов у пациентов с АГ и ИБС с различными гериатрическими

синдромами в различных популяциях стран колеблется от 0,5 до 73,0% и зависит ее частота от способа диагностики, использованного исследователями. Несмотря на гетерогенность имеющейся информации указывается, что депрессия в среднем встречается в 26,8% среди больных АГ и ИБС с гериатрическими синдромами. Когнитивные нарушения наблюдались у 60,0 % больных АГ с ИБС гериатрическими синдромами, и они развиваются из-за того, что у пациентов старше 65 лет ранее проводимое медикаментозное лечение оказалось неэффективным в течение многих лет. **Заключение:** Собранные данные могут позволить создать план проведения превентивных мероприятий по снижению распространённости гериатрических синдромов у больных АГ и ИБС. Необходимые дальнейшие исследования в этом направлении позволят улучшить качество жизни данной категории населения, составляющих весомую часть в структуре госпитализаций и амбулаторных обращений.
Ключевые слова: гериатрический статус; гериатрические синдромы; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; пожилые

Для цитирования: Агарков НМ, Копылов АЕ, Титов АА, и др. Особенности гериатрического статуса у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):112-125. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-7

Features of geriatric status in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (review)

Nikolay M. Agarkov[1], Andrey E. Kopylov[2], Anton A. Titov[1], Viktor A. Negrebetsky[3], Ruslan E. Osmanov[2]

[1] Southwest State University,
94 50 Let Oktyabrya St., Kursk, 305040, Russia
[2] Academician S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution,
1 Rasskazovskoe Hgw., Tambov, 392000, Russia
[3] Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
Corresponding author: Nikolay M. Agarkov (vitalaxen@mail.ru)

Abstract

Background: Among the geriatric syndromes associated with the pathology of the cardiovascular system, in particular arterial hypertension (AH) and coronary heart disease as one of the causes of their occurrence, researchers call the syndrome of falls, senile asthenia syndrome (SAS), depression and cognitive impairment. The listed reasons indicate the relevance of their study and the implementation of preventive measures to reduce the prevalence in conceptual terms. **The aim of the study:** To analyze the geriatric status in patients with arterial hypertension and coronary heart disease, which will allow creating a plan for preventive measures to reduce the prevalence of geriatric syndromes in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. **Materials and methods:** The analysis of the literature data on the geriatric status of patients with arterial hypertension and coronary heart disease published over the last decade was carried out: PubMed, Elibrary, Scopus. **Results:** Analysis of literature sources has shown that in the age cohort of senile persons, the prevalence of falls syndrome occurs in almost every second person, while 15-30% is in the group of 60-74 years. It has been

shown that in predicting non-fatal complications with existing hypertension in geriatric patients with SAS, the pulse rate, systolic pressure, and laboratory parameters should be taken into account. The prevalence of depressive symptoms in patients with hypertension and coronary heart disease with various geriatric syndromes in different populations of countries ranges from 0.5 to 73.0% and its frequency depends on the diagnostic method used by the researchers. Despite the heterogeneity of the available information, it is indicated that depression occurs on average in 26.8% of AH patients with geriatric syndromes. Cognitive impairments were observed in 60.0% of AH and coronary heart disease patients with geriatric syndromes, and they develop due to the fact that in patients over 65 years of age, previous drug treatment has been ineffective for many years.**Conclusion:** The collected data may make it possible to create a plan for preventive measures to reduce the prevalence of geriatric syndromes in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. Further research in this area will improve the quality of life of this population, which accounts for a significant proportion of hospitalizations and outpatient visits.
Keywords: geriatric status; geriatric syndromes; arterial hypertension; coronary heart disease; elderly

For citation: Agarkov NM, Kopylov AE, Titov AA, et al. Features of geriatric status in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (review). Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):112-125. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-7

Введение. Среди гериатрических синдромов, ассоциируемых с патологией сердечно–сосудистой системы, как одной из причин их возникновения, исследователями называются синдром падений, депрессия и когнитивные нарушения [1, 2]. В частности, среди возможных и установленных причин падений пожилых и других категорий людей рассматривается среди заболеваний сердечно-сосудистого генеза: ортостатическая гипотензия, гиперчувствительность каротидного узла, нарушение кровообращения в вертебробазилярной системе, синкоп [3]. Рассматриваются также другие причины синдрома падения, в том числе неврологические заболевания (деменция, депрессия, нейропатия периферическая, болезнь Паркинсона и Альцгеймера); офтальмологическая патология: первичная открытоугольная и закрытоугольная глаукома, возрастная макулярная дегенерация, катаракта, миопия и гиперметропия [3]. Показано, что частота синдрома падения зависит также от наличия у пациента хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), остеоартроза, хронической боли [4]. Способствуют возникновению падений, безусловно, возраст человека, полиморбидный континуум, некоторые принимаемые пациентом лекарственные препараты, когнитивные нарушения [1, 2]. Так, в возрастной когорте старческих лиц, распространенность синдрома падений встречается практически у каждого второго, тогда как 15–30% составляет в группе 60-74 лет [5].

Как видно из представленных и рассмотренных выше научных сведений по гериатрическим синдромам полученные результаты указывают на актуальность их изучения и проведения превентивных мероприятий по уменьшению распространенности в концептуальном плане. Однако представленный обзор публикаций свидетельствует об отсутствии исследований, в которых бы анализировались сенсорные гериатрические синдромы в виде снижения остроты зрения и слуха, синдрома саркопении, мальнутриции, синдрома падений, нарушения мочеиспускания и сна у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, что позволит улучшить, на наш взгляд, качество жизни названной категории населения, составляющих весомую часть в структуре госпитализаций и амбулаторных обращений.

Гериатрический статус у пациентов с артериальной гипертензией

Гериатрические синдромы среди пациентов участкового терапевта амбулаторно-поликлинического учреждения с различной патологией выявлены более чем в

90% случаев [6]. Число больных с выявленным одним гериатрическим синдромом у мужчин соответствовало 13,9% и 10,2% – у женщин, а без учета пола – в 12,7%. Значительно большая часть пациентов амбулаторного учреждения имела по два и четыре гериатрических синдрома. Количество диагностированных гериатрических синдромов возрастало по мере повышения возрастного ценза больных и достаточно закономерно. Участковые терапевты наиболее часто среди пациентов до 70 лет с различными заболеваниями устанавливали снижение зрения и слуха в 61,3 случае у мужчин и 62,1 случаях у женщин, а также подавленное настроение – 52,1 и 47,0 случаев соответственно. Другие гериатрические синдромы (мальнутриция, падения, проблемы с памятью и ориентацией, недержание мочи, трудности перемещения на улице и в доме) обнаруживались реже [6].

Гериатрический синдром нарушения передвижения (гипомобильности) у пациентов с АГ различных возрастных групп, изученный в единичных исследованиях, посредством субъективного метода – теста самооценки выполняемой нагрузки и передвижений, имел различную величину [7]. Среди пациентов кардиологического отделения физическая активность по критерию самооценки равнялась 3,9±2,4 балла и интерпретирована как низкая в отличие от 55 участников медико-профилактической акции с АГ со средней физической активностью 5,8±2,3 балла. Крайне низкая физическая активность с учетом принятых критериев свойственна пациентам, нуждающимся в социальной поддержке со стороны территориальной социальной службы (1,01±1,25 балла) [7].

В отличие от синдрома гипомобильности у пациентов с АГ подробно анализируются когнитивные нарушения [8]. Когнитивные нарушения у пациентов с АГ обусловлены, по мнению специалистов, повреждениями различных церебральных сосудов и в большей степени мелкого диаметра [8, 9]. При АГ существенно уменьшается число функционирующих сосудов головного мозга в различных его отделах и просвет кровеносных сосудов также снижается, что приводит к повреждению нервной ткани на фоне длительной и выраженной гипоперфузии тканей головного мозга. Развитие когнитивного дефицита происходит вследствие продолжительного анамнеза данного заболевания и возникающей и постоянно сохраняющейся церебральной гипоксии [10].

Изучение когнитивных способностей у больных 80 лет и старше с эссенциальной АГ 1-3 стадии, проходивших стационарное лечение и обследование в отделении терапии, выявило, что использованные тесты оценки обсуждаемых изменений неоднозначны [11, 12]. В частности, в названной когорте пациентов, применялись Монреальская шкала, шкала изучения психоэмоциональных функций в краткой версии, Бостонский тест называния. Определялись также повторения цифр, категориальные и литеральные ассоциации, проверка запоминания слов с предпочтением тестам вербальных нарушений, поскольку у таких больных старческого возраста они имеют высокую распространенность. В ходе такой комплексной оценки когнитивных способностей установлено, что по шкале Minimental State Examination (MMSE) величина среднего балла составила 22,5 с диапазоном от 20 до 26 баллов, по The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – 19,9±3,8 балла, тесту литеральных ассоциаций – 6,6±3,4 балла, а категориальные ассоциации составили в среднем 12,0 баллов и называние слов – 30 баллов при диапазоне от 28 до 31 баллов [12]. Авторы исследования считают, что у пациентов старческого возраста, лечившихся стационарно в связи с АГ, наибольший когнитивный дефицит диагностирован по шкалам MoCA и MMSE с отсутствием достоверных различий по другим использованным оценочным инструментам [12].

Среди 300 обследованных пациентов в возрасте 65-91 год (средний возраст 71,8 года) с диагнозом АГ в Польше показано, что когнитивные нарушения наблюдались у 60,0% больных, и они развиваются из-за

того, что у пациентов старше 65 лет ранее проводимое медикаментозное лечение оказалось неэффективным в течение многих лет [9]. При этом для оценки использовались следующие инструменты исследования: шкала соответствия высокому артериальному давлению, мини–исследование по шкале MMSE, а также медицинская документация, из которой получены основные социально-демографические и клинические данные. У пациентов с АГ, соблюдавших антигипертензивную терапию, величина среднего балла по шкале MMSE равнялась 20,8 балла [9].

Считается, что у больных с АГ наблюдается повышение инволютивных процессов, приводящих к формированию когнитивных расстройств [13]. Величина среднего балла когнитивных нарушений по шкале MoCA у пациентов 45-59 лет, страдающих АГ, оказалась наибольшей (26,97± 0,26 балла) против 24,79±0,37 балла с возрастным цензом более 75 лет, а у пожилых больных – 25,84±0,31 балла. Такие нарушения когнитивных функций выявлены при гипертонической болезни 2 стадии и 2 степени [13]. Это указывает на развитие рассматриваемых отклонений уже в случае развития АГ на начальных стадиях [13].

Однако когнитивные нарушения не только отражают пагубность ишемического воздействия, возникающего при длительно текущей АГ, но и могут служить независимым маркером, связанным с повышенным риском развития сердечно–сосудистых осложнений [14, 15] независимо от величины артериального давления или других показателей повреждения органов-мишеней у пожилых больных. Сделанный вывод базируется на обследовании 585 пациентов с гипертонической болезнью (средний возраст 73 года), которые находились в амбулаторных условиях и не имели клинически выраженной деменции. При этом когнитивные функции оценивались с помощью шкалы MMSE, а сердечно-сосудистые осложнения и события (ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, внезапная смерть) устанавливались проспективно. Выявлено, что названные выше сердечно-сосудистые события произошли у 42 человек в среднем за 2,8 года [14]. Распространенность когнитивной дисфункции была выше у пациентов с сердечно– сосудистыми событиями, чем у пациентов без них (57% против 22%). Доказано, что когнитивная функция связана с сердечно–сосудистой патологией у пожилых и сохранилась после корректировки на показатели ночного систолического артериального давления [15]. По результатам исследования построена модель риска развития осложнений при наличии когнитивной дисфункции. Включение в прогностическую модель параметров MMSE, скорости клубочковой фильтрации улучшило достоверность модели и качество классификации на 17,6%. В отличие от этого включение альбуминурии, сердечной гипертрофии и высокого индекса массы тела добавило меньшее улучшение прогноза риска [14, 15].

Независимыми факторами риска, определяющими как прогноз выживаемости больных, так и развитие АГ выступают депрессия и тревога [16, 17]. Для прогнозирования вероятности возникновения депрессии и тревоги у больных старшего возраста с АГ создана регрессионная модель со специфичностью 91% и чувствительностью 89% [17]. Показано, что распространенность депрессивных симптомов у пациентов с АГ в различных популяциях стран колеблется от 0,5 до 73,0 % и зависит ее частота от способа диагностики, использованного исследователями [17, 18]. Клиническое исследование установило примерно у четверти (21,3%) пациентов с АГ депрессивные симптомы, что оказалось ниже частоты, выявленной посредством скрининговых шкал (29,8%). Несмотря на гетерогенность имеющейся информации указывается, что депрессия в среднем встречается в 26,8% среди больных АГ [19].

При изучении распространенности депрессивных симптомов у пациентов с АГ в различных регионах Китая при обследовании 14505 участников средняя распространенность депрессии составила 28,5%

[19]. Предполагается, что частота депрессии в отдельных регионах Китая была статистически ниже, составив 22,1%. В зависимости от пола распространенность депрессивных нарушений различались незначительно у больных АГ мужчин (24,6%) и у женщин (24,4%). При оценке типов депрессии суммарная распространенность депрессивных симптомов составила 29,8% [19].

При оценке психоэмоционального статуса у больных с АГ с помощью гериатрической шкалы депрессии в совокупности различной степени тяжести депрессия зарегистрирована у 33,6% пациентов пожилого и старческого возраста (средний возраст 67,7±7,1 год) [20]. При стратификации депрессии по степени тяжести по шкале Patient Health Questionnaire-2 (PHQ–2) отмечалось превалирование легкой формы. Она регистрировалась у каждого четвертого пациента и достоверно выше среди женского пола (25,6%), чем у мужского пола (16,6%). Средний уровень депрессии выявлялся в 3 раза реже ($p<0,05$), чем легкая депрессия. Только среди пациентов женского пола выявлены выраженные психоэмоциональные сдвиги (12-13 баллов) – у 3,5%. При первичном тестировании легкая и средняя депрессия у женщин выявлялась в 33,7 %, что в 1,5 раза чаще, нежели у больных мужского пола (23,3%), но гендерные различия оказались недостоверными. Однако установлена тенденция ($p<0,1$) большего числа пациентов с отсутствием депрессивных сдвигов у лиц мужского пола. При корреляционном анализе у женщин с АГ демонстрируется слабая, но статистически значимая связь с бальной оценкой гериатрической шкалы депрессии ($r=0,25$, $p<0,05$) [20].

При оценке депрессивных изменений у больных АГ на основе шкалы депрессии позднего возраста выявлено значение, равное 5,97±3,19 баллам [21]. Выявлена достоверно ($p<0,001$) меньшая часть количества людей с низким уровнем ситуативной тревожности среди пациентов с АГ против пожилых людей, то есть такого же возраста без АГ, что свидетельствует о снижении уровня пластичности психофизиологических процессов и реакций. Выявлено влияние АГ на частоту развития тревожных расстройств. Показано, что тревога и депрессия способны негативно влиять на показатели артериального давления и возникновение кризов гипертонических [21].

Изучение распространенности депрессии при АГ у жителей Стокгольма, по данным консультаций пациентов в первичном звене здравоохранения, специализированной амбулаторной и стационарной помощи с определением относительного риска, показало, что скорректированный относительный риск для депрессии у лиц с АГ составил 1,293 для мужчин и 1,036 для женщин [22]. Скорректированный по возрасту относительный риск тревожности у лиц с АГ составил 1,279 для мужчин и 1,050 для женщин. Повышенная осведомленность о риске депрессии и тревоги среди пациентов, по мнению исследователей [22], необходима для борьбы с АГ, ее осложнениями и другими изменениями гериатрического статуса, среди которых важнейшим считается синдром старческой астении.

Синдром старческой астении и артериальная гипертензия

Синдрому старческой астении (ССА) в последние годы уделяется значительное внимание со стороны различных специалистов и исследователей, в том числе в области геронтологии и гериатрии. Изучение различных аспектов синдрома старческой астении имеет не только научное, но и практическое значение, так как воздействие на него на ранних сроках и своевременная диагностика позволяют стабилизировать состояние, замедлить прогрессирование ССА [12]. Показано, что старческая преастения (СП) в случае несвоевременной или неадекватной медикаментозной и немедикаментозной терапии приблизительно через 4-5 лет может прогрессировать в старческую астению [23].

ССА – ведущий гериатрический синдром, занимающий ключевую позицию в современной гериатрии и геронтологии [24, 25]. Однако однозначного понимания син-

дрома старческой астении среди специалистов к настоящему времени не существует [23], и он рассматривается с различных позиций, что подтверждается наличием нескольких определений и подходов к изучению. ССА, представленный в Международной классификации болезней 10 пересмотра шифром R54, согласно рекомендации ведущих геронтологов Российской Федерации [26], рассматривается как гериатрический синдром, ассоциированный с возрастом человека. При этом в качестве главных клинических проявлений данного синдрома называются значительное снижение веса, наличие общей слабости и быстрой утомляемости, затруднения при передвижении, существенное уменьшение мышечной силы, низкая общая физическая активность. Причем наличие трех и более вышеназванных симптомов достаточно для постановки диагноза старческой астении [26].

К настоящему времени известно о 85 различных гериатрических синдромах, которые объединяют ССА [27]. Среди гериатрических синдромов, которые включает обсуждаемый ССА, наиболее распространенными считаются когнитивный дефицит, сенсорные нарушения в виде снижения слуха и зрения, депрессивная патология, недержание мочи, синдром падений и травматизации, потеря мышечной силы (саркопения), дефицит питания и низкий вес (мальнутриция), наличие хронических запоров, повышенная тревожность [27]. Однако формирование ССА определяется, прежде всего, тремя взаимосвязанными гериатрическими процессами – саркопенией, мальнутрицией и снижением функциональной активности мозга [23]. Вследствие этого ССА расценивается как клиническое состояние или синдром, сопровождающийся множественным поражением систем и различных органов из–за сформировавшегося полиморбидного континуума или синдрома полиморбидности.

Снижение физиологической активности органов и систем организма в процессе старения характеризуется уменьшением резервных и адаптационных возможностей, которые обуславливают старческую астению [23, 27, 28]. Это способствует снижению возможностей по обслуживанию себя, высокой зависимости в бытовой и социальной деятельности, в помощи со стороны родственников и социальных служб и значительно ухудшает жизненный прогноз, делая организм людей пожилого и старческого возраста более восприимчивым к внешним и внутренним воздействиям [29]. На фоне таких неблагоприятных процессов, формирующих ССА, достоверно возрастает повышенный риск развития различных жизнеугрожающих осложнений, инвалидизации и смертельных случаев [25, 30]. Вместе с тем ССА представляет неблагоприятный профиль старения и необязательно представляет составную детерминанту этого процесса [27, 28].

Развитие ССА зависит также от генетических особенностей стареющего организма, хронизации патологических состояний в виде полиморбидного синдрома [23]. Поэтому старческая астения рассматривается как совместное угасание психологических и физических процессов и функций с генетически обусловленным компонентом, наряду с отмеченной ранее полиморбидностью людей старшего возраста. Старение зависит от наследственных, эпигенетических факторов и влияния параметров окружающей среды [26]. В основе принципа старения лежит кумуляция клеточных и молекулярных повреждений, а при старческой астении – кумуляция повреждений в нескольких взаимосвязанных системах организма [26].

Развитие ССА исследователями связывается со следующими главными причинами, которых в настоящее время известно около 65: пожилой и старческий возраст, женский пол, хронические заболевания сердца и сосудов, анорекси, сенсорный дефицит, депрессия, хронический болевой синдром, нарушение мочеиспускания, нервно–психические расстройства и другие [23].

Считается, что старческая астения очень распространена с возрастом и создает

высокий риск неблагоприятных последствий для здоровья, включая смерть, госпитализацию, падения [31]. В некоторых случаях ССА отождествляется с инвалидностью, однако гериатры все чаще определяют его как биологический синдром снижения резерва и устойчивости к стрессорам, возникающий в результате кумулятивного снижения в различных физиологических системах и вызывающий уязвимость к неблагоприятным исходам. Это отличает старческую астению от инвалидности [31].

Старческую астению характеризует индекс старческой астении, всесторонне обоснованный и использованный в клинической практике Searle S.D. et al [31]. Индекс старческой астении предусматривает подсчет дефицита здоровья, которыми могут быть симптомы, признаки, заболевания, инвалидность или лабораторные, рентгенологические, электрокардиографические аномалии на том основании, что чем больше у человека дефицитов, тем больше вероятность того, что у него старческая астения. Индекс старческой астении часто выражается как отношение имеющихся дефицитов к общему числу рассмотренных дефицитов [31]. Например, если учесть 40 дефицитов и 10 из них присутствуют у данного человека, то индекс старческой астении будет равен 0,25. Идея и подход относительно просты, но они должны согласовываться с другими тестами и опросниками, хотя не каждый индекс старческой астении учитывает одни и те же дефициты или даже одинаковое количество дефицитов. В частности, по нескольким показателям индекса хрупкости люди накапливают дефицит в среднем около 0,03 в год. Потому, чем слабее человек (чем выше количество дефицита), тем более он уязвим к неблагоприятным исходам. Индекс хрупкости обычно включает не менее 30 переменных, которые должны удовлетворять пяти критериям: переменными должны быть дефициты, связанные со здоровьем; распространенность дефицита должна увеличиваться, как правило, с возрастом; выбранные дефициты не должны возникать слишком рано; они должны охватывать ряд систем; элементы индекса должны быть одинаковыми у одних и тех же людей [31].

Величина распространенности ССА в различных когортах населения и при использовании неодинаковых методик скрининга или тестов может существенно отличаться. Так, при одномоментном обследовании 356 амбулаторных больных с различной патологией в возрасте 65-93 лет, проживающих в Москве, ССА не выявлен только у 6,5%, которые на все 7 вопросов дали отрицательный ответ [32]. На основе модели дефицитарных состояний старческая астения выявлена по опроснику «Возраст не помеха» в 4,2% случаев, а с учетом фенотипической модели – в 8,9% случаев [32]. Среди пожилых распространенность ССА сильно варьирует в диапазоне от 4,0% до 59,1%. Общая взвешенная распространенность слабости составила 10,7%, а взвешенная распространенность – 9,9% для физической слабости и 13,6% для фенотипа синдрома. Частота старческой астении повышалась с возрастом и была выше у женщин, чем у мужчин [32].

При изучении частоты ССА среди 150 пациентов в 60-85 лет, обратившихся в поликлиники г. Саратова, выявлено данное дефицитарное состояние в 45%, СП – в 38%, а относительно здоровые составили только 17% [33]. Гериатрический статус больных значимо ухудшался по мере увеличения возрастного ценза и подтверждается тем, что в 60-64 года СП диагностирована у 40%, а старческая астения – в 10% случаев и 50% составили здоровые. Однако в возрастной когорте 65-69 лет удельный вес с СП повысился до 63% и до 13% со старческой астенией, а в 70-74 года – последнее состояние обнаружено уже в 40%, а СП в 50%. Наиболее худшие результаты гериатрического профиля наблюдались в когорте 80 лет и старше: ССА диагностирован в 93%, а СП – в 7% [34].

ССА часто рассматривается исследователями как значимый фактор риска развития осложнений у различной категории пациентов, в том числе реже с сердечно-сосудистыми заболеваниями [35, 36]. Установлено, что среди обследованных 353 человек в возрасте 65 лет и старше, проживавших в домах престарелых, пожилые с ССА

имели большее число осложнений заболевания и случаев инвалидности и более низкое качество жизни [36].

Среди 430 людей в возрасте 70 лет и старше, проживающих в Нидерландах, у 105 (24%) имелись различные ограничения и зависимости по крайней мере по одному из 18 видов деятельности [37]. За один год наблюдения за ними в общей сложности произошло 184 новых случаев ограничений и зависимостей в деятельности повседневной жизни и инструментальной деятельности повседневной жизни. Ограничения в уходе за ногами и ногтями встречались чаще других (55%). Развитие ограничений, смертность и госпитализация в больницы обследованных распределялись по баллам старческой астении. Во всех случаях пожилые люди, идентифицированные как слабые, имели более неблагоприятные результаты в следующем году, чем те, кто не имел старческой астении. Например, среди слабых у 38% развились новые зависимости, в то время как в группе без слабости эта доля составляла 13% [37]. ССА выявлен по разным тестам в 40,2% и 59,1% людей в группе 70 лет и старше.

Анализ ассоциаций между хрупкостью и неблагоприятными исходами среди лиц в возрасте 75 лет и старше показал, что наличие старческой астении предсказывает все неблагоприятные исходы, оцененные через 1 или 2 года [38]. Физическая слабость определяет все неблагоприятные исходы, как и психологическая слабость, за исключением случаев госпитализации. Последствия социальной слабости либо отсутствовали, либо были незначительными. Иначе говоря, социальные проблемы влияют на качество жизни и получение медицинской помощи с интервалом в 1 и 2 года, но не влияют на посещение врача общей практики и госпитализацию.

У женщин, страдающих сердечно–сосудистыми заболеваниями в возрасте 65-85 лет, изучены риски развития сердечно-сосудистых осложнений с ССА и установлена связь его с величиной отношения шансов 7,2 при 95% доверительном интервале от 1,5 до 34,2 [39]. Сам же данный гериатрический синдром диагностирован у 13,6% женщин 65-74 лет и у 64,3% в группе 75 лет и более. ССА развивался чаще при наличии хронической болезни почек, инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, остеопороза, что необходимо учитывать при прогнозировании летальных и нефатальных исходов.

Показано, что в прогнозировании несмертельных осложнений при имеющейся АГ у гериатрических пациентов следует учитывать частоту пульса, величину систолического давления, лабораторные показатели. Принадлежность к мужскому полу повышает вероятность возникновения нефатального ИМ на 22,5%, а женский пол – всего на 7,9% [40]. На основе дискриминантного метода разработана также математическая модель для прогнозирования смертельного исхода среди больных АГ в старшей возрастной когорте [40]. Такой исход обусловлен возрастом, образованием пациента, величиной когнитивных нарушений, депрессии, теста изображения часов, артериального систолического давления. Созданная модель включает около 89% наблюдений выборочной совокупности. Данная модель обладает также высокой специфичностью (94%) и чувствительностью – 89%.

Заключение. Собранные данные могут позволить создать план проведения превентивных мероприятий по снижению распространённости гериатрических синдромов у больных артериальной гипертензией. Необходимые дальнейшие исследования в этом направлении позволят улучшить качество жизни данной категории населения, составляющих весомую часть в структуре госпитализаций и амбулаторных обращений.

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. Горелик СГ, Ильницкий АН, Журавлева ЯВ, и др. Основные клинические синдромы в гериатрической практике. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011;22(117)(16/1):100-104.

2. Шарашкина НВ, Рунихина НК, Литвина ЮС, и др. Падения и другие гериатрические синдромы у пожилых людей с коморбидной патологией. Клиническая геронтология. 2020;26(1):9-14. DOI: https://doi.org/10.26347/1607-2499202001-02009-014

3. Rausch C, Liang Y, Bultmann, et al. Social position and geriatric syndromes among Swedish older people: a population-based study. BMC Geriatrics. 2019;19(1):267. DOI: https://doi.org/10.1186/s12877-019-1295-8

4. Наумов АВ, Ховасова НО, Деменок ДВ, и др. Возрастзависимые костно-мышечные заболевания как ведущий фактор риска падений. Лечебное дело. 2019;1:62-73. DOI: https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12091

5. Gazibara T, Kurtagis I, Kisis-Tepavcevic D, et al. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. Psychogeriatrics. 2017;17(4):215-223. DOI: https://doi.org/10.1111/psyg.12217

6. Эделева АН, Сабгайда ТП. Скрининг синдрома старческой астении среди пациентов участкового терапевта и пациентов отделений сестринского ухода. Социальные аспекты здоровья населения. 2019;65(5):2. DOI: https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-5-2

7. Оленская ТЛ, Коневалова НЮ, Белов ДФ, и др. Клинико-социальная характеристика синдрома гипомобильности у пациентов с артериальной гипертензией в концепции гериатрических синдромов. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:35.

8. Chudiak A, Uchmanowicz I, Mazur G. Relation between cognitive impairment and treatment adherence in elderly hypertensive patients. Clinical Interventions in Aging. 2018;13:1409-1418. DOI: https://doi.org/10.2147/CIA.S162701

9. Zdrojewski T, Wizner B, Wiecek A, et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey. Journal of Hypertension. 2016;34(3):532-538. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000823

10. Цырлин ВА, Кузьменко НВ, Плисс МГ. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):496-507. DOI: https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507

11. Seben R, Reichardt LA, Aarrden JJ, et al. The Course of Geriatric Syndromes in Acutely Hospitalized Older Adults: The Hospital-ADL Study. Journal of the American Medical Directors Association. 2019;20(2):152-158. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.08.003

12. Остроумова ОД, Черняева МС, Морозов АП. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении. Системные гипертензии. 2019;16(4):52-60. DOI: https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190577

13. Шевченко ИН, Власенко ВД. Особенности модуляции когнитивных функций пациентов старшего возраста при физиологическом и патологическом старении. Международный студенческий научный вестник. 2020;2:45.

14. Jahan Y, Moriyama M, Rahman MM, et al. Disease perception and experiences among rural bangladeshi hypertensive women: a qualitative approach. Health Promotion Perspectives. 2020;10(1):66-73. DOI: https://doi.org/10.15171/hpp.2020.11

15. Yano Y, Bakris GI, Ohba Y, et al. Association of cognitive dysfunction with cardiovascular disease events in elderly hypertensive patients. Journal of Hypertension. 2014;32(2):423-431. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000025

16. Yurekli AA, Bilir N, Husain MJ. Projecting burden of hypertension and its management in Turkey, 2015-2030. PLoS ONE. 2019;14(9):e0221556. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221556

17. Москаленко МИ, Пономаренко ИВ, Полоников АВ, и др. Роль стрессового фактора в реализации генетической предрасположенности к развитию инсульта на фоне гипертонической болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(3-2):11-17.

DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201911903211

18. Almas A, Patel J, Ghori U, et al. Depression is linked to uncontrolled hypertension: a case-control study from Karachi, Pakistan. Journal of Mental Health. 2014;23(6):292-296. DOI: https://doi.org/10.3109/09638237.2014.924047

19. Li H, Zheng D, Li Z, et al. Association of Depressive Symptoms With Incident Cardiovascular Diseases in Middle-Aged and Older Chinese Adults. JAMA network open. 2019;2(12)e1916591. DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16591

20. Ена ЛМ, Христофорова ГМ, Ахаладзе МГ. Геріатричний синдром депресії в пацієнтів похилого і старчекого віку з гіпертонічною хворобью. Артериальная гипертензия. 2020;13(2):61-65. DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1485.13.2-3.2020.205338

21. Оленская ТЛ, Коневалова НЮ, Губарев ЮД, и др. Прогнозирование развития нефатальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп в концепции гериатрических синдромов. Современные проблемы науки и образования. 2015;1:1383.

22. Sandstrom YK, Ljunggren G, Wandell P, et al. Psychiatric comorbidities in patients with hypertension – a study of registered diagnoses 2009-2013 in the total population in Stockholm County, Sweden. Journal of Hypertension. 2016;34(3):414-420. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000824

23. Полищук ЮИ, Летникова ЗВ. Синдром старческой астении в геронтологии и гериатрии с точки зрения геронтопсихиатрии. Социальная и клиническая психиатрия. 2018;28(4):71-74.

24. Лавринова ЕА, Брылякова ДН, Кухарчик ГА. Влияние синдрома старческой астении на течение острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST и исходы пациентов пожилого и старческого возраста. Скорая медицинская помощь. 2020;21(2):48-54. DOI: https://doi.org/10.24884/2072-6716-2020-21-2-48-54

25. Correa A, Rochlani Y, Khan MH, et al. Pharmacological management of hypertension in the elderly and frail populations. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2018;11(8):805-817. DOI: https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1500896

26. Ткачева ОН, Беленков ЮН, Карпов ЮА, и др. Проблемы гериатрии в кардиологической практике. Кардиология. 2019;59(12):54-63. https://doi.org/10.18087/cardio.2019.12.n876

27. Рунихина НК, Ткачёва ОН, Котовская ЮВ, и др. Ведение пациентов со старческой астенией в первичном звене здравоохранения. М.: Издательство РАМН; 2016.

28. Ильницкий АН, Прощаев КИ, Коршун ЕИ, и др. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):102-116. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-8

29. Остапенко ВС, Рунихина НК, Ткачёва ОН, и др. Инструменты скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2016;29(2):306-312.

30. Tuna F, Ustundag A, Can HB, et al. Rapid Geriatric Assessment, Physical Activity, and Sleep Quality in Adults Aged more than 65 Years: A Preliminary Study. Journal of Nutrition, Health and Aging. 2019;23(7):617-622. DOI: https://doi.org/10.1007/s12603-019-1212-z

31. Ellis HL, Wan B, Yeung M, et al. Complementing chronic frailty assessment at hospital admission with an electronic frailty index (FI-Laboratory) comprising routine blood test results. CMAJ. 2020;192(1):E3-E8. DOI: https://doi.org/10.1503/cmaj.190952

32. Ткачева ОН, Рунихина НК, Остапенко ВС, и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017;30(2):236-242.

33. Чувашова МС, Ивличев АВ, Козлов АЕ. Оптимизация медико-социальной помощи лицам пожилого возраста путём выявления «хрупких» пациентов. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;7(6):815.

34. Алексанян ЯН, Милеева ЛВ. Распространённость ожирения у пациентов пожилого возраста с синдромом старческой астении. Смоленский медицинский альманах. 2020;1:194-195.

35. Ларина ВН, Рунихина НК, Барт БЯ, и др. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и гериатрические синдромы у женщин пожилого и старческого возраста. Кардиология. 2017;57(3):58-64.

36. Kocyigit SE, Soysal P, Bulut EA, et al. What is the relationship between frailty and orthostatic hypotension in older adults? Journal of Geriatric Cardiology. 2019;16(3):272-279. DOI:

https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.005

37. Peters LL, Boter H, Burgerhof JGM, et al. Construct validity of the Groningen Frailty Indicator established in a large sample of home-dwelling elderly persons: Evidence of stability across age and gender. Experimental Gerontology. 2015;69:129-141. DOI: https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.05.006

38. Daniels R, Rossum E, Beurskens A, et al. The predictive validity of three self-report screening instruments for identifying frail older people in the community. BMC Public Health. 2012;12:69. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-69

39. Gobbens RJ, Uchmanowicz I. Assessing Frailty with the Tilburg Frailty Indicator (TFI): A Review of Reliability and Validity. Clinical Interventions in Aging. 2021;16:863-875. DOI: https://doi.org/10.2147/CIA.S298191

40. Оленская ТЛ. Возможность применения личностного опросника Бехтеровского института у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп в концепции гериатрических синдромов. Современные проблемы науки и образования. 2015;1:1310.

References

1. Gorelik SG, Ilnitskii AN, Zhuravleva YaV, et al. Basic clinical syndromes in geriatrics. Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2011;22(117)(16/1):100-104. Russian.

2. Sharashkina NV, Runikhina NK, Litvina JUS, et al. Falls and geriatric syndromes in older adults with comorbidity. Clinical gerontology. 2020;26(1):9-14. Russian. DOI: https://doi.org/10.26347/1607-2499202001-02009-014

3. Rausch C, Liang Y, Bultmann, et al. Social position and geriatric syndromes among Swedish older people: a population-based study. BMC Geriatrics. 2019;19(1):267. DOI: https://doi.org/10.1186/s12877-019-1295-8

4. Naumov AV, Khovasova NO, Demenok DV, et al. Age-related musculoskeletal diseases as the leading risk factor for falls. Lechebnoye delo. 2019;1:62-73. Russian. DOI: https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12091

5. Gazibara T, Kurtagis I, Kisis-Tepavcevic D, et al. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. Psychogeriatrics. 2017;17(4):215-223. DOI: https://doi.org/10.1111/psyg.12217

6. Edeleva AN, Sabgayda TP. Screening for senile asthenia syndrome among patients of primary care physicians and patients of nursing care department. Social aspects of population health. 2019;65(5):2. Russian. DOI: https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-5-2

7. Alenskaya TL, Konevalova NY, Belov DF, etc. The clinical and social characteristic of the hypomobility syndrome at the patients with arterial hypertension in the concept of geriatric syndromes. Modern Problems of Science and Education. 2015;3:35. Russian

8. Chudiak A, Uchmanowicz I, Mazur G. Relation between cognitive impairment and treatment adherence in elderly hypertensive patients. Clinical Interventions in Aging. 2018;13:1409-1418. DOI: https://doi.org/10.2147/CIA.S162701

9. Zdrojewski T, Wizner B, Wiecek A, et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey. Journal of Hypertension. 2016;34(3):532-538. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000823

10. Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss NG. Hypertension and cognitive disorders: causes and underlying mechanisms. Arterial Hypertension (Russian Federation). 2018;24(5):496-507. Russian. DOI: https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507

11. Seben R, Reichardt LA, Aarrden JJ, et al. The Course of Geriatric Syndromes in Acutely Hospitalized Older Adults: The Hospital-ADL Study. Journal of the American Medical Directors Association. 2019;20(2):152-158. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.08.003

12. Ostroumova OD, Cherniaeva MS, Morozov AP. Target blood pressure levels in patients with arterial hypertension and frailty. Systemic Hypertension. 2019;16(4):52-60. Russian. DOI: https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190577

13. Shevchenko IN, Vlasenko VD. Features of modulation of cognitive functions of older patients with physiological and pathological aging. Mezhdunarodny studencheskiy nauchny vestnik. 2020;2:45. Russian.

14. Jahan Y, Moriyama M, Rahman MM, et al. Disease perception and experiences among rural Bangladeshi hypertensive women: a qualitative approach. Health Promotion Perspectives. 2020;10(1):66-73. DOI: https://doi.org/10.15171/hpp.2020.11

15. Yano Y, Bakris GI, Ohba Y, et al. Association of cognitive dysfunction with cardiovascular disease events in elderly hypertensive patients. Journal of Hypertension. 2014;32(2):423-431. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000025

16. Yurekli AA, Bilir N, Husain MJ. Projecting burden of hypertension and its management in Turkey, 2015-2030. PLoS ONE. 2019;14(9):e0221556. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221556

17. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, et al. The role of stress factors and genetic predisposition in the development of stroke in patients with essential hypertension. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119(3-2):11-17. Russian. DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201911903211

18. Almas A, Patel J, Ghori U, et al. Depression is linked to uncontrolled hypertension: a case-control study from Karachi, Pakistan. Journal of Mental Health. 2014;23(6):292-296. DOI: https://doi.org/10.3109/09638237.2014.924047

19. Li H, Zheng D, Li Z, et al. Association of Depressive Symptoms With Incident Cardiovascular Diseases in Middle-Aged and Older Chinese Adults. JAMA network open. 2019;2(12)e1916591. DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16591

20. Ena LM, Hristoforova GM, Akhaladze MG. Heriatric syndrome of depression in the patient of a pohilogo i starchekogo viku with hypertonic illness. Arterial hypertension. 2020;13(2):61-65. Russian. DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1485.13.2-3.2020.205338

21. Olenskaya TL, Konevalova NU, Gubarev YuD, et al. Prediction of the development of nonfatal outcomes in patients with hypertension of older age groups in the concept of geriatric syndromes. Modern Problems of Science and Education. 2015;1:1383. Russian.

22. Sandstrom YK, Ljunggren G, Wandell P, et al. Psychiatric comorbidities in patients with hypertension – a study of registered diagnoses 2009-2013 in the total population in Stockholm County, Sweden. Journal of Hypertension. 2016;34(3):414-420. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000824

23. Polishchuk YuI, Letnikova ZV. The syndrome of senile asthenia in gerontology and geriatrics from the point of view of gerontopsychiatry. Sotsialnaya i klinicheskaya psikhiatriya. 2018;28(4):71-74. Russian.

24. Lavrinova EA, Bryliakova DN, Kukharchik GA. Influence of frailty syndrome on the course of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and outcomes in elderly and senile patients. Emergency medical care. 2020;21(2):48-54. Russian. DOI: https://doi.org/10.24884/2072-6716-2020-21-2-48-54

25. Correa A, Rochlani Y, Khan MH, et al. Pharmacological management of hypertension in the elderly and frail populations. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2018;11(8):805-817. DOI: https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1500896

26. Tkacheva ON, Belenkov YuN, Karpov YuA, et al. Gerontology Issues in Cardiology Practice. Kardiologiia. 2019;59(12):54-63. Russian. DOI: https://doi.org/10.18087/cardio.2019.12.n876

27. Runikhina NK, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, et al. Management of patients with senile asthenia in primary health care. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2016. Russian.

28. Ilnitski AN, Prashchayeu KI, Matejovska-Kubesova H, et al. Resilience in gerontology and geriatrics (review). Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):102-116. Russian. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-8

29. Ostapenko VS, Runikhina NK, Tkacheva ON, et al. Screening tools for frailty in ambulatory care. Advances in Gerontology. 2016;29(2):306-312. Russian.

30. Tuna F, Ustundag A, Can HB, et al. Rapid Geriatric Assessment, Physical Activity, and Sleep Quality in Adults Aged more than 65 Years: A Preliminary Study. Journal of Nutrition, Health and Aging. 2019;23(7):617-622. DOI: https://doi.org/10.1007/s12603-019-1212-z

31. Ellis HL, Wan B, Yeung M, et al. Complementing chronic frailty assessment at hospital admission with an electronic frailty index (FI-Laboratory) comprising routine blood test results. CMAJ. 2020;192(1):E3-E8. DOI: https://doi.org/10.1503/cmaj.190952

32. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Validation of the questionnaire for screening frailty. Advances in Gerontology. 2017;30(2):236-242. Russian.

33. Chuvashova MS, Ivlichev AV, Kozlov AE. Optimization of medical and social care for the elderly by identifying "fragile" patients. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2017;7(6):815. Russian.

34. Aleksanyan YaN, Mileeva LV. The prevalence of obesity in elderly patients with senile astenia syndrome. Smolenskiy meditsinskiy al'manakh. 2020;1:194-195. Russian.

35. Larina VN, Runikhina NK, Bart BY, et al. Risk of cardiovascular complications and geriatric syndromes among elderly women. Kardiologiia. 2017;57(3):58-64. Russian.

36. Kocyigit SE, Soysal P, Bulut EA, et al. What is the relationship between frailty and orthostatic hypotension in older adults? Journal of Geriatric Cardiology. 2019;16(3):272-279. DOI: https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.005

37. Peters LL, Boter H, Burgerhof JGM, et al. Construct validity of the Groningen Frailty Indicator established in a large sample of home-dwelling elderly persons: Evidence of stability across age and gender. Experimental Gerontology. 2015;69:129-141. DOI: https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.05.006

38. Daniels R, Rossum E, Beurskens A, et al. The predictive validity of three self-report screening instruments for identifying frail older people in the community. BMC Public Health. 2012;12:69. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-69

39. Gobbens RJ, Uchmanowicz I. Assessing Frailty with the Tilburg Frailty Indicator (TFI): A Review of Reliability and Validity. Clinical Interventions in Aging. 2021;16:863-875. DOI: https://doi.org/10.2147/CIA.S298191

40. Olenskaya TL. The possibility of using the personality questionnaire of the Bechter Institute in patients with hypertension of older age groups in the concept of geriatric syndromes. Modern Problems of Science and Education. 2015;1:1310. Russian.

Статья поступила в редакцию 4 февраля 2022 г.
Поступила после доработки 5 мая 2023 г.
Принята к печати 23 июня 2023 г.

Received 4 February 2022
Revised 5 May 2023
Accepted 23 June 2023

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: vitalaxen@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4821-3692.

Андрей Евгеньевич Копылов, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: mntk@mntk-tambov.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4241-2308.

Антон Андреевич Титов, студент ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: anton-titov-2001@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4209-3930.

Виктор Анатольевич Негребецкий, клинический ординатор ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: va-ivanov@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5318-1544.

Руслан Эсседулаевич Османов, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог витреоретинального отделения, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: mntk@mntk-tambov.ru, https://orcid.org/0000-0002-7609-7019.

Information about the authors

Nikolay M. Agarkov, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Biomedical Engineering, Southwest State University, Kursk, Russia, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4821-3692.

Andrey E. Kopylov, Cand. Sci (Medicine), Head of the Laser Surgery Department, Academician S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: mntk@mntk-tambov.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4241-2308

Anton A. Titov, Student, Southwest State University, Kursk, Russia, E-mail: anton-titov-2001@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4209-3930.

Viktor A. Negrebetsky, Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, E-mail: va-ivanov@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5318-1544.

Ruslan E. Osmanov, Cand. Sci (Medicine), Ophthalmologist at the Vitreoretinal Department, Academician S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: mntk@mntk-tambov.ru, https://orcid.org/0000-0002-7609-7019.

CC BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-8 **УДК 616.89-08:159.9**

Роль негативного детского опыта и внутренней стигмы в формировании мотивации к лечению пациентов с психическими расстройствами

Е.С. Герасимчук, М.Ю. Сорокин, Н.Б. Лутова, С.Н. Портениер, О.В. Горбунова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»,
ул. Бехтерева, д. 3, г. Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.С. Герасимчук (katherine.gerasimchuk@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Мотивация к лечению является важным компонентом приверженности пациентов к терапии психического расстройства, при этом на ее формирование могут оказывать влияние различные факторы. **Цель исследования:** Проанализировать взаимосвязи негативного детского опыта, внутренней стигмы с интенсивностью и структурой мотивации к фармако-психотерапии у пациентов психиатрического профиля. **Материалы и методы:** В исследовании приняли участие 102 пациента, находившихся на лечении в НМИЦ ПН имени. В.М. Бехтерева, СПб ГБУЗ «Больница им. П.П. Кащенко», СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница №6». Были использованы: опросник неблагоприятного детского опыта Adverse Childhood Experience (ACE); опросник интернализованной стигмы психического расстройства (ISMI) и опросник оценки мотивации к лечению (ОцМЛ). Статистический анализ проводился с использованием пакета программного обеспечения SPSS 26.0. **Результаты:** По результатам множественного регрессионного анализа наличие высшего образования детерминировало улучшение мотивации к лечению пациентов, в 5,92 раза повышая вероятность ее высокой интенсивности. Наличие каждого дополнительного вида негативного опыта в детском возрасте также в 1,4 раза повышало шансы интенсивной мотивации больных. Среди отдельных вариантов негативного опыта эмоциональное насилие было ассоциировано с десятикратным снижением шансов, а наблюдение насилия в адрес матери или мачехи в детстве, наоборот было связано с пятнадцатикратным повышением шансов формирования интенсивной мотивации к лечению. **Заключение:** Интегративный вклад негативного детского опыта имеет ключевое значение, однако, в отличие от внутренней стигмы психического расстройства, может быть в равной степени связан как с более, так и менее адаптивными мотивационными моделями у пациентов в ходе их лечения.

Ключевые слова: негативный детский опыт; НДО; психологическая травма; детский травматический опыт; приверженность лечению и комплайенс; вовлеченность пациента; мотивация; психические расстройства; стигма

Для цитирования: Герасимчук ЕС, Сорокин МЮ, Лутова НБ, и др. Роль негативного детского опыта и внутренней стигмы в формировании мотивации к лечению пациентов с психическими расстройствами. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):126-142. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-8

The role of negative childhood experiences and internal stigma in the formation of motivation for the treatment of patients with mental disorders

Ekaterina S. Gerasimchuk, Mikhail Yu. Sorokin, Natalia B. Lutova, Sergey N. Portenier, Olga V. Gorbunova

Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,
3 Bekhtereva St., Saint Petersburg, 192019, Russia
Corresponding author: Ekaterina S. Gerasimchuk (katherine.gerasimchuk@mail.ru)

Abstract
Background: Motivation for treatment is an important component of patients' compliance to treatment of mental disorders, and its formation can be affected by different factors. **The aim of the study:** To analyze relationship between adverse childhood experiences, internal stigma and the intensity and structure of motivation to pharmaco-psychotherapy in patients with mental disorders. **Materials and methods:** The study involved 102 patients treated at the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, the Kashchenko Hospital, and the City Psychiatric Hospital No. 6. The study used the Adverse Childhood Experience (ACE) questionnaire, the Internalized Stigma of Mental Illness (ISMI) questionnaire, and the Treatment Motivation Assessment Questionnaire (TIMQ). Statistical analysis was performed using the SPSS 26.0 software package. **Results:** According to the results of multiple regression analysis, patients with higher education determined the improvement of patients' motivation for treatment, increasing the probability of its high intensity by 5.92 times. The presence of each additional type of adverse experience in childhood also 1.4-fold increase the odds of intensive motivation of patients. Among individual variants of negative experience, emotional abuse was associated with a tenfold decrease in odds, while observing violence against a mother or stepmother in childhood was conversely associated with a fifteenfold increase in the odds of forming an intense motivation for treatment. **Conclusion:** Integrative role of adverse childhood experiences is important, but, unlike the internal stigma of mental disorder, it can be equally associated with both less adaptive motivational patterns during treatment. to both more and less adaptive motivational patterns in patients in the process of their treatment.
Keywords: adverse childhood experience; ACE; psychological trauma; childhood traumatic experience; treatment adherence and compliance; patient engagement; motivation; mental disorders; stigma

For citation: Gerasimchuk ES, Sorokin MYu, Lutova NB, et al. The role of negative childhood experiences and internal stigma in the formation of motivation for the treatment of patients with mental disorders. Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):126-142. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-8

Введение. Всемирная организация здравоохранения определяет негативный детский опыт как плохое обращение с детьми в возрасте до 18 лет и отсутствие заботы о них, охватывающее все типы физического и/или эмоционального жестокого обращения, сексуального насилия, пренебрежения, невнимания и эксплуатации в коммерческих или иных целях и приводящее к нанесению реального или потенциального вреда здоровью, выживаемости, развитию или достоинству ребенка в контексте взаимосвязи ответственности, доверия или власти [1]. Распространенность неблагоприятного детского опыта в общей популяции достаточно высока, и по различным оценкам от 30% до 60% взрослых сообщают о наличии у себя как минимум 1 неблагоприятного детского переживания, 17% – о 4-х и более [2, 3]. Хорошо исследованным является факт значительного долгосрочного влияния пережитого негативного детского опыта на психическое и физическое здоровье человека на протяжении всей жизни [4, 5, 6], опосредованного анатомическими и функциональными изменениями в организме [7-10]. При этом психологический дистресс в раннем детском возрасте не всегда приводит к нарушению психического здоровья в будущем, поскольку является не облигатным фактором риска, а зависит от сочетанного влияния генетических и эпигенетических факторов [11].

Широко изучено патопластическое влияние негативного детского опыта при развитии психического расстройства. Ранняя психологическая травматизация, пережитая пациентами в детстве, связана с изменением у них содержания и типа бредовых переживаний [12, 13], ассоциирована со снижением самооценки, что в свою очередь опосредует связь неблагоприятного детского опыта с депрессивными симптомами во взрослом возрасте [14]. Множество ранее проведенных исследований показали, что люди, перенесшие психологическую травму в детстве, имели более низкие баллы по целому ряду тестов когнитивных способностей [15, 16]. Обширно влияние ранней психологической травмы и на психологический статус перенесших её людей. Так неблагоприятное микросемейное окружение в детстве связано со склонностью прибегать к стратегиям подавления и избегания в качестве ответных реакций на возникающие в будущем стрессовые события [17]. Lloyd, McKay и Furl [18] отмечали поведенческие особенности перенесших негативный детский опыт: уменьшение деятельности, направленной на исследование ситуации и среды, недооценку положительной обратной связи и меньшую способностью использовать ее в принятии решений, а также более низкую скорость обучения.

Примечательно, что изучение негативного детского опыта чаще сфокусировано на его влиянии скорее с позиции только утрат, дефицита. Такой угол обзора занимает центральное место во многих моделях, описывающих влияние стресса на развитие человека. Однако психосоциальные исследования в психиатрии последних лет, проводимые в парадигме солютогенеза, наглядно демонстрируют возможность иного паттерна переживания стресса, а именно посттравматического личностного роста [19, 20]. К изучению негативного детского опыта в рамках такой альтернативной парадигмы можно отнести сформулированную Frankenhuis, Young и Ellis [21] концепцию «скрытых талантов». Так, например, подростки, выросшие в непредсказуемых условиях, по сравнению со сверстниками из более благополучной среды способны быстрее переключать фокус внимания и удерживать большой объем информации в рабочей памяти, если находятся в условиях неопределенности. В то же время такие развитые навыки могли компенсироваться меньшим тормозным контролем и снижением производительности рабочей памяти по части долговременного хранения и удержания информации вне концентрированного внимания [22]. Таким образом, люди, перенесшие травматический опыт в детском возрасте, приобретая большую уязвимость к развитию некоторых психических расстройств, вероятно,

имеют также специфические схемы адаптации, недостаточно эффективные в обыденных, стабильных и благоприятных условиях. Это может приводить к проявлению черт личностного дефицита, что на фоне низкого уровня социальной поддержки еще в большей степени повышает риск развития психического неблагополучия [23].

В целом, согласно данным метаанализа Thomas и соавторов [24], неблагоприятный детский опыт связан с более плохим прогнозом терапии психотических расстройств во взрослом возрасте. Наличие такой ассоциации, вероятно, требует изменений в подходах к лечению и реабилитации пациентов, имевших негативный опыт в детском возрасте. Это особенно важно с учётом данных о том, что стратегии совладания со стрессом психического заболевания влияют на формирование мотивации к его лечению [19, 25]. В то же время явления психиатрической стигмы по-разному представлены у пациентов, высоко и низко мотивированных к терапии [26].

Признание человеком ситуации, когда его трудности адаптации могут быть проявлениями психического заболевания, является, с одной стороны, важным ранним этапом обращения за психиатрической помощью [27], с другой – обозначение себя как «страдающего психическим расстройством» может приводить к принятию ярлыка «психически больного». На сегодняшний день под стигматизацией понимают негативное выделение обществом индивидуума (или социальной группы) по какому-либо признаку с последующим стереотипным набором социальных реакций на данного индивидуума (или представителей данной социальной группы) [28]. Столкновение с существующей в общественной культуре внешней стигмой в таком случае значительно увеличивает риск интернализации психиатрической стигмы. Процесс интернализации стигмы или самостигматизация, в свою очередь, отражает изменение социальной идентичности человека на обесцененное представление о себе, «отождествление с болезнью». Для психиатрического здравоохранения проблема стигмы важна, поскольку люди с выраженной самостигматизацией склонны использовать избегание и отчуждение в качестве копинг-стратегий, что еще больше изолирует их от участия в общественной жизни [29]. Самостигматизированным больным также свойственны низкие уровни самооценки, самоэффективности и качества жизни [30], они менее успешны в профессиональных навыках [31]. Показано, что к углубленной интернализации стигмы склонны пациенты, переживавшие негативный детский опыт [32]. В итоге не выглядит удивительным, что интернализованная стигма психиатрического расстройства связана с меньшей обращаемостью за медицинской помощью при более низкой приверженности к терапии [33].

Тем не менее до настоящего времени оба описанных социальных феномена – негативный детский опыт и интернализованную стигму – принято было рассматривались дифференцированно в контексте их взаимосвязи с мотивацией к лечению у пациентов психиатрического профиля. При условии, что каждый из этих факторов терапевтического процесса требует специфических реабилитационных интервенций, знание о том, какой из элементов психосоциальной работы окажется более эффективным в отношении формирования приверженности лечению, может существенно повысить качество реабилитации через её персонализацию.

Цель исследования. Состояла в изучении и анализе силы взаимосвязи негативного детского опыта, внутренней стигмы с интенсивностью и структурой мотивации к фармако-психотерапии у пациентов психиатрического профиля.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 102 пациента с диагнозами, кодируемыми по МКБ-10 в рубриках F2 (шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства), F3 (расстройства настроения), F4 (невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства), F6 (расстройства личности и поведения в зрелом возрасте). Выборка участников исследования включала

пациентов, находившихся на лечении в НМИЦ ПН имени. В.М. Бехтерева, СПб ГБУЗ «Больнице им. П.П. Кащенко», СПб ГКУЗ «Городской психиатрической больнице №6» в период с 2019 по 2021 годы. Многоцентровой набор пациентов служил минимизации систематических ошибок отбора, связанных с разным социальным статусом контингента пациентов общегородской сети и психиатрического стационара федерального подчинения.

Критерии включения: 1) возраст старше18 лет; 2) добровольное информированное согласие на участие; 3) добровольная госпитализация/диспансерное наблюдение; 4) способность пациента понять задачи исследования и выполнять необходимые в соответствии с его дизайном экспериментально-психологические методики; 5) наличие диагноза в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10, кодируемого в рубриках F2, F3, F4, F6. Критерии невключения: 1) пациенты, получающие лечение в связи с заболеванием, кодируемым в рубриках МКБ-10, отличных от F2, F3, F4, F6; 2) наличие на момент осмотра выраженных когнитивных нарушений, нарушения сознания; 3) выраженные психотические симптомы, препятствующих выполнению процедур исследования. Критерии исключения: 1) отказ от участия в исследовании на любом из этапов; 2) обострение психического заболевания в период участия в исследовании или выявление других критериев невключения на любом этапе исследования.

Все процедуры экспериментального исследования прошли экспертизу независимого этического комитета при НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева и были одобрены к проведению. Протокол исследования соответствует требованиям последней версии Хельсинкской декларации и стандартам надлежащей клинической практики (GCP).

Исследование проводилось с помощью пакета психодиагностических методик: опросника неблагоприятного детского опыта (НДО) Adverse Childhood Experience (ACE) [34]; опросника интернализованной стигмы психического расстройства (ISMI) [35]; опросника оценки мотивации к лечению (ОцМЛ) [36].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ SPSS 26.0. Для оценки связей между двумя номинативными/порядковыми переменными использовались χ2-Пирсона, V-Крамера. Для оценки связей между номинативной/порядковой и метрической переменными – t-Стьюдента, d-Коэна с поправкой Хеджеса и ANOVA для множественных сравнений, в случае нормального распределения данных и U-Манна-Уитни, корреляция R-Розенталя и H-Краскела-Уоллиса для множественных сравнений, в случае, когда распределение отличалось от нормального. Для оценки взаимосвязи двух метрических переменных проводился корреляционный анализ с помощью r-Пирсона в случае нормального распределения и ρ-Спирмена для ненормального распределения. Оценка нормальности распределения производилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки совокупного влияния социо-демографических и клинико-психологических факторов на выраженность мотивации к терапии пациентов был использован метод множественной логистической регрессии. В качестве коэффициента детерминации в модели использовались R^2_{CS} -Кокса и Снелла и R^2_N -Найджелкерка. Уровень значимости полученных коэффициентов оценивался при помощи критерия Вальда, а значимости влияния всех предикторов, включенных в модель – χ2-Пирсона.

Результаты. На первом этапе при помощи дисперсионного и корреляционного анализов были исследованы связи оценки мотивации пациентов к лечению с их социо-демографическими и клинико-анамнестическими данными, выраженностью внутренней стигмы и результатами оценки НДО. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Направления и размеры эффектов выявленных взаимосвязей между социо-демографическими, клинико-анамнестическими данными пациентов и структурой их мотивации к лечению

Table 1

Trends and effect sizes of identified associations between sociodemographic, clinic and anamnestic characteristics of patients and the structure of their motivation for treatment

	Показатели терапевтической мотивации				
	1 фактор	**2 фактор**	**3 фактор**	**4 фактор**	**Суммарный балл**
Возраст пациента		ρ= -0,3*	ρ= -0,4**	r= -0,4**	ρ= -0,4*
Наличие детей: есть/нет				d=0,8*	
Наличие инвалидности по психическому заболеванию: есть/нет				d=0,7*	
Наличие высшего/школьного образования			d=0,14*		
Наличие диагноза: F4/F3			d=1,3*		
Наличие диагноза: F6/F4			d=1,7**		
Наличие диагноза: F6/F2		d=1,2**	d=1,2*	d=1,1*	
Количество госпитализаций	r=0,4**				
Возраст дебюта заболевания			ρ= -0,3*		
Сопротивление стигматизации (ISMI)	ρ =-0.4*			ρ= -0,5*	

Примечание: * – p≤0,05, ** – p≤0,01, d – разница средних Коэна, r – коэффициент Пирсона, ρ – коэффициент Спирмена, 1 фактор – опора на собственные знания и навыки в преодолении болезни, 2 фактор – осознание необходимости лечения, 3 фактор – осознание психологического механизма болезненной дезадаптации, 4 фактор – готовность к активному сотрудничеству в процессе лечения, суммарный балл – общая интенсивность мотивации к лечению.

Note: * – p≤0.05, ** – p≤0.01, d – Cohen's mean difference, r – Pearson correlation coefficient, ρ – Spearman's rank correlation coefficient, factor 1 – reliance on own knowledge and skills in overcoming the disease, factor 2 – understanding the need for treatment, factor 3 – understanding psychological mechanism of painful disadaptation, factor 4 – readiness to cooperate actively in the treatment process, summed score – common intensity of motivation for treatment.

Суммарная интенсивность мотивации к лечению, с увеличением возраста пациентов, становилась меньше. В отношении отдельных компонентов структуры терапевтической мотивации негативными факторами были наличие инвалидности по психическому заболеванию; только школьный уровень образования пациентов по сравнению с имевшими высшее образование; диагнозы, кодируемые в рубриках F4 и F2, по сравнению с F6, и F4 по сравнению с F3; ранний дебют заболевания; высокие баллы шкалы сопротивления стигматизации. Напротив, позитивные ассоциации терапевтической мотивации были выявлены у пациентов с наличием детей и большим числом госпитализаций.

Большее количество НДО было ассоциировано большей суммарной интенсивностью мотивации к терапии, равно как и с интенсификацией отдельных её компонентов (таблица 2). Наиболее обширной была взаимосвязь негативного опыта с мотивацией в части наличия в детстве опыта, связанного с эмоциональным пренебрежением и наблюдением насилия в адрес матери.

На втором этапе работы полученные в исследовании данные пациентов были подвергнуты множественному регрессионному анализу с бинарным вариантом исхода высокой или низкой интенсивности мотивации к лечению. Уровни высокой и низкой интенсивности мотивации были получены путём разделения выборки обследованных пациентов на 2 группы, исходя из значения суммарного балла опросника оценки мотивации к лечению: больше и меньше медианы соответственно.

Таблица 2

Направления и размеры эффектов выявленных взаимосвязей между неблагоприятным детским опытом и структурой мотивации к лечению

Table 2

Trends and effect sizes of identified associations between adverse childhood experience of patients and the structure of their motivation for treatment

		Показатели терапевтической мотивации				
		1 фактор	2 фактор	3 фактор	4 фактор	Суммарный балл
Наличие неблагоприятного детского опыта	2 вопрос: есть/нет		R=0,4**			
	4 вопрос: есть/нет		R=0,3*		d=0,8*	R=0,3*
	7 вопрос: есть/нет			R=0.4*	d=0,7*	R=0,4**
	8 вопрос: есть/нет	d=0,7*			d=1,03*	
	Суммарный балл			ρ =0,3*	r=0,4*	ρ =0,3**

Примечание: * – p≤0,05, ** – p≤0,01, d – разница средних Коэна, R – корреляционный коэффициент Розенталя, r – коэффициент Пирсона, ρ – коэффициент Спирмена, 1 фактор – опора на собственные знания и навыки в преодолении болезни, 2 фактор – осознание необходимости лечения, 3 фактор – осознание психологического механизма болезненной дезадаптации, 4 фактор – готовность к активному сотрудничеству в процессе лечения, суммарный балл – общая интенсивность мотивации к лечению, 2 вопрос – опыт физического насилия в детском возрасте, 4 вопрос – опыт эмоционального пренебрежения в детском возрасте, 7 вопрос – наблюдение насилия в адрес матери или мачехи, 8 вопрос – злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами (ПАВ) близкими родственниками.

Note: * – p≤0.05, ** – p≤0.01, d – Cohen's mean difference, r – Pearson correlation coefficient, ρ – Spearman's rank correlation coefficient, factor 1 – reliance on own knowledge and skills in overcoming the disease, factor 2 – understanding the need for treatment, factor 3 – understanding psychological mechanism of painful disadaptation, factor 4 – readiness to cooperate actively in the treatment process, summed score – common intensity of motivation for treatment, question 2 – experience of physical abuse as a child, question 4 – experience of emotional neglect as a child, question 7 – violence witnessed against a mother or stepmother, question 8 – abuse of alcohol or other psychoactive substances by close relatives.

По результатам регрессионного анализа, при ручном последовательном исключении незначимых предикторов были получены несколько моделей, одна из которых (прогностическая способность 74,2%; p=0,002) демонстрировала рост шансов высокой мотивированности пациентов при увеличении суммарного результата опросника ACE, а также при наличии высшего образования (таблица 3).

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа уровня образования, суммарного балла ACE и суммарного балла ISMI с выраженностью мотивации к лечению

Table 3

Results of logistic regression analysis of educational attainment, ACE score, and ISMI score with intensity motivation for treatment

Показатель	B	Среднеквадратичная ошибка	p	95% доверительный интервал для EXP(B)		
				Нижняя	Exp (B)	Верхняя
Наличие среднеспециального образования	1,238	0,695	0,075	0,883	3,45	13,475
Наличие высшего образования	1,955	0,77	0,011	1,561	7,067	31,992
Суммарный балл опросника ISMI	-0,022	0,028	0,444	0,926	0,979	1,034
Суммарный балл опросника ACE	0,337	0,14	0,016	1,065	1,4	1,841
Константа	-0,509	1,853	0,784		0,601	

Примечание: R^2_{CS}=0,243, R^2_N =0,326, χ2 (df=4; N=62) =17,291, p=0,002.

Note: R^2_{CS}=0.243, R^2_N =0.326, χ2 (df=4; N=62) =17.291, p=0.002.

Выраженность внутренней стигмы не оказывала достоверного влияния на шансы формирования интенсивной мотивации у пациентов. При анализе взаимосвязей отдельных субшкал ISMI в другой регрессионной модели их показатели также не продемонстрировали значимых эффектов: прогностическая способность модели составила 75,8% (p=0,06), уровни значимости для регрессионного коэффициента всех субшкал составлял ≥0,199.

Таким образом итоговая модель, описывающая 77,4% (p=0,002) дисперсии, предсказывала влияние высшего образования на шанс высокой мотивации больных, в 5,92 раза повышая их, и различных вариантов НДО (таблица 4).

Таблица 4

Результаты логистического регрессионного анализа уровня образования и вариантов НДО с выраженностью мотивации к лечению

Table 4

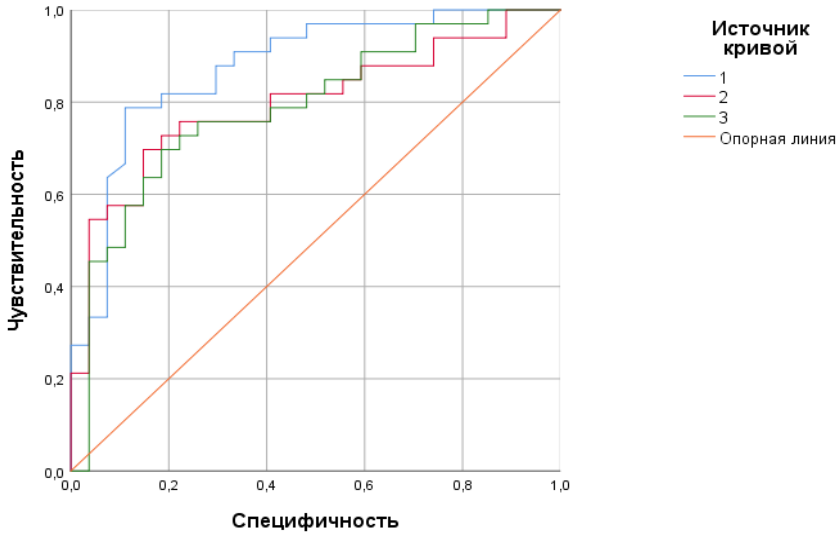
Results of logistic regression analysis of educational attainment and separate type of ACE with intensity motivation for treatment

Показатель	B	Среднеквадратичная ошибка	p	Граница 95% доверительный интервала для EXP(B)		
				Нижняя	Exp (B)	Верхняя
Наличие среднеспециального образования	1,340	0,855	0,117	0,715	3,820	20,418
Наличие высшего образования	1,778	0,895	0,047	1,023	5,917	34,224
1 вопрос	-2,353	0,972	0,015	0,014	0,095	0,639
2 вопрос	1,127	0,948	0,234	0,482	3,085	19,761
3 вопрос	-0,152	0,970	0,875	0,128	0,859	5,751
4 вопрос	0,724	0,824	0,380	0,410	2,063	10,381
5 вопрос	0,863	1,299	0,506	0,186	2,371	30,255
6 вопрос	-0,230	0,791	0,771	0,169	0,795	3,743
7 вопрос	2,725	1,067	0,011	1,884	15,262	123,645
8 вопрос	0,656	0,874	0,453	0,347	1,927	10,696
9 вопрос	1,269	0,807	0,116	0,731	3,557	17,304
10 вопрос	0,450	1,610	0,780	0,067	1,568	36,819
Константа	-1,723	0,754	0,022		0,179	

Примечание: R^2_{CS}=0,390, R^2_N =0,522, χ2(df=12, N=62) =30,650, p=0,002;
1 вопрос – опыт эмоционального насилия в детском возрасте, 2 вопрос – опыт физического насилия в детском возрасте, 3 вопрос – опыт сексуального насилия в детском возрасте, 4 вопрос – опыт эмоционального пренебрежения в детском возрасте, 5 вопрос – опыт физического пренебрежения в детском возрасте, 6 вопрос развод, смерть или разлука с одним из родителей, 7 вопрос – наблюдение насилия в адрес матери или мачехи, 8 вопрос – злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами (ПАВ) близким родственниками, 9 вопрос – депрессия, другое хроническое психическое заболевания или суицид близкого родственника, 10 вопрос – пребывание близких родственников в местах лишения свободы (далее МЛС)
Note: R^2_{CS}=0.390, R^2_N =0.522, χ2(df=12, N=62) =30.650, p=0.002;
question 1 – experience of emotional abuse in childhood, question 2 – experience of physical abuse in childhood, question 3 – experience of sexual abuse in childhood, question 4 – experience of emotional neglect in childhood, question 5 – experience of physical neglect in childhood, question 6 – divorce, death or separation from a parent, question 7 – observation of violence against the mother or stepmother, question 8 – abuse of alcohol or other psychoactive substances (substances) by a close relative, question 9 – depression, other chronic mental illness or suicide of a close relative, question 10 – imprisonment of a close relative.

Положительный ответ на 1 вопрос, связанный с эмоциональным насилием в детском возрасте, уменьшал шансы высокой мотивации у пациента в 10,5 раз, при этом частое наблюдение насилия в адрес матери или мачехи (7 вопрос ACE) наоборот в 15,3 раза повышал шансы высокой мотивации к лечению у пациентов.

Модель обладала относительно высокой чувствительностью, верно предсказывая 85,3% случаев высокой мотивации к терапии пациентов, по сравнению со специфичностью (67,9%). По результатам ROC-анализа модель показала себя хорошим классификатором (AUC = 0,873) (Рис.)



Примечание: 1 – итоговая модель; предикторы: уровень образования и отдельные варианты НДО, 2 – модель с предикторами: уровень образования, наличие детей, возраст пациентов, возраст дебюта болезни, наличие инвалидности, 3 – модель с предикторами: уровень образования, суммарный балл ISMI, суммарный балл НДО.

Рис. ROC-кривые для моделей по результатам регрессионного анализа

Note: 1 – resulting model; predictors: level of education and certain variants of ACE; 2 – model with predictors: level of education, presence of children, age of patients, age of disease onset, presence of disability; 3 – model with predictors: level of education, summed ISMI score, summed ACE score.

Fig. ROC curves for models by the results of regression analysis

Обсуждение. Обзор статей, посвященных исследованиям взаимосвязей стрессовых событий и мотивации, продемонстрировал отсутствие исследований, изучающих мотивационные факторы, как переменные исхода после травматического опыта [37]. В то же время показано, что люди, подвергшиеся травматическим событиям в детстве, демонстрируют снижение положительных ожиданий в отношении будущих начинаний за счет снижения самоэффективности, самооценки и нарушения регуляции эмоций, опосредующих нарушения составляющих мотивационных концепций [37, 38], что обуславливает интерес к полученным данным.

Согласно результатам проведенной работы значимыми предикторами терапевтической мотивации пациентов с психическими расстройствами при их отдельной оценке стали количество перенесенного неблагоприятного опыта в детском возрасте, что подтверждает представление ряда исследователей предполагающих существование эффекта «доза-реакция», увеличивающий усиление тяжести последствий [39], а также отдельные его варианты и некоторые социо-демографические параметры. В частности, пациенты, имевшие высшее образование лучше осознавали психологический механизм своей дезадаптации и были больше готовы к активному сотрудничеству с врачом в ходе лечения, что перекликается с данными, указывающими на то, что ресурсы, распределяемые высшим об-

разованием, наряду с финансовой стабильностью повышают устойчивость людей к травмам [40], по сути являясь факторами посттравматического личностного роста, за счет более разносторонней информированностью этих пациентов, в том числе о своем заболевании, возможностях его терапии и доступности получения помощи.

Хотя наличие отдельных диагнозов психических расстройств (из группы шизофрении, шизотипического и бредовых расстройств, а также невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств) оказалось связано со снижением осознания психологического механизма дезадаптации, что в первом случае, вероятно, объясняется снижением осознания болезни и/или когнитивными расстройствами, а во втором - может отражать искажения их внутренней картины болезни, в целом нозологическая принадлежность не являлась значимым предиктором формирования интенсивной мотивации к лечению у участников исследования. Такие социально-демографические и клинические переменные как возраст пациента, наличие детей, инвалидности по психическому заболеванию, количество госпитализаций и возраст дебюта заболевания – аналогичным образом продемонстрировали ассоциации с отдельными компонентами структуры мотивации к лечению, однако не стали значимыми предикторами формирования мотивации высокой или низкой интенсивности.

Важной находкой исследования стали относительно слабые ассоциации явлений интернализации стигмы психического расстройства с мотивацией к лечению. Так лишь один из факторов опросника ISMI – сопротивление стигматизации – продемонстрировал ожидаемые отрицательные, умеренной силы связи с некоторыми показателями опросника оценки мотивации. При этом ни суммарный балл интернализованной стигмы, ни её факторы не влияли на шансы формирования интенсивной мотивации к лечению по данным регрессионного анализа. Сравнение полученного здесь результата с известными ранее данными [41] демонстрирует значимость продолжения исследований явления психиатрической стигмы на больших выборках пациентов.

Неожиданным результатом в отношении формирования мотивации к лечению у пациентов психиатрического профиля стали эффекты количества негативного детского опыта. Основными задействованными психологическими механизмами здесь оказались паттерны осознания психологических механизмов болезненной дезадаптации и готовность к активному сотрудничеству с врачом, которые в совокупности определяли повышение шансов наличия интенсивной терапевтической мотивации. Среди всех вариантов неблагоприятного детского опыта в нашем исследовании наиболее выраженными последствиями обладали: эмоциональное пренебрежение, злоупотребление алкоголем или другими ПАВ близкими родственниками и наблюдение насилия в адрес матери или мачехи, что с точки зрения зарубежных исследователей, приводит к недостаточному удовлетворению потребностей развития в детстве, увеличивая риск дополнительных неблагоприятных событий, нарушающих психическое благополучие [42]

Оценка сочетанного влияния социальных, клинических и психологических предикторов формирования мотивации пациентов к лечению представляет особый научно-практический интерес. Так пациенты, страдающие психическими расстройствами, обладая отдельными социальными, клиническими и психологическими характеристиками, не представляют собой лишь простую сумму индивидуальных переменных, а интегрируют их динамическую совокупность [43, 44]. Это было убедительно подтверждено результатами проведённой множественной логистической регрессии. Хорошо исследованные изолированно отрицательное взаимосвязи терапевтической мотивации и приверженности пациентов к лечению со стигмой [32, 45], при сопоставлении её эффектов в совокупности с другими биопсихосоциальными факторами, демонстрируют существенно более низкое, чем ожидалось, влияние стигмы на лечебный процесс [46]. Напротив, для элементов

негативного детского опыта были подтверждены полученные ранее данные [47]. Опыт эмоционального насилия в детстве снижал шансы формирования интенсивной терапевтической мотивации взрослых пациентов, а также наблюдение насилия в адрес матери или мачехи в детстве повышало вероятность интенсивной мотивации. Неоднозначность полученных данных скорее подтверждает представления о том, что люди по-разному реагируют на травматические события, и пережитые травмы у части людей становятся источником посттравматического роста в случаях позитивной переоценки и принятия травматического события [48] Противоположные эффекты, зафиксированные для негативного детского опыта с помощью более строгих методологических подходов, наглядно демонстрируют неоднозначность его роли в психологии лечебного процесса у пациентов психиатрического профиля.

Заключение. Роль социальных, клинических и психологических характеристик пациентов, страдающих психическими расстройствами, в психологии лечебного процесса целесообразно рассматривать с позиции системного подхода, поскольку их реализация, в частности, в формировании мотивации к лечению, обеспечивается через динамическую совокупность эффектов. Интегративный вклад негативного детского опыта имеет ключевое значение, однако, в отличие от внутренней стигмы психического расстройства, может быть в равной степени связан как с более, так и менее адаптивными мотивационными моделями у пациентов в ходе их лечения.

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. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс] [дата обращения 30.12.2022]. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment
2. Hustedde C. Adverse Childhood Experiences. Primary Care - Clinics in Office Practice. 2021;48(3):493-504. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.05.005
3. Riedl, D, Lampe A, Exenberger S, et al. Prevalence of adverse childhood experiences (ACEs) and associated physical and mental health problems amongst hospital patients: Results from a cross-sectional study. General Hospital Psychiatry. 2020;64:80-86. DOI: https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.03.005
4. Prokopez CR, Vallejos M, Farinola, et al. The history of multiple adverse childhood experiences in patients with schizophrenia is associated with more severe symptomatology and suicidal behavior with gender-specific characteristics. Psychiatry Research. 2020;293:113411. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113411
5. Tsehay M, Necho M, Mekonnen W. The Role of Adverse Childhood Experience on Depression Symptom, Prevalence, and Severity among School Going Adolescents. Depression Research and Treatment. 2020;2020:5951792. DOI: https://doi.org/10.1155/2020/5951792
6. Gehred M, Knodt A, Ambler A, et al. Long-term Neural Embedding of Childhood Adversity in a Population-Representative Birth Cohort Followed for 5 Decades. Biological Psychiatry. 2021;90(3):182-193. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.02.971
7. Juruena MF, Eror F, Cleare AJ, et al. The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2020;1191:141-153. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_9
8. Iob E, Baldwin JR, Plomin R, et al. Adverse childhood experiences, daytime salivary cortisol, and depressive symptoms in early adulthood: a longitudinal genetically informed twin study. Translational Psychiatry. 2021;11:420. DOI: https://doi.org/10.1038/s41398-021-01538-w
9. Aas M, Pizzagalli DA, Laskemoen JF, et al. Elevated hair cortisol is associated with childhood maltreatment and cognitive impairment in schizophrenia and in bipolar disorders.

Schizophrenia Research. 2019;213:65-71. DOI: https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.011

10. Cullen AE, Rai S, Vaghani MS, et al. Cortisol responses to naturally occurring psychosocial stressors across the psychosis spectrum: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Psychology. 2020;11:513. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00513

11. Misiak B, Karpiński P, Szmida E, et al. Adverse Childhood Experiences and Methylation of the FKBP5 Gene in Patients with Psychotic Disorders. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(12):3792. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm9123792

12. Stanton KJ, Denietolis B, Goodwin BJ, et al. Childhood Trauma and Psychosis. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. 2020;29(1):115-129. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.004

13. Давыдова ЕВ. Взаимосвязь детского травматического опыта, ранних дезадаптивных схем и психопатологической симптоматики у пациентов с параноидной шизофренией. Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования. 2021;10(1A):29-41. DOI: https://doi.org/10.34670/AR.2021.87.22.005

14. Kim Y, Lee H, Park A. Patterns of adverse childhood experiences and depressive symptoms: self-esteem as a mediating mechanism. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 2021;57(2):331-341. DOI: https://doi.org/10.1007/s00127-021-02129-2

15. Gibson-Davis C, Keister LA, Gennetian LA, et al. Net Worth Poverty and Child Development. Socius. 2022;8. DOI: https://doi.org/10.1177/23780231221111672

16. Sosu EM, Schmidt P. Changes in Cognitive Outcomes in Early Childhood: The Role of Family Income and Volatility. Frontiers in Psychology. 2022;13:758082. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.758082

17. Hagan MJ, Bush N, Mendes WB, et al. Associations between childhood adversity and daily suppression and avoidance in response to stress in adulthood: can neurobiological sensitivity help explain this relationship? Anxiety, Stress and Coping. 2016;30(2):163-175. DOI: https://doi.org/10.1080/10615806.2016.1259473

18. Lloyd A, McKay RT, Furl N. Individuals with adverse childhood experiences explore less and underweight reward feedback. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2022;119(4):e2109373119. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.2109373119

19. Лутова НБ, Сорокин МЮ, Макаревич ОВ и др. Субъективная концепция морбидности: её оценка и связь с мотивацией к лечению у лиц, перенесших психоз. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2020;2:73-79. DOI: https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-73-79

20. Аболмасов ВО, Сливка АС, Сорокин МЮ. К вопросу о субъективном восприятии психоза, психопатологической симптоматике и медикаментозном комплаенсе. Психиатрия. 2022;20(3(2)):66-67.

21. Frankenhuis WE, Young ES, Ellis BJ. The Hidden Talents Approach: Theoretical and Methodological Challenges. Trends in Cognitive Sciences. 2020;24(7):569-581. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.03.007

22. Young ES, Frankenhuis WE, DelPriore DJ, et al. Hidden talents in context: Cognitive performance with abstract versus ecological stimuli among adversity-exposed youth. Child Development. 2022;93(5):1493-1510. DOI: https://doi.org/10.1111/cdev.13766

23. Duan Z, Feng Y, Xu S, et al. The role of childhood left-behind experience on childhood trauma exposure and mental health outcomes: a propensity score matching (PSM) analysis. Journal of Public Health. 2023:fdad060. DOI: https://doi.org/10.1093/pubmed/fdad060

24. Thomas S, Höfler M, Schäfer I, et al. Childhood maltreatment and treatment outcome in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2019;140(4):295-312. DOI: https://doi.org/10.1111/acps.13077

25. Sorokin MY, Lutova NB, Wied VD. The Role of Treatment Motivation Subsystems in the Overall Structure of Compliance in Patients Undergoing Psychopharmacotherapy. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2017;47(8):890-894. DOI: https://doi.org/10.1007/s11055-017-0486-z

26. Sorokin MY, Neznanov NG, Lutova NB, et al. Revisiting Drug Compliance: The Need for a Holistic Approach in the Treatment of Severe Mental Disorders. Consortium Psychiatricum. 2021;2(3):17-25. DOI: https://doi.org/10.17816/CP93

27. McLaren T, Peter LJ, Tomczyk S, et al. The Seeking Mental Health Care model: prediction of help-seeking for depressive symptoms by stigma and mental illness representations. BMC Public Health. 2023;23:69. DOI: https://doi.org/10.1186/s12889-022-14937-5

28. Коцюбинский АП, Еричев АН, Бутома БГ. Актуальные задачи организации психиатрической помощи на современном этапе. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2012;3:9-17.

29. Schwarzbold M, Kern RS, Novacek DM, et al. Self-stigma in psychotic disorders: Clinical, cognitive, and functional correlates in a diverse sample. Schizophrenia Research. 2021;228:145-150. DOI: https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.003

30. Dubreucq J, Plasse J, Franck N. Self-stigma in Serious Mental Illness: A Systematic Review of Frequency, Correlates, and Consequences. Schizophrenia Bulletin. 2021;47(5):1261-1287. DOI: https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa181

31. Sarraf L, Lepage M, Sauvé G. The clinical and psychosocial correlates of self-stigma among people with schizophrenia spectrum disorders across cultures: A systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Research. 2022;248:64-78. DOI: https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.08.001

32. Лутова НБ, Сорокин МЮ, Новикова КЕ, и др. Неблагоприятный детский опыт как фактор самостигматизации больных шизофренией. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020;11(4):665-675. DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2020.11.4.001

33. Buchman-Wildbaum T, Váradi E, Schmelowszky Á, et al. Targeting the problem of treatment non-adherence among mentally ill patients: The impact of loss, grief and stigma. Psychiatry Res. 2020;290:113140. DOI: https://doi.org/ 10.1016/j.psychres.2020.113140

34. Герасимчук ЕС, Сорокин МЮ. Оценка негативного детского опыта у пациентов с психическими расстройствами, его роль в лечебном процессе. Психиатрия. 2022;20(3(2)):122-123.

35. Ritsher JB, Otilingam PG, Grajales M. Internalized stigma of mental illness: psychometric properties of a new measure. Psychiatry Research. 2003;121(1):31-49. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.08.008

36. Сорокин МЮ, Лутова НБ, Вид ВД и др. Метод системной оценки мотивации к лечению у больных психическими расстройствами: методические рекомендации. СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; 2020.

37. Simmen-Janevska K, Brandstätter V, Maercker A. The overlooked relationship between motivational abilities and posttraumatic stress: a review. European Journal of Psychotraumatology. 2012;3(1):18560. DOI: https://doi.org/10.3402/ejpt.v3i0.18560

38. Weindl D, Knefel M, Glück TM, et al. Motivational capacities after prolonged interpersonal childhood trauma in institutional settings in a sample of Austrian adult survivors. Child Abuse and Neglect. 2018;76:194-203. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2017.11.001

39. Turner S, Harvey C, Hayes L, et al. Childhood adversity and clinical and psychosocial outcomes in psychosis. Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2019;29:e78. DOI: https://doi.org/10.1017/S2045796019000684

40. Weitzel EC, Glaesmer H, Hinz A, et al. What Builds Resilience? Sociodemographic and Social Correlates in the Population-Based LIFE-Adult-Study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(15):9601. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph19159601

41. Лутова НБ, Сорокин МЮ, Вид ВД. Психиатрическая стигма – ее проявления и последствия. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2017;3:41-45.

42. Mumford EA, Copp J, MacLean K. Childhood Adversity, Emotional Well-Being, Loneliness, and Optimism: a National Study. Adversity and Resilience Science. 2023;4(2):137-149. DOI: https://doi.org/10.1007/s42844-022-00084-8

43. Tripathi A, Das A, Kar SK. Biopsychosocial Model in Contemporary Psychiatry: Current Validity and Future Prospects. Indian Journal of Psychological Medicine. 2019;41(6):582-585. DOI: https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_314_19

44. Barreira DP, Marinho RT, Bicho M, et al. Psychosocial and Neurocognitive Factors Associated With Hepatitis C - Implications for Future Health and Wellbeing. Frontiers in Psychology. 2019;9:2666. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02666

45. Сорокин МЮ. Распространённость внешней стигматизации у психически больных и её взаимосвязь с мотивацией к лечению. Неврологический вестник. 2016;48(2):73-77. DOI: https://doi.org/10.17816/nb14010

46. Sorokin M, Lutova N, Wied V. Phenomenology of psychiatric stigma: A factor of patients' motivation to treatment. European Psychiatry. 2021;64(Suppl 1):502. DOI: https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.1344

47. Горбунова ОВ, Сорокин МЮ. Негативный детский опыт как фактор терапевтической мотивации у пациентов психиатрического стационара. В: Незнанов НГ, Караваева ТА, Лутова НБ и др., редакторы. Альянс психологии, психотерапии и фармакотерапии. Наука и реальный мир в лечении психических расстройств. Материалы конференции, посвященной 90-летию со дня рождения БД Карвасарского. 29 октября 2021 года, Санкт-Петербург: ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России; 2021:54-56.

48. Quan L, Lu B, Sun J, et al. The relationship between childhood trauma and pos-traumatic growth among college students: The role of acceptance and positive reappraisal. Frontiers in Psychology. 2022;13:921362. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.921362

References

1. World Health Organization [Internet] [cited 2022 Jan 31]. Russian. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment

2. Hustedde C. Adverse Childhood Experiences. Primary Care - Clinics in Office Practice. 2021;48(3):493-504. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.05.005

3. Riedl, D, Lampe A, Exenberger S, et al. Prevalence of adverse childhood experiences (ACEs) and associated physical and mental health problems amongst hospital patients: Results from a cross-sectional study. General Hospital Psychiatry. 2020;64:80-86. DOI: https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.03.005

4. Prokopez CR, Vallejos M, Farinola, et al. The history of multiple adverse childhood experiences in patients with schizophrenia is associated with more severe symptomatology and suicidal behavior with gender-specific characteristics. Psychiatry Research. 2020;293:113411. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113411

5. Tsehay M, Necho M, Mekonnen W. The Role of Adverse Childhood Experience on Depression Symptom, Prevalence, and Severity among School Going Adolescents. Depression Research and Treatment. 2020;2020:5951792. DOI: https://doi.org/10.1155/2020/5951792

6. Gehred M, Knodt A, Ambler A, et al. Long-term Neural Embedding of Childhood Adversity in a Population-Representative Birth Cohort Followed for 5 Decades. Biological Psychiatry. 2021;90(3):182-193. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.02.971

7. Juruena MF, Eror F, Cleare AJ, et al. The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2020;1191:141-153. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_9

8. Iob E, Baldwin JR, Plomin R, et al. Adverse childhood experiences, daytime salivary cortisol, and depressive symptoms in early adulthood: a longitudinal genetically informed twin study. Translational Psychiatry. 2021;11:420. DOI: https://doi.org/10.1038/s41398-021-01538-w

9. Aas M, Pizzagalli DA, Laskemoen JF, et al. Elevated hair cortisol is associated with childhood maltreatment and cognitive impairment in schizophrenia and in bipolar disorders. Schizophrenia Research. 2019;213:65-71. DOI: https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.011

10. Cullen AE, Rai S, Vaghani MS, et al. Cortisol responses to naturally occurring psychosocial stressors across the psychosis spectrum: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Psychology. 2020;11:513. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00513

11. Misiak B, Karpiński P, Szmida E, et al. Adverse Childhood Experiences and Methylation of the FKBP5 Gene in Patients with Psychotic Disorders. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(12):3792. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm9123792

12. Stanton KJ, Denietolis B, Goodwin BJ, et al. Childhood Trauma and Psychosis. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. 2020;29(1):115-129. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.004

13. Davydova EV. The relationship between childhood traumatic experiences, early maladaptive schemes and psychopathological symptoms in patients with paranoid schizophrenia. Psychology. Historical-critical Reviews and Current Researches. 2021;10(1A):29-41. Russian. DOI: https://doi.org/ 10.34670/AR.2021.87.22.005

14. Kim Y, Lee H, Park A. Patterns of adverse childhood experiences and depressive symptoms: self-esteem as a mediating mechanism. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 2021;57(2):331-341. DOI: https://doi.org/10.1007/s00127-021-02129-2

15. Gibson-Davis C, Keister LA, Gennetian LA, et al. Net Worth Poverty and Child Development. Socius. 2022;8. DOI: https://doi.org/10.1177/23780231221111672

16. Sosu EM, Schmidt P. Changes in Cognitive Outcomes in Early Childhood: The Role of Family Income and Volatility. Frontiers in Psychology. 2022;13:758082. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.758082

17. Hagan MJ, Bush N, Mendes WB, et al. Associations between childhood adversity and daily suppression and avoidance in response to stress in adulthood: can neurobiological sensitivity help explain this relationship? Anxiety, Stress and Coping. 2016;30(2):163-175. DOI: https://doi.org/10.1080/10615806.2016.1259473

18. Lloyd A, McKay RT, Furl N. Individuals with adverse childhood experiences explore less and underweight reward feedback. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2022;119(4):e2109373119. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.2109373119

19. Lutova NB, Sorokin MY, Makarevich OV, et al. The subjective concept of morbidity: its assessment and connection with the motivation for treatment in persons who underwent psychosis. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2020;2:73-79. Russian. DOI: https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-73-79

20. Abolmasov VO, Slivka AS, Sorokin MYu. On the Issue of Subjective Meaning of Psychosis, Psychopathology and Therapeutic Compliance. Psychiatry (Moscow). 2022;20(3(2)):66-67. Russian.

21. Frankenhuis WE, Young ES, Ellis BJ. The Hidden Talents Approach: Theoretical and Methodological Challenges. Trends in Cognitive Sciences. 2020;24(7):569-581. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.03.007

22. Young ES, Frankenhuis WE, DelPriore DJ, et al. Hidden talents in context: Cognitive performance with abstract versus ecological stimuli among adversity-exposed youth. Child Development. 2022;93(5):1493-1510. DOI: https://doi.org/10.1111/cdev.13766

23. Duan Z, Feng Y, Xu S, et al. The role of childhood left-behind experience on childhood trauma exposure and mental health outcomes: a propensity score matching (PSM) analysis. Journal of Public Health. 2023:fdad060. DOI: https://doi.org/10.1093/pubmed/fdad060

24. Thomas S, Höfler M, Schäfer I, et al. Childhood maltreatment and treatment outcome in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2019;140(4):295-312. DOI: https://doi.org/10.1111/acps.13077

25. Sorokin MY, Lutova NB, Wied VD. The Role of Treatment Motivation Subsystems in the Overall Structure of Compliance in Patients Undergoing Psychopharmacotherapy. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2017;47(8):890-894. DOI: https://doi.org/10.1007/s11055-017-0486-z

26. Sorokin MY, Neznanov NG, Lutova NB, et al. Revisiting Drug Compliance: The Need for a Holistic Approach in the Treatment of Severe Mental Disorders. Consortium Psychiatricum. 2021;2(3):17-25. DOI: https://doi.org/10.17816/CP93

27. McLaren T, Peter LJ, Tomczyk S, et al. The Seeking Mental Health Care model: prediction of help-seeking for depressive symptoms by stigma and mental illness representations. BMC Public Health. 2023;23:69. DOI: https://doi.org/10.1186/s12889-022-14937-5

28. Kotsubinskii AP, Erichev AN, Butoma BG. Current challenges in the organization of psychiatric care at the present stage. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2012;3:9-17. Russian.

29. Schwarzbold M, Kern RS, Novacek DM, et al. Self-stigma in psychotic disorders: Clinical, cognitive, and functional correlates in a diverse sample. Schizophrenia Research. 2021;228:145-150. DOI: https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.003

30. Dubreucq J, Plasse J, Franck N. Self-stigma in Serious Mental Illness: A Systematic Review of Frequency, Correlates, and Consequences. Schizophrenia Bulletin. 2021;47(5):1261-1287. DOI: https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa181

31. Sarraf L, Lepage M, Sauvé G. The clinical and psychosocial correlates of self-stigma among people with schizophrenia spectrum disorders across cultures: A systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Research. 2022;248:64-78. DOI: https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.08.001

32. Lutova NB, Sorokin MYu, Novikova KE, et al. Childhood Adversity as a Factor of Self-Stigma in Patients with Schizophrenia. Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology. 2020;11(4):665-675. Russian. DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2020.11.4.001

33. Buchman-Wildbaum T, Váradi E, Schmelowszky Á, et al. Targeting the problem of treatment non-adherence among mentally ill patients: The impact of loss, grief and stigma. Psychiatry Res. 2020;290:113140. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113140

34. Gerasimchuk ES, Sorokin MYu. Evaluation of Adverse Childhood Experiences in Patients with Mental Disorders and its Role in Treatment Process. Psychiatry (Moscow). 2022;20(3(2)):122-123. Russian.

35. Ritsher JB, Otilingam PG, Grajales M. Internalized stigma of mental illness: psychometric properties of a new measure. Psychiatry Research. 2003;121(1):31-49. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.08.008

36. Sorokin MYu, Lutova NB, Wied VD, et al. Method for Systemic Assessment of Motivation for Treatment in Patients with Mental Disorders: Methodological Recommendations. St. Petersburg: V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; 2020. Russian.

37. Simmen-Janevska K, Brandstätter V, Maercker A. The overlooked relationship between motivational abilities and posttraumatic stress: a review. European Journal of Psychotraumatology. 2012;3(1):18560. DOI: https://doi.org/10.3402/ejpt.v3i0.18560

38. Weindl D, Knefel M, Glück TM, et al. Motivational capacities after prolonged interpersonal childhood trauma in institutional settings in a sample of Austrian adult survivors. Child Abuse and Neglect. 2018;76:194-203. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2017.11.001

39. Turner S, Harvey C, Hayes L, et al. Childhood adversity and clinical and psychosocial outcomes in psychosis. Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2019;29:e78. DOI: https://doi.org/10.1017/S2045796019000684

40. Weitzel EC, Glaesmer H, Hinz A, et al. What Builds Resilience? Sociodemographic and Social Correlates in the Population-Based LIFE-Adult-Study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(15):9601. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph19159601

41. Lutova NB, Sorokin MYu, Wied VD. Stigma in patients with mental disorders- its manifestations and consequences. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2017;3:41-45. Russian.

42. Mumford EA, Copp J, MacLean K. Childhood Adversity, Emotional Well-Being, Loneliness, and Optimism: a National Study. Adversity and Resilience Science. 2023;4(2):137-149. DOI: https://doi.org/10.1007/s42844-022-00084-8

43. Tripathi A, Das A, Kar SK. Biopsychosocial Model in Contemporary Psychiatry: Current Validity and Future Prospects. Indian Journal of Psychological Medicine. 2019;41(6):582-585. DOI: https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_314_19

44. Barreira DP, Marinho RT, Bicho M, et al. Psychosocial and Neurocognitive Factors Associated With Hepatitis C - Implications for Future Health and Wellbeing. Frontiers in Psychology. 2019;9:2666. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02666

45. Sorokin MYu. Prevalence of social stigmatization in psychiatric patients and its correlation with motivation for treatment. Neurology bulletin. 2016;48(2):73-77. Russian. DOI: https://doi.org/10.17816/nb14010

46. Sorokin M, Lutova N, Wied V. Phenomenology of psychiatric stigma: A factor of patients' motivation to treatment. European Psychiatry. 2021;64(Suppl 1):502. DOI: https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.1344

47. Gorbunova OV, Sorokin MYu. Adverse childhood experiences as a factor of therapeutic motivation in psychiatric inpatients. In: Neznanov NG, Karavaieva TA, Lutova NB, et al, editor. The Alliance of Psychology, Psychotherapy and Pharmacotherapy. Science and the Real World in the Treatment of Mental Disorders. Proceedings of the conference dedicated to the 90th anniversary of the birth of BD Karvasarsky. 2021 oct 29, St. Petersburg: V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; 2021:54-56. Russian.

48. Quan L, Lu B, Sun J, et al. The relationship between childhood trauma and pos-traumatic growth among college students: The role of acceptance and positive reappraisal. Frontiers in Psychology. 2022;13:921362. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.921362

Статья поступила в редакцию 29 января 2023 г.
Поступила после доработки 25 мая 2023 г.
Принята к печати 13 июня 2023 г.

Received 29 January 2023
Revised 25 May 2023
Accepted 13 June 2023

Информация об авторах

Екатерина Сергеевна Герасимчук, врач-ординатор отделения интегративной фармакопсихотерапии больных психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Пе-

тербург, Российская Федерация, E-mail: katherine.gerasimchuk@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6317-5778.

Михаил Юрьевич Сорокин, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: m.sorokin@list.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2502-6365.

Наталия Борисовна Лутова, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: lutova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9481-7411.

Сергей Николаевич Портениер, врач-ординатор отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: bekhterev_nii_2otd@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0008-9156-9679.

Ольга Васильевна Горбунова, врач-ординатор отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: rybka200@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0005-0010-1842.

Information about the authors

Ekaterina S. Gerasimchuk, Resident Physician of the Department of Integrative Pharmaco-Psychotherapy of Patients with Mental Disorders, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, E-mail: katherine.gerasimchuk@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6317-5778.

Mikhail Yu. Sorokin, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Department of Integrative Pharmaco-Psychotherapy of Patients with Mental Disorders, Scientific Secretary, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, E-mail: m.sorokin@list.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2502-6365.

Natalia B. Lutova, Doct. Sci. (Medicine), Chief Researcher, Head of the Department of Integrative Pharmaco-Psychotherapy of Patients with Mental Disorders, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, E-mail: lutova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9481-7411.

Sergey N. Portenier, Resident Physician of the Department of Integrative Pharmaco-Psychotherapy of Patients with Mental Disorders, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, E-mail: bekhterev_nii_2otd@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0008-9156-9679.

Olga V. Gorbunova, Resident Physician of the Department of Integrative Pharmaco-Psychotherapy of Patients with Mental Disorders, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, E-mail: rybka200@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0009-0005-0010-1842.

CC BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-9 УДК 616.12

Молекулярный профиль людей разного возраста в «норме» и при дилатационной кардиомиопатии

К.П. Кравченко[1], В.О. Полякова[2], Д.С. Медведев[1], Д.В. Троцюк[3]

[1] Автономная научная некоммерческая организация высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», пр. Динамо, д. 3, г. Санкт-Петербург, 197110, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии», Лиговский пр., д. 2-4, г. Санкт-Петербург, 191036, Российская Федерация
[3] Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Кондратьевский пр., д. 72А, г. Санкт-Петербург, 195271, Российская Федерация
Автор для переписки: Д.В. Троцюк (dinatrotsyuk@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является сердечно-сосудистой патологией, перспективной для рассмотрения в качестве клинической модели преждевременного старения организма. Клиническое значение для оценки преждевременного старения организма на модели ДКМП, согласно данным литературы, могут иметь сиртуины-1, 2, 3, 6; мелатонин и рецепторы к нему (МТ-1 и МТ-2); маркеры клеточного старения (белки p16, p21) и апоптоза (BAX). Сравнительного изучения экспрессии указанных молекул у людей разного возраста в зависимости от наличия ДКМП ранее не проводилось. **Цель исследования:** Выявить и сравнить молекулярные профили у людей разного возраста с отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний и наличием ДКМП по уровню экспрессии изучаемых сигнальных молекул в буккальном эпителии и аутопсийном материале миокарда. **Материалы и методы:** Проведено исследование буккального эпителия (174 человека) и аутопсийного материала миокарда (175 человек) у пациентов 45-89 лет на предмет экспрессии сигнальных молекул: сиртуины 1, 2, 3, 6, белки p16, p21 и BAX. Использовались методы иммуноцитохимического и иммуногистохимического исследования. Выделены группы среднего, пожилого и старческого возраста с ДКМП и без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. **Результаты:** Выявлены характерные изменения молекулярного профиля (уровень исследуемых сигнальных молекул) в буккальном эпителии, ассоциированные с возрастом и наличием ДКМП: у пациентов среднего возраста – снижение уровня экспрессии сиртуинов 3 и 6 в 2,2-2,3 раза, мелатонина в 1,8 раза и его рецепторов в 1,4-2,5 раза; у пациентов пожилого возраста – снижение экспрессии сиртуинов 1 и 3 в 2,5 раза; сиртуина 2 в 2,3 раза; мелатонина и рецепторов к нему 1,4-1,8 раза; у пациентов старческого возраста – снижение экспрессии сиртуинов 3 и 6 в 3,0-4,7 раза; сиртуинов 1 и 2 в 6,7-7,3 раза; мелатонина в 2,8 раза; МТ-1 – в 4,1 раза и МТ-2 – в 23,7 раза. Дополнительную диагностическую информативность в диагностике ДКМП у лиц различных возрастных групп имеет повышение экспрессии белков p16 и BAX в 0,6-0,8 раза в буккальном эпителии. Наблюдается взаимосвязь изменений экспрессии данных молекул в буккальном

эпителии и аутопсийном материале миокарда. **Заключение:** Молекулярные профили у людей различных возрастных групп, определяемые по уровню экспрессии изученных сигнальных молекул достоверно различаются в зависимости от наличия ДКМП. Характерно, что направленность изменений в буккальном эпителии носит сходный характер с соответствующим молекулярным профилем в аутопсийном материале миокарда.
Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия; сиртуины; мелатонин и рецепторы к нему; BAX; молекулярный профиль; возрастные изменения; преждевременное старение

Для цитирования: Кравченко КП, Полякова ВО, Медведев ДС, и др. Молекулярный профиль людей разного возраста в «норме» и при дилатационной кардиомиопатии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):143-155. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-9

The molecular profile people of different ages in «normal» and with dilated cardiomyopathy

Kirill P. Kravchenko[1], Victoria O. Polyakova[2], Dmitrii S. Medvedev[1], Dina V. Trotsyuk[3]

[1] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,
3 Dinamo Ave., Saint-Petersburg, 197110, Russia
[2] Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4 Ligovskii Ave., Saint-Petersburg, 191036, Russia
[3] Saint-Petersburg Medico-Social Institute,
72A Kondratievskii Ave., Saint-Petersburg, 195271, Russia
Corresponding author: Dina V. Trotsyuk (dinatrotsyuk@yandex.ru)

Abstract

Background: Dilated cardiomyopathy (DCMP) is a cardiovascular pathology promising for consideration as a clinical model of premature aging of the body. According to the literature, sirtuins-1, 2, 3, 6; melatonin and its receptors (MT-1 and MT-2); markers of cellular aging (proteins p16, p21) and apoptosis (BAX) may have clinical significance for assessing premature aging of the body on the DCMP model. A comparative study of the expression of these molecules in people of different ages, depending on the presence of DCMP, has not been conducted before. **The aim of the study:** To identify and compare molecular profiles by the level of expression of the studied signaling molecules in the buccal epithelium and autopsy material of the myocardium in people of different ages with the absence of cardiovascular diseases and the presence of dilated cardiomyopathy. **Materials and methods:** A study of buccal epithelium (174 people) and autopsy material of myocardium (175 people) in patients aged 45-89 years for the expression of signaling molecules: sirtuins 1, 2, 3, 6, proteins p16, p21 and BAX, was conducted. Methods of immunocytochemical and immunohistochemical studies were used. Groups of middle, elderly and senile age with DCMP and without a history of cardiovascular pathology were identified. **Results:** Characteristic changes in the molecular profile (the level of the studied signaling molecules) in the buccal epithelium associated with age and the presence of DCMP were revealed: in middle–aged patients – a decrease in the expression of sirtuins 3 and 6 by 2,2-2,3 times, melatonin by 1,8 times and its receptors by 1,4-2,5 times; in elderly patients – a decrease in the expression of sirtuins 1 and 3 by 2,5 times; sirtuin 2 by 2,3 times; melatonin and its receptors by 1,4-1,8 times; in elderly patients – a decrease in the expression of sirtuins 3 and 6 by 3,0-4,7 times; sirtuins 1 and 2 by 6,7-7,3 times; melatonin by 2,8 times; MT-1 – 4,1 times and MT-2 – 23,7 times. An increase in the expression of p16 and BAX proteins by 0,6-0,8 times in the buccal

epithelium has additional diagnostic information in the diagnosis of DCMP in individuals of different age groups. There is a correlation between changes in the expression of these molecules in the buccal epithelium and the autopsy material of the myocardium. **Conclusion:** Molecular profiles in people of different age groups, determined by the level of expression of the studied signaling molecules, significantly differ depending on the presence of DCMP. It is characteristic that the direction of changes in the buccal epithelium is similar to the corresponding molecular profile in the autopsy material of the myocardium.
Keywords: dilated cardiomyopathy; sirtuin; melatonin; BAX; age-related changes; premature aging

For citation: Kravchenko KP, Polyakova VO, Medvedev DS, et al. The molecular profile people of different ages in «normal» and with dilated cardiomyopathy. Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):143-155. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-9

Введение. Изменения, затрагивающие сердечно-сосудистую систему и наступающие с возрастом, приводят к ухудшению функционирования миокарда (очаговая атрофия мышечных волокон, эндомиокардиальный фиброз, ухудшение распространения импульсов по проводящей системе, дисфункция активности пейсмейкеров и др.) и сосудистого русла (повышение жесткости и общего периферического сопротивления сосудов, атеросклеротические изменения, снижение количества функционирующих капилляров на единицу площади) [1]. Указанные процессы ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца, клапанной дисфункции, артериальной гипертензии, кардиомиопатий, хронической сердечной недостаточности. Развитие данных патологических состояний в свою очередь ускоряет течение возрастных изменений, и обусловливает в конечном счете развитие старения по патологическому типу.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является, по нашему мнению, перспективной для рассмотрения в качестве клинической модели преждевременного старения организма с современных позиций. Для этого заболевания характерно развитие процесса старения по патологическому типу. В основе ДКМП лежит дилатация камер сердца, преимущественно левого желудочка, что приводит к появлению систолической дисфункции [2]. Порядка 30% всех случаев ДКМП обусловлено мутациями на генном уровне, приводящими к нарушению образования белков, формирующих мышечный цитоскелет кардиомиоцитов (в первую очередь, дистрофины, ламинин). При их дефиците развивается дистрофия миокарда, снижается передача возбуждения, происходит медленное «ослабление» насосной функции сердца. Если несколько десятилетий назад ДКМП встречалась преимущественно у людей молодого возраста, то благодаря развитию социально-медицинских технологий сегодня ДКМП составляет значительную долю у лиц старше 60 лет [3].

Уточнение клеточно-молекулярных механизмов патогенеза заболеваний, вызывающих преждевременное старение, позволяет разрабатывать новые подходы к диагностике и лечению пациентов старших возрастных групп. Одним из направлений для решения этой задачи является изучение молекулярного профиля при старении в норме и при ДКМП, а также выявление диагностических маркеров преждевременного старения организма. Среди сигнальных молекул, которые по данным литературы могут иметь диагностическую ценность и клинически значимое прогностическое значение для оценки преждевременного старения организма на модели ДКМП, выделяют сиртуины (SIRT)-1, 2, 3, 6; мелатонин (MT) и рецепторы к нему (MT-1, MT-2); маркеры клеточного старения (белки p16, p21) и апоптоза (Bcl-2-ассоциированный X-белок, BAX) [4-9]. Сравнительного изучения экспрессии указанных молекул у людей разного возраста, имеющих ДКМП и не имеющих верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний, до сих пор не проводилось.

Цель исследования. Выявление и сравнение молекулярных профилей у людей разного возраста с отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний («норма») и наличием ДКМП по уровню экспрессии изучаемых сигнальных молекул в буккальном эпителии и аутопсийном материале миокарда.

Материалы и методы исследования. У пациентов 45-89 лет было проведено исследование буккального эпителия (БЭ) (174 человека) и аутопсийного материала миокарда (АММ) (175 человек). Обследуемые были разделены на две группы: с наличием ДКМП, верифицированной согласно современным рекомендациям, и с отсутствием сердечно-сосудистой патологии. Материалы для исследования были получены в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (г. Санкт-Петербург). В полученных материалах оценивалась площадь экспрессии сигнальных молекул SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6; мелатонина и рецепторов к нему MT-1, MT-2; белков p16, p21 и BAX при помощи иммуноцитохимического, иммуногистохимического методов и компьютерного анализа микроскопических изображений.

Взятие материала слизистой оболочки щеки (буккальный эпителий) проводилось после полоскания полости рта 0,9% раствором хлорида натрия, через 4 и более часа после приема пищи. Для забора БЭ использовались одноразовые стерильные зонды с синтетическим ворсом, использовались стерильные одноразовые пробирки «эппендорф» с транспортной средой. Цитологические мазки были подготовлены при помощи метода (автоматизированная система Novoprep, Франция). В таблице 1 представлена характеристика пациентов, у которых было проведено исследование БЭ.

Таблица 1

Характеристика пациентов, у которых было проведено исследование буккального эпителия

Table 1

Characteristics of patients in whom the buccal epithelium was examined

Характеристика выборки	Возраст, лет					
	Средний возраст (45-59 лет)		Пожилой возраст (60-74 лет)		Старческий возраст (75-89 лет)	
	Норма	ДКМП	Норма	ДКМП	Норма	ДКМП
Количество пациентов	22	37	23	34	19	39
Количество мужчин	13	29	15	29	12	32
Количество женщин	9	8	8	5	7	7
Средний возраст, лет	51,4±1,3	54,2±1,9	65,8±2,3	71,3±2,1	82,5±2,5	86,2±1,9

Аутопсийный материал был получен от пациентов с верифицированной ДКМП, в качестве группы сравнения использовался АММ, забранный от людей с отсутствием кардиоваскулярной патологии в анамнезе («нормальный» АММ). В таблице 2 представлена характеристика групп пациентов, от которых был получен аутопсийный материал.

Таблица 2

Характеристика групп пациентов, от которых был получен аутопсийный материал

Table 2

Characteristics of the groups of patients from whom autopsy material was obtained

Характеристика выборки	Возраст, лет					
	Средний возраст (45-59 лет)		Пожилой возраст (60-74 лет)		Старческий возраст (75-89 лет)	
	Норма	ДКМП	Норма	ДКМП	Норма	ДКМП
Количество пациентов	20	35	25	35	18	42
Количество мужчин	13	28	16	30	12	35
Количество женщин	7	7	9	5	6	7
Средний возраст, лет	54,7±1,8	49,1±2,1	68,3±2,4	69,2±1,7	78,3±1,5	81,1±2,3

Для иммуноцитохимического исследования БЭ и иммуногистохимического исследования АММ использовали первичные моноклональные антитела, представленные в таблице 3.

Таблица 3

Первичные моноклональные антитела, использованные для исследования буккального эпителия и аутопсийного материала миокарда

Table 3

Primary monoclonal antibodies used for the study of the buccal epithelium and myocardium autopsy material

Антитела	Фирма	Разведение
Сиртуин-1	Dako	1:75
Сиртуин-2	Dako	1:100
Сиртуин-3	Dako	1:50
Сиртуин-6	Dako	1:100
Мелатонин	Abcam	1:120
Рецептор к мелатонину MT1	Abcam	1:50
Рецептор к мелатонину MT2	Abcam	1:100
p16	Abcam	1:100
p21	Abcam	1:50
BAX	Abcam	1:100

В качестве вторичных антител для проведения иммунофлуоресцентной реакции использовали антитела, конъюгированные с флуорохромом Alexa Fluor 647 (Abcam, Англия, 1:1000). Материал инкубировали 30 мин при комнатной температуре в темноте. Ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 (Sigma, США). Визуализацию результатов иммунофлуоресцентого окрашивания осуществляли с помощью конфокального микроскопа Zeiss LSM 980. Для оценки результатов иммунофлуоресцентного окрашивания было проведено морфометрическое исследование с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений Image J. В каждом случае анализировали 5 полей зрения при х200. Проводилось измерение площади экспрессии. Площадь экспрессии рассчитывалась как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражалась в процентах для маркеров с цитоплазматическим окрашиванием и как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными ядрами к общей площади ядер в поле зрения для маркеров с ядерной экспрессией.

Для статистической обработки полученных результатов использовалось программное обеспечение Statistica 7.0. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы по критерию Стьюдента (об отсутствии различий) принимали равным 0,01.

Результаты и их обсуждение. В зависимости от уровня исследуемых сигнальных молекул были выявлены характерные изменения молекулярного профиля, ассоциированные с возрастом и наличием ДКМП.

Молекулярный профиль людей среднего возраста в «норме» и при ДКМП. У пациентов среднего возраста с дилатационной кардиомиопатией в БЭ было установлено достоверное уменьшение площади экспрессии SIRT3 в 2,2-2,3 раза (p=0,004); SIRT1, SIRT2 в 1,7-2 раза (p=0,000 и p=0,002 соответственно). Отмечена тенденция к снижению экспрессии SIRT6 в 2,2-2,3 раза (p=0,021); мелатонина в 1,8 раза (p=0,052). Экспрессия рецепторов к мелатонину MT-2 достоверно уменьшалась в 1,4-2,5 раза (p=0,002) при сравнении с группой пациентов соответствующего возраста, не имевших ДКМП. В АММ у пациентов с ДКМП отмечено достоверное уменьшение площади экспрессии SIRT3, SIRT6 в 1,3-1,6 раза (p=0,000 в обоих случаях); SIRT1, SIRT2 в 2-2,2 раза (p=0,000 и p=0,001 соответственно); мелатонина в 1,7 раза

(p=0,000). Площадь экспрессии рецепторов к мелатонину МТ-2 уменьшалась в 1,2-1,3 раза (p=0,002), увеличивалась площадь экспрессии белка p16 в 1,2 раза (p=0,010) при сравнении с соответствующим возрастом в норме.

Была также отмечена тенденция к снижению экспрессии МТ-1 в 1,4-2,5 раза, повышению экспрессии маркеров старения p16, p21 и BAX в 0,6 раза в буккальном эпителии, увеличению площади экспрессии p21 в 1,2 раза и маркера апоптоза BAX в 1,7 раза в аутопсийном материале миокарда, однако различия не были статистически значимы.

Данные, иллюстрирующие площадь экспрессии исследуемых сигнальных молекул, представлены не рисунке 1.

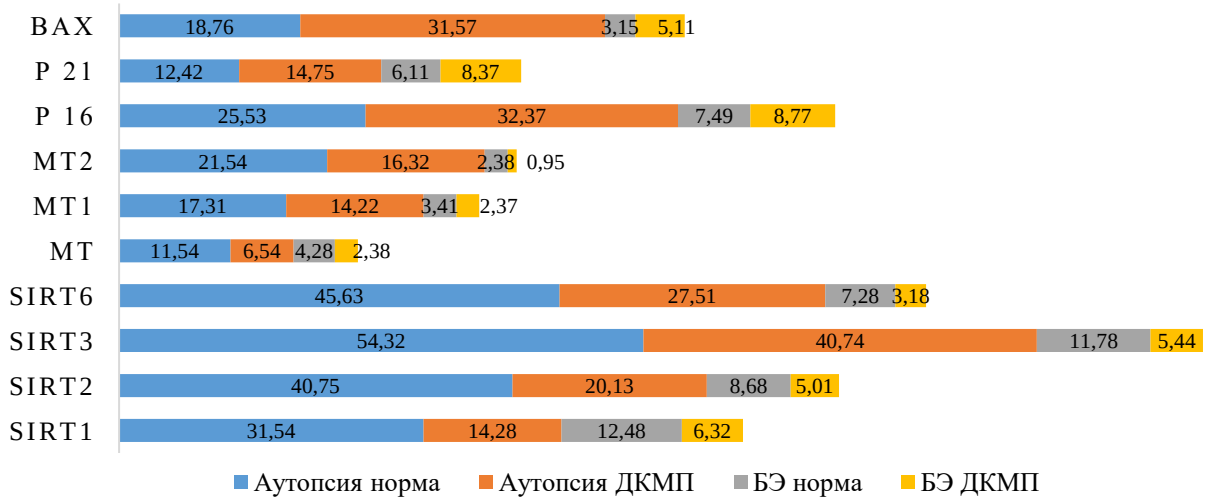


Рис.1. Площадь экспрессии SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6, мелатонина и рецепторов к нему МТ-1, МТ-2, p16, p21 и BAX в норме и при ДКМП в БЭ и аутопсийном материале миокарда людей среднего возраста (%).

Fig. 1. The expression area of SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6, melatonin and its receptors MT-1, MT-2, p16, p21 and BAX in normal and DCMP in the buccal epithelium and autopsy material of the myocardium of middle-aged people (%).

Молекулярный профиль людей пожилого возраста в «норме» и при ДКМП. Выявлено, что уровень экспрессии сигнальных молекул SIRT1 (p=0,000), SIRT2 (p=0,003), SIRT3 (p=0,007), SIRT6 (p=0,004) в БЭ у людей пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии достоверно уменьшился в 1,7-2,2 раза. У группы лиц пожилого возраста выявлено достоверное уменьшение площади экспрессии в аутопсийном материале миокарда сигнальных молекул: SIRT1, SIRT2, SIRT6 в 1,3-1,4 раза (p=0,003; p=0,000 и p=0,001 соответственно); SIRT3, мелатонина и рецепторов к нему МТ-1 и МТ-2 – в 1,5-1,6 раза (p=0,000 во всех случаях) и увеличение площади экспрессии маркеров старения p16, p21 и маркера апоптоза BAX в 1,3-1,5 раза при сравнении с материалом группы лиц среднего возраста (p=0,000; p=0,002 и p=0,000 соответственно).

При дилатационной кардиомиопатии у пациентов пожилого возраста в аутопсийном материале миокарда установлено: достоверное уменьшение площади экспрессии SIRT6 в 1,6 раза; SIRT1, SIRT3 в 2,5 раза; SIRT2 в 2,3 раза; мелатонина и рецепторов к нему МТ-2 в 1,4-1,8 раза и увеличение площади экспрессии маркера апоптоза BAX в 1,4 раза (p=0,000 во всех случаях). Уровень p21 остался практически без изменений при сравнении с соответствующей возрастной группой в норме. У пациентов пожилого возраста при дилатационной кардиомиопатии в БЭ установлено уменьшение площади экспрессии SIRT6 в 2 раза

(p=0,011); достоверное снижение экспрессии SIRT1, SIRT3 в 2 раза; SIRT2 в 2,7 раза (p=0,001 во всех случаях). Отмечено снижение мелатонина и рецепторов к нему MT-2 в 1,9-3,4 раза (p=0,017 и p=0,000 соответственно) и увеличение площади экспрессии маркера старения p21 в 0,7 раза (p=0,034).

Дополнительно отмечена тенденция к уменьшению экспрессии мелатонина и рецепторов к нему MT-1 и MT-2 – в 1,3-1,8 раза и увеличению площади экспрессии маркеров p16, p21 и BAX в 0,63-0,8 раза при сравнении с материалом группы лиц среднего возраста в буккальном эпителии и увеличению площади экспрессии p16 в 1,1 раза и BAX в 1,4 раза в АММ.

Полученные данные представлены на рисунке 2.

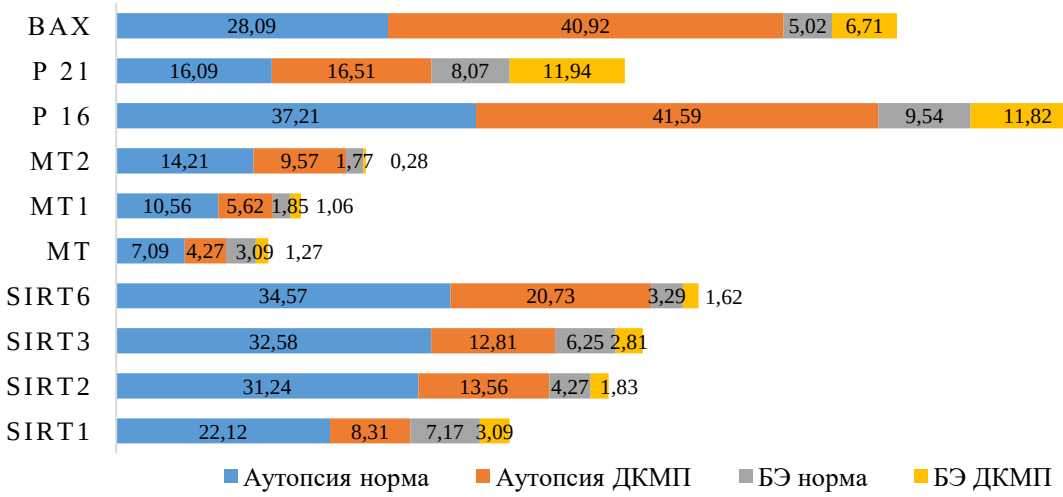


Рис. 2. Площадь экспрессии SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6, мелатонина и рецепторов к нему MT-1, MT-2, p16, p21 и BAX в норме и при ДКМП в БЭ и аутопсийном материале миокарда у людей пожилого возраста (%).

Fig. 2. The expression area of SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6, melatonin and its receptors MT-1, MT-2, p16, p21 and BAX in normal and DCMP in the buccal epithelium and autopsy material of the myocardium in elderly people (%).

Молекулярный профиль людей старческого возраста в «норме» и при ДКМП. Отмечено достоверное уменьшение площади экспрессии SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6 в БЭ в группе лиц старческого возраста в 2,6-4,1 раза (p=0,000 во всех случаях); мелатонина и рецепторов к нему MT-1, MT-2 – в 2,5-6 раз (p=0,007; p=0,000 и p=0,000 соответственно). Установлено достоверное уменьшение площади экспрессии в АММ в группе лиц старческого возраста: SIRT2, SIRT6 в 1,7-1,8 раза; SIRT1, SIRT3 – в 2,3-3 раза, мелатонина и рецепторов к нему MT-1, MT-2 – в 3,3-4 раза (p=0,000 во всех случаях) и достоверное увеличение площади экспрессии маркеров старения p16, p21 и маркера апоптоза BAX в 1,4-1,8 раза (p=0,000; p=0,006 и p=0,000 соответственно), по сравнению с материалом группы лиц среднего возраста.

В старческом возрасте у пациентов с ДКМП в аутопсийном материале миокарда отмечено достоверное уменьшение площади экспрессии: SIRT1, SIRT2, SIRT6 в 2-2,3 раза; SIRT3 в 5,6 раза; мелатонина в 3,2 раза; MT-1 – в 2 раза и MT-2 – в 4 раза, при увеличении площади экспрессии маркеров p16, BAX в 1,3-1,4 раза (p=0,000 во всех случаях). Уровень p21 остался практически без изменений при сравнении с соответствующей возрастной группой в норме. В БЭ у пациентов данной возрастной группы выявлено достоверное уменьшение площади экспрессии: SIRT3, SIRT6 в 3-4,7

раза; SIRT1, SIRT2 в 6,7-7,3 раза (p=0,000 во всех случаях). Отмечена тенденция к снижению экспрессии мелатонина в 2,8 раза (p=0,013) и MT-2 – в 23,7 раза (p=0,000), Уровень экспрессии p16, p21 и BAX в буккальном эпителии был сопоставим с таковым у лиц старческого возраста, не имевших ДКМП. Данные представлены на рисунке 3.

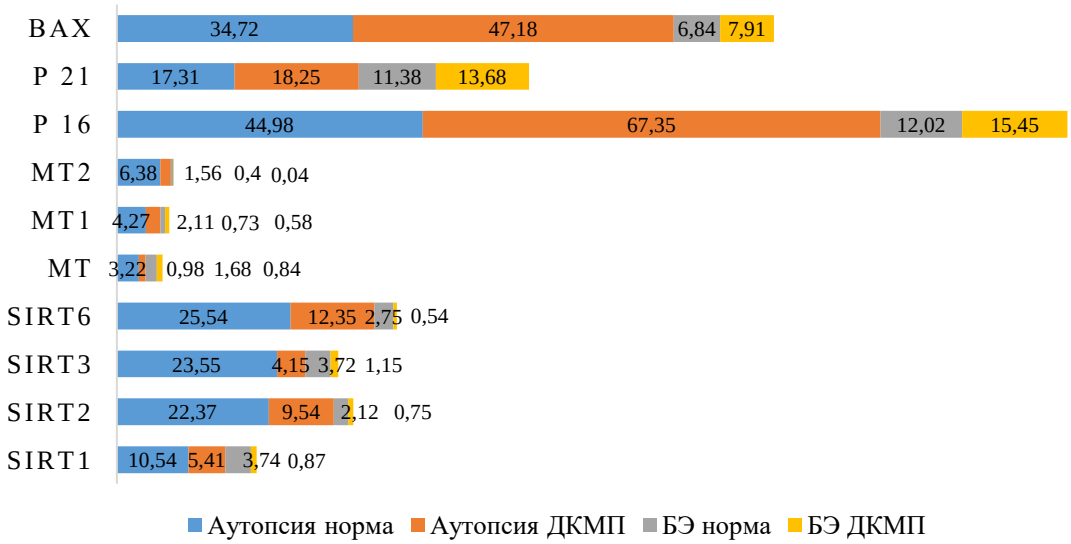


Рис. 3. Площадь экспрессии SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6, мелатонина и рецепторов к нему MT-1, MT-2, p16, p21 и BAX в норме и при ДКМП в БЭ и аутопсийном материале миокарда у людей старческого возраста (%).
Fig. 3. The expression area of SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6, melatonin and its receptors MT-1, MT-2, p16, p21 and BAX in normal and DCMP in the buccal epithelium and autopsy material of the myocardium in senile people (%).

Согласно литературным данным, уровень сиртуинов снижается при гипертрофии миокарда, хронической сердечной недостаточности [10, 11]. Кроме этого, отмечается снижение экспрессии мелатонина и рецепторов к нему MT-1 и MT-2, участвующих в регуляции ответа при повреждении миокарда, воспалении, окислительном стрессе, метаболических нарушениях и старении [12, 13]. В ряде исследований отмечено, что экспрессия маркеров клеточного старения p16, p21 и апоптоза BAX при старении и сердечно-сосудистых заболеваниях увеличивается [14, 15].

Уровень важнейших агентов, участвующих в регуляции функционирования миокарда - сиртуинов-1, 2, 3 и 6, а также мелатонина и его рецепторов (MT-1, MT-2) снижается с возрастом как в буккальном эпителии, так и в кардиомиоцитах, наблюдается увеличение маркеров клеточного старения и апоптоза – белков p16, p21 и BAX. При отсутствии сердечно-сосудистой патологии в буккальном эпителии, клетках миокарда и культурах кардиомиоцитов этот процесс выражен умеренно, тогда как при ускоренном старении, ассоциированным с дилатационной кардиомиопатией, эта тенденция значительно нарастает. Полученные данные свидетельствуют о том, что при сердечно-сосудистой патологии повышается активность воспаления, окислительного стресса и клеточной гибели и согласуются с результатами проведенных ранее исследований в отношении экспрессии указанных сигнальных молекул. [4, 8, 10, 15, 16, 17]. Более низкая экспрессия рассматриваемых сиртуинов и мелатонина и его рецепторов, а также больший уровень белков p16, p 21 и BAX выявлены у лиц, имеющих ДКМП, вне зависимости от возраста как в буккальном эпителии, так и в аутопсийном

материале миокарда. Полученные данные свидетельствуют об участии этих молекул в патогенезе дилатационной кардиомиопатии.

По результатам проведенного исследования выявлено, что молекулярные профили у людей различных возрастных групп, определяемые по уровню экспрессии сигнальных молекул SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6, мелатонина и рецепторов к нему MT-1, MT-2, а также молекул p16, p21 и BAX в БЭ, достоверно различаются в зависимости от наличия ДКМП, что имеет важное значение для дифференциальной диагностики данного заболевания. Характерно, что направленность изменений в буккальном эпителии носит сходный характер с соответствующим молекулярным профилем в аутопсийном материале миокарда. Соответственно, уменьшение площади экспрессии сиртуина 1 в 1,7-2,5 раза, сиртуина 2 в 1,7-2,3 раза, сиртуина 3 в 2,2-2,5 раза, сиртуина 4 в 2,2-2,3 раза, сиртуина 6 в 1,6-2,3 раза может расцениваться как маркер формирования ДКМП для лиц средней и пожилой возрастных групп; для лиц старческого возраста таковыми являются снижение сиртуинов 1 и 2 в 6,7-7,3 раза, сиртуина 6 в 5,6 раза. Выявленные изменения экспрессии сиртуинов объясняются тем, что данные молекулы играют важную роль в патогенезе воспаления, старения сосудов и патологии сердца [4]. Сиртуины-1 и 2 обладают кардио- и вазопротекторным действием, которое реализуется в том числе за счет подавления воспаления, поддержания липидного баланса, уменьшения выраженности атеросклеротических изменений сосудистой стенки. [5, 16]. По результатам проведенных ранее исследований, снижение уровня их экспрессии в сердце и сосудистой сети отмечается при гипертрофии миокарда, сахарном диабете 2 типа, сердечной недостаточности [18-21]. Снижение сиртуина-3, выявленное у пациентов с ДКМП, взаимосвязано с повышенным повреждением кардиомиоцитов, ускорением процессов ремоделирования миокарда [6]. Сиртуин-6 регулирует различные клеточные процессы при старении клеток, его экспрессия изменяется при ряде хронических сердечно-сосудистых заболеваний [22].

В качестве маркера преждевременного старения миокарда и формирования ДКМП может использоваться оценка экспрессии мелатонина и его рецепторов MT-1 и MT-2 в буккальном эпителии. Диагностически значимым, на основе полученных результатов, может считаться снижение в 1,4-3,4 раза в среднем и пожилом возрасте; для лиц старческой возрастной группы информативным следует считать снижение экспрессии MT-1 в 2 раза, MT-2 в 4 раза. Данные изменения коррелируют со снижением экспрессии указанных сигнальных молекул в миокарде. Снижение экспрессии мелатонина и его рецепторов у пациентов, имеющих ДКМП, объясняется тем, что мелатонин является регулятором обмена глюкозы и энергетического метаболизма [12], его ключевые эффекты опосредованы через мембранные рецепторы MT-1 и MT-2 [7, 23]. MT-1 выполняет защитную роль при окислительном стрессе и воспалительных процессах [18, 24]. MT-2 является эндогенным защитным агентом против повреждения миокарда при ишемии/реперфузии [17].

Рассматривая процессы клеточного старения и апоптоза, нельзя не отметить и роль других сигнальных молекул – белков p16, p21 и BAX [14]. Длительная экспрессия p16 «подталкивает» клетки к старению, необратимой остановке клеточного цикла, которая предотвращает рост потенциальных раковых клеток, но также способствует клеточному старению. Белок p21 участвует в регуляции воспалительного и окислительного стресса [8]. Bcl-2-ассоциированный X-белок является регулятором внутреннего, так называемого «митохондриально регулируемого» пути клеточной гибели, участвуя в ключевых этапах апоптоза [9]. Физиологическая функция BAX обеспечивает тканевой гомеостаз, нарушение регуляции данного белка приводит к аберрантной гибели клеток [15]. При ДКМП наиболее выраженные изменения экспрессии данных молекул отмечены в кардиомиоцитах в

виде увеличения экспрессии BAX в 1,4 раза в среднем возрасте и в 1,3-1,4 раза в пожилом возрасте. Статистически значимое увеличение экспрессии рассматриваемых маркеров старения p 16 и p 21 наблюдалось у лиц среднего возраста при ДКМП, в то время как в старших возрастных группах информативным было увеличение экспрессии только белка p16.

В связи с тем, что высокий уровень экспрессии сиртуинов способствует предотвращению развития дилатационной кардиомиопатии, инфаркта миокарда и эндотелиальной дисфункции, снижение уровня данной молекулы может рассматриваться в качестве одного из предикторов развития дисфункции миокарда и развития заболеваний сердца. Повышение экспрессии маркеров старения p16, p21 и апоптоза BAX, определяемое в биопсийном материале миокарда и культурах клеток миокарда, полученных от пациентов с ДКМП, может указывать на ускоренное старение сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Молекулярные профили у лиц разного возраста с дилатационной кардиомиопатией, определяемые по уровню экспрессии сиртуинов 1, 2, 3, 6; мелатонина и рецепторов к нему MT-1, MT-2; а также белков p16, p21 и BAX в буккальном эпителии, достоверно различаются с соответствующими возрастными профилями при отсутствии сердечно-сосудистой патологии. При этом наблюдается взаимосвязь изменений экспрессии данных молекул в буккальном эпителии и аутопсийном материале миокарда. Полученные данные согласуются с результатами современных исследований, направленными на уточнение роли и значения оцениваемых в нашей работе сигнальных молекул в окислительном стрессе, воспалении и других патологических процессах, связанных с возраст-зависимыми состояниями.

Наибольшую информативность для оценки изменений миокарда, ассоциированных с ДКМП, имеет оценка площади следующих сигнальных молекул в буккальном эпителии: у пациентов среднего возраста – снижение уровня экспрессии SIRT3 и SIRT6 в 2,2-2,3 раза, мелатонина в 1,8 раза и его рецепторов MT-1, MT-2 – в 1,4-2,5 раза; у пациентов пожилого возраста – снижение экспрессии SIRT1, SIRT3 в 2,5 раза; SIRT2 в 2,3 раза; мелатонина и рецепторов к нему 1,4-1,8 раза; у пациентов старческого возраста – снижение экспрессии SIRT3, SIRT6 в 3,0-4,7 раза; SIRT1, SIRT2 в 6,7-7,3 раза; мелатонина в 2,8 раза; MT-1 – в 4,1 раза и MT-2 – в 23,7 раза. Дополнительную диагностическую информативность в диагностике ДКМП у лиц различных возрастных групп имеет повышение экспрессии белков p16 и BAX в 0,6-0,8 раза в буккальном эпителии.

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. Guo J, Huang X, Dou L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022;7:391. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0
2. Orphanou N, Papatheodorou E, Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. Heart Failure Reviews. 2022;27(4):1173-1191. DOI: https://doi.org/10.1007/s10741-021-10139-0
3. Алаева ЕН, Нарусов ОЮ, Терещенко СН, и др. Диагностика и лечение дилатационной кардиомиопатии в повседневной клинической практике (данные первого российского регистра по дилатационной кардиомиопатии). Кардиологический вестник. 2014;2:54-61.
4. D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 Signaling Pathways in Cardiovascular Disease Protection. Antioxidants and Redox Signaling. 2018;28(8):711-732. DOI: https://doi.org/10.1089/ars.2017.7178

5. Wang Y, Yang J, Hong T, et al. SIRT2: Controversy and multiple roles in disease and physiology. Ageing Research Reviews. 2019;55:100961. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100961

6. Sun W, Liu C, Chen Q, et al. SIRT3: A New Regulator of Cardiovascular Diseases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2018;2018:7293861. DOI: https://doi.org/10.1155/2018/7293861

7. Oishi A, Cecon E, Jockers R. Melatonin Receptor Signaling: Impact of Receptor Oligomerization on Receptor Function. International Review of Cell and Molecular Biology. 2018;338:59-77. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.02.002

8. Huang S, Xu M, Liu L, et al. Autophagy is involved in the protective effect of p21 on LPS-induced cardiac dysfunction. Cell Death and Disease. 2020;11(7):554. DOI: https://doi.org/10.1038/s41419-020-02765-7

9. Peña-Blanco A, García-Sáez AJ. Bax, Bak and beyond - mitochondrial performance in apoptosis. The FEBS journal. 2018;285(3):416-431. DOI: https://doi.org/10.1111/febs.14186

10. Sarikhani M, Maity S, Mishra S, et al. SIRT2 deacetylase represses NFAT transcription factor to maintain cardiac homeostasis. Journal of Biological Chemistry. 2018;293(14):5281-5294. DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000915

11. Grootaert MOJ, Finigan A, Figg NL, et al. SIRT6 Protects Smooth Muscle Cells From Senescence and Reduces Atherosclerosis. Circulation Research. 2021;128(4):474-491. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318353

12. Mohammadi-Sartang M, Ghorbani M, Mazloom Z. Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Nutrition. 2018;37(6 Pt A):1943-1954. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.003

13. Kurhaluk N, Tkachenko H. Melatonin and alcohol-related disorders. Chronobiology International. 2020;37(6):781-803. DOI: https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1761372

14. Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. Journal of Clinical Investigation. 2004;114(9):1299-1307. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI22475.

15. Spitz AZ, Gavathiotis E. Physiological and pharmacological modulation of BAX. Trends in Pharmacological Sciences. 2022;43(3):206-220. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.11.001

16. Taneja A, Ravi V, Hong JY, et al. Emerging roles of Sirtuin 2 in cardiovascular diseases. FASEB Journal. 2021;35(10):e21841. DOI: https://doi.org/10.1096/fj.202100490R

17. Han D, Wang Y, Chen J, et al. Activation of melatonin receptor 2 but not melatonin receptor 1 mediates melatonin-conferred cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury. Journal of Pineal Research. 2019;67(1):e12571. DOI: https://doi.org/10.1111/jpi.12571

18. Gu W, Cheng Y, Wang S, et al. PHD Finger Protein 19 Promotes Cardiac Hypertrophy via Epigenetically Regulating SIRT2. Cardiovascular Toxicology. 2021;21(6):451-461. DOI: https://doi.org/10.1007/s12012-021-09639-0

19. Wu B, You S, Qian H, et al. The role of SIRT2 in vascular-related and heart-related diseases: A review. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2021;25(14):6470-6478. DOI: https://doi.org/10.1111/jcmm.16618

20. Zhao L, Tao X, Qi Y, et al. Protective effect of dioscin against doxorubicin-induced cardiotoxicity via adjusting microRNA-140-5p-mediated myocardial oxidative stress. Redox Biology. 2018;16:189-198. DOI: https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.02.026

21. Caporizzo MA, Prosser BL. The microtubule cytoskeleton in cardiac mechanics and heart failure. Nature Reviews Cardiology. 2022;19(6):364-378. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-022-00692-y

22. Li Z, Zhang Z, Ren Y, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. Biogerontology. 2021;22(2):165-187. DOI: https://doi.org/10.1007/s10522-021-09910-5

23. Tobeiha M, Jafari A, Fadaei S, et al. Evidence for the Benefits of Melatonin in Cardiovascular Disease. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022;9:888319. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.888319

24. Yan G, Yu L, Jiang S, et al. Melatonin antagonizes oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction in retinal pigmented epithelium cells via melatonin receptor 1 (MT1). Journal of Toxicological Sciences. 2018;43(11):659-669. DOI: https://doi.org/10.2131/jts.43.659

References

1. Guo J, Huang X, Dou L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022;7:391. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0

2. Orphanou N, Papatheodorou E, Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. Heart Failure Reviews. 2022;27(4):1173-1191. DOI: https://doi.org/10.1007/s10741-021-10139-0

3. Alaeva EN, Narusov OYu, Tereshchenko SN, et al. Diagnosis and treatment of dilated cardiomyopathy in everyday clinical practice (data from the first Russian registry for dilated cardiomyopathy). Cardiological Bulletin. 2014;2:54-61. Russian.

4. D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 Signaling Pathways in Cardiovascular Disease Protection. Antioxidants and Redox Signaling. 2018;28(8):711-732. DOI: https://doi.org/10.1089/ars.2017.7178

5. Wang Y, Yang J, Hong T, et al. SIRT2: Controversy and multiple roles in disease and physiology. Ageing Research Reviews. 2019;55:100961. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100961

6. Sun W, Liu C, Chen Q, et al. SIRT3: A New Regulator of Cardiovascular Diseases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2018;2018:7293861. DOI: https://doi.org/10.1155/2018/7293861

7. Oishi A, Cecon E, Jockers R. Melatonin Receptor Signaling: Impact of Receptor Oligomerization on Receptor Function. International Review of Cell and Molecular Biology. 2018;338:59-77. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.02.002

8. Huang S, Xu M, Liu L, et al. Autophagy is involved in the protective effect of p21 on LPS-induced cardiac dysfunction. Cell Death and Disease. 2020;11(7):554. DOI: https://doi.org/10.1038/s41419-020-02765-7

9. Peña-Blanco A, García-Sáez AJ. Bax, Bak and beyond - mitochondrial performance in apoptosis. The FEBS journal. 2018;285(3):416-431. DOI: https://doi.org/10.1111/febs.14186

10. Sarikhani M, Maity S, Mishra S, et al. SIRT2 deacetylase represses NFAT transcription factor to maintain cardiac homeostasis. Journal of Biological Chemistry. 2018;293(14):5281-5294. DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000915

11. Grootaert MOJ, Finigan A, Figg NL, et al. SIRT6 Protects Smooth Muscle Cells From Senescence and Reduces Atherosclerosis. Circulation Research. 2021;128(4):474-491. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318353

12. Mohammadi-Sartang M, Ghorbani M, Mazloom Z. Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Nutrition. 2018;37(6 Pt A):1943-1954. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.003

13. Kurhaluk N, Tkachenko H. Melatonin and alcohol-related disorders. Chronobiology International. 2020;37(6):781-803. DOI: https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1761372

14. Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. Journal of Clinical Investigation. 2004;114(9):1299-1307. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI22475.

15. Spitz AZ, Gavathiotis E. Physiological and pharmacological modulation of BAX. Trends in Pharmacological Sciences. 2022;43(3):206-220. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.11.001

16. Taneja A, Ravi V, Hong JY, et al. Emerging roles of Sirtuin 2 in cardiovascular diseases. FASEB Journal. 2021;35(10):e21841. DOI: https://doi.org/10.1096/fj.202100490R

17. Han D, Wang Y, Chen J, et al. Activation of melatonin receptor 2 but not melatonin receptor 1 mediates melatonin-conferred cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury. Journal of Pineal Research. 2019;67(1):e12571. DOI: https://doi.org/10.1111/jpi.12571

18. Gu W, Cheng Y, Wang S, et al. PHD Finger Protein 19 Promotes Cardiac Hypertrophy via Epigenetically Regulating SIRT2. Cardiovascular Toxicology. 2021;21(6):451-461. DOI: https://doi.org/10.1007/s12012-021-09639-0

19. Wu B, You S, Qian H, et al. The role of SIRT2 in vascular-related and heart-related diseases: A review. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2021;25(14):6470-6478. DOI: https://doi.org/10.1111/jcmm.16618

20. Zhao L, Tao X, Qi Y, et al. Protective effect of dioscin against doxorubicin-induced cardiotoxicity via adjusting microRNA-140-5p-mediated myocardial oxidative stress. Redox Biology. 2018;16:189-198. DOI: https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.02.026

21. Caporizzo MA, Prosser BL. The microtubule cytoskeleton in cardiac mechanics and heart failure. Nature Reviews Cardiology. 2022;19(6):364-378. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-022-00692-y

22. Li Z, Zhang Z, Ren Y, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. Biogerontology. 2021;22(2):165-187. DOI: https://doi.org/10.1007/s10522-021-09910-5

23. Tobeiha M, Jafari A, Fadaei S, et al. Evidence for the Benefits of Melatonin in Cardiovas-

cular Disease. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022;9:888319. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.888319

24. Yan G, Yu L, Jiang S, et al. Melatonin antagonizes oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction in retinal pigmented epithelium cells via melatonin receptor 1 (MT1). Journal of Toxicological Sciences. 2018;43(11):659-669. DOI: https://doi.org/10.2131/jts.43.659

Статья поступила в редакцию 7 февраля 2023 г.
Поступила после доработки 2 июня 2023 г.
Принята к печати 15 июня 2023 г.

Received 7 February 2023
Revised 2 June 2023
Accepted 15 June 2023

Информация об авторах

Кирилл Павлович Кравченко, научный сотрудник отдела клинической геронтологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: kirill.kravchenko.spb@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8824-1543.

Виктория Олеговна Полякова, доктор биологических наук, профессор, профессор РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: vopol@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8682-9909.

Дмитрий Станиславович Медведев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией восстановительного лечения и реабилитации АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: mds@dsmedvedev.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7401-258X.

Дина Витальевна Троцюк, старший преподаватель кафедры внутренних болезней им. проф. Б.И. Шулутко ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: dinatrotsyuk@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0833-4385.

Information about the authors

Kirill P. Kravchenko, Researcher at the Department of Clinical Gerontology, Saint-Petersburg Institute of bioregulation and gerontology, Saint-Petersburg, Russia, E-mail: kirill.kravchenko.spb@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8824-1543.

Victoria O. Polyakova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia, E-mail: vopol@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8682-9909.

Dmitrii S. Medvedev, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Restorative Treatment and Rehabilitation, Saint-Petersburg Institute of bioregulation and gerontology, Saint-Petersburg, Russia, E-mail: mds@dsmedvedev.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7401-258X.

Dina V. Trotsyuk, Senior Lecturer at the Prof. B.I. Shulutko Department of Internal Medicine, Saint-Petersburg Medico-Social Institute, Saint-Petersburg, Russia, E-mail: dinatrotsyuk@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0833-4385.

(cc) BY

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-10 **УДК 618+616:579.61+616.15+615.38**

Эффект полиморфизма гена интерлейкина-10 в формировании глубоких нарушений микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе

М.М. Рахматуллаева

Бухарский государственный медицинский институт,
пр. Навои 1, г. Бухара, 200118, Республика Узбекистан
Автор для переписки: М.М. Рахматуллаева (mahfuzar@inbox.ru)

Резюме

Актуальность: Бактериальный вагиноз является распространенной вагинальной инфекцией, вызывающей значительную гинекологическую и акушерскую заболеваемость. Несмотря на современные методы и схемы лечения терапия БВ остается сложной задачей в связи с высокими показателями рецидивов, которые составляют до 60% в течение года после лечения. Данная проблема, отчасти, может быть решена оценкой индивидуальных генетических особенностей организма, связанных с наличием аллельных вариантов генов иммунной системы, определяющих конституциональную возможность к высокому или низкому уровню синтеза соответствующих иммунокомпетентных молекул (цитокинов, образ-распознающих рецепторов и др.). **Цель исследования:** Определить значение полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* в формировании различных молекулярно-биологических профилей микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе. **Материалы и методы:** Были обследованы 195 женщин репродуктивного возраста, 100 из которых составили больные с бактериальным вагинозом и 95 – условно-здоровых женщин с нормоценозом влагалища. Состояние микробиоценоза влагалища оценивали микроскопическим и молекулярно-биологическим методами. Генотипирование полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции и детекции продуктов амплификации на электрофорезном геле. **Результаты:** Генотип G/G чаще встречался у женщин с превалированием облигатно-анаэробных микроорганизмов в микробиоценозе (21,2%, p=0,046), генотип G/A – у женщин с выраженным смешанным дисбиозом (61,3%, p=0,023). У женщин с преобладанием в составе микробиоценоза факультативных анаэробов *Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae* существенной разницы по распределению генотипов не выявлено (p>0,05). **Заключение:** Носительство аллельных вариантов -1082G (rs1800896) гена *IL-10* ассоциировано с более глубокими нарушениями микробиоценоза влагалища, что предполагает их использование в качестве маркеров, повышающих эффективность диагностики рецидивирующих форм бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; полиморфизм -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10*; микробиоценоз влагалища; противовоспалительные цитокины

Для цитирования: Рахматуллаева ММ. Эффект полиморфизма гена интерлейкина-10 в формировании глубоких нарушений микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе.

Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):156-170. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-10

The effect of interleukin-10 gene polymorphism in the formation of deep disorders of vaginal microbiocenosis in bacterial vaginosis

Makhfuza M. Rakhmatullaeva

Bukhara State Medical Institute,
1 Navoi Ave., Bukhara, 200118, Uzbekistan
Corresponding author: Makhfuza M. Rakhmatullaeva (mahfuzar@inbox.ru)

Abstract

Background: Bacterial vaginosis (BV) is a common vaginal infection that causes significant gynecological and obstetric morbidity. Despite modern methods and treatment regimens, BV therapy remains a difficult task due to high rates of relapses, which amount to 60% within a year after treatment. This problem, in part, can be solved by assessing the individual genetic characteristics of the organism associated with the presence of allelic variants of the immune system genes that determine the constitutional possibility of a high or low level of synthesis of the corresponding immunocompetent molecules (cytokines, pattern-recognition receptors, etc.). **The aim of the study:** To determine the significance of the polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the gene *IL-10* in the formation of various molecular biological profiles of vaginal microbiocenosis in bacterial vaginosis. **Materials and methods:** 195 women of reproductive age were examined, including 100 patients with bacterial vaginosis and 95 conditionally healthy women with vaginal normocenosis. The state of vaginal microbiocenosis was assessed by microscopic and molecular biological methods. The polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the IL-10 gene was genotyped using polymerase chain reaction and detection of amplification products on an electrophoresis gel. **Results:** Genotype G/G was more common in women with the prevalence of obligate-anaerobic microorganisms in the microbiocenosis (21.2%, p=0.046), genotype G/A – in women with severe mixed dysbiosis (61.3%, p=0.023). In women with a predominance of facultative anaerobes *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* in the microbiocenosis, there was no significant difference in the distribution of genotypes (p>0.05). **Conclusion:** The carriage of allelic variants -1082G (rs1800896) of the gene *IL-10* is associated with deeper disorders of vaginal microbiocenosis, which suggests their use as markers that increase the effectiveness of the diagnosis of recurrent forms of bacterial vaginosis.

Keywords: bacterial vaginosis; polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the gene *IL-10*; vaginal microbiocenosis; anti-inflammatory cytokines

For citation: Rakhmatullaeva MM. The effect of interleukin-10 gene polymorphism in the formation of deep disorders of vaginal microbiocenosis in bacterial vaginosis. Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):156-170. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-10

Введение. Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее распространенным полимикробным инфекционным заболеванием влагалища, диагностируемым у 20-30% женщин репродуктивного возраста [1], с распространенностью 50-60% в некоторых группах населения с высоким сексуальным поведением [2]. К развитию БВ приводит сокращение популяции кислотообразующих *Lactobacillus spp.*, вследствие

которого происходит повышение pH влагалищной жидкости с сопутствующим избыточным ростом нескольких строго или факультативно анаэробных бактерий, представителей нормальной микрофлоры влагалища [3]. Таким образом, БВ является полимикробным заболеванием, при котором один патоген не способен индуцировать заболевание [4].

БВ ассоциирован с целым рядом акушерско-гинекологической патологии. Инфекции, передающие половым путем (хламидиоз, герпес, гонорея, ВИЧ, ВПЧ и т.п.) значительно чаще возникают на фоне дисбиоза влагалища [3, 5, 6]. С БВ связывают бесплодие, неудачные попытки ЭКО, воспалительные и пролиферативные заболевания органов малого таза [7]. В акушерской практике наличие БВ приводит к невынашиванию, преждевременным родам, хорионамниониту, рождению детей с внутриутробным инфицированием [8, 9]. Терапия БВ является сложной проблемой, поскольку применимые методы лечения в большинстве случаев дают кратковременный эффект [10, 11]. В связи с этим вопросы успешного долгосрочного лечения и профилактики рецидивов БВ приобретают особую актуальность.

Хотя примерно половина случаев БВ протекает клинически бессимптомно, у женщин с БВ наблюдается увеличение местных провоспалительных реакций [12]. В этой сети цитокины представляют собой молекулы межвидовой связи, которые могут координировать взаимодействия вагинальных сообществ, включая рост патогенных микроорганизмов [13]. Интерлейкин-10, известный как плейотропный цитокин, обладает сильным иммунодепрессивным и противовоспалительным действием. Первоначально считалось, что IL-10 продуцируется Т-хелперами 2 типа (Th2-клетками); в настоящее время известно, что IL-10 продуцируется различными иммунными клетками лимфоидного и миелоидного происхождения, которые функционируют как в адаптивном, так и врожденном иммунитете [14]. IL-10 может ингибировать процесс антигенпрезентации путем подавления экспрессии молекул HLA на поверхности клетки и подавления экспрессии множества провоспалительных цитокинов, таких как TNFα, IL-1, IL-6 и IL-8, ингибируя Т-клетки [15].

Ряд исследователей полагают, что развитию БВ способствует снижение иммунологической реактивности организма в ответ на дисбаланс состава микрофлоры [16]. Концентрация факторов иммунной защиты в биологических жидкостях зависит от уровня экспрессии соответствующего гена, которая в свою очередь может быть различным в зависимости от замен нуклеотидных последовательностей нити ДНК у разных индивидуумов. Однонуклеотидные полиморфизмы считаются одной из наиболее частых причин геномной изменчивости у людей. Полиморфизмы гена *IL-10* могут быть связаны с различными уровнями транскрипции генов, поскольку некоторые аллели могут продуцировать низкое или высокое количество IL-10 [17]. Способность секретировать различные уровни цитокинов у разных индивидуумов может определять дифференцированный иммунный ответ на инфекцию и на его исход.

В последние годы активно изучается связь полиморфизмов генов цитокинов, TLR и других иммунных факторов в развитие инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий, в том числе бактериального вагиноза [18, 19], что может расширить представление о потенциальном генетическом влиянии организма на состав влагалищной микрофлоры и объяснять различные варианты течения заболевания.

Цель исследования. Определить значение полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена *IL-10* в формировании различных молекулярно-биологических профилей микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе.

Материал и методы исследования. В исследование включены 195 женщин репродуктивного возраста узбекской национальности. В основную группу включены 100 женщин с бактериальным вагинозом. Контрольную группу составили 95

условно-здоровых женщин, с нормоценозом влагалища и без каких-либо заболеваний. В зависимости от молекулярно-биологического профиля микробиоценоза влагалища женщин основной группы сформированы подгруппы: 1-группа – пациентки с выраженным анаэробным дисбиозом (с преобладанием в составе микробиоценоза факультативных анаэробов *Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae*; n=36), 2-группа – с выраженным анаэробным дисбиозом (с преобладанием в микробиоценозе облигатных анаэробов; n=33) и 3-группа – с выраженным аэробно-анаэробным дисбиозом (n=31). Исследование проведено после получения письменного согласия на участие у субъектов исследования.

Во время клинического обследования оценивали общее состояние, соматический и гинекологический статус женщин. Проводили осмотр шейки матки и влагалища с помощью гинекологических зеркал, во время которого определяли наличие критериев Амселя. Обильные, жидкие выделения, pH влагалищного отделяемого более 4,5, положительный аминный тест (оцениваемый как специфический «рыбный запах» при смешивании вагинальных выделений с гидрооксидом калия) и выявление «ключевых клеток» (десквамированных эпителиальных клеток с адгезировавшимся на них грамвариабельной микрофлорой) в мазках в совокупности составляют тест Амселя. Наличие трех признаков из четырех показывает, что больная страдает бактериальным вагинозом. Состояние микробиоценоза влагалища оценивали путем проведения микроскопического исследования вагинального отделяемого по Граму и молекулярно-биологическим методом ПЦР-РВ с помощью комплекта реагентов Фемофлор-16. Концентрацию цитокина IL-10 в смывах из влагалища определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Исследование полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* проводили методом ПЦР-РВ с детекцией продуктов амплификации на электрофорезном геле. Оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и сравнение распределений частот генотипов в группах проводили с использованием критерия $\chi 2$ с поправкой Йейтса. Различия при $p<0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациенток составил 34,7±0,71 лет, в контрольной группе 33,7±0,93 лет ($p>0,05$) (Табл. 1). Интеллектуальным трудом занимались 46,0% и 43,2% женщин основной и контрольной групп, рабочими являлись 28,0% и 35,8%, безработными (домохозяйками) – 24,0% и 20,0%, студентами – 2,0% и 1,1% женщин с БВ и контрольной группы соответственно ($p>0,05$). Группы исследования по основным клинико-анамнестическим параметрам, учитывающих социальный статус, соматические и репродуктивные данные, акушерский и гинекологический анамнез, применяемых методов контрацепции практически не отличались. Но вместе с тем следует указать, что частота высокого ИМТ, нарушения менструальной функции в виде гиперменструального синдрома, самопроизвольного аборта, оперативного родоразрешения, случаев перинатальной смертности, заболеваний мочевыделительной системы, инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища в анамнезе была значительно выше в основной группе по сравнению с группой контроля ($p<0,05$).

Жалобы на патологические обильные, жидкие выделения серо-белого цвета с неприятным запахом отмечали 94% больных бактериальным вагинозом. pH влагалищных выделений составил 6,1±0,12 в основной группе, 4,0±0,31 в контрольной группе ($p<0,001$). Положительный аминный тест выявлен в 82,3% случаев, только в основной группе.

При микроскопии влагалищных мазков выявлены ряд характерных для БВ микроскопических признаков: угасание лейкоцитарной реакции (единичное число лейкоцитов) в 72,7% мазках, большое число эпителиальных клеток (более 10-15 клеток в поле зрения) в 75,5% мазках, наличие «ключевых клеток» (эпителиальных клеток с адгезированными на них грамвариабельной микрофлорой) в 90,0% мазках, массивное число микроорганизмов, относящихся преимущественно к морфотипам анаэробных бактерий в 60,0% мазках.

Таблица 1 (начало)

Сравнительная характеристика женщин исследуемых групп по основным клинико-анамнестическим параметрам

Beginning of Table 1

Comparative characteristics of women in the study groups according to the main clinical and anamnestic parameters

Характеристика	Основная группа (n=100)		Группа контроля (n=95)		*p*
	абс	%	абс	%	
Возраст (лет)					
18-25	6	6,0	11	11,6	0,165
26-30	19	19,0	28	29,5	0,087
31-35	41	41,0	31	32,6	0,226
36-40	14	14,0	12	12,6	0,779
41-45	20	20,0	13	13,7	0,240
Социальный статус					
Служащие	46	46,0	41	43,2	0,690
Рабочие	28	28,0	34	35,8	0,243
Учащиеся	2	2,0	1	1,1	0,965
Домохозяйки	24	24,0	19	20,0	0,501
Семейное положение					
Состоит в браке	94	94,0	93	97,9	0,171
Не состоит в браке	6	6,0	2	2,1	0,171
Индекс массы тела					
18,5-25	17	17,0	63	66,3	<0,001
25-30	61	61,0	29	30,5	<0,001
30-35	22	22,0	3	3,2	<0,001
Нарушения менструального цикла					
Гиперменструальный синдром	33	33,0	17	17,9	0,016
Гипоменструальный синдром	16	16,0	11	11,6	0,372
Аменорея	3	3,0	0	0,0	
Альгодисменорея	7	7,0	5	5,3	0,614
Количество беременностей в анамнезе					
0	7	7,0	0	0,0	
1	6	6,0	9	9,5	0,363
2	25	25,0	35	36,9	0,073
3	39	39,0	33	34,7	0,538
4 и более	23	23,0	18	18,9	0,488
Количество родов в анамнезе					
0	8	8,0	0	0,0	
1	11	11,0	15	15,8	0,325
2	49	49,0	58	61,0	0,091
3 и более	27	27,0	22	23,2	0,536
Аборты (самопроизвольный)					
1	26	26,0	12	12,6	0,018
2 и более	12	12,0	2	2,1	0,007
Аборты (артифициальный)					
1	16	16,0	10	10,5	0,261
2 и более	9	9,0	3	3,2	0,090
Оперативные роды	24	24,0	11	11,6	0,024
Перинатальная смертность	7	7,0	1	1,1	0,036
Сопутствующие/перенесенные соматические заболевания					
Железодефицитная анемия	32	32,0	29	29,5	0,824
Заболевания органов пищеварения	16	16,0	8	8,4	0,107
Заболевания мочевыделительной системы	22	22,0	6	6,3	0,002
Заболевания дыхательной системы	5	5,0	3	3,2	0,517

Таблица 1 (окончание)

Сравнительная характеристика женщин исследуемых групп по основным клинико-анамнестическим параметрам

End of Table 1

Comparative characteristics of women in the study groups according to the main clinical and anamnestic parameters

Характеристика	Основная группа (n=100)		Группа контроля (n=95)		*p*
	абс	%	абс	%	
Заболевания ЛОР-органов	18	18,0	14	14,7	0,539
Заболевания эндокринной системы	24	24,0	18	19,0	0,391
Сопутствующие/перенесенные гинекологические заболевания					
ВЗОМТ	19	19,0	9	9,5	0,058
Неспецифический вагинит	48	48,0	13	13,7	<0,001
Вульвовагинальный кандидоз	40	40,0	7	7,4	<0,001
Фоновые и предраковые заболевания шейки матки	28	28,0	7	7,4	<0,001
ИППП в анамнезе	20	20,0	5	5,3	0,002
Пролапс гениталий	5	5,0	0	0,0	
Миома матки	12	12,0	6	6,3	0,170
Киста яичника	8	8,0	3	3,2	0,143
Доброкачественные заболевания молочных желез	14	14,0	11	11,6	0,613
Гинекологические операции					
Тубэктомия	1	1,0	0	0,0	
Коагуляция шейки матки	9	9,0	0	0,0	
Ампутация матки	1	1,0	0	0,0	
Резекция яичника	2	2,0	0	0,0	
Диагностическое выскабливание полости матки	13	13,0	5	5,3	0,062
Методы контрацепции					
ВМК	59	59,0	53	55,8	0,650
Гормональная контрацепция	11	11,0	16	16,9	0,238
Барьерная контрацепция	9	9,0	13	13,7	0,301
Спермициды	10	10,0	4	4,2	0,117
ДХС	4	4,0	7	7,4	0,308

Микробиоценоз влагалища женщин основной группы в большинстве случаев оценен как выраженный анаэробный дисбиоз (69,0%). 31,0% образцов соответствовали профилю выраженный аэробно-анаэробный дисбиоз. Согласно кластерной дифференцировке БВ, предложенной Назаровой В.В и др. (2017) [20], образцы выраженного анаэробного дисбиоза нами были профилированы как образцы с доминированием в составе условно-патогенной микрофлоры факультативных анаэробов *Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae* (36,0%), и образцы с превалированием групп облигатно-анаэробных микроорганизмов *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium spp., Megasphaera/Veillonella/Dialister spp.* и *Lachnobacterium/Clostridium spp.* (33,0%). Образцы влагалищных мазков женщин контрольной группы соответствовали абсолютному (28,4%) и условному нормоценозу (71,6%).

Как абсолютное (3,92±0,22 lg ГЭ/мл), так и относительное содержание (4,34±1,26%) лактофлоры у женщин с БВ было очень низким (p<0,001). Выявлено достоверно высокое содержание *Gardnerella vaginalis* (p<0,001), *Eubacterium spp.* (p<0,005), *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium spp.* и *Megasphaera/Veillonella/Dialister spp.* (p<0,001), *Lachnobacterium/Clostridium spp.* (p=0,013), *Mobiluncus/Corynebacterium spp.* (p=0,004), *Peptostreptococcus spp.* и *Atopobium vaginae* (p<0,001) у женщин с БВ. Из комменсальных микроорганизмов только *Mycoplasma hominis* достоверно превышала контрольные показатели (p=0,007).

Нами проведен сравнительный анализ частоты выявления в диагностически значимых количествах условно-патогенной микрофлоры влагалища в подгруппах женщин. Как видно по таблице 2 в 1-й и 2-й группе более часто выявлялась в диагностически значимых количествах *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas.* Во 2-й и 3-й группе преобладающими микроорганизмами становилась группа облигатных анаэробов. Вместе с тем, в 3-й группе отмечалось достоверное увеличение частоты встречаемости в значимых количествах групп аэробных микроорганизмов ($p<0,05$).

Таблица 2

Частота выявления факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов в диагностически значимых количествах в группах (%)

Table 2

Frequency of detection of facultative and obligate anaerobic microorganisms in diagnostically significant amounts in groups (%)

Показатель, %	1-группа (n=36)	2-группа (n=33)	3-группа (n=31)	Контрольная группа (n=95)	p
	1	2	3	4	
Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.	71,0	92,5	62,5	12,6	$p_{1-2}=0,002$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{123-4}<0,001$
Eubacterium spp.	57,9	67,5	62,5	6,3	$p_{1-2}=0,022$ $p_{123-4}<0,001$
Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium spp.	39,5	65,0	71,9	3,2	$p_{1-2}=0,024$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{123-4}<0,001$
Megasphaera/Veillonella/Dialister spp.	39,5	42,5	65,6	7,4	$p_{1-3}=0,029$ $p_{123-4}<0,001$
Lachnobacterium/Clostridium spp.	36,8	65,0	56,2	0,0	$p_{1-2}=0,013$
Mobiluncus/Corynebacterium spp.	31,6	45,0	53,1	32,6	$p_{123-4}>0,05$
Peptostreptococcus spp.	28,9	22,5	18,8	16,9	$p_{123-4}>0,05$
Atopobium vaginae	44,7	67,5	59,4	5,3	$p_{1-2}=0,043$ $p_{123-4}<0,001$
Enterobacteriaceae spp.	18,4	20,0	56,2	0,0	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,001$
Streptococcus spp.	21,0	35,0	62,5	11,6	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,020$ $p_{123-4}<0,01$
Staphylococcus spp.	21,0	32,5	59,4	9,5	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,023$ $p_{123-4}<0,01$
Ureaplasma (urealyticum+parvum)	36,8	27,5	56,2	14,7	$p_{2-3}=0,013$ $p_{123-4}<0,01$

Таким образом, для 2-й и 3-й групп является характерным повышение частоты выявления облигатных анаэробов в диагностически значимых количествах. Следует отметить, что преобладание облигатных анаэробов над другими группами бактерий, а в случае смешанного дисбиоза и групп аэробных микроорганизмов является признаком глубоких нарушений состава микрофлоры влагалища.

Как известно, иммунный ответ на патогены включает быструю активацию провоспалительных цитокинов, которые служат для инициации защиты макроорганизма от микробной инвазии. Согласно концептуальной модели патогенеза БВ, предложенной Muzny CA. et al. [4], *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella bivia* считаются ранними колонизаторами, которые

не вызывает сильного воспалительного ответа со стороны вагинальных эпителиальных клеток. Эти первые колонизаторы могут уклоняться от иммунной системы, создавая биопленку. Далее происходит усиление адгезии вторичных колонизаторов, включая *Atopobium vaginae, Sneathia spp.* и других потенциально связанных с БВ бактерий к зрелой полимикробной биопленке. Вторичные колонизаторы являются более мощными стимуляторами иммунного ответа хозяина.

Усиление провоспалительного звена цитокинов в ответ на рост условно-патогенной микрофлоры является естественной иммунной реакцией, направленной на сохранение равновесия между разными представителями микрофлоры влагалища. Параллельно с этим активизируются и противовоспалительные механизмы, которые служат для сдерживания производства провоспалительных молекул для ограничения повреждения тканей и поддержания или восстановления тканевого гомеостаза. Учитывая зависимость концентрации IL-10 в биологических жидкостях при воспалительном ответе от полиморфизма соответствующего гена, нами было исследована частота распределения полиморфных вариантов гена IL-10 среди женщин с БВ. Наиболее изученными в настоящее время считаются три вида полиморфизма этого гена: -819 C/T (rs1800871), -592 C/A (rs1800872) и -1082 G/A (rs1800896). Несколькими исследованиями была показана важная роль полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) при инфекционных заболеваниях, однако связь с клинико-микробиологическим характером БВ не изучалась.

На первом этапе исследования мы проанализировали частоту встречаемости аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма, а также соответствие наблюдаемых частот генотипов, рассчитанным по уравнению Харди–Вайнберга для популяций, что позволяет судить об адекватном выборе субъектов и формировании групп сравнения для проведения генетических исследований. Далее проводили анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена в исследуемых группах. Анализ полученных данных показал низкую гетерогенность наблюдаемых и ожидаемых значений генотипов -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* в основной и контрольной группах. В группе больных эмпирическое количество Hobs-гетерозигот по данному локусу соответствовало теоретическому Hexp (0,46/0,46), а в контрольной группе было ниже ожидаемого количества гетерозигот (0,38/0,39). Отклонение наблюдаемой гетерозиготы по сравнению с ожидаемой гетерозиготой составило: D=+0,01 и D=-0,02 соответственно. Полученные нами данные свидетельствуют о незначительном дефиците гетерозигот полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* в узбекской популяции.

Выявлено повышение частоты встречаемости дикого аллеля G в группе женщин с бактериальным вагинозом по сравнению с контрольной группой, что особенно заметно на примере 2-й и 3-й групп (Рис. 1). Исследуемые группы также отличались по генотипическим вариациям, гетерогенность которых была выражена во 2-й и 3-й группах (Рис. 2).

Статистический анализ не выявил различий в распределении аллелей и генотипов -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* между основной и контрольной выборкой (Табл. 3). Анализ распределения аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма в исследуемых подгруппах «случай-контроль» обнаружил следующие особенности. Аллель A достоверно чаще встречался в 1-й группе (86,1% против 73,7% контроля), аллель G – во 2-й (47,0%) и 3-й (46,8%) группах по сравнению с контролем (26,3%) ($p<0,05$). Распределение генотипа G/G приняло достоверно высокие значения во 2-й группе (21,2%) относительно контрольной (7,4%) при $\chi2=4,8$; $p=0,05$; OR=3,4; 95% CI: 1,14-10,05. Генотип A/A достоверно в 2 раза меньше определялся во 2-й группе (27,3% против 54,7% в контрольной) при $\chi2=7,4$; $p=0,01$; OR=0,3; 95% CI: 0,13-0,72. Шансы на выявление гетерозиготного генотипа G/A достоверно повышались в 3-й группе (61,3% против 37,9% в контрольной)

(χ2=5,2; p=0,03; OR=2,6; 95% CI: 1,14-5,89. Частота генотипа A/A в этой группе также оказалось ниже чем в группе контроля (22,6% против 54,7%; χ2=9,7; p=0,01; OR=0,2; 95% CI: 0,10-0,59).

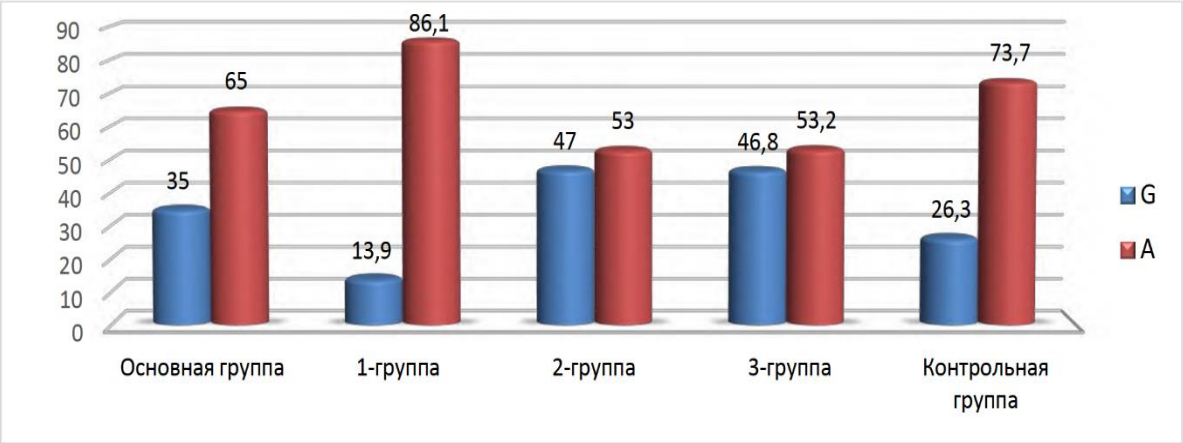


Рис. 1. Частота встречаемости аллелей полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* (%)
Fig. 1. Frequency of occurrence of polymorphism alleles -1082 G/A (rs1800896) of gene *IL-10* (%)

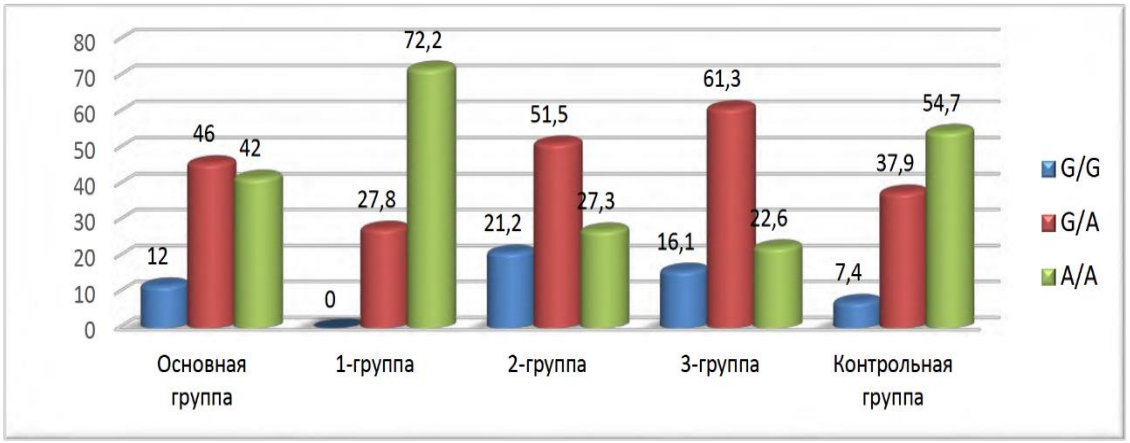


Рис. 2. Частота встречаемости генотипов полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* (%)
Fig. 2. Frequency of occurrence of polymorphism genotypes -1082 G/A (rs1800896) of gene *IL-10* (%)

Статистический анализ обнаружил достоверно высокие отличия по содержанию аллелей: аллель А достоверно чаще определялся в 1-й группе, а полиморфный аллель G – во 2-й и 3-й группах (p<0,01) (Табл. 4). Частота гетерозиготного генотипа G/A в 1-й группе (27,8%) оказалось значительно ниже относительно показателей 2-й (51,5%) и 3-й (61,3%) групп (p<0,05). Шансы на выявление гомозиготы A/A были высокими (72,2%) в 1-й группе по сравнению со 2-й (27,3%) и 3-й (22,65) группами (χ2=13,9; p=0,01; OR=6,9; 95% CI: 2,51-19,18 и χ2=16,4; p=0,01; OR=8,9; 95% CI: 3,09-25,68 соответственно). Как видно, частая встречаемость генотипа A/A в 1-й группе указывает на возможную протективную роль данного генотипа в отношении развития глубоких нарушений микробиоценоза влагалища.

Таблица 3

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* между группами «случай-контроль»

Table 3

Differences in the frequency of occurrence of alleles and genotypes of polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the gene *IL-10* between the "case-control" groups

Аллели/генотипы	**Основная группа (n=100)**		**Контроль (n=95)**		χ^2	**p**	**OR**	**95% CI**
G	70	35,0	50	26,3	3,4	0,10	1,51	0,98-2,33
A	130	65,0	140	73,7			0,66	0,43-1,02
G/G	12	12,0	7	7,4	1,2	0,30	1,71	0,65-4,52
G/A	46	46,0	36	37,9	1,3	0,30	1,40	0,79-2,47
A/A	42	42,0	52	54,7	3,2	0,10	0,60	0,34-1,05
Аллели/генотипы	**1-группа (n=36)**		**Контроль (n=95)**		χ^2	**p**	**OR**	**95% CI**
G	10	13,9	50	26,3	4,6	**0,05**	0,45	0,22-0,94
A	62	86,1	140	73,7			2,21	1,07-4,59
G/A	10	27,8	36	37,9	1,2	0,30	0,63	0,27-1,45
A/A	26	72,2	52	54,7	3,3	0,10	2,15	0,94-4,90
Аллели/генотипы	**2-группа (n=33)**		**Контроль (n=95)**		χ^2	**p**	**OR**	**95% CI**
G	31	47,0	50	26,3	9,7	**0,01**	2,48	1,40-4,40
A	35	53,0	140	73,7			0,40	0,23-0,71
G/G	7	21,2	7	7,4	4,8	**0,05**	3,38	1,14-10,05
G/A	17	51,5	36	37,9	1,9	0,20	1,74	0,79-3,85
A/A	9	27,3	52	54,7	7,4	**0,01**	0,31	0,13-0,72
Аллели/ генотипы	**3-группа (n=31)**		**Контроль (n=95)**		χ^2	**p**	**OR**	**95% CI**
G	29	46,8	50	26,3	9,1	**0,01**	2,46	1,37-4,42
A	33	53,2	140	73,7			0,41	0,23-0,73
G/G	5	16,1	7	7,4	2,1	0,20	2,42	0,73-8,02
G/A	19	61,3	36	37,9	5,2	**0,03**	2,59	1,14-5,89
A/A	7	22,6	52	54,7	9,7	**0,01**	0,24	0,10-0,59

Таблица 4

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 между группами «случай-случай»

Table 4

Differences in the frequency of occurrence of alleles and genotypes of polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the gene *IL-10* between the "case-case" groups

Аллели/генотипы	**1-группа (n=36)**		**2-группа (n=33)**		χ^2	**p**	**OR**	**95% CI**
G	10	13,9	31	47,0	18,0	**0,01**	0,18	0,08-0,40
A	62	86,1	35	53,0			5,49	2,50-12,05
G/A	10	27,8	17	51,5	4,1	**0,05**	0,36	0,13-0,97
A/A	26	72,2	9	27,3	13,9	**0,01**	6,93	2,51-19,18
Аллели/генотипы	**1-группа (n=36)**		**3-группа (n=31)**		χ^2	**p**	**OR**	**95% CI**
G	10	13,9	29	46,8	17,5	**0,01**	0,18	0,08-0,41
A	62	86,1	33	53,2			5,45	2,46-12,07
G/A	10	27,8	19	61,3	7,6	**0,01**	0,24	0,09-0,66
A/A	26	72,2	7	22,6	16,4	**0,01**	8,91	3,09-25,68
Аллели/генотипы	**2-группа (n=33)**		**3-группа (n=31)**		χ^2	**p**	**OR**	**95% CI**
G	31	47,0	29	46,8	0,0	0,99	1,01	0,50-2,02
A	35	53,0	33	53,2			0,99	0,50-1,99
G/G	7	21,2	5	16,1	0,3	0,70	1,40	0,39-4,97
G/A	17	51,5	19	61,3	0,6	0,50	0,67	0,25-1,81
A/A	9	27,3	7	22,6	0,2	0,70	1,29	0,41-4,01

Таким образом, полученные нами данные позволяют считать, что более глубокие нарушения микробиоценоза влагалища с доминированием в нем представителей облигатно-анаэробных бактерий, а также повышением условной доли как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов (смешанный дисбиоз) могут быть ассоциированы с носительством полиморфного аллеля G и его вариантов G/G и G/A полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10.

Полиморфизм -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 характеризуется заменой аденина (A) на гуанин (G) в промоторной области гена. Аллель -1082A гена IL-10 считается низкопродуктивным, тогда как аллель G связывают с высокой концентрацией IL-10 в биологических жидкостях [17]. Наибольшее содержание IL-10 в вагинальном отделяемом нами выявлено у носителей мутантного аллеля -1082G IL10 (rs1800896), как в гомозиготном, так и гетерозиготном варианте ($p<0,05$), т.е. отмечалась определенная взаимосвязь между местной концентрацией IL-10 и полиморфизмом гена IL10 (Табл. 5).

Таблица 5

Концентрация цитокина IL-10 в вагинальном отделяемом в зависимости от генотипа полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10*

Table 5

The concentration of cytokine IL-10 in the vaginal discharge depending on the genotype of polymorphism -1082 G/A (rs1800896) of the *IL-10* gene

Генотипы/Концентрация цитокина	1A-группа 1	1B-группа 2	1C-группа 3	p (по сравнению с 1-й группой с генотипом A/A)
G/G (n=12)	0	48,61±2,46	46,89±3,75	$p_{1-2}=0,011$; $p_{1-3}=0,013$
G/A (n=46)	38,46±9,37	45,46±5,87	47,37±6,54	$p_{1-2}=0,035$; $p_{1-3}=0,024$
A/A (n=42)	22,63±4,64	29,54±4,23	26,43±5,68	$p_{1-2}=0,279$; $p_{1-3}=0,608$

На наш взгляд гиперпродукция IL-10, индуцированная вариантами G/G и G/A полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* оказывает иммунодепрессивное влияние на развивающийся провоспалительный ответ, приводит к ограничению иммунного ответа макроорганизма и дает ход персистированию инфекции с нарастанием массы биопленок. Следует отметить, что бактерии в биопленке являются труднодоступными воздействию иммунной системы макроорганизмами приобретают резистентность к антимикробным препаратам [21].

Во многих исследованиях была выявлена ассоциация полиморфизма гена IL-10 с рядом заболеваний, связанных с нарушением иммунитета, таких как бронхиальная астма, туберкулез, острый и хронический гепатит [22], некротический энтероколит [23], цервикальный рак [24] и т.д. Было установлено, что носительство высокопродуктивного аллеля G (A-1082G) гена *IL-10* является фактором риска развития и поддержания аллергического воспаления гениталий [25], неспецифических вульвовагинитов [26]. Очевидно, что IL-10 играет решающую роль в предотвращении воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Нарушение экспрессии или передачи сигналов IL-10 может усиливать клиренс патогенов во время острой инфекции, но также усиливать воспалительную реакцию, что приводит к усугублению иммунопатологии и повреждению тканей [22]. И наоборот, некоторые патогены могут использовать иммунодепрессивную способность IL-10 для ограничения иммунного ответа макроорганизма, что приводит к персистирующей инфекции.

При полимикробном синдроме, такой как бактериальный вагиноз особенно важен баланс между Th1-(провоспалительным) и Th2-(противовоспалительным) ответом на инфекцию, что может определять ход инфекционного процесса в сторону разрешения или персистенции. Поэтому изучение наиболее важных полиморфизмов цитокинов, участвующих в воспалительном ответе, может служит раскрытию патогенети-

ческих механизмов формирования глубоких нарушений микрофлоры влагалища.

Заключение. Генотипы G/G и G/A полиморфизма -1082 G/A (rs1800896) гена *IL-10* ассоциированы с глубокими дисбиотическими нарушениями микрофлоры влагалища, что предполагает их использование в качестве прогностических маркеров рецидивирующего течения бактериального вагиноза.

Информация о финансировании
Финансирование данной работы не проводилось.
Financial support
No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. Sexually Transmitted Diseases. 2019;46(5):304-311. DOI: https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972

2. Баринов СВ, Охлопков ВА, Тирская ЮИ, и др. Микрофлора половых путей мужчин-партнеров женщин с бактериальным вагинозом и ее роль в развитии рецидивов данного заболевания. Фундаментальная и клиническая медицина. 2020;5(3):66-76. DOI: https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-66-76

3. Sanchez-Garcia EK, Contreras-Paredes A, Martinez-Abundis E, et al. Molecular epidemiology of bacterial vaginosis and its association with genital micro-organisms in asymptomatic women. Journal of Medical Microbiology. 2019;68(9):1373-1382. DOI: https://doi.org/10.1099/jmm.0.001044

4. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, et al. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. Current Opinion in Infectious Disease. 2020;33(1):59-65. DOI: https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000620

5. Марянян АЮ, Слепченко ВВ, Рашидова МА, и др. Современные представления об особенностях микробиоценоза влагалища у ВИЧ-позитивных женщин фертильного возраста. Акушерство и гинекология. 2019;12:12-17. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.12-17

6. Chao X-P, Sun T-T, Wang S, et al. Correlation between the diversity of vaginal microbiota and the risk of high-risk human papillomavirus infection. International Journal of Gynecological Cancer. 2019;29:28-34. DOI: https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000032

7. Gondwe T, Ness R, Totten PA, et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. Sexually Transmitted Infections. 2020;96(6):439-444. DOI: https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-054191

8. Синякова АА, Шипицына ЕВ, Будиловская ОВ, и др. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(2):59-70. DOI: https://doi.org/10.17816/JOWD68259-70

9. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. Nature Medicine. 2019;25(6):1012-1021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2

10. Провоторова ТВ. Анализ отдаленных результатов применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при лечении рецидивирующих форм нарушений биоценоза влагалища. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018;12(2):32-38. DOI: https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038

11. Савичева АМ, Тапильская НИ, Крысанова АА, и др. Отдаленные результаты двухэтапного лечения бактериального вагиноза с применением антисептиков и пробиотиков. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021;9(4):19-28. DOI: https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-19-28

12. Laniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Bacterial vaginosis and health-associated bacteria modulate the immunometabolic landscape in 3D model of human cervix. npj Biofilms and Microbiomes. 2021;7:88. DOI: https://doi.org/10.1038/s41522-021-00259-8

13. Campisciano G, Zanotta N, Licastro D, et al. In vivo microbiome and associated immune markers: new insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis. Scientific Reports. 2018;8:2307. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-20649-x

14.Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. Journal of Experimental Medicine. 2020;217(1):e20190418. DOI: https://doi.org/10.1084/jem.20190418

15.Islam H, Chamberlain TC, Mui AL, et al. Elevated Interleukin-10 Levels in COVID-19: Potentiation of Pro-Inflammatory Responses or Impaired Anti-Inflammatory Action? Frontiers in Immunology. 2021;12:677008. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677008

16.De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. Frontiers in Microbiology. 2019;10:2451. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02451

17.Tarique M, Naz H, Saini C, et al. Association of IL-10 Gene Polymorphism With IL-10 Secretion by CD4 and T Regulatory Cells in Human Leprosy. Frontiers in Immunology. 2020;11:1974. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01974

18.Mehta SD, Nannini DR, Otieno F, et al. Host genetic factors associated with vaginal microbiome composition in Kenyan women. mSystems. 2020;5(4):e00502-20. DOI: https://doi.org/10.1128/mSystems.00502-20

19.Taylor BD, Totten PA, Astete SG, et al. Toll-like receptor variants and cervical Atopobiumvaginae infection in women with pelvic inflammatory disease. American Journal of Reproductive Immunology. 2018;79(2):e12804. DOI: https://doi.org/10.1111/aji.12804

20.Назарова ВВ, Шипицына ЕВ, Герасимова ЕН, и др. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(4):57-67. DOI: https://doi.org/10.17816/JOWD66457-67

21.Vestby LK, Gronseth T, Simm R, et al. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. Antibiotics. 2020;9(2):59. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics9020059

22.Гончарова ИА, Брагина ЕЮ, Жалсанова ИЖ, и др. Эффект полиморфизма генов IL10 (rs1800872) и CXCL10 (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):32-43. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3

23.Джафарова ТС. Нуклеотидный полиморфизм гена интерлейкина – 10 в позиции 1082 A/G у новорожденных с некротическим энтероколитом. Вестник новых медицинских технологий. 2020;27(3):38-41. DOI: https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16645

24.Khorrami S, Zamani H, Hasanzadeh M, et al. Association of a genetic variant in Interleukin-10 gene with increased risk and inflammation associated with cervical cancer. Gene. 2022;807:145933. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145933

25.Павлова АА, Долгушина НВ, Донников АЕ, и др. Оценка экспрессии и полиморфизма генов цитокинов как предикторов хронического вульвовагинита, ассоциированного с аллергическим воспалением. Акушерство и гинекология. 2016;3:64-70. DOI: http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.64-70

26.Казакова АВ, Уварова ЕВ, Безрукова АА, и др. Прогнозирование воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек в зависимости от стадии полового развития. Аспирантский вестник Поволжья. 2019;19(1-2):47-53. DOI: https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.47-53

References

1. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. Sexually Transmitted Diseases. 2019;46(5):304-311. DOI: https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972

2. Barinov SV, Okhlopkov VA, Tirskaya YuI, et al. Genital microbiota of sexual partners of female patients with bacterial vaginosis is responsible for its recurrences. Fundamental and Clinical Medicine. 2020;5(3):66-76. Russian. DOI: https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-66-76

3. Sanchez-Garcia EK, Contreras-Paredes A, Martinez-Abundis E, et al. Molecular epidemiology of bacterial vaginosis and its association with genital micro-organisms in asymptomatic women. Journal of Medical Microbiology. 2019;68(9):1373-1382. DOI: https://doi.org/10.1099/jmm.0.001044

4. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, et al. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. Current Opinion in Infectious Disease. 2020;33(1):59-65. DOI: https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000620

5. Maryanyan AYu, Slepchenko VV, Rashidova MA, et al. Current ideas about the specific features of vaginal microbiocenosis in HIV-posi-

tive women of reproductive age. Obstetrics and gynecology. 2019;12:12-17. Russian. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.12-17

6. Chao X-P, Sun T-T, Wang S, et al. Correlation between the diversity of vaginal microbiota and the risk of high-risk human papillomavirus infection. International Journal of Gynecological Cancer. 2019;29:28-34. DOI: https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000032

7. Gondwe T, Ness R, Totten PA, et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. Sexually Transmitted Infections. 2020;96(6):439-444. DOI: https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-054191

8. Sinyakova AA, Shipitsyna EV, Budilovskaya OV, et al. Clinical, anamnestic and microbiological predictors of miscarriage. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019;68(2):59-70. Russian. DOI: https://doi.org/10.17816/JOWD68259-70

9. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. Nature Medicine. 2019;25(6):1012-1021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2

10. Provotorova TV. Analysis of long-term results of Metrogil vaginal gel and Metrogil plus in the treatment of recurrent vaginal biocenosis disorders. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2018;12(2):32-38. Russian. DOI: https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038

11. Savicheva AM, Tapilskaya NI, Krysanova AA, et al. Long-term results of two-stage treatment of bacterial vaginosis using antiseptics and probiotics. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2021;9(4):19-28. Russian. DOI: https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-19-28

12. Laniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Bacterial vaginosis and health-associated bacteria modulate the immunometabolic landscape in 3D model of human cervix. npj Biofilms and Microbiomes. 2021;7:88. DOI: https://doi.org/10.1038/s41522-021-00259-8

13. Campisciano G, Zanotta N, Licastro D, et al. In vivo microbiome and associated immune markers: new insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis. Scientific Reports. 2018;8:2307. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-20649-x

14. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. Journal of Experimental Medicine. 2020;217(1):e20190418. DOI: https://doi.org/10.1084/jem.20190418

15. Islam H, Chamberlain TC, Mui AL, et al. Elevated Interleukin-10 Levels in COVID-19: Potentiation of Pro-Inflammatory Responses or Impaired Anti-Inflammatory Action? Frontiers in Immunology. 2021;12:677008. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677008

16. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. Frontiers in Microbiology. 2019;10:2451. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02451

17. Tarique M, Naz H, Saini C, et al. Association of IL-10 Gene Polymorphism With IL-10 Secretion by CD4 and T Regulatory Cells in Human Leprosy. Frontiers in Immunology. 2020;11:1974. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01974

18. Mehta SD, Nannini DR, Otieno F, et al. Host genetic factors associated with vaginal microbiome composition in Kenyan women. mSystems. 2020;5(4):e00502-20. DOI: https://doi.org/10.1128/mSystems.00502-20

19. Taylor BD, Totten PA, Astete SG, et al. Toll-like receptor variants and cervical Atopobiumvaginae infection in women with pelvic inflammatory disease. American Journal of Reproductive Immunology. 2018;79(2):e12804. DOI: https://doi.org/10.1111/aji.12804

20. Nazarova VV, Shipitsyna EV, Gerasimova EN, et al. Criteria for the diagnosis of bacterial vaginosis using the Femoflor-16 test. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(4):57-67. Russian. DOI: https://doi.org/10.17816/JOWD66457-67

21. Vestby LK, Gronseth T, Simm R, et al. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. Antibiotics. 2020;9(2):59. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics9020059

22. Goncharova IA, Bragina EYu, Zhalsanova IZ, et al. Effect of IL10 (rs1800872) and CXCL10 (rs4386624, rs4256246) genes polymorphism in the development of viral and bacterial infectious diseases. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):32-43. Russian. DOI: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3

23. Jafarova TS. Single nucleotide polymorphism at position -1082 (a/g) in interleukin-10 gene promoter region in the newborns with necrotic enterocolitis. Journal of New Medical Technologies. 2020;27(3):38-41. Russian. DOI: https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16645

24. Khorrami S, Zamani H, Hasanzadeh M, et al. Association of a genetic variant in Interleukin-10 gene with increased risk and inflammation associated with cervical cancer. Gene. 2022;807:145933. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145933

25. Pavlova AA, Dolgushina NV, Donnikov AE, et al. Estimation of cytokine gene expression and polymorphism as predictors for chronic allergic vulvovaginitis. Obstetrics and Gynecology. 2016;3:64-70. Russian. DOI: http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.64-70

26. Kazakova AV, Uvarova EV, Bezrukova AA, et al. Prediotion of inflammatory diseases of the vulva and vagina in girls depending on the stage of sexual development. Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya. 2019;19(1-2):47-53. Russian. DOI: https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.47-53

Статья поступила в редакцию 21 апреля 2023 г.
Поступила после доработки 29 мая 2023 г.
Принята к печати 13 июня 2023 г.

Received 21 April 2023
Revised 29 May 2023
Accepted 13 June 2023

Информация об авторе
Махфуза Мубиновна Рахматуллаева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Бухарского государственного медицинского института, г. Бухара, Республика Узбекистан, E-mail: mahfuzar@inbox.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1987-6136.

Information about the author
Makhfuza M. Rakhmatullaeva, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan, E-mail: mahfuzar@inbox.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1987-6136.