

ISSN 2658-6533

# НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

---

## RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

**11(2) 2025**

Сайт журнала:  
*rrmedicine.ru*

сетевой научный рецензируемый журнал  
online scholarly peer-reviewed journal



**16+**



# НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

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

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



Том 11, №2. 2025

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2014 г.

ISSN 2658-6533



Volume 11, №2. 2025

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ГЕНЕТИКА

### GENETICS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Oksana Y. Bordaeva, Nadeim N.I. Alayasa, Yulia S. Zezerova, Natalya P. Milutina, Ekaterina G. Derevyanchuk, Tatiana P. Shkurat</b><br>Clinic-laboratory blood parameters and the contribution of renin-angiotensin system gene polymorphisms in pregnant women with preeclampsia | <b>200</b> | <b>Oksana Y. Bordaeva, Nadeim N.I. Alayasa, Yulia S. Zezerova, Natalya P. Milutina, Ekaterina G. Derevyanchuk, Tatiana P. Shkurat</b><br>Clinic-laboratory blood parameters and the contribution of renin-angiotensin system gene polymorphisms in pregnant women with preeclampsia | <b>200</b> |
| <b>Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова</b><br>Роль транспозонов в обеспечении эволюционного разнообразия протеомов эукариот (обзор)                                                                                                                                                    | <b>215</b> | <b>Rustam N. Mustafin, Elza K. Khusnutdinova</b><br>The role of transposable elements in formation of evolutionary diversity of eukaryotic proteomes (review)                                                                                                                       | <b>215</b> |
| <b>В.И. Чурносков</b><br>Ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем половых гормонов у больных гиперплазией эндометрия                                                                                                                                               | <b>243</b> | <b>Vladimir I. Churnosov</b><br>Associations of polymorphic loci of candidate genes with the level of sex hormones in patients with endometrial hyperplasia                                                                                                                         | <b>243</b> |

### ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

### PHARMACOLOGY

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Annu Grewal, Riddhi Sharma, Deepak Sheokand, Pawan Kumar, Vandana Saini, Ajit Kumar</b><br><i>In-silico</i> insights into $\alpha$ -Synuclein mediated pathology of Parkinson's disease using molecular docking and molecular dynamics simulation studies                   | <b>263</b> | <b>Annu Grewal, Riddhi Sharma, Deepak Sheokand, Pawan Kumar, Vandana Saini, Ajit Kumar</b><br><i>In-silico</i> insights into $\alpha$ -Synuclein mediated pathology of Parkinson's disease using molecular docking and molecular dynamics simulation studies                                | <b>263</b> |
| <b>Sony E. Nugraha, Marianne Marianne, Rony A. Syahputra, Aji Najihudin, Nikmatul I.E. Jayani, Shaum Shiyan</b><br>Investigating Phytochemical Constituent and Anti-Anemic Properties of Polyphenol-Rich Extract from <i>Carica papaya</i> Leaves in a Rat Model               | <b>275</b> | <b>Sony E. Nugraha, Marianne Marianne, Rony A. Syahputra, Aji Najihudin, Nikmatul I.E. Jayani, Shaum Shiyan</b><br>Investigating Phytochemical Constituent and Anti-Anemic Properties of Polyphenol-Rich Extract from <i>Carica papaya</i> Leaves in a Rat Model                            | <b>275</b> |
| <b>С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, А.Е. Хубулова, О.И. Маргиева</b><br>Метаболические и функциональные эффекты комплексной терапии почечной и сердечно-сосудистой патологии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у больных сахарным диабетом и Covid-19 (обзор) | <b>286</b> | <b>Sergey G. Dzugkoev, Fira S. Dzugkoeva, Anna E. Khubulova, Olga I. Margieva</b><br>Metabolic and functional effects of complex therapy of renal and cardiovascular pathology with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with diabetes mellitus and Covid-19 (review) | <b>286</b> |

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## MEDICINE

|                                                                                                                                                                                                                                                             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Fanni Hanifa, Lina N. Izza, Novalia Kridayanti, Hidayani Hidayani, Rudi Simanjuntak, Retno Sugesti, Magdalena T. Putri, Rita A. Yolandia, Husnul Khotimah</b> Effect of Cigarette Smoke on Female Reproductive System: A Sytematic Review                | <b>303</b> | <b>Fanni Hanifa, Lina N. Izza, Novalia Kridayanti, Hidayani Hidayani, Rudi Simanjuntak, Retno Sugesti, Magdalena T. Putri, Rita A. Yolandia, Husnul Khotimah</b> Effect of Cigarette Smoke on Female Reproductive System: A Sytematic Review                                                                          | <b>303</b> |
| <b>Р.В. Бисалиев</b> Суицидальное поведение и коморбидные соматические заболевания (обзор)                                                                                                                                                                  | <b>315</b> | <b>Rafael V. Bisaliev</b> Suicidal behavior and comorbid somatic diseases (review)                                                                                                                                                                                                                                    | <b>315</b> |
| <b>М.Е. Долгинцев, А.В. Полоников, И.И. Бобынцев</b> Этиология и патогенез атеросклероза: современные представления и возрастзависимые аспекты (обзор)                                                                                                      | <b>330</b> | <b>Maxim E. Dolgintsev, Alexey V. Polonikov, Igor I. Bobyntsev</b> The etiology and pathogenesis of atherosclerosis: modern insights and age-dependent aspects (review)                                                                                                                                               | <b>330</b> |
| <b>А.Л. Арьев, Н.В. Воронина, Ю.А. Парфенов, И.Л. Кляритская, В.Н. Белов, Ш.Ф. Одинаев, Г.Ш. Сафуанова, С.Н. Толстов</b> Влияние нарушения зрительной функции и артериальной гипертензии на распространённость гериатрических синдромов у пожилых пациентов | <b>376</b> | <b>Alexander L. Aryev, Natalia V. Voronina, Yuri A. Parfenov, Irina L. Klaritskaya, Vladislav N. Belov, Shukhrat F. Odinaev, Guzyal Sh. Safuanova, Valentina I. Nikulicheva, Sergey N. Tolstov</b> Effect of visual impairment and arterial hypertension on the prevalence of geriatric syndromes in elderly patients | <b>376</b> |

ГЕНЕТИКА  
GENETICS



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-1

УДК 575

# Clinic-laboratory blood parameters and the contribution of renin-angiotensin system gene polymorphisms in pregnant women with preeclampsia

Oksana Y. Bordaeva<sup>1</sup> , Nadeim N.I. Alayasa<sup>1</sup> , Yulia S. Zezerova<sup>1</sup> ,  
Natalya P. Milutina<sup>1</sup> , Ekaterina G. Derevyanchuk<sup>1</sup> , Tatiana P. Shkurat<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Southern Federal University,  
105/42 Bolshaya Sadovaya St., Rostov-on-Don, 344006, Russia

<sup>2</sup> Nauka Medical Center,  
23A Zagorskaya St., Rostov-on-Don, 344034, Russia

Corresponding author: Nadeim N.I. Alayasa (alayasa.nadeim@gmail.com)

## Abstract

**Background:** Preeclampsia (PE) is a pregnancy-related condition linked to hypertension and proteinuria. It is a major cause of maternal and perinatal mortality. **The aim of the study:** The aim of this study was to investigate the effect of PE on blood parameters and to assess its diagnostic significance. It also investigated the association between renin-angiotensin system gene polymorphisms and susceptibility to PE. **Materials and methods:** We studied 40 pregnant women aged 25 to 40 years (10 with normal pregnancy, 10 with mild PE, 10 with moderate PE, and 10 with severe PE). We measured alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), urea, creatinine, and total protein levels in both normal and preeclamptic pregnancies. Furthermore, we genotyped 40 preeclamptic women and 60 normotensive pregnant controls for renin-angiotensin system gene polymorphisms. Multifactor dimensionality reduction (MDR) was carried out to assess the interactions among these polymorphisms. **Results:** The activity of ALT, AST, and ALP significantly increased in PE groups (mild, moderate, severe) compared to the control group ( $p=0.008-0.00001$ ). Urea level significantly increased in severe PE ( $p=0.038$ ). Creatinine levels increased significantly in moderate and severe PE ( $p=0.00004-0.00001$ ), while total protein levels decreased significantly in all PE groups compared to the control group ( $p=0.001-0.00005$ ). We also found that the T allele of the AGT (C521T; Thr174Met; rs4762) polymorphism was significantly associated with the risk of PE ( $p=0.005$ ), and the TT genotype was also significant but not associated with increased risk of PE ( $p=0.034$ ). The best MDR model was the four-factor model with a test balance accuracy of 0.546 and a maximum cross-validation consistency of 10/10 ( $p<0.0001$ ). **Conclusion:** Preeclamptic pregnancies had elevated ALT, AST, ALP, serum urea, serum creatinine, and reduced total protein levels. In addition, the AGT (C521T; Thr174Met; rs4762) polymorphism was associated with PE risk. Furthermore, the four-factors MDR model was highly informative and associated with PE risk ( $p<0.0001$ ).



**Keywords:** preeclampsia; aminotransferase; polymorphism; *AGT*; *AGTR1*; *AGTR2*

**For citation:** Bordaeva OY, Alayasa NNI, Zezerova YS, et al. Clinic-laboratory blood parameters and the contribution of renin-angiotensin system gene polymorphisms in pregnant women with preeclampsia. Research Results in Biomedicine. 2025;11(2):200-214. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-1

**Introduction.** The problem of PE is one of the most important problems in modern obstetrics. The frequency of PE according to different estimates is from 2 to 10% of all pregnancies [1, 2, 3]. The special importance of PE is due to the high level of maternal and infant morbidity and mortality. PE accounts for 50000-60000 maternal deaths worldwide each year [4]. It can be the cause of premature detachment of the normally located placenta (PNRP), massive bleeding during and after delivery, and low birth weight babies [2, 5, 6]. Complications of PE also include placental insufficiency and delayed fetal development syndrome (FDDS) [7-10]. Long-term prognosis of women who have undergone PE is associated with an increased incidence of diabetes mellitus, obesity, coronary heart disease, strokes [8-11]. Children of women with PE are more likely to suffer from various metabolic, hormonal and cardiovascular diseases (CVD) [12].

Despite a long history of study, the etiology and pathogenesis of PE remain poorly understood. In this connection, biochemistry studies and molecular genetic studies are of great importance because they allow us to approach the elucidation of the causes of PE, to understand the molecular mechanisms of its development, and, in perspective, make it possible to perform early diagnosis, timely prevention and adequate treatment of this dangerous complication of pregnancy.

Of greatest importance in the outcome of pregnancy with PE is the development of hepatic and renal insufficiency [13, 14]. Enzymatic functions of the liver are impaired [15, 16]. As a criterion for assessing hepatocyte damage is the determination of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels [17]. In clinical practice simultaneous determination of AST and ALT activity in blood is widely used; it

provides much more information on localization and depth of lesion, activity of pathological process; it allows to predict disease outcome [6]. Many clinical studies have found impaired liver function in pregnant women with PE and increased aminotransferase activity in the blood serum, which is an easily reproducible diagnostic test [18, 19]. In pregnant women, especially in the third trimester, there is also a physiological increase in the activity of alkaline phosphatase (ALP) enzyme, an additional source of ALP in this case is the placenta [20, 21]. Very high numbers of ALP activity are observed in women with PE, which is a consequence of placental damage, while low activity of ALP in pregnant women indicates insufficient placental development. Furthermore, one of the well-known criteria for diagnosing the severity of PE is the determination of total serum protein. In addition, increased concentrations of nitrogenous products may reflect the occurrence and development of functional renal failure in pregnant women with PE. Therefore, it is important to investigate serum urea and creatinine levels for diagnostic purposes [14, 22]. Determination of serum urea levels, along with creatinine, is used to assess the excretory function of the kidneys.

Furthermore, the renin-angiotensin system (RAS) plays a role in the pathogenesis of PE [23]. The circulating RAS becomes dysfunctional in PE, and the RAS is proposed to play a role in its development [24]. Contrary to what would be expected in a state of primary volume reduction, the circulating RAS is suppressed in PE almost down to levels seen in non-pregnant women [25]. The compensatory alterations in the RAS contribute to the salt-water balance and sufficient placental perfusion for the mother and fetus [26]. Moreover, many genes are thought to be involved in the development of PE. These

include genes encoding enzymes and receptors of the RAS [27], such as angiotensinogen (*AGT* (T704C; Met235Thr; rs699); *AGT* (C521T; Thr174Met; rs4762)) genes and angiotensin II gene receptors type 1 and type 2 (*AGTR1* (A1166C; rs5186); *AGTR2* (G1675A; rs1403543)). These polymorphisms were associated with elevated levels of AGT in serum in female patients with essential hypertension, resulting in increased SBP and DBP as well as abnormal uterine spiral artery remodeling, which is an early cause of PE development [28]. Furthermore, there is evidence that *AGT* (T704C), (C521T), *AGTR1* (A1166C), and *AGTR2* (G1675A) polymorphisms may be implicated and play a significant role in pregnant women with PE [29]; however, the findings are still controversial. As a result, the purpose of this study is to determine the association between these polymorphisms and PE in Russian pregnant women from the Rostov-on-Don region.

**The aim of the study.** To study the effect of pregnancy complicated by PE on biochemical blood parameters in order to assess their differential diagnostic significance in relation to the severity of pathology and to investigate the relationship of renin-angiotensin system gene polymorphisms with susceptibility to PE.

**Materials and Methods.** The present study was conducted at Southern Federal University in collaboration with the Nauka Medical Center (Rostov-on-Don, Russia) during the period from 2019 to 2022. The study protocol was approved by the Southern Federal University Committee and written informed consent was obtained from each patient included in the study. A clinical and biochemical examination was made in 40 pregnant women aged 25 to 40 years. The first group consisted of healthy women with normal physiological pregnancies (10 samples). The second group included pregnant women with mild PE (10 samples), the third group included pregnant women with moderate PE (10 samples), and the fourth group included pregnant women with severe PE (10 samples). Moreover, the genetic analysis was performed on 100 pregnant women. The women were

divided into two groups to study AGT genes SNP: women with PE (n=40) and women with normal pregnancy (n=60).

#### **Obtaining biological material**

Material for biochemical tests was collected on an empty stomach. We collected about 5 ml of blood (from both preeclamptic and normotensive pregnant women) in a plain vacutainer. We allowed a clot to form in a test tube for serum separation. After a 30-minute waiting time, the serum was separated by centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes. The separated serum was used for the analysis of blood biochemical parameters, such as alanine aminotransferase activity, aspartate aminotransferase activities, alkaline phosphatase, urea, creatinine, and total protein content in the serum of pregnant women with normal pregnancy and preeclamptic pregnant women.

#### **Enzyme activity measurement**

Biochemical studies were performed using an automated architect C16000 analyzer (Abbott Diagnostics, Illinois, USA). Serum creatinine was estimated by the Jaffe method, serum urea by the urea nitrogen urease test, alkaline phosphatase activity by the para-nitrophenyl phosphate kinetic method, aspartate aminotransferase activity by an optimised enzymatic kinetic method, alanine aminotransferase activity by an optimised enzymatic kinetic method, and total protein concentration by the Biuret method. In clinical practice, the de Ritis coefficient (AST/ALT ratio), which is usually 0.91-1.75, is used for the differential diagnosis of liver and myocardial (muscle tissue) diseases. This coefficient is calculated on the basis of the organ specificity of the ALT (liver) and AST (heart) enzymes for the clinical differentiation of liver diseases, myocardial pathologies and destructive changes in skeletal muscle.

#### **DNA isolation**

Venous blood samples were collected in EDTA tubes and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes using "PROBA-NK" extraction kit ("DNA-Technology", Russia) according to the manufacturer's protocol. Extracted DNA was measured for each sample and then stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ .



### Studied genetic variants and genotyping

We studied the following genes polymorphisms of angiotensinogen and angiotensin II type 1 and type 2 receptors: *AGT* (T704C; Met235Thr; rs699); *AGT* (C521T; Thr174Met; rs4762); *AGTR1* (A1166C; rs5186); *AGTR2* (G1675A; rs1403543) in Russian pregnant women from the Rostov-on-Don region. We chose these polymorphisms given their association with hypertension and because they affect all components of the RAAS. In addition, they have been widely studied in relation to hypertension in pregnancy, but with contradictory results. For all our knowledge, the reason for this inconsistency may be due to differences in geographic regions, ethnicity and sample size.

Genotyping was conducted with real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) with Hypertension Susceptibility REAL-TIME PCR Genotyping Kit ("DNA Technology", Russia).

For targeted groups of polymorphisms, fluorescent labels, and results were automatically registered with the DT-96 detecting amplifier ("DNA Technology", Russia) following the manufacturer's instructions.

### Statistical processing of results

Statistical analysis was run in Statistica 12. The Kolmogorov-Spearman and Shapiro-Wilk tests were used to test for normal distribution of quantitative measures in the groups being compared. If the data were not normally distributed, the non-parametric Mann-Whitney U test was used to compare two samples. If the distribution was normal,

Student's t-test for small sample size was used. All p-values < 0.05 were considered significant. Hardy-Weinberg equilibrium was calculated using the X2 test. Estimates of the relative risk of PE are based on the calculation of odds ratios and P values. In addition, open-source multifactor dimensionality reduction analysis (MDR version 3.0.2, <http://www.epistasis.org/>) was performed to find gene interactions between the four polymorphisms.

**Results.** The results obtained indicate impaired functional activity of the liver and kidneys, the severity of which depends on the severity of the PE. In the PE group, the studied *AGT* (T704C), *AGT* (C521T), *AGTR1* (A1166C), and *AGTR2* (G1675A) gene polymorphisms did not deviate from Hardy-Weinberg equilibrium. The functional state of the liver and kidneys was estimated on the basis of serum biochemical indices: the activity of ALT, AST, ALP, urea and creatinine content, and total protein level.

Table 1 shows that the level of serum ALT was significantly increased in PE of different severity ( $21.53 \pm 3.23$ ;  $23.72 \pm 3.87$ ;  $39.64 \pm 4.47$ ) compared to control group ( $11.51 \pm 0.91$ ) ( $p=0.008$ ;  $0.007$ ;  $0.00001$ ). The level of AST was significantly increased in PE of different severity ( $14.70 \pm 0.95$ ;  $16.71 \pm 1.16$ ;  $28.62 \pm 3.11$ ) compared to the control group ( $10.43 \pm 0.71$ ) ( $p=0.002$ ;  $0.002$ ;  $0.00003$ ). In addition, serum ALP levels were also significantly increased in PE of different severity ( $139.20 \pm 0.81$ ;  $168.70 \pm 6.39$ ;  $238.42 \pm 17.72$ ) compared to the control group ( $130.40 \pm 2.12$ ) ( $p=0.001$ ;  $0.00003$ ;  $0.00001$ ).

Table 1

### Comparative analysis of hepatic and renal parameters between different levels of PE compared to the control group. Data are represented as mean $\pm$ SEM

| Parameters            | Control (n=10)    | Mild PE (n=10)    | P-value | Moderate PE (n=10) | P-value | Severe PE (n=10)   | P-value |
|-----------------------|-------------------|-------------------|---------|--------------------|---------|--------------------|---------|
| ALT (IU/L)            | $11.51 \pm 0.91$  | $21.53 \pm 3.23$  | 0.008   | $23.72 \pm 3.87$   | 0.007   | $39.64 \pm 4.47$   | 0.00001 |
| AST (IU/L)            | $10.43 \pm 0.71$  | $14.70 \pm 0.95$  | 0.002   | $16.71 \pm 1.16$   | 0.002   | $28.62 \pm 3.11$   | 0.00003 |
| ALP (IU/L)            | $130.40 \pm 2.12$ | $139.20 \pm 0.81$ | 0.001   | $168.70 \pm 6.39$  | 0.00003 | $238.42 \pm 17.72$ | 0.00001 |
| Urea (mg/dL)          | $4.32 \pm 0.55$   | $3.15 \pm 0.87$   | 0.271   | $4.36 \pm 0.94$    | 0.971   | $6.05 \pm 0.54$    | 0.038   |
| Creatinine (mg/dL)    | $67.61 \pm 1.32$  | $70.41 \pm 0.38$  | 0.161   | $90.70 \pm 3.99$   | 0.00004 | $109.30 \pm 6.81$  | 0.00001 |
| Total protein (mg/dL) | $72.34 \pm 0.62$  | $68.73 \pm 0.70$  | 0.001   | $63.71 \pm 2.03$   | 0.0008  | $57.53 \pm 2.66$   | 0.00005 |

We also compared the level of serum urea in the control group with different severity of PE and we found that the serum urea level in pregnant women with mild PE insignificantly slightly decreased ( $3.15 \pm 0.87$ ) as compared to the control group ( $4.32 \pm 0.55$ ) ( $p=0.271$ ), but varies within the control range in the moderate type of PE ( $4.36 \pm 0.94$ ) ( $p=0.971$ ). In the severe type of PE, the level of urea was significantly increased ( $6.05 \pm 0.54$ ) ( $p=0.038$ ) as compared to the control group. The level of serum creatinine was also insignificantly increased in mild PE ( $70.41 \pm 0.38$ ) ( $p=0.161$ ), whereas it was significantly increased in both moderate and severe PE ( $90.70 \pm 3.99$ ;  $109.30 \pm 6.81$ ) compared with the control group ( $67.61 \pm 1.32$ ) ( $p=0.00004$ ;  $0.00001$ ). In addition, we measured total serum protein in different groups of PE and found that the total protein

level was significantly reduced in mild, moderate and severe PE groups ( $68.73 \pm 0.70$ ;  $63.71 \pm 2.03$ ;  $57.53 \pm 2.66$ ) compared to the control group ( $72.34 \pm 0.62$ ) ( $p=0.001$ ;  $0.0008$ ;  $0.00005$ ).

It should be noted that aminotransferases are characterized by organ specificity: ALT predominates in the liver, and AST – in the myocardium. To assess the ratio of AST and ALT activities in blood serum, the de Ritis coefficient was used, which may indicate organ damage to a certain extent.

As shown in table 2, the value of de Ritis coefficient in the control group with physiological pregnancy is 0.90, which corresponds to the literature data (0.8-1.0). In PE with different groups of severity, the value of de Ritis coefficient is 20-24% lower than normal. This indicates liver damage and is often associated with inflammatory diseases.

Table 2

**Value of de Ritis coefficient in control and in PE of different severity.**

$\Delta\%c$  – change (in %) relative to control group

| Study group             | AST  | ALT  | De Ritis coefficient (AST/ALT) |
|-------------------------|------|------|--------------------------------|
| Control                 | 10.4 | 11.5 | 0.90                           |
| Mild<br>$\Delta\%c$     | 14.7 | 21.5 | 0.68<br>-24                    |
| Moderate<br>$\Delta\%c$ | 16.7 | 23.7 | 0.70<br>-22                    |
| Severe<br>$\Delta\%c$   | 28.6 | 39.6 | 0.72<br>-20                    |

**Allele and genotype frequencies in the PE and control groups**

The allele and genotype frequencies of the AGT (T704C), AGT (C521T), AGTR1 (A1166C), and AGTR2 (G1675A) polymorphisms in PE patients and healthy controls are reported in table 3. Significant

differences were not observed among cases and controls in relation to genotype and allele frequencies for the AGT (T704C), AGTR1 (A1166C), and AGTR2 (G1675A) polymorphisms ( $p=0.363$ ;  $0.784$ ;  $0.880$ , and  $p=0.773$ ;  $0.578$ ;  $0.909$ , respectively).

Beginning of Table 3

**Genotype and Allele frequencies of AGT (T704C), AGT (C521T), AGTR1 (A1166C), and AGTR2 (G1675A) polymorphisms**

| Polymorphism | Control (n=60) | Preeclampsia (n=40) | P-value | OR ( 95%CI)      |
|--------------|----------------|---------------------|---------|------------------|
| AGT T704C    |                |                     |         |                  |
| TT           | 16 (26.7%)     | 7 (17.5%)           | p=0.363 | 0.58 (0.21-1.58) |
| TC           | 29 (48.3%)     | 25 (62.5%)          |         | 1.78 (0.79-4.03) |
| CC           | 15 (25.0%)     | 8 (20.0%)           |         | 0.75 (0.28-1.98) |
| T            | 61 (50.8%)     | 39 (48.7%)          | p=0.773 | 0.92 (0.52-1.62) |
| C            | 59 (49.2%)     | 41 (51.3%)          |         | 1.09 (0.62-1.91) |
| AGT C521T    |                |                     |         |                  |
| CC           | 47 (78.3%)     | 22 (55.0%)          | p=0.034 | 0.34 (0.14-0.81) |
| CT           | 11 (18.3%)     | 13 (32.5%)          |         | 2.15 (0.85-5.44) |

End of Table 3

**Genotype and Allele frequencies of AGT (T704C), AGT (C521T), AGTR1 (A1166C), and AGTR2 (G1675A) polymorphisms**

| Polymorphism | Control (n=60) | Preeclampsia (n=40) | P-value | OR ( 95%CI)       |
|--------------|----------------|---------------------|---------|-------------------|
| TT           | 2 (3.3%)       | 5 (12.5%)           | p=0.005 | 4.14 (0.76-22.51) |
| C            | 105 (87.5%)    | 57 (71.2%)          |         | 0.35 (0.17-0.73)  |
| T            | 15 (12.5%)     | 23 (28.8%)          |         | 2.83 (1.37-5.84)  |
| AGTR1 A1166C |                |                     |         |                   |
| AA           | 35 (58.3%)     | 26 (65.0%)          | p=0.784 | 1.33 (0.58-3.04)  |
| AC           | 22 (36.7%)     | 12 (30.0%)          |         | 0.74 (0.31-1.74)  |
| CC           | 3 (5.0%)       | 2 (5.0%)            |         | 1.00 (0.16-60.27) |
| A            | 92 (76.7%)     | 64 (80.0%)          | p=0.578 | 1.22 (0.61-2.43)  |
| C            | 28 (23.3%)     | 16 (20.0%)          |         | 0.82 (0.41-1.64)  |
| AGTR2 G1675A |                |                     |         |                   |
| GG           | 13 (21.7%)     | 10 (25.0%)          | p=0.880 | 1.20 (0.47-3.09)  |
| GA           | 33 (55.0%)     | 20 (50.0%)          |         | 0.82 (0.37-1.82)  |
| AA           | 14 (23.3%)     | 10 (25.0%)          |         | 1.09 (0.43-2.78)  |
| G            | 59 (49.2%)     | 40 (50.0%)          | p=0.909 | 1.03 (0.59-1.82)  |
| A            | 61 (50.8%)     | 40 (50.0%)          |         | 0.97 (0.55-1.70)  |

Significant differences in genotype and allele frequencies for the AGT (C521T) C>T polymorphism was only observed between cases and controls. The frequency of the TT homozygous genotype was higher in the PE group (12.5%) than in the controls (3.3%), and this difference was statistically significant (p=0.034). The T allele was also found to be significantly different in pre-eclamptic women compared to normotensive pregnant women (p=0.005), with a difference in allele frequencies in PE patients (28.8%) compared to controls (12.5%).

**Multiple-locus interactions for four renin-angiotensin system gene polymorphisms**

The possible interactions between polymorphisms of AGT (T704C), AGT (C521T), AGTR1 (A1166C) and AGTR2 (G1675A) genes in study groups were investigated, data are shown in table 4. According to the MDR analysis, the most

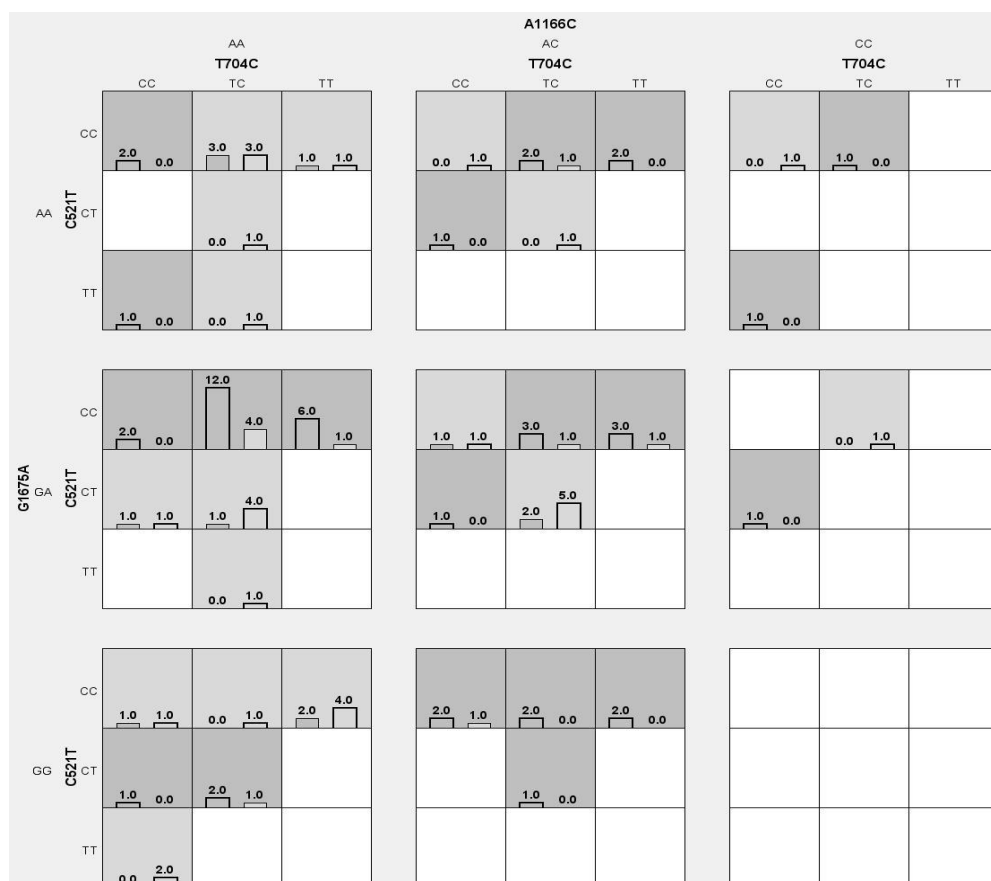
informative MDR model was the four-factor model for the AGT (T704C), AGT (C521T), AGTR1 (A1166C) and AGTR2 (G1675A) polymorphisms (Figure 1). The model has a test balance accuracy of 0.546 and a training balance accuracy of 0.781 with a maximum cross-validation consistency of 10/10 (p<0.0001). Other possible interactions between polymorphisms are shown in (Figure 2). The analysis suggests that AGT (C521T) was the best one-factor model with a cross-validation consistency of 9/10 and balanced testing accuracy of 0.563 (p=0.026). The AGT (C521T), AGTR2 (G1675A) was the best two-factor model with a cross-validation consistency of 6/10 and testing balanced accuracy of 0.475 (p=0.004). While the best three-factor model was the combination of AGT (C521T), AGTR1 (A1166C) and AGTR2 (G1675A) with a cross-validation consistency of 9/10 and testing balanced accuracy of 0.554 (p<0.0001).

Table 4

**Multiple-locus interaction analysis with MDR**

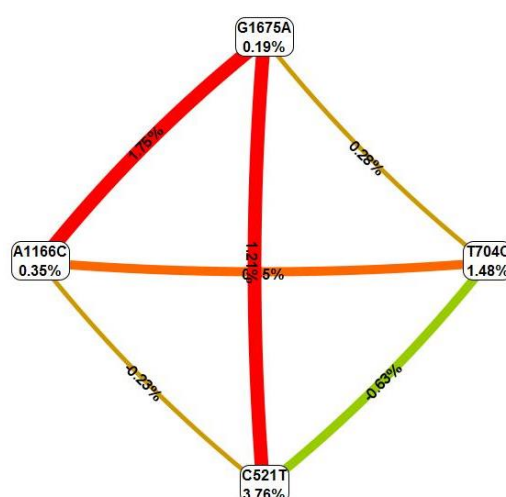
| Model                                                    | Training balanced accuracy | Testing balanced accuracy | Cross-validation Consistency | P-value  |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|----------|
| AGT (C521T)                                              | 0.605                      | 0.563                     | 9/10                         | p=0.026  |
| AGT (C521T), AGTR2 (G1675A)                              | 0.653                      | 0.475                     | 6/10                         | p=0.004  |
| AGT (C521T), AGTR1 (A1166C), AGTR2 (G1675A)              | 0.718                      | 0.554                     | 9/10                         | p<0.0001 |
| AGT (C521T), AGTR1 (A1166C), AGTR2 (G1675A), AGT (T704C) | 0.781                      | 0.546                     | 10/10                        | p<0.0001 |





Note: The distributions of PE cases (right bars) and controls (left bars) were illustrated for each multilocus genotype combinations. The light gray cells common low risk, dark gray cells common high risk, and white cells represent missing data.

Fig. 1. Summary of the four-factor model (AGT (T704C), AGT (C521T), AGTR1 (A1166C), and AGTR2 (G1675A)) in MDR analysis



Note: the information gained by each single nucleotide polymorphism is shown by the values in each box, while the colour and values between the boxes represent interaction effects. Scores < 1 and thin lines represent weak interactions. The strongest interactions are represented by results  $\geq 1$  and thick lines. (Red colour) indicates strong synergistic interactions, (green colour) redundancy, (gold colour) independence and (orange colour) moderate synergism.

Fig. 2. Gene-Gene interaction map for PE risk

**Discussion.** Carrying out a certain complex of examinations in a pregnant woman makes it possible to predict the course of pregnancy and childbirth, possible complications, and, therefore, to make timely correction aimed at reducing the risk of diseases of the mother and fetus [30]. Biochemical blood tests in pregnancy can detect disorders of internal organs at a stage when there are no clinical indications yet. All this allows the diagnosis of pathology at an early stage.

Characteristic signs of PE, along with hypertension and proteinuria, are structural and functional disorders of the uteroplacental complex, which is accompanied by defects and ischemia of the placenta, abnormal remodeling of the spiral arteries, angiogenic imbalance, activation of inflammation, endothelial dysfunction and oxidative stress in the mother-placenta-fetus system [31]. All these disorders in PE in pregnant women contribute to the development of multiple organ failure with the greatest disorders in the tissues of the liver, kidneys, and brain [32].

The development of hepatic and renal insufficiency during pregnancy with PE is of paramount importance [33]. The progressive growth of the gestational process results in an increased load on the liver, placing it under functional stress. During pregnancy, the liver undergoes a depletion of its reserve capacity, making it susceptible to several vulnerabilities. Hepatic enzymatic capacity is compromised in individuals with PE [34]. In this particular scenario, the presence of clinical symptoms indicative of liver injury is often absent, yet alterations in hepatobiliary parameters can be detected in the preclinical stage [35]. The study [36] showed that elevated levels of ALT in the early stages of pregnancy correlate with an increased likelihood of developing preeclampsia in later stages of pregnancy. This finding highlights the importance of the biochemical test as a predictive tool. Typically, the assessment of hepatocyte damage involves the assessment of enzymatic activity levels of AST and ALT.

ALT and AST are key enzymes in amino acid metabolism that catalyze the reversible

process of transamination to form glutamate and ketoacids. Aminotransferases are widely distributed in various tissues, but ALT is predominantly localized in the liver, and AST in the heart muscle [37]. ALT is also found in muscle, adipose tissue, intestines, colon, prostate and brain; however, ALT level in these organs are significantly lower than in the liver. In addition, ALT activity in the liver is approximately 3000 times higher than that in the serum.

Thus, in the case of hepatocellular damage, which develops in PE due to the activation of free radical oxidation and the formation of highly reactive oxygen species and lipid peroxidation products [31], the structure is disrupted and the permeability of hepatocyte membranes increases. As a result, ALT is released from damaged liver cells and causes a significant increase in serum ALT activity.

Our study revealed an increase in aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity in pregnant women with PE compared with the control group. Increased enzymatic activity was observed in mild, moderate, and severe PE. This result indicates a direct dependence of hyperenzymemia in the serum on the degree of damage to hepatocytes. In addition, alkaline phosphatase activity in blood serum increases in all groups. In the second trimester of pregnancy, fetal placental alkaline phosphatase begins to enter the maternal bloodstream. The woman's alkaline phosphatase level increases and reaches its maximum in the third trimester.

Furthermore, it is known that in the development of PE an important link in pathogenesis is a disturbance of functional activity of kidneys that are affected before other organs, leading to nephropathy development [13, 38, 39]. Our study also looked at serum levels of the nitrogenous products of protein metabolism, urea and creatinine. Compared to the control group, urea level fluctuations in pregnant women with mild and moderate PE were within normal limits. With a severe group of PE, serum urea concentration significantly increased compared to the control group. Serum

creatinine concentration remained within the control limits in the group with mild PE and significantly increased in moderate and severe groups of PE as compared to the control group. The observed increase in creatinine and urea levels can be interpreted as an indication of increased cell membrane permeability to small molecules. Conversely, an increased concentration of nitrogenous compounds may indicate the presence and progression of latent renal dysfunction.

We also observed hypoproteinemia in blood serum in PE with different degrees of severity. Changes in the content of total protein in PE reflect either a decrease in its synthesis, usually by the liver, or increased loss in the kidneys or with intestinal fluid, or its increased consumption in pathological processes, including disseminated intravascular coagulation [40, 41].

Our study found that the determination of serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, urea, creatinine and total protein activity is a diagnostic criterion of the severity of PE. The most informative indicators associated with the severity of the pathological process and having diagnostic value are the serum aminotransferase and alkaline phosphatase activity levels in pregnant women with various degrees of PE.

It should be noted that the disturbance of the metabolic status in PE in pregnant women is closely related to the imbalance of the amino acid spectrum of blood serum and amniotic fluid, which may indicate a violation of amino acid and protein metabolism. Amino acids play a crucial role in protein biosynthesis and also serve as precursors for various bioactive compounds, such as neurotransmitters, nitric oxide, and antioxidants. Additionally, they are involved in energy metabolism, regulate immune responses, induce hormone synthesis, and activate proliferative processes within the fetoplacental complex [42].

A study [43] showed that the levels of glutamate, serine, glycine and phenylalanine were increased in the maternal serum of patients with preeclampsia. Glutamate increased the risk of preeclampsia by a factor

of 5.5, while low levels of methionine may increase the risk of preeclampsia by a factor of 3.6. Changes in the metabolic status of amino acids have been found in the umbilical cord blood of newborns of women with preeclampsia compared with normal pregnancies [44]. The work [45] notes a modification of the amino acid spectrum of amniotic fluid in pregnant women with PE, with the most significant imbalance in the second trimester of pregnancy, reflecting a violation of homeostasis in the mother-placenta-fetus system.

It is thought that the activation of the RAS, which is the body's natural response to low blood pressure and low blood volume, results in increased vascular resistance and increased blood pressure, which can lead to PE [46]. Additionally, the RAS has been linked to the development of abnormal placental vascularization, which is thought to be a major factor in the development of PE [47]. Studies have found that increased levels of the RAS components, angiotensinogen, angiotensin converting enzyme, and angiotensin II, have been linked to an increased risk of PE [48, 49]. Additionally, increased levels of angiotensin II have been linked to an increased severity of PE [50]. It is thought that the RAS increases the production of pro-inflammatory cytokines, which can lead to increased vascular permeability and decreased blood flow to the placenta, leading to placental ischemia and the development of PE [51].

The mechanistic explanation for the involvement of *AGT* (T704C) in the development of PE has previously been proposed to occur via a localized increase in Ang II levels, leading to aberrant physiological remodeling of the uterine spiral arteries [52]. Women with PE who had the T704C C/C or 235 T/C genotypes exhibited elevated levels of plasma angiotensinogen *AGT* in comparison to those with the T704C T/T genotype. This observation was accompanied by a concomitant rise in angiotensin II (Ang II) production, hence leading to heightened vascular tone and vascular hypertrophy [53]. The presence of the *AGT* (T704C) minor allele, in conjunction with the *AGT* promoter -6G>A,



was shown to be correlated with increased *AGT* expression [54]. Furthermore, there was a correlation between placental abruption resulting from impaired spiral artery remodeling and the presence of the *AGT* (T704C) minor allele in 63% of women diagnosed with PE, as well as in 60% of cases with intrauterine growth restriction, as compared to pregnancies that progressed normally. Conversely, the minor allele frequency (MAF) of *AGT* (C521T) exhibits lesser prevalence in Tunisians, as well as in European, Asian, and African American groups [55]. However, it has been shown that the MAF of *AGT* (C521T) is less frequent in instances of PE compared to pregnant women in the control group [56]. The *AGTR1* and *AGTR2* genes provide instructions for making the type 1 and type 2 angiotensin cell receptors that respond to angiotensin II, respectively. The expression of the *AGTR1* gene is boosted when the adenine (A) at position 1166 in the gene's regulatory region is switched for the cytosine (C). The subsequent events trigger the amplification process. The *AGTR1* 1166A allele, when translated into mRNA, contains non-coding regions that interact with microRNA miR155 and thereby inhibit translation, resulting in a decrease in protein synthesis during receptor protein synthesis. The *AGTR1* 1166C allele enhances protein synthesis and alters the functional activity of the receptors because microRNAs cannot bind to it [57]. The interaction of angiotensin II with type 2 receptors leads to a reduction in blood pressure, in contrast to the effects of AT1 receptors on the cardiovascular system. The *AGTR2* 1675G allele is associated with transcriptional activation and therefore determines how many angiotensin II type 2 receptors are expressed on the cell surface. The control of gene expression is adversely affected by the G1675A nucleotide substitution in the regulatory domain of the gene. Carriers of this low-functioning polymorphism have fewer type 2 receptors and a reduced ability for these receptors to perform their normal functions (including NO generation and arterial dilation), putting them at higher risk of hypertension.

According to several studies, the renin-angiotensin system (RAS) has been implicated in the pathogenesis of PE [58]. As for *AGT* (T704C), a meta-analysis study found that the *AGT* (T704C) polymorphism is associated with PE [28]. Another meta-analysis [59] showed that the TT genotype elevated PE risk when compared to the TT genotype (OR=1.61, 95%CI=1.22-2.14, p=14.001). On the other hand, a study by [60] confirmed that no differences were observed between the control and PE groups for *AGT* (T704C), which is consistent with our finding for this polymorphism. Regarding *AGT* (C521T), a meta-analysis study by [59] showed that no association was found for *AGT* (C521T) with PE, which is in contrast to the findings of [28]. Similarly, another study by [61] showed that the *AGT* (C521T) variant contributes to an increased risk of developing PE, which is also in agreement with our results for *AGT* (C521T). Furthermore, as for the *AGTR1* (A1166C) polymorphism, a meta-analysis study [28] found that in the Asian population there was an association between the C allele and AC/CC genotypes and the risk of hypertensive disorders in pregnancy. On the other hand, no association was found between the *AGTR1* (A1166C) gene polymorphism and PE in women from Iranian, Afro-Caribbean and Caucasian populations. Similar results have been published in meta-analyses that did not find the A1166C polymorphism to be a predisposing locus for the development of PE. As for *AGTR2* (G1675), a study by [62] showed that the presence in the genotype of the G1675A allele in the angiotensin II type 2 receptor gene is a risk factor for the development of chronic arterial hypertension, whereas this is contrary to our finding for the *AGTR2* (G1675) polymorphism.

In our study, the associations of polymorphisms in *AGT* (T704C), *AGT* (C521T), *AGTR1* (A1166C), and *AGTR2* (G1675A) with PE were analyzed as well as the gene-gene interactions using MDR. We found that the T allele of the *AGT* (C521T) polymorphism was significantly associated with the risk of PE (p=0.005), while, TT genotype was also significant but not

associated with increased risk of PE ( $p=0.034$ , (OR= 4.14 95% CI (0.76-22.51)). No significant differences in genotype and allele frequencies for the *AGT* (T704C), *AGTR1* (A1166C) and *AGTR2* (G1675A) polymorphisms were observed between cases and controls ( $p=0.363$ ; 0.784; 0.880; and  $p=0.773$ ; 0.578; 0.909, respectively). In other words, the results of the study show that the *AGT* (T704C), *AGTR1* (A1166C), and *AGTR2* (G1675A) polymorphisms have no effect on the pathophysiology of PE in Rostov-on-Don pregnant women, while the minor allele of the C521T polymorphism was significantly different between pre-eclamptic women and the control group. Thus, this allele was associated with a high risk of developing PE (OR=2.83, 95%CI=1.37-5.84,  $p=0.005$ ).

At the same time, the analysis of intergenic interactions showed that the four-locus model of *AGT* (T704C), *AGT* (C521T), *AGTR1* (A1166C), and *AGTR2* (G1675A) gene interaction is associated with the risk of PE development (OR=13.01, 95%CI=4.69-35.99,  $p<0.0001$ ). The model has a testing balance accuracy of 0.546 and a training balance accuracy of 0.781 with a maximum cross-validation consistency of 10/10. These four polymorphisms combination was more predictive of PE than any three of the polymorphisms alone. This supports the theory that PE develops through genetic interference.

The current study has certain limitations. The sample size was rather small. Furthermore, we only studied a small number of polymorphisms. Nonetheless, more studies are required to understand the etiology of PE.

**Conclusion.** Based on our results, the most informative and diagnostically valuable in the characteristic of various degrees of PE are enzymatic tests: ALT > AST > ALP, the dynamics of nitrogenous catabolism products, urea and creatinine, are less informative; the test for determining total protein has the lowest diagnostic value and sensitivity. Therefore, we conclude that elevated serum ALT, AST, ALP, creatinine and urea levels are better diagnostic and predictive markers for differential assessment of the severity of PE. Furthermore, to the best of our knowledge, this is the first

study to investigate the association between polymorphisms of angiotensinogen, angiotensin II gene receptors type 1 and type 2 and PE susceptibility in Russian pregnant women from the Rostov-on-Don region. We found an association between the angiotensinogen *AGT* (C521T) polymorphism and the risk of PE, suggesting that this polymorphism contributes to an increased risk of developing PE in pregnant women from Rostov-on-Don, whereas no significant differences in genotype and allele frequencies were found between cases and controls for the *AGT* (T704C), *AGTR1* (A1166C) and *AGTR2* (G1675A) polymorphisms, indicating that they are not genetic risk factors for PE in this population of Russian pregnant women from the Rostov-on-Don region. Moreover, the effect of gene-gene interactions on PE showed that the interaction of genes *AGT* (T704C), *AGT* (C521T), *AGTR1* (A1166C), and *AGTR2* (G1675A) is associated with the risk of PE; at the same time, this confirms the fact that the development of PE is not determined by a single gene, but depends on the functioning of a complex of genetic factors, and this may guide further studies to confirm our findings with different ethnic groups and a larger sample size.

### Financial support

*This study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation № FENW-2023-0018.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### References

1. Mendoza M, Tur H, Garcia-Manau P, et al. Cut-off values for Gaussian first-trimester screening for early-onset preeclampsia with maternal history, biochemical markers and uterine artery Doppler. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021;50(1):101827. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101827>
2. Giardini V, Rovelli R, Algeri P, et al. Placental growth factor as a predictive marker of preeclampsia-PREBIO study-PREeclampsia BIOchemical study. *Journal of Maternal-Fetal and*

Neonatal Medicine. 2022;35(16):3029-35. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1792878>

3. Haram K, Mortensen JH, Myking O, et al. The role of oxidative stress, adhesion molecules and antioxidants in preeclampsia. *Current Hypertension Reviews*. 2019;15(2):105-112. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573402115666190119163942>

4. Akhmedov FK. Biochemical markers of preeclampsia development and criteria for early diagnosis. *Art of Medicine*. 2022;2(3):110-115. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7108074>

5. de Mendonça ELSS, da Silva JVF, Mello CS, et al. Serum uric acid levels associated with biochemical parameters linked to preeclampsia severity and to adverse perinatal outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;305:1453-1463. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06313-2>

6. Fondjo LA, Amoah B, Annan JJ, et al. Hematobiochemical variability and predictors of new-onset and persistent postpartum preeclampsia. *Scientific Reports*. 2022;12:3583. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07509-5>

7. Tarca AL, Taran A, Romero R, et al. Prediction of preeclampsia throughout gestation with maternal characteristics and biophysical and biochemical markers: a longitudinal study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(1):126.e1-126.e22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.01.020>

8. Alonso-Ventura V, Li Y, Pasupuleti V, et al. Effects of preeclampsia and eclampsia on maternal metabolic and biochemical outcomes in later life: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;102:154012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154012>

9. Kornacki J, Wender-Ożegowska E. Utility of biochemical tests in prediction, diagnostics and clinical management of preeclampsia: a review. *Archives of Medical Science*. 2020;16(6):1370-1375. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.97762>

10. Loftness BC, Bernstein I, McBride CA, et al. Preterm Preeclampsia Risk Modelling: Examining Hemodynamic, Biochemical, and Biophysical Markers Prior to Pregnancy. *Proceedings of the 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), Sydney, Australi; 2023*. DOI: <https://doi.org/10.1109/EMBC40787.2023.10340404>

11. Mou AD, Barman Z, Hasan M, et al.

Prevalence of preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in Bangladesh. *Scientific Reports*. 2021;11:21339. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00839-w>

12. Wojczakowski W, Kimber-Trojnar Ż, Dziwisz F, et al. Preeclampsia and cardiovascular risk for offspring. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(14):3154. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10143154>

13. Wisner K. Gestational hypertension and preeclampsia. *MCN The American Journal of Maternal Child Nursing*. 2019;44(3):170. DOI: <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000523>

14. Tesfa E, Munshea A, Nibret E, et al. Maternal serum uric acid, creatinine and blood urea levels in the prediction of preeclampsia among pregnant women attending ANC and delivery services at Bahir Dar city public hospitals, northwest Ethiopia: A case-control study. *Heliyon*. 2022;8(10):e11098. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11098>

15. Wallace K, Harris S, Addison A, et al. HELLP syndrome: pathophysiology and current therapies. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2018;19(10):816-826. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389201019666180712115215>

16. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*. 2019;97(6):1117-1129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>

17. Alese MO, Moodley J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021;34(1):117-123. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1572737>

18. Munazza B, Raza N, Naureen A, et al. Liver function tests in preeclampsia. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad*. 2011;23(4):3-5.

19. Asha NS, Varghese A. Study of liver enzymes in preeclampsia. *Journal of Medical Science and Clinical Research*. 2017;5(1):15169-15172. DOI: <https://doi.org/10.18535/jmscr/v5i1.06>

20. Connolly CT, Grubman O, Al-Ibraheemi Z, et al. A case of markedly elevated isolated alkaline phosphatase in the third trimester of pregnancy. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2022;2022:1611304. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/1611304>

21. Chen Y, Ou W, Lin D, et al. Increased

uric acid, gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in early-pregnancy associated with the development of gestational hypertension and preeclampsia. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:756140. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.756140>

22. Ekun OA, Olawumi OM, Makwe CC, et al. Biochemical assessment of renal and liver function among preeclampsia in Lagos metropolis. *International Journal of Reproductive Medicine*. 2018;2018:1594182. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1594182>

23. Arthurs AL, Lumbers ER, Delforce SJ, et al. The role of oxygen in regulating microRNAs in control of the placental renin-angiotensin system. *Molecular Human Reproduction*. 2019;25(4):206-217. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz004>

24. Arthurs AL, Lumbers ER, Pringle KG. MicroRNA mimics that target the placental renin-angiotensin system inhibit trophoblast proliferation. *Molecular Human Reproduction*. 2019;25(4):218-227. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz010>

25. Zitouni H, Raguema N, Gannoun MB, et al. Impact of obesity on the association of active renin and plasma aldosterone concentrations, and aldosterone-to-renin ratio with preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2018;14:139-144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.09.007>

26. Delforce SJ, Lumbers ER, Morosin SK, et al. The Angiotensin II type 1 receptor mediates the effects of low oxygen on early placental angiogenesis. *Placenta*. 2019;75:54-61. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00563>

27. Timokhina EV, Strizhakov AN, Ignatko IV, et al. Genetic aspects of preeclampsia: The role of polymorphisms in the genes of the renin-angiotensin system. *Biochemistry*. 2019;84:181-186. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297919020093>

28. Wang X, Kong Y, Chen X, et al. Pertinence between risk of preeclampsia and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) gene polymorphisms: an updated meta-analysis based on 73 studies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2023;43(1):2171782. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2023.2171782>

29. Procopciuc LM, Nemeti G, Buzdugan E, et al. Renin-angiotensin system gene variants and risk of early- and late-onset preeclampsia: A single center case-control study. *Pregnancy Hypertension*. 2019;18:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.08.006>

30. Ibrahim SH, Jonas MM, Taylor SA, et al. Liver diseases in the perinatal period:

interactions between mother and infant. *Hepatology*. 2020;71(4):1474-1485. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31109>

31. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, et al. Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*. 2019;15(5):275-289. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>

32. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, et al. Preeclampsia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023;9:8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>

33. Kattah A. Preeclampsia and kidney disease: deciphering cause and effect. *Current Hypertension Reports*. 2020;22:91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01099-1>

34. Alameen A, Qassim AA, Mohammed A, et al. Evaluation of the effect of preeclampsia on liver and renal function biomarkers level Left ventricular function in type 2 diabetics. *Biochemical and Cellular Archives*. 2021;21(2):4887-4891.

35. Kalafat E, Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2017;29(6):383-389. DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000419>

36. Lee SM, Park JS, Han YJ, et al. Elevated Alanine Aminotransferase in Early Pregnancy and Subsequent Development of Gestational Diabetes and Preeclampsia. *Journal of Korean Medical Science*. 2020;35(26):e198. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e198>

37. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, et al. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*. 2008;47(4):1363-1370. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.22109>

38. Orabona R, Sciatti E, Sartori E, et al. The impact of preeclampsia on women's health: cardiovascular long-term implications. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2020;75(11):703-709. DOI: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000846>

39. Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, et al. Preeclampsia: Pathophysiology and management. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021;50(2):101975. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101975>

40. Kamel HEDH, Elboghdady AA, Youssef A. Association of Hypoproteinemia in Preeclampsia with Maternal and Perinatal Outcomes: A Prospective Analysis of High-Risk Women. *Evidence Based Women's Health Journal*. 2020;10(3):246-253. DOI: <https://doi.org/10.21608/ebwhj.2019.19209.1052>



41. Morikawa M, Mayama M, Saito Y, et al. Hypoproteinemia as a parameter of poor perinatal/neonatal outcomes in women with preeclampsia diagnosed as hypertension plus proteinuria. *Pregnancy Hypertension*. 2020;21:111-117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.05.012>
42. Bröer S, Bröer A. Amino acid homeostasis and signalling in mammalian cells and organisms. *Biochemical Journal*. 2017;474(12):1935-1963. DOI: <https://doi.org/10.1042/BCJ20160822>
43. Prameswari N, Irwinda R, Wibowo N, et al. Maternal Amino Acid Status in Severe Preeclampsia: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2022;14(5):1019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14051019>
44. Guo F, Yuan P, Long W, et al. Alterations in the metabolic status of amino acids in newborns of preeclampsia women. *Pregnancy Hypertension*. 2022;27:170-172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.01.003>
45. Pogorelova TN, Gunko VO, Palieva NV, et al. Free amino acid imbalances in amniotic fluid in preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;19(2):60-67. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.60-67>
46. Gathiram P, Moodley J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: a review. *Current Hypertension Reports*. 2020;22:89. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01098-2>
47. Haram K, Mortensen JH, Myking O, et al. Early development of the human placenta and pregnancy complications. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020;33(20):3538-3545. DOI: <https://doi.org/10.1080/1476705820191578745>
48. Gintoni I, Adamopoulou M, Yapijakis C. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism as a common risk factor for major pregnancy complications. *In Vivo*. 2021;35(1):95-103. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.12236>
49. Junus K, Björk Ragnarsdóttir I, Nordlöf Callbo P, et al. Elevated mid-pregnancy plasma levels of angiotensin-converting enzyme 2 in women prior to the development of preeclampsia. *Scientific Reports*. 2022;12(1):4109. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08081-8>
50. Leañós-Miranda A, Campos-Galicia I, Méndez-Aguilar F, et al. Lower circulating angiotensin II levels are related to the severity of preeclampsia and its risk as disclosed by a specific bioassay. *Medicine*. 2018;97(39):e12498. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012498>
51. Lu HQ, Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of preeclampsia. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2019;90(5):e12756. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12756>
52. Morgan T, Craven C, Lalouel JM, et al. Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first-trimester decidua. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;180(1):95-102. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70156-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70156-0)
53. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992;71(1):169-180. DOI: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90275-H](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90275-H)
54. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(7):1786-1797. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI119343>
55. Shahvaisizadeh F, Movafagh A, Omrani MD, et al. Synergistic effects of angiotensinogen—217 G→A and T704C (M235T) variants on the risk of severe preeclampsia. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(2):156-161. DOI: <https://doi.org/10.1177/1470320312467555>
56. Balam-Ortiz E, Alfaro-Ruiz L, Carrillo K, et al. Variants and haplotypes in angiotensinogen gene are associated with plasmatc angiotensinogen level in Mexican population. *American Journal of the Medical Sciences*. 2011;342(3):205-211. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3182121020>
57. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2005;46(5):1077-1085. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000187899.34379.b0>
58. Yart L, Roset Bahmanyar E, Cohen M, et al. Role of the uteroplacental renin–angiotensin system in placental development and function, and its implication in the preeclampsia pathogenesis. *Biomedicines*. 2021;9(10):1332. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101332>
59. Lin R, Lei Y, Yuan Z, et al. Angiotensinogen gene M235T and T174M

polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis. *Annals of Human Genetics*. 2012;76(5):377-386. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2012.00722.x>

60. Choi H, Kang JY, Yoon HS, et al. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms with preeclampsia. *Journal of Korean Medical Science*. 2004;19(2):253-257. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2004.19.2.253>

61. Zitouni H, Ben Ali Gannoum M, et al. Contribution of angiotensinogen M235T and T174M gene variants and haplotypes to preeclampsia and its severity in (North African) Tunisians. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2018;19(1):1470320317753924. DOI: <https://doi.org/10.1177/1470320317753924>

62. Akbar SA, Khawaja NP, Brown PR, et al. Angiotensin II type 1 and 2 receptors gene polymorphisms in preeclampsia and normal pregnancy in three different populations. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2009;88(5):606-611. DOI: <https://doi.org/10.1080/00016340902859307>

Received 1 July 2023

Revised 16 January 2024

Accepted 14 May 2024

### Information about the authors

**Oksana Y. Bordaeva**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [bordaeva@mail.ru](mailto:bordaeva@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6884-2366>.

**Nadeim N.I. Alayasa**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [alayasa.nadeim@gmail.com](mailto:alayasa.nadeim@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-9597>.

**Yulia S. Zezerova**, Master's Degree Student, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [ulya\\_ruban@mail.ru](mailto:ulya_ruban@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3395-7742>.

**Natalya P. Milutina**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [natmilut@rambler.ru](mailto:natmilut@rambler.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7522-3183>.

**Ekaterina G. Derevyanchuk**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [biolab2008@yandex.ru](mailto:biolab2008@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6231-3454>.

**Tatiana P. Shkurat**, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [tshkurat@yandex.ru](mailto:tshkurat@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-2

УДК 575.852

# Роль транспозонов в обеспечении эволюционного разнообразия протеомов эукариот (обзор)

Р.Н. Мустафин<sup>1</sup> , Э.К. Хуснутдинова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»,  
ул. Ленина, д.3, г. Уфа, 450008, г. Уфа, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,  
пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

<sup>3</sup> 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:** Транспозоны составляют значительную долю геномов эукариот и являются объектами для современных генетических исследований, в том числе в проектировании таргетной терапии опухолей. Для оптимального проектирования таких методов важно определить возможные взаимосвязи мобильных генетических элементов с регуляторными элементами генома в связи с происхождением от транспозонов многих белок-кодирующих генов и способных к трансляции некодирующих РНК. **Цель исследования:** Описать роль мобильных генетических элементов в обеспечении эволюционного разнообразия протеомов эукариот как за счет непосредственного возникновения белок-кодирующих генов от транспозонов, так и путем возникновения от них некодирующих РНК, способных к трансляции. Определить практическую ценность полученных результатов путем анализа вовлечения образуемых из некодирующих РНК пептидов в канцерогенезе. **Материалы и методы:** Использованы базы данных Scopus, WoS, PubMed для анализа роли транспозонов в возникновении белок-кодирующих генов, микроРНК, длинных некодирующих РНК и кольцевых РНК, об участии образуемых при трансляции данных молекул РНК пептидов в канцерогенезе. **Результаты:** Согласно проанализированной литературе, транспозоны являются важнейшими источниками возникновения и эволюции белок-кодирующих генов за счет одомашнивания генов мобильных генетических элементов, экзонизации инсертированных ретроэлементов и образования псевдогенов. Большинство длинных некодирующих РНК, кольцевых РНК, многих генов микроРНК, а также их регуляторных элементов в эволюции произошли от транспозонов. У человека достоверно выявлена трансляция 15 длинных некодирующих РНК, 4 при-микроРНК и 6 кольцевых РНК с образованием функциональных пептидов, вовлеченных в механизмы канцерогенеза. **Заключение:** Возникновение в эволюции большинства генов некодирующих РНК и многих белок-кодирующих генов от транспозонов свидетельствует о возможности использования данных геномных элементов в качестве мишеней для перспективных генетических

исследований, в том числе в лечении заболеваний у человека. Свидетельством служат полученные данные о вовлечении в канцерогенез 25 пептидов, образуемых при трансляции некодирующих РНК.

**Ключевые слова:** белок-кодирующие гены; канцерогенез; длинные некодирующие РНК; микроРНК; транспозоны; эволюция

**Для цитирования:** Мустафин РН, Хуснутдинова ЭК. Роль транспозонов в обеспечении эволюционного разнообразия протеомов эукариот (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(2):215-242. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-2

# The role of transposable elements in formation of evolutionary diversity of eukaryotic proteomes (review)

Rustam N. Mustafin<sup>1</sup> , Elza K. Khusnutdinova<sup>2,3</sup> 

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University,  
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

<sup>2</sup> Ufa Scientific Center, RAS,

71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

<sup>3</sup> Ufa University of Science and Technology,  
32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

Corresponding author: Rustam N. Mustafin (ruji79@mail.ru)

## Abstract

**Background:** Transposable elements make up a significant proportion of eukaryotic genomes and are objects of modern genetic research, including in the design of targeted tumor therapies. For the optimal design of such methods, it is important to determine the possible relationships of transposons with genome regulatory elements, as many protein-coding genes and translatable non-coding RNAs originate from transposons. **The aim of the study:** To describe the role of transposons in ensuring the evolutionary diversity of eukaryotic proteomes, both through the direct origin of protein-coding genes and translation-capable non-coding RNAs from transposons. To determine the practical value of the results obtained by analysing the involvement of peptides formed from non-coding RNAs in carcinogenesis. **Materials and methods:** Scopus, WoS, PubMed databases were used to analyse the role of transposons in the origin of protein-coding genes, microRNAs, long non-coding RNAs and circular RNAs, and the involvement of peptides formed during the translation of these RNA molecules in carcinogenesis. **Results:** According to the literature reviewed, transposons are the most important sources of origin and evolution of protein-coding genes due to their domestication, exonisation of inserted retroelements and formation of pseudogenes. Most long non-coding RNAs, circular RNAs, many microRNA genes and their regulatory elements have evolved from transposons. In humans, the translation of 15 long non-coding RNAs, 4 pri-microRNAs and 6 circular RNAs with the formation of functional peptides involved in carcinogenesis mechanisms was reliably detected. **Conclusion:** The evolutionary origin of most non-coding RNA genes and many protein-coding genes from transposable elements suggests the prospects of using these genomic elements as targets for advanced genetic research, including the treatment of human diseases. This is evidenced by the data obtained on the involvement of 25 peptides formed during the translation of non-coding RNA in carcinogenesis.



**Keywords:** protein-coding genes; carcinogenesis; long non-coding RNA; microRNA; transposons; evolution

**For citation:** Mustafin RN, Khusnutdinova EK. The role of transposable elements in formation of evolutionary diversity of eukaryotic proteomes (review). Research Results in Biomedicine. 2025;11(2):215-242. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-2

**Введение.** Транспозоны или мобильные генетические элементы (МГЭ) представляют собой специфические локусы генома, способные к перемещениям в новый локус того же генома с помощью ферментов, кодируемых их собственными генами (автономные МГЭ) или генами других МГЭ (неавтономные). У эукариот различают класс I МГЭ – ретроэлементы (РЭ) и класс II – ДНК-транспозоны. МГЭ класса I перемещаются за счет обратной транскрипции собственных РНК со встраиванием кДНК в новый локус генома по механизму «копирования и вставки». Их классифицируют на порядки LTR, DIRS, PLE, LINE, SINE. ДНК-транспозоны классифицируют на подкласс 1, включающий TIR и Crypton и подкласс 2, содержащий порядки Helitron и Maverick [1]. Геномы большинства бактерий и археев практически не содержат МГЭ, за некоторыми исключениями. Например, у бактерии *Clostridium difficile* МГЭ составляют 11% последовательностей генома, у *Enterococcus faecalis* – 25%, у *Orientia tsutsugamushi* – 46,7% и отличаются способностью взаимодействовать между собой путем рекомбинации, формируя новые химерные элементы [2]. Однако наибольшую регуляторную и эволюционную роль МГЭ приобрели у эукариот, о чем свидетельствует их глобальная распространенность и использование последовательностей МГЭ для образования и эволюции новых белок-кодирующих генов (БКГ) и некодирующих РНК (нкРНК). Благодаря этому эукариоты характеризуются выраженными различиями в размерах геномов. Например, у растений наиболее мелкий геном микроспоридии *Encephalitozoon intestinalis* размером в 2,3 миллиард п.н. меньше

крупного генома *Paris japonica* (148 852 миллиард п.н.) в 70 000 раз, а количество нуклеотидов ДНК амебы почти в 200 раз больше по сравнению с геномом человека [3], который представляет наибольший интерес в современных исследованиях в связи с открывающимися возможностями геномного редактирования.

В ядерной ДНК человека LINE занимают 0,63 млрд. п.н., SINE – 0,39 млрд. п.н., LTR – 0,27 млрд. п.н., ДНК-транспозоны – 0,108 млрд. п.н. Всего МГЭ составляют около 1,4 млрд. п.н., что составляет 46,7% всех последовательностей генома [4]. При помощи специфических олигонуклеотидов, комплементарных транспозонам, проведенный анализ генома человека показал, что последовательности МГЭ занимают не менее 2/3 всего генома человека [5]. Такое несоответствие обусловлено ключевой ролью МГЭ в возникновении и эволюции генов нкРНК и белок-кодирующих генов, что предполагает multifunctionality таких генов как специфическое свойство МГЭ [6], поскольку при возникновении мира ДНК-РНК-белки из мира РНК-ДНК, транспозоны служили универсальными источниками происхождения бесчисленного разнообразия пептидных и белковых молекул благодаря процессингу их транскриптов [7]. Соответственно, транскрипты МГЭ процессируются различными ферментативными системами с образованием множества вариантов молекул РНК, которые могут связываться с рибосомами и формировать огромное разнообразие белков и пептидов. Действительно, в эволюции МГЭ становились источниками не только множества БКГ [8-19], но также генов

микроРНК [20] и длинных некодирующих РНК (днРНК) [21, 22].

Согласно опубликованной в 2022 году статье о расшифровке полной последовательности генома человека, в гаплоидном наборе содержится 3,055 миллиардов пар нуклеотидов. Всего выявлено 63494 генов, из которых лишь 19969 БКГ [4]. Значительную долю составляют гены нкРНК, количество которых в базе данных GENECODE все более возрастает благодаря современным молекулярно-генетическим методам исследования. В 2024 году статистические данные этой базы (<https://www.gencodegenes.org/human/stats.html>) свидетельствуют о наличии 20424 генов днРНК, ответственных за образование 59719 транскриптов. Аннотировано 7565 генов малых нкРНК, а также 14719 псевдогенов [4], которые также образованы в эволюции благодаря МГЭ [23, 24]. Происхождение генов нкРНК [20, 21, 22] и БКГ [8-19] от МГЭ предполагает наличие специфических свойств таких генов и продуктов транскрипции, отражающих универсальные свойства МГЭ. Анализ научной литературы показывает появление сведений, подтверждающих это предположение. И в данной статье будут представлены доказательства того, что нкРНК являются важнейшими источниками возникновения новых белок-кодирующих генов в эволюции, что связано с их функциональной взаимосвязью с МГЭ. Исследование роли МГЭ в обеспечении разнообразия транскриптомов и протеомов имеет практическое значение, поскольку транспозоны являются мишенями для проведения таргетной терапии злокачественных новообразований [25]. Соответственно, полученные результаты о значении МГЭ в происхождении белков и нкРНК могут свидетельствовать о возможном вовлечении этих молекул в канцерогенез.

**Цель исследования.** Описать роль МГЭ в обеспечении эволюционного разнообразия протеомов эукариот как за счет непосредственного возникновения

белок-кодирующих генов от МГЭ, так и путем возникновения от транспозонов некодирующих РНК, способных к трансляции. Определить практическую ценность полученных результатов путем анализа вовлечения образуемых из нкРНК пептидов в канцерогенезе.

**Материалы и методы исследования.** Использованы базы данных Scopus, WoS, PubMed для анализа роли транспозонов в возникновении белок-кодирующих генов, микроРНК, длинных некодирующих РНК и кольцевых РНК, об участии образуемых при трансляции данных молекул РНК пептидов в канцерогенезе.

**Результаты.** Анализ научной литературы позволил выявить важную роль МГЭ в возникновении БКГ и различных нкРНК. Возможность трансляции таких нкРНК обеспечивает образование функциональных пептидов, многие из которых участвуют в регуляции канцерогенеза и могут быть использованы в качестве инструментов для таргетной противоопухолевой терапии.

**Роль транспозонов в возникновении белок-кодирующих генов**

Формирование в эволюции новых БКГ возможно тремя отдельными механизмами при помощи МГЭ: 1) путем непосредственного одомашнивания генов МГЭ, 2) за счет экзонизации инсертированных в интроны или некодирующие области существующих БКГ последовательностей МГЭ (с образованием новых вариантов сплайсинга) и 3) путем образования ретрогенов (псевдогенов) в результате использования ферментов РЭ (рис. 1). Даже формирование псевдогенов способствует изменению генных регуляторных сетей, так как ретрокопии фланкированы последовательностями МГЭ [26], находящимися под управлением сложных эпигенетических систем, с участием происходящих от МГЭ некодирующих РНК [6]. Сплайсосомные интроны также произошли от МГЭ в эволюции [24], с последующими новыми инсерциями МГЭ в

эти интроны, что способствовало формированию альтернативных сплайсинговых транскриптов. Если в ходе эволюции образованные новые белковые изоформы способствовали лучшей адаптации, эти варианты закреплялись на уровне вида. Возникла экзонизация. В геноме человека выявлены различные

экзоны, произошедшие от МГЭ [27]. С помощью модели глубокого обучения eXAlu, было показано, что количество элементов Alu в геноме человека, подверженных экзонизации составляет около 110 000, что в 21 раз больше, чем представлено в базе данных GENOCODE [28].

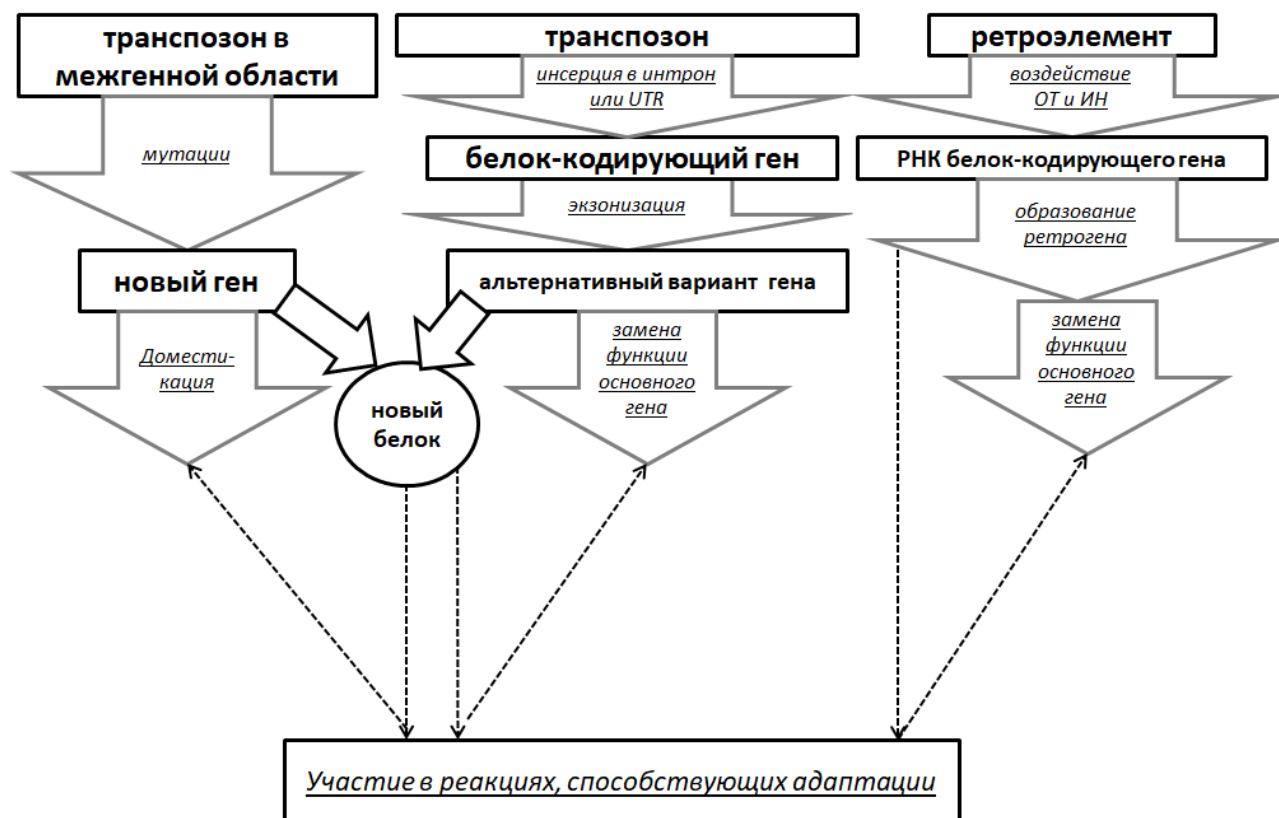


Рис. 1. Схема участия транспозонов в возникновении новых белок-кодирующих генов (OT – обратная транскриптаза, ИН – интеграна, UTR (untranslated region) – нетранслируемая область гена)

Fig. 1. Scheme of the participation of transposable elements in the emergence of new protein-coding genes (OT – reverse transcriptase, ИН – integrase, UTR – untranslated region of the gene)

При образовании ретрогенов используются кодируемые ретроэлементами обратная транскриптаза для образования кДНК из транскриптов БКГ и эндонуклеаза для встраивания копии в геном. В результате образованные ретрогены содержат новые регуляторные последовательности, содержащиеся в локусе встраивания. Кроме того, такие новые БКГ во фланкирующих областях содержат специфические для LINE последовательности, такие как удвоенные

целевые сайты и последовательности расщепления эндонуклеазы TTTT/AA. У животных описано также участие ферментов ERV (эндогенных ретровирусов) в образовании ретрогенов. В таких случаях новые БКГ будут фланкированы длинными концевыми повторами (LTR), характерными для ERV [23]. Однако использование LTR-содержащих РЭ при образовании псевдогенов наиболее характерно для растений, поскольку в их геномах, по

сравнению с животными, преобладают LTR-содержащие РЭ. Например, у арабидопсиса описаны фланкированные длинными концевыми повторами функциональные ретрогены *CYP98A8* и *CYP98A9*, а у томатов – псевдоген *Sun* [29]. У растений отмечена также способность ретрогенов транскрибироваться на более низком уровне (подобно генам днРНК), что отражает свойства происходящих от МГЭ генов днРНК в эволюции. Например, у *Oryza L.* более 2/3 всех псевдогенов экспрессируются со специфическими для тканей особенностями, что также отражает сходство с генами днРНК [30].

Подобно генам днРНК, эволюционно молодые псевдогены, состоящие только из экзонов, постепенно приобретают мозаичную структуру за счет многократных встраиваний новых МГЭ, которые содержат донорные и акцепторные сайты сплайсинга, обеспечивая взаимодействие мРНК таких генов со сплайсосомой. Это дает возможность участвовать белковым продуктам таких генов в регуляторных сетях, в которых задействованы МГЭ. Соответственно, такие псевдогены в определенных условиях обеспечивают лучшую адаптацию особей и могут быть отобраны для экспрессии на более высоком уровне и использоваться вместо БКГ, копией которого они являются [24]. Кроме того, образованные ретрокопии служат источниками транскрипции некодирующих РНК, что было доказано при анализе распространения кластеров микроРНК с участием *Alu* и *L1* в геноме человека. За счет этого образуются новые возможности взаиморегуляции с другими генами и локусами генома, что потенциально служит источником новых адаптивных функций [31].

Для определения происхождения БКГ от транспозонов используют различные подходы, одним из которых является идентификация консервативных доменов, специфичных для МГЭ. В результате можно выявить множество генов, возникших в эволюции из последовательностей МГЭ и используемых

для нужд хозяев. Некоторые из таких БКГ образуют тандемные кластеры семейств генов [32]. Формирование новых генов путем вербовки доменов МГЭ является причиной их распространения в связи с возможностью участия в адаптивных реакциях. Доказательства одомашнивания МГЭ в эволюции были получены в связи с наличием функциональных различий между автономными и доместифицированными транспозонами [15]. МГЭ оказались источниками возникновения консервативных генов, играющих ключевую роль в эволюционных преобразованиях живых организмов. Например, обратная транскриптаза РЭ стала основой для формирования теломеразы [27]. У всех эукариот было идентифицировано множество БКГ, произошедших от МГЭ [10]. Так, у позвоночных описано более 1000 генов, источниками которых оказались РЭ [33]. Древняя эволюционная способность МГЭ образовывать белковые структуры, взаимодействующие с последовательностями собственных ДНК в геноме стала основой для возникновения от МГЭ различных транскрипционных факторов и сайтов связывания с ними, формируя сложные регуляторные генные сети [10, 34], находящиеся также под регуляторным влиянием МГЭ и произошедших от них некодирующих РНК (рис. 2).

Несмотря на то, что в геномах эукариот преобладают РЭ, важным источником БКГ различных животных, грибов и растений стал ген транспозазы ДНК-транспозонов (табл. 1). От транспозазы произошли такие консервативные белки как центромер-связывающий протеин CENP-B у животных, белок *harb1* у млекопитающих, рыб и лягушек. Важнейшие компоненты иммунной системы RAG у позвоночных также произошли от транспозазы, которая стала также источником возникновения белков Metnase и Pgbd у человека и мыши, протеинов BUSTER1-3, ZBED1, ZBED4, ZBED5, P52rlPK у млекопитающих. У арабидопсиса от транспозазы произошел белок Daysleeper [9, 15].



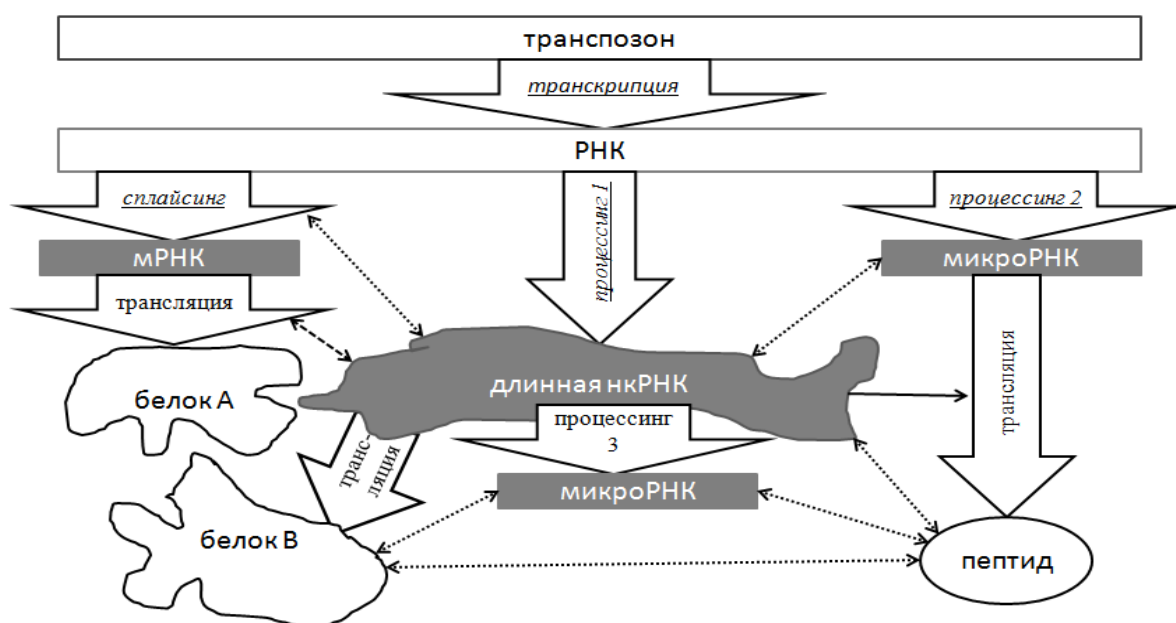


Рис. 2. Роль транспозонов в формировании регуляторных сетей управления функционированием генов

Fig. 2. Role of transposable elements in the formation of regulatory networks that control genes functioning

Специфические нуклеазы, используемые для перегруппировки ДНК у животных, произошли от транспозазы ДНК-транспозонов *Harbinger* [8]. Транспозазы стали основой для формирования таких ДНК-связывающих доменов эукариот как спираль-поворот-спираль (HTH) и цинковые пальцы (ZF). Кроме того, от транспозазы произошли HD (гомеодомен), KRAB (Kruppel-связанный бокс), BTB (Broad-Complex, Tramtrack, and Bric-a-brac), SET (Su(var), E(z) and Trithorax), SWIM (SWI2/SNF2 and MuDR), hATC (hAT C-terminal dimerization), LZ (лейциновая молния) [10]. Следует отметить роль ДНК-транспозонов в качестве эволюционных источников генов белков, участвующих в эпигенетической регуляции. Так, от ДНК-транспозона *Harbinger* у Арабидопсиса произошли гены *HDP1* (от транспозазы) и *HDP2* (от ДНК-связывающего белка), которые взаимодействуют с компонентами IDM1, IDM2, IDM3 и MBD7 ацетилтрансферазного комплекса, участвующего в деметилировании ДНК [18]. От транспозазы *hAT* произошли факторы модификации хроматина BEAF-32 и HIM-17 [11], центромерный белок Abp1 (у грибов) [10],

инсуляторы, участвующие в модификации хроматина. Инсуляторы – это регуляторные элементы, которые способствуют организации хроматина эукариот за счет блокирования энхансеров и активации хроматинового барьера [17]. Гены, произошедшие от ДНК-транспозонов, экспрессируются в белки THAP0, THAP1, E93 (ген *Eip93F*), участвующие в апоптозе, а также THAP, LIN-36, LIN-15B, контролирующие клеточный цикл [11]. У дрожжей интегразы ДНК-транспозонов стала источником возникновения гена *Fob1p*, продукт которого управляет рекомбинацией рРНК [9, 15].

От гена интегразы LTR-ретроэлементов произошел ген *Gin-1* у млекопитающих, белковый продукт которого участвует в регуляции эмбриогенеза. От генов GAG ретроэлементов произошли гены, вовлеченные в иммунный ответ (*Ma*), в управление транскрипцией миелина (*MyEF-3*), в регуляцию апоптоза и пролиферации клеток (*Mart*), противовирусный ответ (*Fv1*), регуляцию экспрессии отцовских генов (*Rtl1*), партеногенетическое развитие (*PEG10*) [9, 15].

Таблица 1

**Белок-кодирующие гены эукариот, произошедшие от транспозазы [9-18]**

Table 1

**Protein-coding genes of eukaryotes derived from transposase [9-18]**

| ДНК-транспозон       | Организм                            | Ген хозяина (функция белка)                                                                            |
|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>CACTA</i>         | львиный зев (антирринум)            | <i>ROSINA</i> (модуляция развития лепестков и тычинок)                                                 |
| <i>hAT</i>           | арабидопсис                         | <i>Daysleeper</i> (регуляция развития)                                                                 |
|                      | травянистые растения                | <i>Gary</i> (неизвестна)                                                                               |
|                      | сахарный тростник                   | <i>SchAT</i> (транспозаза с мотивом DDE)                                                               |
|                      | дрозофила                           | <i>BEAF-32</i> (регуляция хроматина, инсуляторная активность)                                          |
|                      |                                     | <i>DREF</i> (репликация ДНК, дифференцировка клеток)                                                   |
|                      | круглые черви                       | <i>GON-14</i> (регуляция развития)                                                                     |
|                      |                                     | <i>LIN-15B</i><br>(ингибитор клеточного цикла G1/S)                                                    |
|                      | млекопитающие                       | <i>GTF2IRD2</i> (фактор транскрипции)                                                                  |
|                      |                                     | <i>BUSTER1-3</i><br><i>P52rIPK</i> (ингибирование протеинкиназы PKR)                                   |
|                      |                                     | <i>ZBED1, ZBED4, ZBED5</i> (регуляция транскрипции)                                                    |
| <i>Harbinger</i>     | млекопитающие, птицы, рыбы, лягушки | <i>HARBI1</i> (перегруппировка ДНК)                                                                    |
|                      | позвоночные                         | <i>NAIF1</i> (ядерный перенос HARBI1)                                                                  |
|                      | растение арабидопсис                | <i>HDP1, HDP2</i> (деметилование ДНК)                                                                  |
| <i>Mariner</i>       | млекопитающие, растения и грибы     | <i>haT-like</i> (участие в репродукции)                                                                |
|                      | человек, мышь                       | <i>SETMAR</i> (негомологичная репарация двойных разрывов ДНК)                                          |
|                      |                                     | <i>METNASE</i> (интеграция и репарация ДНК)                                                            |
| <i>Mutator-like</i>  | арабидопсис                         | <i>FHY3, FAR1</i> (пути фитохрома A)                                                                   |
| <i>Mutator</i>       | грибы                               | <i>Aft1</i> (утилизация ионов и гомеостаз)                                                             |
|                      |                                     | <i>Rcs1</i> (утилизация ионов и гомеостаз)                                                             |
|                      | арабидопсис, рис                    | <i>MUG1</i> (регуляция транскрипции)                                                                   |
| <i>P-element</i>     | дрозофила                           | <i>phsa/pgga</i> (репрессор-подобный белок с ДНК-связывающим мотивом)                                  |
|                      | млекопитающие                       | <i>THAP0, THAP1</i> (индуцированный интерфероном-γ апоптоз)                                            |
|                      |                                     | <i>THAP2, 3 – 6, 10, 11</i> (неизвестна)                                                               |
|                      |                                     | <i>THAP7</i> (рекрутирует деацетилазу HDAC3 и NcoR в специфические сайты ДНК)                          |
|                      |                                     | <i>THAP-E2F6</i> (репрессор E2F-зависимой транскрипции в S-фазу)                                       |
|                      | круглые черви                       | <i>CDC14B</i> (ингибитор клеточного цикла G1/S)                                                        |
|                      |                                     | <i>CTB-1</i> (регуляция транскрипции)                                                                  |
|                      |                                     | <i>HIM-17</i> (модификация хроматина)                                                                  |
|                      |                                     | <i>LIN-36</i> (регуляция клеточного цикла G1/S)                                                        |
| <i>Pogo</i>          | дрозофила, млекопитающие, растения  | <i>CENP-B</i> (центромерный белок)                                                                     |
|                      | дрозофила                           | <i>Bab1, Bab2</i> (морфогенез яичников и тела)                                                         |
|                      |                                     | <i>Eip93F</i> (регуляция опосредованной стероидами программированной клеточной гибели при метаморфозе) |
|                      | грибы                               | <i>Cbh1, Cbh2</i> (центромерные белки)                                                                 |
|                      |                                     | <i>Abp1</i> (сегрегация хромосом, формирование гетерохроматина центромер)                              |
|                      | млекопитающие                       | <i>JRK, JRKL</i> (ДНК- и РНК-связывающая активность в нейронах)                                        |
| <i>PiggyBac-like</i> | позвоночные                         | <i>PGBD1-5</i> (неизвестна)                                                                            |
|                      | шпорцевые лягушки                   | <i>KOBUTA</i> (неизвестна)                                                                             |
| <i>Tc1</i>           | позвоночные                         | <i>RAG1, RAG2</i> (V(D)J рекомбинация)                                                                 |
|                      | человек                             | <i>PAX6</i> (транскрипционный фактор регуляции развития органов)                                       |
| <i>Transib</i>       | челюстные позвоночные               | <i>RAG1, RAG2</i> (V(D)J рекомбинация)                                                                 |

Рис. 3. Роль транспозонов в эпигенетическом контроле генов  
Fig. 3. Role of transposable elements in epigenetic gene control

### Происхождение некодирующих РНК от транспозонов

К некодирующим РНК относятся днРНК длиной более 200 нуклеотидов и малые нкРНК (короче 200 нуклеотидов, включая микроРНК длиной 20-24 нуклеотида). МикроРНК негативно регулируют их целевые мРНК путем связывания с их 3'-нетранслируемой областью и подавляя трансляцию или нарушая стабильность молекул. Биогенез микроРНК состоит из процессинга более крупных молекул при-микроРНК в более короткие пре-микроРНК с дальнейшим их процессингом до зрелых микроРНК. Одна микроРНК может регулировать множество мишеней, участвуя в разнообразных функциях организма. Например, онкосупрессорная miR-34a ингибирует экспрессию 700 отдельных БКГ [35]. Гены днРНК могут располагаться как между БКГ, так и внутри них. Названия многих днРНК происходят в соответствии с БКГ, вблизи или в которых они расположены. Если они комплементарны генам, то называются антисмысловыми днРНК или антисмысловыми транскриптами (NAT – natural antisense transcript). Различают cis-NAT (перекрываются с комплементарными генам) и trans-NAT (транскрибируются от псевдогенов) [36]. Экспрессия генов днРНК имеет много общего с БКГ, поскольку днРНК транскрибируются РНК-полимеразой II, подвергаются сплайсингу и экзпириванию [37].

Молекулы днРНК способны самостоятельно выполнять каталитические функции и называются рибозимами, однако в большинстве случаев они являются структурными компонентами рибонуклеопротеинов, играющих важные роли в клетках. Примерами являются рибосомы, представляющие собой сложные рибонуклеопротеидные комплексы. ДнРНК участвуют в регуляции транскрипции путем взаимодействия с ДНК-связывающими белками, с гистон-модифицирующими комплексами и РНК-полимеразой, за счет чего служат своеобразными драйверами

эпигенетической регуляции [38]. К таким днРНК относятся *Airn*, *ecCEBP*, *H19*, *Kcnq1ot1*, *PAPAS*, *pRNA*, *PTENpa1-AS*, *TARID*, *Xist*, которые вызывают образование метилцитозина в специфических локусах; *ANRASSF1*, *ANRIL*, *BORDERLINE*, *Kcnq1ot1*, *NeST*, *PINT* – являются гидами для факторов модификации гистонов. ДнРНК *AK141205*, *AK028326*, *ES1*, *ES2*, *ES3*, *linc-RoR*, *Evx1as*, *Hoxb5/6as* регулируют транскрипцию белок-кодирующих генов путем взаимодействий с факторами транскрипции. Кроме того, днРНК обладают сходными с микроРНК свойствами, влияя на экспрессию генов за счет ингибирования трансляции мРНК. К таким днРНК относятся *Uchl1-as1*, *lincMD1*, *lincRNA-p21*,  $\frac{1}{2}$ -sbsRNA [37]. Некоторые днРНК (*lincRNA-Cox2*, *lincRNA-p21*) формируют рибонуклеопротеины, которые регулируют транскрипцию специфических наборов генов. Например, *lincRNA-p21* вместе с *hnRNP-K* образуют комплексы, связывающиеся со специфическими областями генома и подавляющие транскрипцию генов по пути p53 [36].

ДнРНК могут выполнять функции приманки для транскрипционных факторов путем мимикрии последовательности или структуры ДНК-мишеней. К таким днРНК относятся *gas5*, *PANDA*, *DHFR minor*, *Lethe*. Общее происхождение днРНК и микроРНК от МГЭ предполагает наличие у них идентичных и комплементарных последовательностей, благодаря чему реализуется важная функция днРНК в качестве губок для микроРНК. Эта способность позволяет ингибировать специфические микроРНК [36]. Действительно, согласно литературным данным, последовательности многих зрелых микроРНК [20] и днРНК [21] идентичны или комплементарны последовательностям МГЭ. Большинство (более 80%) генов днРНК содержат один и более фрагмент МГЭ, а почти половина всех экзонов днРНК имеют транспозонное происхождение. Доместикация



последовательностей МГЭ в эволюции обусловлена способностью РНК-структур МГЭ образовывать функциональные домены [22].

Одной из причин одомашнивания геномами хозяев генов МГЭ в качестве источников днРНК является функциональность транскриптов транспозонов [6], что связано с их древнейшими универсальными свойствами в качестве источников жизни на Земле [7]. Например, *Alu* встраиваются в гены днРНК и формируют структуры, необходимые для взаимодействия с мРНК за счет коротких несовершенных спариваний нуклеотидов. Регуляторными сигналами для днРНК обладают также LTR-содержащие РЭ. Например, в геноме человека выявлены тысячи генов днРНК, происходящие от LTR-РЭ [39], которые контролируют сеть плюрипотентности путем изменения структуры хроматина. Они участвуют в формировании бластоцисты и в дальнейшем эмбриогенезе [40]. Кроме того, LTR-РЭ могут непосредственно служить генами днРНК [41]. Транскрипты LINE1 также сами функционируют в качестве днРНК, взаимодействуя со специфическими участками хроматина и регулируя экспрессию генов в раннем эмбриогенезе. Например, при связывании с Nucleolin и KAP1, они вызывают как активацию генов рДНК, так и подавление многих генов двухклеточного эмбриона путем сайленсинга Dux [42]. То есть, помимо транспозиций с помощью белковых продуктов, подвергнутые альтернативному процессингу транскрипты РЭ способны функционировать самостоятельно в качестве молекул некодирующих РНК, что обусловлено их древним свойством, сформированном при возникновении жизни в мире РНК-ДНК [7]. Соответственно, взаимосвязи транспозонов с днРНК и их роль в возникновении новых БКГ могут отображать сходные процессы на ранних этапах эволюции живого, когда появилась преемственность функций рибозимов белковыми молекулами.

Тканевая специфичность днРНК превышает таковую для белков. При этом в регуляции дифференцировки стволовых клеток они взаимодействуют с МГЭ [43], что характерно для днРНК, образующихся из межгенных областей геномов эукариот, а также из перекрывающихся и антисмысловых паттернов относительно примыкающих БКГ, которые они и регулируют [44]. Это позволяет им в значительной степени детерминировать разнообразие клеточных фенотипов, особенно в нейронах центральной нервной системы [45]. Пространственные 3D-структуры молекулы днРНК характеризуются модульной организацией с образованием специфических доменов, которые состоят главным образом из последовательностей МГЭ [22]. Способность транскриптов МГЭ подвергаться процессингу с образованием мРНК или функциональных нкРНК с помощью рибонуклеаз, представляет собой эволюционный процесс приспособления генных сетей к меняющимся условиям при участии новых некодирующих РНК и их транскриптов [46, 47, 48]. В результате из наиболее оптимальных в естественном отборе генов нкРНК формируются новые БКГ [49-52]. Многофункциональность некодирующих РНК, происходящих от МГЭ, проявляется в том, что некоторые молекулы микроРНК могут образовываться из транскриптов днРНК [53]. Соответственно, такие днРНК являются также генами микроРНК, открытая рамка считывания прекурсоров которых может связываться с рибосомами с образованием функциональных белковых или пептидных молекул [54, 55, 56]. МГЭ также сами являются важными источниками генов микроРНК. Еще в 2016 году была опубликована база данных MDTE DB, в которую были включены 661 микроРНК человека, произошедшие от МГЭ [20].

#### **Происхождение пептидов и белков от некодирующих РНК в эволюции**

Возникновение днРНК и микроРНК от МГЭ в эволюции могло стать причиной многофункциональности данных нкРНК.

Это означает, что, несмотря на название «некодирующие», они обладают грандиозным потенциалом трансляции в функциональные белки и пептиды. Причиной является универсальное свойство МГЭ содержать последовательности нуклеотидов, связывающихся с рибосомами даже при наличии неканонической короткой открытой рамки считывания (ORF – open reading frame), что обусловлено ролью МГЭ в качестве универсальных эволюционных источников жизни на Земле [7]. В нескольких филогенетических исследованиях было выявлено происхождение эволюционно новых БКГ различных эукариот от генов днРНК [49-52]. Так, у гриба *Saccharomyces cerevisiae* выявлен новый ген *BSC4*, содержащий ORF (которая отсутствует у других близкородственных видов грибов), кодирующую белок длиной 132 аминокислот. Продукт гена *BSC4* участвует в путях восстановления ДНК в стационарную фазу гриба и способствует его устойчивости при перемещении в среду с низким содержанием питательных веществ. У грибов видов *S. paradoxus*, *S. mikatae*, *S. bayanus* идентичные некодирующие последовательности также транскрибируются, поэтому их можно отнести к категории гена днРНК, который у *Saccharomyces cerevisiae* в эволюции стал источником нового БКГ, доместифицированного в связи с адаптивными функциями [50]. Сравнительный анализ генома мухи *Drosophila melanogaster* с другими видами рода *Drosophila* позволил выявить 5 генов, 4 из которых расположены на X хромосоме и транслируются в пептиды длиной 58, 79, 97 и 158 аминокислот, 1 ген – на 2 хромосоме с кодированием пептида из 127 аминокислот. Данные гены произошли от некодирующих последовательностей ДНК, транскрибируемых у других видов (гены днРНК) [49].

В 2012 году были выявлены 24 эволюционно молодых БКГ, которые произошли в эволюции от генов днРНК. Из

них 11 генов кодируют специфичные только для человека белки, а 13 других – консервативные для человека и шимпанзе. Эти гены содержат от 1 до 7 экзонов, а длина продуктов трансляции генов варьирует от 72 до 423 аминокислот [51]. Такие гены называют «орфанными», то есть характерными для специфического вида животного и не обнаруживаемые у других видов, что связано с их недавним возникновением в эволюции из генов днРНК и транспозонов и участием в видоспецифических адаптивных реакциях. Около 53% «орфанных» генов приматов содержат последовательности МГЭ, что свидетельствует об использовании их в качестве источников происхождения данных генов [57]. Подтверждение роли днРНК в качестве источников «орфанных» генов было получено в исследованиях 2014 года, результаты которых показали, что связанные с рибосомами днРНК отличаются низкой эволюционной консервативностью и содержат гомологи у других видов от 0 до 15,6%, тогда как для БКГ этот показатель более 95% для позвоночных и 70-73% для растений и грибов. Анализ экспрессии днРНК в клетках 6 различных эукариот (*A. thaliana*, *S. cerevisiae*, *Danio rerio*, *D. melanogaster*, *Homo sapiens*, *Mus musculus*) видов показал аналогичный кодирующий потенциал и ограничения последовательностей с эволюционно молодыми белками. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи с рибосомами значительной доли днРНК (от 28,6% у *S. cerevisiae* до 81,9% у мыши), что свидетельствовало об их трансляции. Было также обнаружено, что эволюционно молодые БКГ, кодирующие экспериментально проверенные белки, характеризовались общими с генами днРНК свойствами. Такие БКГ содержали короткую открытую рамку считывания, занимающую небольшую часть транскрипта, а также имели низкий показатель кодирования, аналогичный таковому для днРНК. Это говорит о происхождении таких эволюционно молодых БКГ от генов днРНК благодаря

отбору пептидов, участвующих в адаптивных для выживания организмов процессах [52].

### **Трансляция некодирующих РНК в функциональные пептиды и белки**

Возникновение новых БКГ из генов днРНК у различных животных и растений обусловлено их трансляцией в пептиды, которые принимают участие в разнообразных биологических процессах. Данные о роли днРНК в качестве источников БКГ говорят о возможности образования из транскриптов их генов более крупных молекул полипептидов [49-52]. Это происходит в ходе эволюции образуемых генов с увеличением их размеров благодаря инсерциям МГЭ с их последующей экзонизацией [27, 28]. Помимо эволюционной роли в возникновении БКГ по данным филогенетических исследований, появляется все больше свидетельств непосредственной трансляции днРНК у эукариот. При этом механизмы возникновения более крупных БКГ из всей или большей части последовательности гена днРНК может отличаться от механизмов образования транслируемой молекулы РНК из днРНК, длина которой значительно меньше зрелой днРНК. Так, у мыши и человека обнаружен специфический для скелетных мышц пептид миорегулин (MLN), образуемый из ORF эволюционно консервативной днРНК, которая обозначена для человека как LINC00948, а для мыши как AK009351. У обоих организмов гены днРНК состоят из 3 экзонов и имеют длину более 15000 п.н. В то же время OFR, из которой транслируется пептид MLN, имеет длину лишь 138 п.н. и расположен в 3 экзоне генов. Образуемый пептид регулирует прохождение через мембрану саркоплазматического ретикулула ионов кальция, тем самым управляя расслаблением мышц [46]. Сходным механизмом действия обладает пептид, DWORF, также транслируемый из днРНК и экспрессируемый в тканях миокарда [47]. У растений при трансляции ORF днРНК образуются регулирующие временем

цветения пептиды COLDAIR и COOLAIR, важный для симбиоза с бактериями пептид ENOD40 и управляющий поглощением фосфатов белок IPS1 [48].

Наибольший интерес представляют исследования трансляции днРНК человека, поскольку образуемые при этом пептиды специфически экспрессируются или подавляются в злокачественных новообразованиях и могут служить объектами для таргетной терапии опухолей (табл. 2). Поскольку МГЭ играют важную роль в возникновении, эволюции и регуляции днРНК, участие образуемых от нкРНК пептидов и белков подтверждает роль МГЭ в канцерогенезе [25]. Можно предположить, что одними из мишеней таких пептидов в опухолевых клетках являются МГЭ, что является предметом дальнейших исследований. Опубликованные в 2019 году результаты полноразмерного секвенирования транслируемых РНК и профилирования рибосом свидетельствуют о том, что 3330 днРНК человека связываются с рибосомами с активной элонгацией трансляции. Протеомный анализ позволил авторам обнаружить 308 новых белков, образуемых в результате трансляции днРНК [58]. Подобные исследования были проведены и другими исследовательскими группами, в которых были определены 128 пептидов, закодированных в последовательностях днРНК [59]. Следует отметить, что некоторые пептиды образуются при трансляции днРНК не в нормальных клетках организма, а только в опухолевых, что свидетельствует о механизме эволюции опухолей за счет образования новых БКГ. Это отражает общие эволюционные механизмы, когда отбираются возможные варианты трансляции нкРНК для формирования новых адаптивных свойств живых организмов. Например, днРНК LINC00675 транслируется с образованием малого консервативного белка FORCP из 79 аминокислот, который экспрессируется клетками колоректального рака, тогда как данный протеин не характерен для всех нормальных клеток человека [60].

Таблица 2

## Пептиды человека, транслируемые из открытых рамок считывания днРНК

Table 2

## Human peptides translated from lncRNA open reading frames

| Название днРНК | Название/ длина пептида | Функция                                                                                                                                                                                              | Автор |
|----------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| CRNDE          | CRNDEP/ 84              | регулирует пролиферацию клеток парабазального слоя плоского эпителия, кишечных крипт и сперматоцитов                                                                                                 | [63]  |
| HOXB-AS3       | HOXB-AS3/ 53            | подавляет опосредованный hnRNP A1 сплайсинг пируваткиназы М, блокируя остатки аргинина в мотиве RGG hnRNP A1, ингибирует пролиферацию клеток рака ободочной кишки                                    | [64]  |
| LINC-PINT      | PINT87aa/ 87            | напрямую взаимодействует с комплексом факторов PAF1c, ассоциированных с полимеразой, ингибируя элонгацию транскрипции множества онкогенов и рост глиобластомы                                        | [65]  |
| LINC01420      | NoBody/ 68              | взаимодействует с белками, деапитирующими мРНК, которые удаляют 5'-кэп мРНК, способствуя распаду мРНК от 5' до 3', стимулирует пролиферацию клеток рака молочной железы и лейкоза                    | [66]  |
| LINC-00266-1   | RBRP/ 71                | взаимодействует с РНК-связывающими белками, такими как m6A считыватель IGF2BP1, повышая стабильность и экспрессию с-Мус, способствуя канцерогенезу колоректального рака                              | [67]  |
| LINC00278      | YY1BM/ 21               | ингибирует взаимодействие YY1 с рецептором андрогена, что снижает экспрессию eEF2K, способствуя апоптозу клеток рака пищевода                                                                        | [62]  |
| LINC00467      | ASAP/94                 | стимулирует активность АТФ-синтазы путем взаимодействия с ATP5A и ATP5C, способствуя пролиферации клеток колоректального рака                                                                        | [61]  |
| LINC00665      | CIP2A-BP/ 52            | напрямую связывается с онкогеном CIP2A, активируя PP2A, ингибирующей путь PI3K/AKT/NFκB, что приводит к снижению экспрессии MMP-2, MMP-9 и Snail, подавляет пролиферацию клеток рака молочной железы | [68]  |
| LINC00675      | FORCP/ 79               | регулирует апоптоз и канцерогенез в клетках колоректального рака                                                                                                                                     | [60]  |
| LINC00908      | ASRPS/ 60               | напрямую связывается с STAT3 через спиральный домен CCD и подавляет фосфорилирование STAT3, что приводит к снижению экспрессии VEGF; ингибирует развитие тройного негативного рака молочной железы   | [69]  |
| LOC90024       | SRSP/ 130               | взаимодействует с регуляторами сплайсинга SRSF3, стимулируя опухолевый сплайсинг РНК транскрипционного фактора Sp4, индуцирует развитие колоректального рака                                         | [70]  |
| LINC00998      | SMIM30/ 59              | стимулирует пролиферацию и миграцию клеток, способствует закреплению на мембране нерецепторных тирозинкиназ SRC/YES, активируя сигнальный путь MAPK и индуцируя гепатоцеллюлярную карциному          | [71]  |
| NCBP2-AS2      | KRASIM/90               | взаимодействует с белком KRAS, ингибируя сигнальные пути ERK, подавляя пролиферацию и клональную эволюцию клеток рака печени                                                                         | [72]  |
| NR029453       | CASIMO1/ 80             | взаимодействует со скваленэпоксидазой, регулируя кластеризацию липидных капель и пролиферацию клеток рака молочной железы                                                                            | [73]  |
| UBAP1-AST6     | UBAP1-AST6              | стимулирует размножение и формирование клонов клеток рака легкого                                                                                                                                    | [58]  |

Для того же типа злокачественного новообразования выявлено образование из днРНК LINC00467 пептида ASAP, который

не только экспрессируется в нормальных клетках, но также является консервативным для высших млекопитающих, регулируя



функцию митохондрий [61]. Это свидетельствует о развитии различных путей эволюции злокачественных новообразований с использованием как вновь образуемых, так и консервативных пептидов, участвующих в канцерогенезе. Было показано также, что на экспрессию днРНК влияют изменения внутренней среды организма и внешней среды, что свидетельствует о потенциале исследований в данном направлении для выявления факторов риска злокачественных опухолей и возможности их коррекции. Так, на экспрессию пептида YY1BM влияют не только андрогены (в связи с чем он специфично транслируется у мужчин), но также сигаретный дым [62].

Некоторые днРНК являются также прекурсорами для микроРНК, поэтому их кодирующие области в ДНК одновременно являются генами днРНК и генами микроРНК. Более того, продукты транскрипции таких генов также обладают потенциалом транслироваться в функциональные пептиды. Примерами являются днРНК MIR497HG [56], днРНК MIR22HG [54], днРНК MIR155HG [55]. Транскрибируемые из генов микроРНК незрелые при-микроРНК также способны связываться с рибосомами и формировать функциональные пептиды, обозначаемые как miPEPs [74, 75] в связи с наличием в них коротких открытых рамок считывания (smORF), что позволяет им взаимодействовать с рибосомами [74]. Пептиды и белки, кодируемые при-микроРНК, экспрессируются в клетках растений и животных, регулируя рост и развитие нормальных и раковых клеток [76]. Пептиды miPEPs, которые образуются при трансляции при-микроРНК, участвуют в регуляции как БКГ, так и собственных генов микроРНК. Молекулы miPER характеризуются способностью участвовать в ряде важных биологических реакций у растений, в связи с чем могут быть использованы для улучшения свойств растений. Наилучшим примером является, miPER172c, который стимулирует трансляцию собственного гена miR172c. В

результате этого усиливается формирование узелков в корнях сои с индукцией симбиоза с азотфиксирующими бактериями [74].

SmORFs, обладающие потенциалом связываться с рибосомами, выявлены у 2% мРНК генов микроРНК растений [75]. Сходными свойствами обладают также процессированные при-микроРНК животных. Был идентифицирован функциональный пептид miPER31 у человека, образуемый при трансляции pri-miRNA-31, который подавляет экспрессию miR-31, усиливает индукцию регуляторных Т-лимфоцитов, действуя как репрессор транскрипции [77]. Согласно проведенному в 2023 году систематическому обзору научной литературы, в настоящее время известны miPER различных растений и животных, в том числе miPER-156a у *Brassica rapa*, miPER397a у *Brassica oleacera*, miPER-164b, miPER165a, miPER-397a, miPER858a у *Arabidopsis thaliana*, miPER164b у *Barbarea vulgaris*, miPER-164c, miPER-171d1, miPER-172d, miPER3635b у *Vitis vinifera*, miPER171a/b/c/d/e/f у *Medicago truncatula*, miPER171b у *Lotus japonicas*, miPER171i у *Oryza sativa*, miPER171e у *Solanum lycopersicum*, miPER172c у *Glycine max*, miPER-31 у мыши, miPER8 у дрозофилы [78]. Недавно описан также miPER408, участвующий в реакции на мышьяковый стресс и ассимиляцию серы у *Arabidopsis* [79]. Способностью к трансляции с образованием функциональных пептидов характеризуются не только днРНК и при-микроРНК, но также и другие молекулы известных РНК, такие как малые ядрышковые РНК [59]. Это говорит о грандиозном количестве различных пептидных молекул, которые еще не открыты, функционирующих как специфично для отдельных тканей или органов, так и для патологических процессов, таких как развитие злокачественных новообразований. То есть регуляторные системы геномов эукариот значительно сложнее сложившихся в генетике классических представлений. В таблице 3 содержатся данные об обнаруженных у человека miPER и их функции.

Таблица 3

**Пептиды, кодируемые генами микроРНК (а также генами днРНК – предшественниками микроРНК) человека**

Table 3

**Peptides encoded by human microRNA genes (as well as lncRNA genes - microRNA precursors)**

| Название прекурсора | Название/длина пептида | Функция                                                                                                                                                                                           | Автор |
|---------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| lnc MIR7-3HG        | miPEP7-3/127           | защищает бета-клетки поджелудочной железы от вызванной DEX дисфункции путем активации пути PI3K/AKT                                                                                               | [80]  |
| pri-miR-147b        | MOCCI/83               | регуляция противовирусных иммунных реакций                                                                                                                                                        | [81]  |
| lnc MIR155HG        | miPEP155/17            | взаимодействует с аденозин-5'-трифосфат-связывающим доменом родственного белка теплового шока 70 (HSC70), шаперона, необходимого для транспортировки и презентации антигена в дендритных клетках  | [55]  |
| pri-miR-200a        | miPEP-200a/187         | регулируют экспрессию виментина, ингибируют эпителиально-мезенхимальный переход клеток рака простаты, подавляя их миграцию                                                                        | [76]  |
| pri-miR-200b        | miPEP-200b/54          |                                                                                                                                                                                                   |       |
| lnc MIR22HG         | miPEP22/57             | противовирусные реакции организма                                                                                                                                                                 | [54]  |
| pri-miR-31          | miPEP-31/48            | способствует индукции регуляторных Т-лимфоцитов                                                                                                                                                   | [77]  |
| pri-miR-34a         | miPEP-133/133          | в митохондриях взаимодействует с митохондриальным белком теплового шока, предотвращает взаимодействие HSPA9 с белками, усиливает транскрипционную активность p53 и стимулирует экспрессию miR-34a | [35]  |
| lnc MIR497HG        | miPEP497/21            | способствует пролиферации опухолевых клеток, ингибирует развитие рака шейки матки                                                                                                                 | [56]  |

**Функциональность транскриптов белок-кодирующих генов**

Интроны БКГ также подвергаются процессингу с образованием функциональных нкРНК [82]. Это подтверждает их эволюционную взаимосвязь с МГЭ, которые являются ключевыми источниками нкРНК [20, 21, 22]. О роли МГЭ в возникновении как днРНК, так и БКГ свидетельствует общее свойство их транскриптов образовывать специфические вторичные и третичные структуры, которые содержат функциональные домены и влияют на собственный процессинг [83], что позволяет предположить их древнее происхождение от МГЭ. Обилие доменов днРНК транспозонными последовательностями связано с тем, что МГЭ образуют пространственные структуры, участвующие в биологических процессах [22]. Биоинформационный

анализ позволил установить способность транскриптов БКГ эукариот регулировать собственный сплайсинг, которая зависит от последовательностей нуклеотидов, произошедших в эволюции от МГЭ, в составе их интронов [83]. Данное свойство преемственно от МГЭ, молекулы РНК которых характеризуются формированием шпилек в пространстве, регулирующих распознавание сайтов сплайсинга [84].

О функциональности молекул мРНК белок-кодирующих генов свидетельствует образование из их интронов специфических кольцевых РНК (кРНК), обладающих множеством регуляторных способностей. Кроме того, кРНК также содержат короткие рамки считывания, связываются с рибосомами и транслируются в пептиды и белки. Кольцевые РНК широко экспрессируются в геномах различных эукариот, поскольку образуются путем обратного сплайсинга, что приводит к

образованию ковалентных структур РНК с замкнутой петлей без 3'-5'-полярности. Они не содержат полиадениновых хвостов и экспрессируются на относительно низких уровнях. Подобно днРНК, кРНК могут функционировать в качестве губок микроРНК, участвуют в регуляции развития нервной системы, в механизмах канцерогенеза, экспрессии БКГ [85]. Кроме того, кРНК связываются с промоторами целевых генов, рекрутируя факторы транскрипции, влияя тем самым на транскрипцию БКГ [86]. Наибольший интерес представляют пептиды, кодируемые кРНК у человека в связи с

обнаружением их вовлеченности в развитие злокачественных новообразований, поскольку они могут быть использованы в качестве мишеней для противоопухолевой терапии [85-88] (табл. 4). Однако одной из первых кРНК человека, способных к трансляции, стала *circ-ZNF609*, вовлеченная в регуляцию дифференцировки скелетной мускулатуры. В отличие от белкового продукта основного БКГ (транскрипционный фактор, белок цинковых пальцев), из которого образуется эта кРНК, продукт ее трансляции не содержит доменов цинковых пальцев [89].

Таблица 4

#### Пептиды, кодируемые кольцевыми РНК человека, участвующие в канцерогенезе

Table 4

##### Peptides encoded by human circular RNAs involved in carcinogenesis

| Название кРНК  | Название/длина пептида         | Функция                                                                                                                                                                     | Автор |
|----------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| circ-FBXW7     | FBXW7-185aa/<br>185            | ингибирует пролиферацию и ускорение клеточного цикла, подавляет развитие глиобластомы                                                                                       | [85]  |
| circ-Gprc5a    | Circ-Gprc5a/<br>11             | в комбинации с мембранным белком Gprc5a активирует передачу сигналов GPCR, способствует развитию рака мочевого пузыря                                                       | [86]  |
| circ-FNDC3B    | circ-FNDC3B-<br>218aa/<br>218  | ингибирует экспрессию Snail, способствуя онкосупрессорному эффекту FBP1, подавляет пролиферацию, инвазию и миграцию клеток рака толстой кишки                               | [87]  |
| circ-PPP1R12A  | circ-PPP1R12A -<br>73aa/<br>73 | стимулирует пролиферацию, миграцию и инвазию клеток рака толстой кишки путем активации сигнальных путей Hippo-YAP                                                           | [88]  |
| circ-β-catenin | β-catenin-370aa/<br>370        | активирует Wnt пути за счет стабилизации полноразмерного β-катенина, стимулирует развитие рака печени                                                                       | [90]  |
| circ-SHPRH     | SHPRH-146aa/<br>146            | защищает полноразмерную <i>circ-SHPRH</i> от деградации убиквитинового протеасомой, убиквитинирует ядерный антиген пролиферирующих клеток, ингибирует развитие глиобластомы | [91]  |

Поскольку МГЭ в эволюции являлись источниками возникновения сплайсосомных интронов, а также их изменчивости [24], логично предположить, что способность кРНК транслироваться в функциональные пептиды также отражают универсальные свойства МГЭ и обусловлены возникновением кРНК от транспозонов. Действительно, кРНК, подобно днРНК, характеризуются тканеспецифической экспрессией, а также низкой консервативностью между видами [85-88], что говорит о динамичности их

эволюции с помощью перемещений МГЭ. Было показано, что среди всех комплементарных последовательностей, SINE (особенно Alu) человека вносят наибольший вклад в образование кРНК и их разнообразие. Соответственно, разное распределение МГЭ между видами приводит к увеличению сложности экспрессии кРНК при эволюции видов [92]. Это обусловлено ролью Alu в качестве источников акцепторов сплайсинга и ингибиторов трансляции мРНК. Alu являются основными мишенями фермента

ADAR, редактирующего РНК, а образование экзонов *Alu* подавляется рибонуклеопротеином HNRNPC. Было обнаружено, что ядерная РНК-хеликаза DHX9 специфически связывается с инвертированными повторами *Alu* в составе мРНК белок-кодирующих генов. Увеличение количества содержащих *Alu* генов, образующих кРНК, происходит при потере DHX9, который действует в качестве резольвазы ядерной РНК, нейтрализующей угрозу нарушений транскрипции и трансляции вследствие вставок *Alu* [93]. Было предложено, что кРНК длиной 100-1000 нуклеотидов, образующиеся при участии малых саморасщепляющихся РНК, которые обозначаются как рибозимы типа «молот», закодированы неавтономными РЭ ретровирусами [94]. Это новое семейство РЭ оказалось широко распространенным в геномах эукариот. Образующиеся в результате экспрессии этих РЭ транскрипты, содержащие мотивы типа «молот», легко обнаружить с помощью РНК-блоттинга [95]. Не исключено, что широкое распространение *Alu* в геномах эукариот (занимают 11% генома человека) обусловлено свойством образовывать кРНК, которые участвуют в регуляции экспрессии генов в ходе адаптивной эволюции организмов. Действительно, для формирования кРНК необходимо спаривание нуклеотидов РНК между последовательностями, фланкирующими сайты обратного сплайсинга, благодаря наличию *Alu* в составе интронов генов [96].

**Заключение.** В данной статье представлены данные, подтверждающие роль МГЭ в качестве универсальных единиц эволюции, свойства которых к противоборству с образованием систем процессинга стало основой многофункциональности их продуктов транскрипции и трансляции. Описана роль МГЭ в возникновении новых БКГ, генов микроРНК, днРНК и кРНК в эволюции. Представлены сведения об образовании 50 БКГ только от транспозазы ДНК-транспозонов в эволюции у различных

эукариот, в том числе 16 генов у человека, а также возникновение различных БКГ от генов ретроэлементов. Одним из преимуществ одомашнивания генов МГЭ геномами эукариот является вовлеченность образуемых мРНК в регуляторные адаптивные сети, а также функциональность самих молекул мРНК после их процессинга. Способность транскриптов генов днРНК и микроРНК к трансляции отражает свойство МГЭ образовывать одновременно функциональные РНК и их белковые продукты. Исследование данных свойств наиболее перспективно в современной онкологии, поскольку появляется все больше данных о вовлеченности, образуемых из днРНК, при-микроРНК и кРНК пептидов в канцерогенезе. Сами молекулы этих нкРНК могут быть использованы в качестве мишеней для воздействия, а их пептидные продукты трансляции как инструменты. В статье представлены данные об образовании 15 участвующих в канцерогенезе специфических функциональных пептидов в результате трансляции днРНК, 4 пептидов – из при-микроРНК и 6 пептидов – из кРНК.

### 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. Makalowski W, Gotea V, Pande A, et al. Transposable Elements: Classification, Identification, and Their Use As a Tool For Comparative Genomics. In: Anisimova M, editor. Evolutionary Genomics. Methods in Molecular Biology, vol 1910. Humana, New York, NY; 2019.



DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9074-0\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9074-0_6)

2. Roberts AP, Chandler M, Courvalin P, et al. Revised Nomenclature for Transposable Genetic Elements. *Plasmid*. 2008;60(3):167-173. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2008.08.001>

3. Elliott TA, Gregory TR. Do larger genomes contain more diverse transposable elements. *BMC Evolutionary Biology*. 2015;15:69. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12862-015-0339-8>

4. Nurk S, Koren S, Rhie A, et al. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022;376(6588):44-53. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>

5. 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>

6. Mustafin RN. Functional dualism of transcripts of transposons in the evolution of eukaryotic genomes. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2018;49(4S1):339-355. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1062360418070019>

7. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. The Role of Reverse Transcriptase in the Origin of Life. *Biochemistry*. 2019;84(8):870-883. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297919080030>

8. Kapitonov VV, Jurka J. Harbinger Transposons and an Ancient HARBI1 Gene Derived From a Transposase. *DNA and Cell Biology*. 2004;23(5):311. DOI: <https://doi.org/10.1089/104454904323090949>

9. Volff JN. Turning junk into gold: domestication of transposable elements and the creation of new genes in eukaryotes. *Bioessays*. 2006;28(9):913-922. DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.20452>

10. Feschotte C. Transposable elements and the evolution of regulatory networks. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9(5):397-405. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg2337>

11. Sinzelle L, Izsvak Z, Ivics Z. Molecular domestication of transposable elements: From detrimental parasites to useful host genes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;66:1073-1093. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-009-8376-3>

12. Dlakic M, Mushegian A. Prp8, the Pivotal Protein of the Spliseosomal Catalytic Center, Evolved From a Retroelement – Encoded Reverse Transcriptase. *RNA*. 2011;17(5):799-808. DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.2396011>

13. Gladyshev EA, Arkhipova IR. A widespread class of reverse transcriptase-related cellular genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(51):20311-20316. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1100266108>

14. Abrusan G, Zhang Y, Szilagyi A. Structure prediction and analysis of DNA transposon and LINE retrotransposons proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(22):16127-16138. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.451500>

15. Alzohairy AM, Gyulai G, Jansen RK, et al. Transposable elements domesticated and neofunctionalized by eukaryotic genomes. *Plasmid*. 2013;69(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2012.08.001>

16. Malfavon-Borja R, Feschotte C. Fighting Fire with Fire: Endogenous Retrovirus Envelopes as Restriction Factors. *Journal of Virology*. 2015;89(8):4047-4050. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.03653-14>

17. Wang J, Vicente-Garcia C, Seruggia D, et al. MIR retrotransposons sequences provide insulators to the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(32):4428-4437. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1507253112>

18. Duan CG, Wang X, Xie S, et al. A pair of transposon-derived proteins function in a histone acetyltransferase complex for active DNA demethylation. *Cell Research*. 2017;27(2):226-240. DOI: <https://doi.org/10.1038/cr.2016.147>

19. Joly-Lopez Z, Bureau TE. Exaptation of transposable element coding sequences. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2018;49:34-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.011>

20. Wei G, Qin S, Li W, et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 2016;13(6):1155-1160. DOI: <https://doi.org/10.1109/TCBB.2015.2511767>

21. Kapusta A, Kronenberg Z, Lynch VJ, et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003470. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003470>

22. Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*.

- 2014;20:959-976. DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.044560.114>
23. Tan S, Cardoso-Moreira M, Shi W, et al. LTR-mediated retroposition as a mechanism of RNA-based duplication in metazoans. *Genome Research*. 2016;26(12):1663-1675. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.204925.116>
24. Kubiak MR, Makalowska I. Protein-Coding Genes' Retrocopies and Their Functions. *Viruses*. 2017;9(4):80. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9040080>
25. Мустафин РН, Хуснутдинова ЭК. Ретроэлементы как мишени таргетной терапии опухолей (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2024;10(1):5-22. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-1>
26. Schrader L, Schmitz J. The Impact of Transposable Elements in Adaptive Evolution. *Molecular Ecology*. 2019;28(6):1537-1549. DOI: <https://doi.org/10.1111/mec.14794>
27. Abascal F, Tress ML, Valencia A. Alternative splicing and co-option of transposable elements: the case of TMPO/LAP2 $\alpha$  and ZNF451 in mammals. *Bioinformatics*. 2015;31(14):2257-2261. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv132>
28. He Z, Chen O, Phillips N, et al. Predicting Alu exonization in the human genome with a deep learning model. *BioRxiv*. 2024;8:727537. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.01.03.574099>
29. Zhu Z, Tan S, Zhang Y, et al. LINE-1-like retrotransposons contribute to RNA-based gene duplication in dicots. *Scientific Reports*. 2016;6:24755. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep24755>
30. Sakai H, Mizuno H, Kawahara Y, et al. Retrogenes in rice (*Oryza sativa* L. ssp. *japonica*) exhibit correlated expression with their source genes. *Genome Biology and Evolution*. 2011;3:1357-1368. DOI: <https://doi.org/10.1093/gbe/evr111>
31. Du Z, Yang C, Rothschild MF, et al. Novel microRNA families expanded in the human genome. *BMC Genomics*. 2013;14:98. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-98>
32. Hoen DR, Buraeu TE. Discovery of Novel Genes Derived from Transposable Elements Using Integrative Genomic Analysis. *Molecular Biology and Evolution*. 2015;32(6):1487-1506. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msv042>
33. Zdobnov EM, Campillos M, Harrington ED, et al. Protein coding potential of retroviruses and other transposable elements in vertebrate genomes. *Nucleic Acids Research*. 2005;33(1):946-954. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gki236>
34. De Souza FS, Franchini LF, Rubinstein M. Exaptation of transposable elements into novel cis-regulatory elements: is the evidence always strong. *Molecular Biology and Evolution*. 2013;30(6):1239-1251. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/mst045>
35. Kang M, Tang B, Li J, et al. Identification of miPEP133 as a novel tumor-suppressor microprotein encoded by miR-34a pri-miRNA. *Molecular Cancer*. 2020;19:143. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01248-9>
36. Fitzgerald KA, Caffrey DR. Long noncoding RNAs in innate and adaptive immunity. *Current Opinion in Immunology*. 2014;26:140-146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.12.001>
37. Fico A, Fiorenzano A, Pascale E, et al. Long non-coding RNA in stem cell pluripotency and lineage commitment: functions and evolutionary conservation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76:1459-1471. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-3000-z>
38. Long Y, Wang X, Youmans DT, et al. How do lncRNAs regulate transcription. *Science Advances*. 2017;3(9):2110. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aao2110>
39. Hadjiargyrou M, Delihias N. The Intertwining of Transposable Elements and Non-Coding RNAs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(7):13307-13328. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms140713307>
40. Gerdes P, Richardson SR, Mager DL, et al. Transposable elements in the mammalian embryo: pioneers surviving through stealth and service. *Genome Biology*. 2016;17:100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0965-5>
41. 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>
42. Honson DD, Macfarlan TS. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Developmental Cell*. 2018;46(2):132-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.022>
43. Ramsay LA, Marchetto MC, Caron M, et al. Conserved expression of transposon-derived non-coding transcripts in primate stem cells. *BMC*

- Genomics. 2017;18:214. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3568-y>
44. Arendt T, Ueberham U, Janitz M. Non-coding transcriptome in brain aging. *Aging*. 2017;9(9):1943-1944. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.101290>
45. Lapp HE, Hunter RG. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system. *Epigenomics*. 2016;8(2):237-249. DOI: <https://doi.org/10.2217/epi.15.107>
46. Anderson DM, Anderson KM, Cang CL, et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. *Cell*. 2015;160(4):595-606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.009>
47. Nelson BR, Makarewich CA, Anderson DM, et al. A peptide encoded by a transcript annotated as long noncoding RNA enhances SERCA activity in muscle. *Science*. 2016;351(6270):271-275. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aad4076>
48. Zhang J, Mujahid H, Hou Y, et al. Plant Long ncRNAs: A New Frontier for Gene Regulatory Control. *American Journal of Plant Sciences*. 2013;4(5):32139. DOI: <https://doi.org/10.4236/ajps.2013.45128>
49. Levine MT, Jones CD, Kern AD, et al. Novel genes derived from noncoding DNA in *Drosophila melanogaster* are frequently X-linked and exhibit testis-biased expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(26):9935-9939. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0509809103>
50. Cai J, Zhao R, Jiang H, et al. De novo origination of a new protein-coding gene in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 2008;179(1):487-496. DOI: <https://doi.org/10.1534/genetics.107.084491>
51. Xie C, Zhang YE, Chen JY, et al. Hominoid-specific de novo protein-coding genes originating from long non-coding RNAs. *PLoS Genetics*. 2012;8:e1002942. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002942>
52. Ruiz-Orera J, Messeguer X, Subirana JA, et al. Long non-coding RNAs as a source of new peptide. *eLife*. 2014;3:e03523. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.03523>
53. Guo L, Zhao Y, Yang S, et al. An integrated evolutionary analysis of miRNA-lncRNA in mammals. *Molecular Biology Reports*. 2014;41:201-207. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2852-4>
54. Razooky BS, Obermayer B, O'May JB, et al. Viral Infection Identifies Micropeptides Differentially Regulated in smORF-Containing lncRNAs. *Genes*. 2017;8(8):206. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes8080206>
55. Niu L, Lou F, Sun Y, et al. A micropeptide encoded by lncRNA MIR155HG suppresses autoimmune inflammation via modulating antigen presentation. *Science Advances*. 2020;6(21):eaaz2059. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz2059>
56. 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>
57. Toll-Riera M, Bosch N, Bellora N, et al. Origin of primate orphan genes: a comparative genomics approach. *Molecular Biology and Evolution*. 2009;26(3):603-612. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msn281>
58. Lu S, Zhang J, Lian X, et al. A hidden human proteome encoded by 'non-coding' genes. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(15):8111-8125. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkz646>
59. van Heesch S, Witte F, Schneider-Lunitz V, et al. The Translational Landscape of the Human Heart. *Cell*. 2019;178(1):242-260. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.010>
60. Li XL, Pongor L, Tang W, et al. A Small Protein Encoded by a Putative lncRNA Regulates Apoptosis and Tumorigenicity in Human Colorectal Cancer Cells. *eLife*. 2020;9:e53734. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.53734>
61. Ge Q, Jia D, Cen D, et al. Micropeptide ASAP encoded by LINC00467 promotes colorectal cancer progression by directly modulating ATP synthase activity. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(22):e152911. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI152911>
62. Wu S, Zhang L, Deng J, et al. A Novel Micropeptide Encoded by Y-Linked LINC00278 Links Cigarette Smoking and AR Signaling in Male Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Research*. 2020;80(13):2790-2803. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-3440>
63. Szafron LM, Balcerak A, Grzybowska EA, et al. The novel gene journal pre-proof 25 CRNDE encodes a nuclear peptide (CRNDEP) which is overexpressed in highly proliferating tissues. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127475. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127475>

64. Huang JZ, Chen M, Chen D, et al. A peptide encoded by a putative lncRNA HOXB-AS3 suppresses colon cancer growth. *Molecular Cell*. 2017;68(1):171-184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.09.015>
65. Zhang M, Zhao K, Xu X, et al. A peptide encoded by circular form of LINC-PINT suppresses oncogenic transcriptional elongation in glioblastoma. *Nature Communications*. 2018;9:4475. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06862-2>
66. D'Lima NG, Ma J, Winkler L, et al. A human microprotein that interacts with the mRNA decapping complex. *Nature Chemical Biology*. 2017;13(2):174-180. DOI: <https://doi.org/10.1038/nchembio.2249>
67. Zhu S, Wang JZ, Chen D, et al. An oncopeptide regulates m(6)A recognition by the m(6)A reader IGF2BP1 and tumorigenesis. *Nature Communications*. 2020;11:1685. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15403-9>
68. Guo B, Wu S, Zhu X, et al. Micropeptide CIP2A-BP encoded by LINC00665 inhibits triple-negative breast cancer progression. *EMBO Journal*. 2020;39(1):e102190. DOI: <https://doi.org/10.15252/embj.2019102190>
69. Wang Y, Wu S, Zhu X, et al. LncRNA-encoded polypeptide ASRPS inhibits triple-negative breast cancer angiogenesis. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(3):jem.20190950. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20190950>
70. Meng N, Chen M, Chen D, et al. Small protein hidden in lncRNA LOC90024 promotes "cancerous" RNA splicing and tumorigenesis. *Advanced Science*. 2020;7(10):1903233. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.201903233>
71. Pang Y, Liu Z, Han H, et al. Peptide SMIM30 promotes HCC development by inducing SRC/YES1 membrane anchoring and MAPK pathway activation. *Journal of Hepatology*. 2020;73(5):1155-1169. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.028>
72. Xu W, Deng B, Lin P, et al. Ribosome profiling analysis identified a KRAS-interacting microprotein that represses oncogenic signaling in hepatocellular carcinoma cells. *Science China Life Sciences*. 2020;63(4):529-542. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11427-019-9580-5>
73. Polycarpou-Schwarz M, Gross M, Mestdagh P, et al. The cancer-associated microprotein CASIMO1 controls cell proliferation and interacts with squalene epoxidase modulating lipid droplet formation. *Oncogene*. 2018;37:4750-4768. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0281-5>
74. Couzigou JM, Andre O, Guillotin B, et al. Use of microRNA-encoded peptide miPEP172c to stimulate nodulation in soybean. *New Phytologist*. 2016;211(2):379-381. DOI: <https://doi.org/10.1111/nph.13991>
75. Laressergues D, Couzigou JM, Clemente HS, et al. Primary transcripts of microRNAs encode regulatory peptides. *Nature*. 2015;520(7545):90-93. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14346>
76. Fang J, Morsalin S, Rao VN, et al. Decoding of non-coding DNA and non-coding RNA: pri-micro RNA-encoded novel peptides regulate migration of cancer cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*. 2017;3:23-27. DOI: <https://doi.org/10.1166/jpsp.2017.1070>
77. Zhou H, Lou F, Bai J, et al. A peptide encoded by pri-miRNA-31 represses autoimmunity by promoting Treg differentiation. *EMBO Reports*. 2022;23(5):e53475. DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.202153475>
78. Ormancey M, Thuleau P, Combier JP, et al. The Essentials on microRNA-Encoded Peptides from Plants to Animals. *Biomolecules*. 2023;13(2):206. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13020206>
79. Kumar RS, Sinha H, Datta T, et al. microRNA408 and its encoded peptide regulate sulfur assimilation and arsenic stress response in Arabidopsis. *Plant Physiology*. 2023;192(2):837-856. DOI: <https://doi.org/10.1093/plphys/kiad033>
80. Mao X, Zhou J, Kong L, et al. A peptide encoded by lncRNA MIR7-3 host gene (MIR7-3HG) alleviates dexamethasone-induced dysfunction in pancreatic  $\beta$ -cells through the PI3K/AKT signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2023;647:62-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.01.004>
81. Lee CQE, Kerouanton B, Chothani S, et al. Coding and non-coding roles of MOCCI (C15ORF48) coordinate to regulate host inflammation and immunity. *Nature Communications*. 2021;12:2130. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22397-5>
82. Rearick D, Prakash A, McSweeney A, et al. Critical association of ncRNA with introns. *Nucleic Acids Research*. 2011;39(6):2357-2366. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq1080>
83. Soemedi R, Cygan KJ, Rhine CL, et al. The effects of structure on pre-mRNA processing



and stability. *Methods*. 2017;125:36-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.06.001>

84. Kralovicova J, Patel A, Searle M, et al. The role of short RNA loops in recognition of a single-hairpin exon derived from a mammalian-wide interspersed repeat. *RNA Biology*. 2015;12(1):54-69. DOI: <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1017207>

85. Yang Y, Gao X, Zhang M, et al. Novel role of FBXW7 Circular RNA in repressing glioma tumorigenesis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(3):304-315. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx166>

86. Gu C, Zhou N, Wang Z, et al. circGprc5a promoted bladder oncogenesis and metastasis through Gprc5a-targeting peptide. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2018;13:633-641. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.10.008>

87. Pan Z, Cai J, Lin J, et al. A novel protein encoded by circFNDC3B inhibits tumor progression and EMT through regulating Snail in colon cancer. *Molecular Cancer*. 2020;19:71. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01179-5>

88. Zheng X, Chen L, Zhou Y, et al. A novel protein encoded by a circular RNA circPPP1R12A promotes tumor pathogenesis and metastasis of colon cancer via Hippo-YAP signaling. *Molecular Cancer*. 2019;18:47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1010-6>

89. Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, et al. Circ-ZNF609 Is a Circular RNA that Can Be Translated and Functions in Myogenesis. *Molecular Cell*. 2017;66(1):22-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.02.017>

90. Liang WC, Wong CW, Liang PP, et al. Translation of the circular RNA circbeta-catenin promotes liver cancer cell growth through activation of the Wnt pathway. *Genome Biology*. 2019;20:84. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1685-4>

91. Zhang M, Huang N, Yang X, et al. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis. *Oncogene*. 2018;37(13):1805-1814. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0019-9>

92. Dong R, Ma XK, Chen LL, et al. Increased complexity of circRNA expression during species evolution. *RNA Biology*. 2017;14(8):1064-1074. DOI: <https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1269999>

93. Aktaş T, Avşar Ilık İ, Maticzka D, et al. DHX9 suppresses RNA processing defects originating from the Alu invasion of the human

genome. *Nature*. 2017;544(7648):115-119. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21715>

94. de la Peña M. Circular RNAs Biogenesis in Eukaryotes Through Self-Cleaving Hammerhead Ribozymes. In: Xiao J, editor. *Circular RNAs. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1087. Springer, Singapore; 2018. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-1426-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1426-1_5)

95. Cervera A, de la Peña M. Cloning and Detection of Genomic Retrozymes and Their circRNA Intermediates. In: Scarborough RJ, Gagnon A, editors. *Ribozymes. Methods in Molecular Biology*, vol 2167. Humana, New York, NY; 2021. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0716-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0716-9_3)

96. Welden JR, Stamm S. Pre-mRNA structures forming circular RNAs. *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms*. 2019;1862(11-12):194410. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbarm.2019.194410>

## References

1. Makalowski W, Gotea V, Pande A, et al. Transposable Elements: Classification, Identification, and Their Use As a Tool For Comparative Genomics. In: Anisimova M, editor. *Evolutionary Genomics. Methods in Molecular Biology*, vol 1910. Humana, New York, NY; 2019. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9074-0\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9074-0_6)

2. Roberts AP, Chandler M, Courvalin P, et al. Revised Nomenclature for Transposable Genetic Elements. *Plasmid*. 2008;60(3):167-173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2008.08.001>

3. Elliott TA, Gregory TR. Do larger genomes contain more diverse transposable elements. *BMC Evolutionary Biology*. 2015;15:69. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12862-015-0339-8>

4. Nurk S, Koren S, Rhie A, et al. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022;376(6588):44-53. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>

5. 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>

6. Mustafin RN. Functional dualism of transcripts of transposons in the evolution of eukaryotic genomes. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2018;49(4S1):339-355. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1062360418070019>

7. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. The Role of Reverse Transcriptase in the Origin of Life. *Biochemistry*. 2019;84(8):870-883. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297919080030>
8. Kapitonov VV, Jurka J. Harbinger Transposons and an Ancient HARBI1 Gene Derived From a Transposase. *DNA and Cell Biology*. 2004;23(5):311. DOI: <https://doi.org/10.1089/104454904323090949>
9. Volff JN. Turning junk into gold: domestication of transposable elements and the creation of new genes in eukaryotes. *Bioessays*. 2006;28(9):913-922. DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.20452>
10. Feschotte C. Transposable elements and the evolution of regulatory networks. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9(5):397-405. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg2337>
11. Sinzelle L, Izsvak Z, Ivics Z. Molecular domestication of transposable elements: From detrimental parasites to useful host genes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;66:1073-1093. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-009-8376-3>
12. Dlakic M, Mushegian A. Prp8, the Pivotal Protein of the Spliseosomal Catalytic Center, Evolved From a Retroelement – Encoded Reverse Transcriptase. *RNA*. 2011;17(5):799-808. DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.2396011>
13. Gladyshev EA, Arkhipova IR. A widespread class of reverse transcriptase-related cellular genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(51):20311-20316. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1100266108>
14. Abrusan G, Zhang Y, Szilagyi A. Structure prediction and analysis of DNA transposon and LINE retrotransposons proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(22):16127-16138. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.451500>
15. Alzohairy AM, Gyulai G, Jansen RK, et al. Transposable elements domesticated and neofunctionalized by eukaryotic genomes. *Plasmid*. 2013;69(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2012.08.001>
16. Malfavon-Borja R, Feschotte C. Fighting Fire with Fire: Endogenous Retrovirus Envelopes as Restriction Factors. *Journal of Virology*. 2015;89(8):4047-4050. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.03653-14>
17. Wang J, Vicente-Garcia C, Seruggia D, et al. MIR retrotransposons sequences provide insulators to the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(32):4428-4437. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1507253112>
18. Duan CG, Wang X, Xie S, et al. A pair of transposon-derived proteins function in a histone acetyltransferase complex for active DNA demethylation. *Cell Research*. 2017;27(2):226-240. DOI: <https://doi.org/10.1038/cr.2016.147>
19. Joly-Lopez Z, Bureau TE. Exaptation of transposable element coding sequences. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2018;49:34-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.011>
20. Wei G, Qin S, Li W, et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 2016;13(6):1155-1160. DOI: <https://doi.org/10.1109/TCBB.2015.2511767>
21. Kapusta A, Kronenberg Z, Lynch VJ, et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003470. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003470>
22. Johnson R, Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*. 2014;20:959-976. DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.044560.114>
23. Tan S, Cardoso-Moreira M, Shi W, et al. LTR-mediated retroposition as a mechanism of RNA-based duplication in metazoans. *Genome Research*. 2016;26(12):1663-1675. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.204925.116>
24. Kubiak MR, Makalowska I. Protein-Coding Genes' Retrocopies and Their Functions. *Viruses*. 2017;9(4):80. DOI: <https://doi.org/10.3390/v9040080>
25. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Retroelements in targeted antitumor therapy (review). *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(1):5-22. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-1>
26. Schrader L, Schmitz J. The Impact of Transposable Elements in Adaptive Evolution. *Molecular Ecology*. 2019;28(6):1537-1549. DOI: <https://doi.org/10.1111/mec.14794>
27. Abascal F, Tress ML, Valencia A. Alternative splicing and co-option of transposable elements: the case of TMPO/LAP2 $\alpha$  and ZNF451 in mammals. *Bioinformatics*. 2015;31(14):2257-2261. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv132>

28. He Z, Chen O, Phillips N, et al. Predicting Alu exonization in the human genome with a deep learning model. *BioRxiv*. 2024;8:727537. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.01.03.574099>
29. Zhu Z, Tan S, Zhang Y, et al. LINE-1-like retrotransposons contribute to RNA-based gene duplication in dicots. *Scientific Reports*. 2016;6:24755. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep24755>
30. Sakai H, Mizuno H, Kawahara Y, et al. Retrogenes in rice (*Oryza sativa* L. ssp. *japonica*) exhibit correlated expression with their source genes. *Genome Biology and Evolution*. 2011;3:1357-1368. DOI: <https://doi.org/10.1093/gbe/evr111>
31. Du Z, Yang C, Rothschild MF, et al. Novel microRNA families expanded in the human genome. *BMC Genomics*. 2013;14:98. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-98>
32. Hoen DR, Burau TE. Discovery of Novel Genes Derived from Transposable Elements Using Integrative Genomic Analysis. *Molecular Biology and Evolution*. 2015;32(6):1487-1506. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msv042>
33. Zdobnov EM, Campillos M, Harrington ED, et al. Protein coding potential of retroviruses and other transposable elements in vertebrate genomes. *Nucleic Acids Research*. 2005;33(1):946-954. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gki236>
34. De Souza FS, Franchini LF, Rubinstein M. Exaptation of transposable elements into novel cis-regulatory elements: is the evidence always strong. *Molecular Biology and Evolution*. 2013;30(6):1239-1251. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/mst045>
35. Kang M, Tang B, Li J, et al. Identification of miPEP133 as a novel tumor-suppressor microprotein encoded by miR-34a pri-miRNA. *Molecular Cancer*. 2020;19:143. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01248-9>
36. Fitzgerald KA, Caffrey DR. Long noncoding RNAs in innate and adaptive immunity. *Current Opinion in Immunology*. 2014;26:140-146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.12.001>
37. Fico A, Fiorenzano A, Pascale E, et al. Long non-coding RNA in stem cell pluripotency and lineage commitment: functions and evolutionary conservation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76:1459-1471. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-3000-z>
38. Long Y, Wang X, Youmans DT, et al. How do lncRNAs regulate transcription. *Science Advances*. 2017;3(9):2110. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aao2110>
39. Hadjiargyrou M, Delihias N. The Intertwining of Transposable Elements and Non-Coding RNAs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(7):13307-13328. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms140713307>
40. Gerdes P, Richardson SR, Mager DL, et al. Transposable elements in the mammalian embryo: pioneers surviving through stealth and service. *Genome Biology*. 2016;17:100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0965-5>
41. 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>
42. Honson DD, Macfarlan TS. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Developmental Cell*. 2018;46(2):132-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.022>
43. Ramsay LA, Marchetto MC, Caron M, et al. Conserved expression of transposon-derived non-coding transcripts in primate stem cells. *BMC Genomics*. 2017;18:214. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3568-y>
44. Arendt T, Ueberham U, Janitz M. Non-coding transcriptome in brain aging. *Aging*. 2017;9(9):1943-1944. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.101290>
45. Lapp HE, Hunter RG. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system. *Epigenomics*. 2016;8(2):237-249. DOI: <https://doi.org/10.2217/epi.15.107>
46. Anderson DM, Anderson KM, Cang CL, et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. *Cell*. 2015;160(4):595-606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.009>
47. Nelson BR, Makarewich CA, Anderson DM, et al. A peptide encoded by a transcript annotated as long noncoding RNA enhances SERCA activity in muscle. *Science*. 2016;351(6270):271-275. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aad4076>
48. Zhang J, Mujahid H, Hou Y, et al. Plant Long ncRNAs: A New Frontier for Gene Regulatory Control. *American Journal of Plant Sciences*. 2013;4(5):32139. DOI: <https://doi.org/10.4236/ajps.2013.45128>
49. Levine MT, Jones CD, Kern AD, et al. Novel genes derived from noncoding DNA in *Drosophila melanogaster* are frequently X-linked

and exhibit testis-biased expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(26):9935-9939. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0509809103>

50. Cai J, Zhao R, Jiang H, et al. De novo origination of a new protein-coding gene in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 2008;179(1):487-496. DOI: <https://doi.org/10.1534/genetics.107.084491>

51. Xie C, Zhang YE, Chen JY, et al. Hominoid-specific de novo protein-coding genes originating from long non-coding RNAs. *PLoS Genetics*. 2012;8:e1002942. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002942>

52. Ruiz-Orera J, Messeguer X, Subirana JA, et al. Long non-coding RNAs as a source of new peptide. *eLife*. 2014;3:e03523. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.03523>

53. Guo L, Zhao Y, Yang S, et al. An integrated evolutionary analysis of miRNA-lncRNA in mammals. *Molecular Biology Reports*. 2014;41:201-207. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2852-4>

54. Razooky BS, Obermayer B, O'May JB, et al. Viral Infection Identifies Micropeptides Differentially Regulated in smORF-Containing lncRNAs. *Genes*. 2017;8(8):206. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes8080206>

55. Niu L, Lou F, Sun Y, et al. A micropeptide encoded by lncRNA MIR155HG suppresses autoimmune inflammation via modulating antigen presentation. *Science Advances*. 2020;6(21):eaaz2059. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz2059>

56. 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>

57. Toll-Riera M, Bosch N, Bellora N, et al. Origin of primate orphan genes: a comparative genomics approach. *Molecular Biology and Evolution*. 2009;26(3):603-612. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msn281>

58. Lu S, Zhang J, Lian X, et al. A hidden human proteome encoded by 'non-coding' genes. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(15):8111-8125. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkz646>

59. van Heesch S, Witte F, Schneider-Lunitz V, et al. The Translational Landscape of the Human Heart. *Cell*. 2019;178(1):242-260. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.010>

60. Li XL, Pongor L, Tang W, et al. A Small Protein Encoded by a Putative lncRNA

Regulates Apoptosis and Tumorigenicity in Human Colorectal Cancer Cells. *eLife*. 2020;9:e53734. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.53734>

61. Ge Q, Jia D, Cen D, et al. Micropeptide ASAP encoded by LINC00467 promotes colorectal cancer progression by directly modulating ATP synthase activity. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(22):e152911. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI152911>

62. Wu S, Zhang L, Deng J, et al. A Novel Micropeptide Encoded by Y-Linked LINC00278 Links Cigarette Smoking and AR Signaling in Male Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Research*. 2020;80(13):2790-2803. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-3440>

63. Szafron LM, Balcerak A, Grzybowska EA, et al. The novel gene journal pre-proof 25 CRNDE encodes a nuclear peptide (CRNDEP) which is overexpressed in highly proliferating tissues. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127475. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127475>

64. Huang JZ, Chen M, Chen D, et al. A peptide encoded by a putative lncRNA HOXB-AS3 suppresses colon cancer growth. *Molecular Cell*. 2017;68(1):171-184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.09.015>

65. Zhang M, Zhao K, Xu X, et al. A peptide encoded by circular form of LINC-PINT suppresses oncogenic transcriptional elongation in glioblastoma. *Nature Communications*. 2018;9:4475. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06862-2>

66. D'Lima NG, Ma J, Winkler L, et al. A human microprotein that interacts with the mRNA decapping complex. *Nature Chemical Biology*. 2017;13(2):174-180. DOI: <https://doi.org/10.1038/nchembio.2249>

67. Zhu S, Wang JZ, Chen D, et al. An oncopeptide regulates m(6)A recognition by the m(6)A reader IGF2BP1 and tumorigenesis. *Nature Communications*. 2020;11:1685. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15403-9>

68. Guo B, Wu S, Zhu X, et al. Micropeptide CIP2A-BP encoded by LINC00665 inhibits triple-negative breast cancer progression. *EMBO Journal*. 2020;39(1):e102190. DOI: <https://doi.org/10.15252/embj.2019102190>

69. Wang Y, Wu S, Zhu X, et al. lncRNA-encoded polypeptide ASRPS inhibits triple-negative breast cancer angiogenesis. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(3):jem.20190950. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20190950>



70. Meng N, Chen M, Chen D, et al. Small protein hidden in lncRNA LOC90024 promotes “cancerous” RNA splicing and tumorigenesis. *Advanced Science*. 2020;7(10):1903233. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.201903233>
71. Pang Y, Liu Z, Han H, et al. Peptide SMIM30 promotes HCC development by inducing SRC/YES1 membrane anchoring and MAPK pathway activation. *Journal of Hepatology*. 2020;73(5):1155-1169. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.028>
72. Xu W, Deng B, Lin P, et al. Ribosome profiling analysis identified a KRAS-interacting microprotein that represses oncogenic signaling in hepatocellular carcinoma cells. *Science China Life Sciences*. 2020;63(4):529-542. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11427-019-9580-5>
73. Polycarpou-Schwarz M, Gross M, Mestdagh P, et al. The cancer-associated microprotein CASIMO1 controls cell proliferation and interacts with squalene epoxidase modulating lipid droplet formation. *Oncogene*. 2018;37:4750-4768. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0281-5>
74. Couzigou JM, Andre O, Guillotin B, et al. Use of microRNA-encoded peptide miPEP172c to stimulate nodulation in soybean. *New Phytologist*. 2016;211(2):379-381. DOI: <https://doi.org/10.1111/nph.13991>
75. Lauressergues D, Couzigou JM, Clemente HS, et al. Primary transcripts of microRNAs encode regulatory peptides. *Nature*. 2015;520(7545):90-93. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14346>
76. Fang J, Morsalin S, Rao VN, et al. Decoding of non-coding DNA and non-coding RNA: pri-micro RNA-encoded novel peptides regulate migration of cancer cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*. 2017;3:23-27. DOI: <https://doi.org/10.1166/jpsp.2017.1070>
77. Zhou H, Lou F, Bai J, et al. A peptide encoded by pri-miRNA-31 represses autoimmunity by promoting Treg differentiation. *EMBO Reports*. 2022;23(5):e53475. DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.202153475>
78. Ormancey M, Thuleau P, Combier JP, et al. The Essentials on microRNA-Encoded Peptides from Plants to Animals. *Biomolecules*. 2023;13(2):206. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13020206>
79. Kumar RS, Sinha H, Datta T, et al. microRNA408 and its encoded peptide regulate sulfur assimilation and arsenic stress response in *Arabidopsis*. *Plant Physiology*. 2023;192(2):837-856. DOI: <https://doi.org/10.1093/plphys/kiad033>
80. Mao X, Zhou J, Kong L, et al. A peptide encoded by lncRNA MIR7-3 host gene (MIR7-3HG) alleviates dexamethasone-induced dysfunction in pancreatic  $\beta$ -cells through the PI3K/AKT signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2023;647:62-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.01.004>
81. Lee CQE, Kerouanton B, Chothani S, et al. Coding and non-coding roles of MOCCI (C15ORF48) coordinate to regulate host inflammation and immunity. *Nature Communications*. 2021;12:2130. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22397-5>
82. Rearick D, Prakash A, McSweeney A, et al. Critical association of ncRNA with introns. *Nucleic Acids Research*. 2011;39(6):2357-2366. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq1080>
83. Soemedi R, Cygan KJ, Rhine CL, et al. The effects of structure on pre-mRNA processing and stability. *Methods*. 2017;125:36-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.06.001>
84. Kralovicova J, Patel A, Searle M, et al. The role of short RNA loops in recognition of a single-hairpin exon derived from a mammalian-wide interspersed repeat. *RNA Biology*. 2015;12(1):54-69. DOI: <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1017207>
85. Yang Y, Gao X, Zhang M, et al. Novel role of FBXW7 Circular RNA in repressing glioma tumorigenesis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(3):304-315. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx166>
86. Gu C, Zhou N, Wang Z, et al. circGprc5a promoted bladder oncogenesis and metastasis through Gprc5a-targeting peptide. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2018;13:633-641. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.10.008>
87. Pan Z, Cai J, Lin J, et al. A novel protein encoded by circFNDC3B inhibits tumor progression and EMT through regulating Snail in colon cancer. *Molecular Cancer*. 2020;19:71. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01179-5>
88. Zheng X, Chen L, Zhou Y, et al. A novel protein encoded by a circular RNA circPPP1R12A promotes tumor pathogenesis and metastasis of colon cancer via Hippo-YAP signaling. *Molecular Cancer*. 2019;18:47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1010-6>
89. Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, et al. Circ-ZNF609 Is a Circular RNA that Can Be

Translated and Functions in Myogenesis. *Molecular Cell*. 2017;66(1):22-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.02.017>

90. Liang WC, Wong CW, Liang PP, et al. Translation of the circular RNA circbeta-catenin promotes liver cancer cell growth through activation of the Wnt pathway. *Genome Biology*. 2019;20:84. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1685-4>

91. Zhang M, Huang N, Yang X, et al. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis. *Oncogene*. 2018;37(13):1805-1814. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0019-9>

92. Dong R, Ma XK, Chen LL, et al. Increased complexity of circRNA expression during species evolution. *RNA Biology*. 2017;14(8):1064-1074. DOI: <https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1269999>

93. Aktaş T, Avşar Ilık İ, Maticzka D, et al. DHX9 suppresses RNA processing defects originating from the Alu invasion of the human genome. *Nature*. 2017;544(7648):115-119. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21715>

94. de la Peña M. Circular RNAs Biogenesis in Eukaryotes Through Self-Cleaving Hammerhead Ribozymes. In: Xiao J, editor. *Circular RNAs. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1087. Springer, Singapore; 2018. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-1426-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1426-1_5)

95. Cervera A, de la Peña M. Cloning and Detection of Genomic Retrozymes and Their circRNA Intermediates. In: Scarborough RJ, Gatignol A, editors. *Ribozymes. Methods in Molecular Biology*, vol 2167. Humana, New York, NY; 2021. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0716-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0716-9_3)

96. Welden JR, Stamm S. Pre-mRNA structures forming circular RNAs. *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms*. 2019;1862(11-12):194410. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2019.194410>

Статья поступила в редакцию 5 апреля 2024 г.  
Поступила после доработки 1 июня 2024 г.  
Принята к печати 12 сентября 2024 г.

Received 5 April 2024

Revised 1 June 2024

Accepted 12 September 2024

### 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:elzakh@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-3

УДК 575.16

# Ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем половых гормонов у больных гиперплазией эндометрия

В.И. Чурносов 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский  
университет»,

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

Автор для переписки: В.И. Чурносов (vladimirchurnosov@rambler.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является одним из распространенных гинекологических заболеваний, в патофизиологии которого важное значение имеют половые гормоны. Возникновение гиперэстрогении на фоне недостатка прогестерона имеет ключевое значение в индукции ГЭ. Генетические факторы, связанные с уровнем половых гормонов в организме, могут иметь существенное значение в патогенетике заболевания. **Цель исследования:** Дать характеристику гормонального профиля больных ГЭ и оценить связь полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем половых гормонов. **Материалы и методы:** На выборке из 66 больных ГЭ оценены ассоциации девяти SNP генов-кандидатов (в ранее проведенных полногеномных исследованиях (GWAS) показали значимые ассоциации с уровнем половых гормонов) с уровнем половых гормонов в сыворотке крови (эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, тестостерон, пролактин, дегидроэпиандростерон). Анализ ассоциаций проводился методом линейной регрессии в программе gPLINK (в расчетах использовались трансформированные значения концентраций половых гормонов) в рамках трех генетических моделей – аллельной, аддитивной и доминантной с учетом ковариат и пермутационных процедур. **Результаты:** С уровнем половых гормонов у пациенток с ГЭ ассоциированы следующие полиморфизмы: C>G rs112295236 *SLC22A10* (эстрадиол;  $\beta=-0,647$ ,  $p_{perm}\leq 0,013$ ), T>C rs148982377 *ZNF789* (тестостерон;  $\beta=-0,870$  -  $-0,917$ ,  $p_{perm}\leq 0,021$  и прогестерон;  $\beta=1,051$  -  $1,571$ ,  $p_{perm}\leq 0,049$ ) и G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (тестостерон;  $\beta=-0,870$  -  $-0,934$ ,  $p_{perm}\leq 0,013$  и прогестерон;  $\beta=1,025$ ,  $p_{perm}\leq 0,041$ ), T>A rs11031002 *FSHB* (фолликулостимулирующий гормон;  $\beta=0,466$ ,  $p_{perm}=0,050$ ) и T>C rs11031005 *FSHB* (фолликулостимулирующий гормон;  $\beta=0,469$ ,  $p_{perm}\leq 0,050$ ), C>T rs727428 *SHBG* (лютеинизирующий гормон;  $\beta=-0,335$  -  $-0,357$ ,  $p_{perm}\leq 0,050$ ), C>T rs1641549 *TP53* (фолликулостимулирующий гормон;  $\beta=-0,295$  -  $-0,373$ ,  $p_{perm}\leq 0,049$  и лютеинизирующий гормон;  $\beta=-0,319$  -  $-0,362$ ,  $p_{perm}\leq 0,033$ ). Выявлены ассоциации с концентрацией половых гормонов следующих гаплотипов: тестостерон - TG\*rs148982377-rs34670419 ( $\beta=0,952$ ,  $p_{perm}=0,001$ ) и CT\*rs148982377-rs34670419 ( $\beta=-0,858$ ,  $p_{perm}=0,042$ ); прогестерон – CT\*rs148982377-rs34670419 ( $\beta=1,570$ ,  $p_{perm}=0,029$ ) и TG\*rs148982377-rs34670419 ( $\beta=-1,030$ ,  $p_{perm}=0,047$ ); фолликулостимулирующий гормон - AC\*rs11031002-rs11031005 ( $\beta=0,466$ ,  $p_{perm}=0,050$ ) и TT\*rs11031002-rs11031005 ( $\beta=-0,466$ ,  $p_{perm}=0,050$ ). **Заключение:** GWAS-

значимые полиморфные локусы генов-кандидатов ассоциированы с уровнем половых гормонов у больных ГЭ.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия; гены половых гормонов; полиморфизм; ассоциации

**Для цитирования:** Чурносов В.И. Ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем половых гормонов у больных гиперплазией эндометрия. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(2):243-262. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-3

# Associations of polymorphic loci of candidate genes with the level of sex hormones in patients with endometrial hyperplasia

Vladimir I. Churnosov 

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

Corresponding author: Vladimir I. Churnosov (vladimirchurnosov@rambler.ru)

## Abstract

**Background:** Endometrial hyperplasia (EH) is one of the most common gynaecological conditions in which sex hormones play an important role in the pathophysiology. The occurrence of hyperestrogenia against the background of a lack of progesterone is of key importance in the induction of EH. Genetic factors related to the level of sex hormones in the body can be essential in the pathogenesis of the disease. **The aim of the study:** To characterize the hormonal profile of patients with EH and to assess the relationship of polymorphic loci of candidate genes with the level of sex hormones. **Materials and methods:** In a sample of 66 patients with EH, the associations of nine SNP candidate genes were evaluated (in previously conducted genome-wide studies (GWAS) showed significant associations with the level of sex hormones) with the level of sex hormones in blood serum (estradiol, progesterone, follicle-stimulating and luteinizing hormones, testosterone, prolactin, dehydroepiandrosterone). The association analysis was carried out using the linear regression method in the gPLINK program (transformed values of sex hormone concentrations were used in the calculations) within the framework of three genetic models – allelic, additive and dominant, taking into account covariates and permutation procedures. **Results:** The following polymorphisms were associated with the level of sex hormones in patients with EH: C>G rs112295236 *SLC22A10* (estradiol;  $\beta=-0.647$ ,  $p_{perm}\leq 0.013$ ), T>C rs148982377 *ZNF789* (testosterone;  $\beta=-0.870 - -0.917$ ,  $p_{perm}\leq 0.021$  and progesterone;  $\beta=1.051 - 1.571$ ,  $p_{perm}\leq 0.049$ ) and G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (testosterone;  $\beta=-0.870 - -0.934$ ,  $p_{perm}\leq 0.013$  and progesterone;  $\beta=1.025$ ,  $p_{perm}\leq 0.041$ ), T>A rs11031002 *FSHB* (follicle stimulating hormone;  $\beta=0.466$ ,  $p_{perm}=0.050$ ) and T>C rs11031005 *FSHB* (follicle stimulating hormone;  $\beta=0.469$ ,  $p_{perm}\leq 0.050$ ), C>T rs727428 *SHBG* (luteinizing hormone;  $\beta=-0.335 - -0.357$ ,  $p_{perm}\leq 0.050$ ), C>T rs1641549 *TP53* (follicle stimulating hormone;  $\beta=-0.295 - -0.373$ ,  $p_{perm}\leq 0.049$  and luteinizing hormone;  $\beta=-0.319 - -0.362$ ,  $p_{perm}\leq 0.033$ ). Associations with the concentration of sex hormones of the following haplotypes were revealed: testosterone – TG\*rs148982377-rs34670419 ( $\beta=0.952$ ,  $p_{perm}=0.001$ ) and CT\*rs148982377-rs34670419 ( $\beta=-0.858$ ,  $p_{perm}=0.042$ ); progesterone – CT\*rs148982377-rs34670419 ( $\beta=1.570$ ,  $p_{perm}=0.029$ ) and TG\*rs148982377-rs34670419 ( $\beta=-1.030$ ,  $p_{perm}=0.047$ ); follicle stimulating hormone – AC\*rs11031002-rs11031005 ( $\beta=0.466$ ,  $p_{perm}=0.050$ ) and TT\*rs11031002-rs11031005 ( $\beta=-0.466$ ,  $p_{perm}=0.050$ ).



**Conclusion:** GWAS-significant polymorphic loci of candidate genes are associated with the level of sex hormones in patients with EH.

**Keywords:** endometrial hyperplasia; sex hormone genes; polymorphism; associations

**For citation:** Churnosov VI. Associations of polymorphic loci of candidate genes with the level of sex hormones in patients with endometrial hyperplasia. Research Results in Biomedicine. 2025;11(2):243-262. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-3

**Введение.** Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является одним из распространенных гинекологических заболеваний, при котором происходит выраженная пролиферация желез эндометрия, обуславливающее увеличение железисто-стромального соотношения [1-4]. Частота выявления ГЭ у женщин в возрасте 18-90 лет составляет 132 на 100 000 женщин-лет, среди которых простая гиперплазия регистрируется в 58 случаях на 100 000 женщин-лет, сложная ГЭ – в 63 и атипичная – в 17 на 100 000 женщин-лет [5]. Распространенность простой и сложной гиперплазии наиболее высока у женщин в возрасте 50-54 лет (142 и 212 на 100 000 женщин-лет соответственно), а встречаемость атипичной гиперплазии имеет максимальные значения у женщин в возрасте 60-64 лет (54 на 100 000 женщин-лет) [5]. Распространенность ГЭ в целом является минимальной у женщин в возрасте до 30 лет (6 на 100 000 женщин-лет), неуклонно увеличивается с каждым 5-летним интервалом между 30 и 54 годами и достигает наиболее высоких значений у женщин в возрасте 50-54 лет (386 на 100 000 женщин-лет) [5]. При прогрессии ГЭ вероятность развития рака эндометрия в 4 раза выше при атипичной ГЭ (как простые, так и сложные варианты) по сравнению с ГЭ при отсутствии атипичии [6].

В патофизиологии ГЭ важное значение имеют половые гормоны – возникновение гиперэстрогении на фоне недостатка прогестерона имеет ключевое значение в индукции ГЭ [7-15]. Эстрогены, взаимодействия со своими «специфическими» рецепторами, способствуют повышенной пролиферативной активности клеток эндометрия [10,15,16]. Генетические

факторы, связанные с уровнем половых гормонов в организме, могут иметь существенное значение в патогенетике заболевания. В литературе имеются многочисленные данные полногеномных исследований (GWAS) о связи ряда полиморфных локусов (T>C rs148982377 *ZNF789*, G>T rs34670419 *ZKSCAN5*, T>A rs11031002 *FSHB*, T>C rs11031005 *FSHB*, C>G rs112295236 *SLC22A10*, C>A rs117585797 *ANO2*, A>C rs117145500 *CHD9*, C>T rs727428 *SHBG*, C>T rs1641549 *TP53* и др.) с содержанием половых гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, глобулин, транспортирующий половые гормоны, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, дегидроэпиандростерон, индекс свободных андрогенов) и их метаболитов в организме [17-27]. Исходя из вышеприведенных данных можно предположить наличие потенциальных связей между GWAS-значимыми для уровня половых гормонов полиморфными локусами и содержанием половых гормонов у больных ГЭ.

**Целью исследования.** Дать характеристику гормонального профиля больных ГЭ и оценить связь полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем половых гормонов.

**Материалы и методы исследования.** На выборке из 66 больных ГЭ оценены ассоциации SNP генов-кандидатов с уровнем половых гормонов в сыворотке крови (эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, тестостерон, пролактин, дегидроэпиандростерон). В изучаемой выборке 66 женщин с ГЭ лишь 13,63% индивидов (n=9) имели изолированную ГЭ, тогда как подавляющее большинство исследуемых женщин

(86,37%,  $n=57$ ) имели различные сочетанные гиперпластические заболевания матки: сочетание ГЭ и миомы – 25,76% ( $n=17$ ), ГЭ и эндометриоза – 40,91% ( $n=27$ ), ГЭ, миомы и эндометриоза – 19,70% ( $n=13$ ). У 10% ( $n=6$ ) обследуемых женщин было зарегистрировано ожирение. Таким образом, исследование гормонального профиля и ассоциаций SNP генов-кандидатов с уровнем половых гормонов нами проводилось в группе женщин, имеющих в основном сочетанные пролиферативные заболевания матки (более 86%) и не имеющих в подавляющем большинстве ожирения (90%).

Для молекулярно-генетического исследования нами были отобраны ряд полиморфных локусов (9 SNP): T>C rs148982377 *ZNF789* (7 xp), G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (7 xp), T>A rs11031002 *FSHB* (11 xp), T>C rs11031005 *FSHB* (11 xp), C>G rs112295236 *SLC22A10* (11 xp), C>A rs117585797 *ANO2* (12 xp), A>C rs117145500 *CHD9* (16 xp), C>T rs727428 *SHBG* (17 xp), C>T rs1641549 *TP53* (17 xp), которые в ранее проведенных полно-геномных исследованиях показали ассоциации с содержанием половых гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, глобулин, транспортирующий половые гормоны, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, дегидроэпиандростерон, индекс свободных андрогенов) и их метаболитов в организме [17-27]. Для генотипирования использовалась ДНК, хранящаяся в биобанке кафедры медико-биологических дисциплин НИУ БелГУ (хранение ДНК осуществляется в кельвинаторах при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ ). Генотипирование SNP выполнялось в режиме «real-time PCR» на оборудовании кафедры медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ» (амплификаторы CFX-96 Touch (BioRad, США)) с использованием специально изготовленных «Тест – Ген» (г. Ульяновск) для тестирования этих полиморфизмов наборов реагентов (содержат специфические праймеры и зонды).

Анализ ассоциаций проводился методом линейной регрессии в программе gPLINK (версия 2.050) в рамках трех генетических моделей – аллельной, аддитивной и доминантной. Параметры рецессивной модели не рассчитывались в связи с низкой частотой полиморфных (альтернативных) вариантов по подавляющему числу рассмотренных локусов. В связи с тем, что, распределение количественных характеристик (концентрация в сыворотке крови) вышеуказанных половых гормонов отличалось от нормального (оценивалась стандартным способом с помощью критерия Шапиро-Уилка) для линейного регрессионного анализа использовались их трансформированные значения. Процедура трансформации количественных характеристик (приведение их к нормальному распределению) была выполнена в программной среде **R** (версия 3.4.0, дата доступа 15.12.2023) с использованием команды QQ-plot функции «b<-qqnorm(a,plot=F)\$x» [28].

Ассоциации SNP с уровнем половых гормонов оценивались на основе рассчитанных при линейном регрессионном анализе показателей коэффициентов регрессии ( $\beta$ ) и их ошибок (SE), «описывающих» направленность изменения трансформированных значений уровня отдельных половых гормонов на один минорный аллель. При проведении вычислений были использованы следующие ковариаты: возраст женщины, ее ИМТ, наличие различных коморбидных гиперпластических заболеваний матки (эндометриоз, миома матки). Для коррекции на множественные сравнения был использован пермутационный тест [29], и в качестве «порогового» уровня выделения статистически значимых результатов было выбрано значение  $p_{\text{perm}} \leq 0,05$  [30]. Пермутационные процедуры проводились для каждой из трех рассмотренных генетических моделей в программе gPLINK (версия 2.050).

**Результаты и их обсуждение.**

Проведено исследование показателей гормонального статуса 66 женщин с ГЭ. Средний возраст рассматриваемой выборки составил  $35,51 \pm 5,94$  лет (варьировал от 22

до 53 лет), средний ИМТ был равен  $24,03 \pm 4,54$  (варьировал от 18 до 37). Характеристика гормонального профиля изучаемой выборки с ГЭ приведена в таблице 1.

Таблица 1

**Показатели гормонального статуса изучаемой группы больных ГЭ**

Table 1

**Indicators of hormonal status of the studied group of EH patients**

| Показатели                | n  | $\bar{X} \pm SD$    | $M_e (Q1-Q3)$          | P        |
|---------------------------|----|---------------------|------------------------|----------|
| 1. Возраст, лет           | 66 | $35,51 \pm 5,94$    | 35,00 (32,00-39,00)    | 0,356    |
| 2. ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 66 | $24,03 \pm 4,54$    | 23,00 (21,00-27,00)    | 0,0006   |
| 3. FSH, мМЕ/мл            | 63 | $10,40 \pm 12,77$   | 8,40 (6,46-9,60)       | <0,00001 |
| 4. LH, мМЕ/мл             | 63 | $8,60 \pm 13,35$    | 6,55 (4,21-8,82)       | <0,00001 |
| 5. Prol, мкМЕ/мл          | 64 | $446,15 \pm 292,04$ | 385,70 (236,35-547,00) | <0,00001 |
| 6. Estr, пг/мл            | 62 | $67,57 \pm 61,56$   | 51,70 (36,00-68,50)    | <0,00001 |
| 7. PG, нмоль/л            | 41 | $8,36 \pm 18,29$    | 0,76 (0,40-5,60)       | <0,00001 |
| 8. Test, нмоль/л          | 62 | $0,53 \pm 0,39$     | 0,46 (0,29-0,61)       | <0,00001 |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; FSH – фолликулостимулирующий гормон; LH – лютеинизирующий гормон; Prol – пролактин; Estr – эстрадиол; PG – прогестерон; Test – тестостерон; уровень значимости приведен согласно критерию Шапиро-Уилка.

Note: IMT – body mass index; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinising hormone; Prol – prolactin; Estr – estradiol; PG – progesterone; Test – testosterone; significance level is given according to the Shapiro-Wilk criterion.

Для всех рассматриваемых гормонов распределение не соответствовало нормальному (при оценке характера распределения использовался критерий Шапиро-Уилка) ( $p < 0,00001$ ) (Табл. 1). В соответствии с этим при дальнейшем сравнительном статистическом анализе мы использовали критерий Манна-Уитни. Статистически значимых различий в уровне изучаемых половых гормонов в группах женщин с наличием/отсутствием ожирения и группах женщин с изолированным и сочетанным ГЭ мы не обнаружили (Табл. 2).

Выявлены положительные корреляционные связи между возрастом больных ГЭ и уровнем эстрадиола ( $R = 0,294$   $p = 0,020$ ) и пролактина ( $R = 0,385$   $p = 0,002$ ) (Табл. 3). Проведенный анализ корреляционных связей между содержанием половых гормонов в изучаемой выборке 66 женщин с ГЭ показал следующие статистически достоверные результаты: а) уровни фолликулостимулирующего и

лютеинизирующего гормонов положительно коррелировали между собой ( $R = 0,490$   $p = 0,00004$ ); б) уровень лютеинизирующего гормона положительно коррелировал с уровнем фолликулостимулирующего гормона (указано выше), пролактина ( $R = 0,268$   $p = 0,037$ ) и отрицательно – с уровнем прогестерона ( $R = -0,355$   $p = 0,024$ ); в) уровень прогестерона положительно взаимосвязан с уровнем лютеинизирующего гормона (указано выше) и отрицательно – с уровнем тестостерона ( $R = -0,407$   $p = 0,009$ ) (Табл. 4). Итак, в изучаемой нами выборке 66 больных ГЭ (преимущественно имеют сочетанные пролиферативные заболевания матки и не имеют ожирения) обнаружены статистически значимые корреляции разной направленности (положительные и отрицательные) между уровнем ряда половых гормонов (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, пролактина, прогестерона, тестостерона).

Таблица 2

**Уровень половых гормонов у женщин с ГЭ в зависимости от наличия/отсутствия ожирения и коморбидности с другими гиперпластическими заболеваниями матки**

Table 2

**Sex hormone levels in women with EH according to the presence/absence of obesity and comorbidity with other uterine hyperplastic diseases**

| Изучаемые показатели |                  | Ожирение               |                        |                | Коморбидность с другими гиперпластическими заболеваниями матки |                        |              |
|----------------------|------------------|------------------------|------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|
|                      |                  | наличие (n=6)          | отсутствие (n=60)      | P              | изолированная ГЭ (n=9)                                         | Сочетанная ГЭ (n=57)   | P            |
| 1.Возраст            | $\bar{X} \pm SD$ | 35,83±9,41             | 35,48±5,60             | 0,654          | 31,22±3,92                                                     | 36,19±5,94             | <b>0,009</b> |
|                      | $M_c (Q1-Q3)$    | 32,50 (29,00-46,00)    | 35,50 (32,00-38,50)    |                | 31,00 (29,00-33,00)                                            | 36,00 (33,00-39,00)    |              |
| 2.ИМТ                | $\bar{X} \pm SD$ | 33,83±2,93             | 23,05±3,35             | <b>0,00006</b> | 25,00±4,85                                                     | 23,88±4,52             | 0,452        |
|                      | $M_c (Q1-Q3)$    | 34,50 (31,00-36,00)    | 22,50 (20,00-25,50)    |                | 25,00 (20,00-28,00)                                            | 23,00 (21,00-26,00)    |              |
| 3.FSH                | $\bar{X} \pm SD$ | 7,67±1,69              | 10,63±13,29            | 0,584          | 23,46±33,07                                                    | 8,49±4,08              | 0,321        |
|                      | $M_c (Q1-Q3)$    | 8,40 (6,90-8,56)       | 8,40 (6,46-9,70)       |                | 8,25 (7,25-24,98)                                              | 8,40 (6,00-9,50)       |              |
| 4.LH                 | $\bar{X} \pm SD$ | 4,44±3,01              | 8,96±13,85             | 0,088          | 6,25±4,07                                                      | 8,94±14,20             | 0,463        |
|                      | $M_c (Q1-Q3)$    | 2,81 (2,80-6,26)       | 6,75 (4,70-9,04)       |                | 6,30 (3,70-7,40)                                               | 6,70 (4,21-9,04)       |              |
| 5.PROL               | $\bar{X} \pm SD$ | 409,36±414,71          | 449,96±281,09          | 0,181          | 369,06±222,80                                                  | 457,17±300,62          | 0,345        |
|                      | $M_c (Q1-Q3)$    | 236,45 (194,30-389,00) | 405,85 (246,90-548,00) |                | 286,60 (205,20-494,45)                                         | 393,00 (242,85-556,00) |              |
| 6.ESTR               | $\bar{X} \pm SD$ | 88,90±88,61            | 65,70±59,36            | 0,660          | 40,67±19,23                                                    | 70,99±64,30            | 0,119        |
|                      | $M_c (Q1-Q3)$    | 51,80 (47,69-66,00)    | 51,60 (36,00-68,50)    |                | 41,80 (21,60-62,20)                                            | 52,50 (36,00-73,00)    |              |
| 7.PG                 | $\bar{X} \pm SD$ | 3,10±3,90              | 8,93±19,16             | 1,000          | 5,27±10,58                                                     | 8,79±19,18             | 0,719        |
|                      | $M_c (Q1-Q3)$    | 1,75 (0,46-5,75)       | 0,76 (0,40-5,60)       |                | 0,71 (0,40-0,71)                                               | 0,88 (0,42-7,15)       |              |
| 8.TEST               | $\bar{X} \pm SD$ | 0,73±0,69              | 0,50±0,35              | 0,446          | 0,52±0,32                                                      | 0,53±0,40              | 0,911        |
|                      | $M_c (Q1-Q3)$    | 0,48 (0,43-0,56)       | 0,44 (0,29-0,62)       |                | 0,41 (0,35-0,60)                                               | 0,46 (0,29-0,62)       |              |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; FSH – фолликулостимулирующий гормон; LH – лютеинизирующий гормон; PROL – пролактин; ESTR – эстрадиол; PG – прогестерон; TEST – тестостерон; уровень значимости приведен согласно критерию Манна-Уитни.

Note: IMT – body mass index; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinising hormone; PROL – prolactin; ESTR – estradiol; PG – progesterone; TEST – testosterone; significance level is given according to the Mann-Whitney test.



Таблица 3

**Показатели корреляционных связей между возрастом, ИМТ и содержанием половых гормонов у женщин с ГЭ (представлены коэффициенты корреляции Спирмена)**

Table 3

**Correlation rates between age, body mass index and sex hormone content in women with EH (Spearman correlation coefficients are presented)**

| Гормоны | Возраст      |              | ИМТ    |       |
|---------|--------------|--------------|--------|-------|
|         | R            | p            | R      | p     |
| 1.FSH   | 0,154        | 0,226        | -0,143 | 0,262 |
| 2.LH    | 0,195        | 0,124        | -0,177 | 0,165 |
| 3.PROL  | <b>0,385</b> | <b>0,002</b> | -0,085 | 0,500 |
| 4.ESTR  | <b>0,294</b> | <b>0,020</b> | -0,090 | 0,482 |
| 5.PG    | -0,250       | 0,114        | -0,144 | 0,368 |
| 6.TEST  | 0,070        | 0,588        | 0,073  | 0,568 |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; FSH – фолликулостимулирующий гормон; LH – лютеинизирующий гормон; PROL – пролактин; ESTR – эстрадиол; PG – прогестерон; TEST – тестостерон.

Note: IMT – body mass index; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinising hormone; PROL – prolactin; ESTR – estradiol; PG – progesterone; TEST – testosterone.

Таблица 4

**Корреляционные взаимосвязи между уровнем половых гормонов у больных ГЭ**

Table 4

**Correlations between sex hormone levels in EH patients**

| Гормоны | 1.FSH        | 2.LH           | 3.PROL       | 4.ESTR | 5.PG          | 6.TEST       |
|---------|--------------|----------------|--------------|--------|---------------|--------------|
| 1.FSH   | 1            | <b>0,00004</b> | 0,353        | 0,244  | 0,214         | 0,196        |
| 2.LH    | <b>0,490</b> | 1              | <b>0,037</b> | 0,528  | <b>0,024</b>  | 0,593        |
| 3.PROL  | 0,121        | <b>0,268</b>   | 1            | 0,985  | 0,247         | 0,527        |
| 4.ESTR  | 0,150        | -0,081         | 0,002        | 1      | 0,939         | 0,398        |
| 5.PG    | -0,201       | <b>-0,355</b>  | -0,184       | 0,012  | 1             | <b>0,009</b> |
| 6.TEST  | -0,168       | 0,069          | 0,083        | -0,110 | <b>-0,407</b> | 1            |

Примечание: в таблице слева даны коэффициенты корреляции Спирмена, справа – их уровни значимости; FSH – фолликулостимулирующий гормон; LH – лютеинизирующий гормон; PROL – пролактин; ESTR – эстрадиол; PG – прогестерон; TEST – тестостерон.

Note: in the table on the left are Spearman correlation coefficients, on the right are their significance levels; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinising hormone; PROL – prolactin; ESTR – estradiol; PG – progesterone; TEST – testosterone.

В работе Ruth K.S. et al. (выполнена на выборке из 2913 индивидов (90% из которых были женщины) из когорты Twins UK) [17] были установлены следующие взаимосвязи: FAI положительно коррелировал с тестостероном ( $r=0,69$ ) и отрицательно – с SHBG ( $r=-0,61$ ), что, как указывают авторы и следовало ожидать, поскольку FAI – это рассчитанный показатель количества андрогенов, не связанного с SHBG. Тестостерон и SHBG не коррелировали между собой ( $r=0,04$ ). Прогестерон положительно коррелировал с DHEAS ( $r=0,60$ ) и, в меньшей степени, с тестостероном ( $r=0,44$ ). Так как прогестерон

коррелировал с тестостероном он так же показал взаимосвязи и с FAI ( $r=0,39$ ) DHEAS также положительно коррелировал с тестостероном ( $r=0,55$ ) и, как следствие, с FAI ( $r=0,52$ ). Наблюдалась сильная положительная корреляция между FSH и LH ( $r=0,63$ ). Эстрадиол менее выраженно положительно коррелировал с тестостероном ( $r=0,22$ ) и отрицательно коррелировал с FSH ( $r=-0,24$ ).

Таким образом, наши данные и результаты, полученные Ruth K.S. et al. [17], были в полной мере схожи по корреляциям FSH и LH ( $R=0,490$  и  $r=0,63$  соответственно). Вместе с этим в нашей работе содержание

прогестерона отрицательно коррелировало с уровнем тестостерона ( $R=-0,407$ ), тогда как в работе Ruth K.S. et al. [17] между ними были обнаружены положительные корреляции ( $r=0,44$ ). Эти различия могут быть обусловлены тем, что в работе Ruth K.S. et al. изучалась выборка относительно здоровых индивидумов [17], а в нашем исследовании изучены женщины с ГЭ, которые преимущественно имели различные сочетания доброкачественных пролиферативных заболеваний матки.

На следующем этапе мы оценили ассоциации SNP генов-кандидатов с уровнем половых гормонов в вышеуказанной группе 66 женщин с ГЭ. При проведении

вычислений были использованы следующие ковариаты: возраст женщины, ее ИМТ, наличие различных коморбидных гиперпластических заболеваний матки (миома, эндометриоз).

Данные о распределении изучаемых полиморфных вариантов генов-кандидатов половых гормонов среди 66 женщин с ГЭ представлены в таблице 5. Важно отметить, что распределение всех исследуемых 9 SNP находится в полном соответствии с законом Харди-Вайнберга при  $p_{HWE} > 0,05$ . Частоты минорных аллельных вариантов по разным локусам находятся в пределах от 0,031 (G>T rs34670419 ZKSCAN5) – 0,032 (C>A rs117585797 ANO2) до 0,395 (C>T rs727428 SHBG).

Таблица 5

**Распределение полиморфных локусов генов половых гормонов у пациенток с ГЭ с изученным гормональным профилем**

Table 5

**Distribution of polymorphic loci of sex hormone genes in patients with EH with the studied hormonal profile**

| SNP (хромосома)                  | Частота минор. аллеля | Число изучен. хромосом | Распред. генотипов* | Н <sub>о</sub> | Н <sub>е</sub> | P <sub>HWE</sub> |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|----------------|----------------|------------------|
| T>C rs148982377 ZNF789 (7 xp)    | 0,047                 | 128                    | 1/4/59              | 0,063          | 0,089          | 0,115            |
| G>T rs34670419 ZKSCAN5 (7 xp)    | 0,031                 | 128                    | 0/4/60              | 0,063          | 0,061          | 1,000            |
| T>A rs11031002 FSHB (11 xp)      | 0,074                 | 122                    | 0/9/52              | 0,148          | 0,137          | 1,000            |
| T>C rs11031005 FSHB (11 xp)      | 0,071                 | 126                    | 0/9/54              | 0,143          | 0,133          | 1,000            |
| C>G rs112295236 SLC22A10 (11 xp) | 0,063                 | 128                    | 0/8/56              | 0,125          | 0,117          | 1,000            |
| C>A rs117585797 ANO2 (12 xp)     | 0,032                 | 126                    | 0/4/59              | 0,063          | 0,061          | 1,000            |
| A>C rs117145500 CHD9 (16 xp)     | 0,079                 | 126                    | 1/8/54              | 0,127          | 0,146          | 0,321            |
| C>T rs727428 SHBG (17 xp)        | 0,395                 | 124                    | 10/29/23            | 0,468          | 0,478          | 1,000            |
| C>T rs1641549 TP53 (17 xp)       | 0,230                 | 126                    | 3/23/37             | 0,365          | 0,354          | 1,000            |

Примечание: \* – количество гомозигот по минорному аллелю / гетерозигот / гомозигот по частому аллелю; Н<sub>о</sub> – наблюдаемая гетерозиготность; Н<sub>е</sub> – ожидаемая гетерозиготность.

Note: \* – number of homozygotes for minor allele / heterozygotes / homozygotes for frequent allele; Н<sub>о</sub> – observed heterozygosity; Н<sub>е</sub> – expected heterozygosity.

Далее мы провели анализ связи полиморфизма генов-кандидатов половых гормонов с уровнем половых гормонов у 66 женщин с ГЭ; полученные результаты представлены в таблицах 6-11. Следует отметить, что рецессивная модель ассоциаций SNP с содержанием половых гормонов в связи с низким уровнем полиморфизма большинства рассматриваемых локусов (для семи SNP из

деяти изучаемых локусов частота минорного аллеля была в пределах 0,031-0,079) нами не рассматривалась.

Согласно полученным данным с уровнем эстрадиола у больных ГЭ был ассоциирован полиморфизм C>G rs112295236 SLC22A10 в рамках аддитивной ( $\beta=-0,647$ ,  $p=0,010$ ,  $p_{perm}=0,013$ ) и доминантной ( $\beta=-0,647$ ,  $p=0,010$ ,  $p_{perm}=0,010$ ) моделей (Табл. 6).

Таблица 6

## SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень эстрадиола у больных ГЭ

Table 6

## SNPs of sex hormone candidate genes and estradiol levels in EH patients

| SNP (хромосома)                  | N  | Модель 1 (аллельная) |       |       | Модель 2 (аддитивная) |              |              | Модель 3 (доминантная) |              |              |
|----------------------------------|----|----------------------|-------|-------|-----------------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|
|                                  |    | $\beta$              | SE    | P     | $\beta$               | SE           | P            | $\beta$                | SE           | P            |
| T>C rs148982377 ZNF789 (7 xp)    | 62 | 0,018                | 0,307 | 1,000 | 0,021                 | 0,311        | 0,945        | 0,021                  | 0,311        | 0,945        |
| G>T rs34670419 ZKSCAN5 (7 xp)    | 62 | 0,105                | 0,307 | 1,000 | 0,117                 | 0,318        | 0,714        | 0,117                  | 0,318        | 0,714        |
| T>A rs11031002 FSHB (11 xp)      | 60 | -0,039               | 0,232 | 0,867 | 0,106                 | 0,230        | 0,647        | 0,106                  | 0,230        | 0,647        |
| T>C rs11031005 FSHB (11 xp)      | 62 | 0,054                | 0,237 | 1,000 | 0,139                 | 0,238        | 0,561        | 0,139                  | 0,238        | 0,561        |
| C>G rs112295236 SLC22A10 (11 xp) | 62 | -0,431               | 0,243 | 0,082 | <b>-0,647</b>         | <b>0,242</b> | <b>0,010</b> | <b>-0,647</b>          | <b>0,242</b> | <b>0,010</b> |
| C>A rs117585797 ANO2 (12 xp)     | 62 | 0,267                | 0,339 | 0,433 | 0,286                 | 0,331        | 0,391        | 0,286                  | 0,331        | 0,391        |
| A>C rs117145500 CHD9 (16 xp)     | 62 | -0,257               | 0,190 | 0,181 | -0,172                | 0,195        | 0,381        | -0,125                 | 0,225        | 0,582        |
| C>T rs727428 SHBG (17 xp)        | 61 | -0,025               | 0,117 | 0,832 | -0,034                | 0,120        | 0,775        | -0,107                 | 0,173        | 0,539        |
| C>T rs1641549 TP53 (17 xp)       | 62 | -0,047               | 0,142 | 0,744 | 0,022                 | 0,144        | 0,880        | -0,032                 | 0,172        | 0,855        |

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня эстрадиола на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates;  $\beta$  – linear regression coefficient (change of transformed indicator of estradiol level by minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 7 (начало)

## SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень тестостерона у больных ГЭ

Beginning of Table 7

## SNPs of sex hormone candidate genes and testosterone levels in EH patients

| SNP (хромосома)                  | N  | Модель 1 (аллельная) |              |              | Модель 2 (аддитивная) |              |              | Модель 3 (доминантная) |              |              |
|----------------------------------|----|----------------------|--------------|--------------|-----------------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|
|                                  |    | $\beta$              | SE           | P            | $\beta$               | SE           | P            | $\beta$                | SE           | P            |
| T>C rs148982377 ZNF789 (7 xp)    | 62 | <b>-0,870</b>        | <b>0,286</b> | <b>0,003</b> | <b>-0,917</b>         | <b>0,298</b> | <b>0,003</b> | <b>-0,917</b>          | <b>0,298</b> | <b>0,003</b> |
| G>T rs34670419 ZKSCAN5 (7 xp)    | 62 | <b>-0,870</b>        | <b>0,286</b> | <b>0,003</b> | <b>-0,934</b>         | <b>0,306</b> | <b>0,003</b> | <b>-0,934</b>          | <b>0,306</b> | <b>0,003</b> |
| T>A rs11031002 FSHB (11 xp)      | 60 | -0,150               | 0,237        | 0,528        | -0,189                | 0,247        | 0,448        | -0,189                 | 0,247        | 0,448        |
| T>C rs11031005 FSHB (11 xp)      | 62 | -0,130               | 0,237        | 0,585        | -0,172                | 0,248        | 0,491        | -0,172                 | 0,248        | 0,491        |
| C>G rs112295236 SLC22A10 (11 xp) | 62 | 0,287                | 0,247        | 0,249        | 0,381                 | 0,262        | 0,152        | 0,381                  | 0,262        | 0,152        |
| C>A rs117585797 ANO2 (12 xp)     | 62 | 0,267                | 0,339        | 0,433        | 0,276                 | 0,344        | 0,426        | 0,276                  | 0,344        | 0,426        |

Таблица 7 (окончание)

## SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень тестостерона у больных ГЭ

End of Table 7

## SNPs of sex hormone candidate genes and testosterone levels in EH patients

| SNP (хромосома)              | N  | Модель 1 (аллельная) |       |       | Модель 2 (аддитивная) |       |       | Модель 3 (доминантная) |       |       |
|------------------------------|----|----------------------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|------------------------|-------|-------|
|                              |    | $\beta$              | SE    | P     | $\beta$               | SE    | P     | $\beta$                | SE    | P     |
| A>C rs117145500 CHD9 (16 xp) | 62 | -0,091               | 0,198 | 0,649 | -0,147                | 0,208 | 0,485 | -0,199                 | 0,242 | 0,414 |
| C>T rs727428 SHBG (17 xp)    | 61 | 0,000                | 0,123 | 1,000 | -0,026                | 0,132 | 0,843 | -0,122                 | 0,186 | 0,515 |
| C>T rs1641549 TP53 (17 xp)   | 62 | 0,047                | 0,142 | 0,744 | 0,045                 | 0,150 | 0,766 | 0,051                  | 0,179 | 0,777 |

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня тестостерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates;  $\beta$  – linear regression coefficient (change in the transformed index of testosterone level by minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 8

## SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень фолликулостимулирующего гормона у больных ГЭ

Table 8

## SNPs of sex hormone candidate genes and follicle-stimulating hormone levels in EH patients

| SNP (хромосома)                  | N  | Модель 1 (аллельная) |              |              | Модель 2 (аддитивная) |              |              | Модель 3 (доминантная) |              |              |
|----------------------------------|----|----------------------|--------------|--------------|-----------------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|
|                                  |    | $\beta$              | SE           | P            | $\beta$               | SE           | P            | $\beta$                | SE           | P            |
| T>C rs148982377 ZNF789 (7 xp)    | 63 | -0,217               | 0,303        | 0,476        | -0,142                | 0,313        | 0,651        | -0,142                 | 0,313        | 0,651        |
| G>T rs34670419 ZKSCAN5 (7 xp)    | 63 | -0,217               | 0,303        | 0,476        | -0,052                | 0,321        | 0,871        | -0,052                 | 0,321        | 0,871        |
| T>A rs11031002 FSHB (11 xp)      | 61 | 0,391                | 0,234        | 0,100        | <b>0,466</b>          | <b>0,237</b> | <b>0,050</b> | <b>0,466</b>           | <b>0,237</b> | <b>0,050</b> |
| T>C rs11031005 FSHB (11 xp)      | 63 | 0,389                | 0,230        | 0,096        | <b>0,469</b>          | <b>0,233</b> | <b>0,049</b> | <b>0,469</b>           | <b>0,233</b> | <b>0,049</b> |
| C>G rs112295236 SLC22A10 (11 xp) | 63 | 0,000                | 0,247        | 1,000        | -0,040                | 0,260        | 0,879        | -0,040                 | 0,260        | 0,879        |
| C>A rs117585797 ANO2 (12 xp)     | 63 | 0,267                | 0,336        | 0,429        | 0,301                 | 0,334        | 0,371        | 0,301                  | 0,334        | 0,371        |
| A>C rs117145500 CHD9 (16 xp)     | 63 | -0,342               | 0,186        | 0,071        | -0,373                | 0,190        | 0,055        | -0,393                 | 0,220        | 0,079        |
| C>T rs727428 SHBG (17 xp)        | 62 | -0,097               | 0,118        | 0,413        | -0,128                | 0,123        | 0,304        | -0,034                 | 0,180        | 0,849        |
| C>T rs1641549 TP53 (17 xp)       | 63 | <b>-0,322</b>        | <b>0,134</b> | <b>0,019</b> | <b>-0,295</b>         | <b>0,139</b> | <b>0,039</b> | <b>-0,373</b>          | <b>0,165</b> | <b>0,027</b> |

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня тестостерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates;  $\beta$  – linear regression coefficient (change in the transformed index of testosterone level by minor allele), SE – its error, p – significance level.



Таблица 9

## SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень лютеинизирующего гормона у больных ГЭ

Table 9

## SNPs of sex hormone candidate genes and luteinising hormone levels in EH patients

| SNP (хромосома)                  | N  | Модель 1 (аллельная) |              |              | Модель 2 (аддитивная) |              |              | Модель 3 (доминантная) |              |              |
|----------------------------------|----|----------------------|--------------|--------------|-----------------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|
|                                  |    | $\beta$              | SE           | P            | $\beta$               | SE           | P            | $\beta$                | SE           | P            |
| T>C rs148982377 ZNF789 (7 xp)    | 63 | 0,002                | 0,304        | 1,000        | 0,003                 | 0,311        | 0,993        | 0,003                  | 0,311        | 0,993        |
| G>T rs34670419 ZKSCAN5 (7 xp)    | 63 | 0,217                | 0,303        | 0,476        | 0,195                 | 0,317        | 0,542        | 0,195                  | 0,317        | 0,542        |
| T>A rs11031002 FSHB (11 xp)      | 61 | 0,261                | 0,237        | 0,276        | 0,339                 | 0,239        | 0,162        | 0,339                  | 0,239        | 0,162        |
| T>C rs11031005 FSHB (11 xp)      | 63 | 0,259                | 0,233        | 0,270        | 0,337                 | 0,235        | 0,157        | 0,337                  | 0,235        | 0,157        |
| C>G rs112295236 SLC22A10 (11 xp) | 63 | 0,286                | 0,244        | 0,246        | 0,179                 | 0,256        | 0,488        | 0,179                  | 0,256        | 0,488        |
| C>A rs117585797 ANO2 (12 xp)     | 63 | 0,267                | 0,336        | 0,429        | 0,250                 | 0,332        | 0,455        | 0,250                  | 0,332        | 0,455        |
| A>C rs117145500 CHD9 (16 xp)     | 63 | -0,085               | 0,190        | 0,656        | -0,015                | 0,195        | 0,940        | -0,022                 | 0,224        | 0,921        |
| C>T rs727428 SHBG (17 xp)        | 62 | <b>-0,357</b>        | <b>0,109</b> | <b>0,002</b> | <b>-0,335</b>         | <b>0,115</b> | <b>0,005</b> | <b>-0,345</b>          | <b>0,172</b> | <b>0,050</b> |
| C>T rs1641549 TP53 (17 xp)       | 63 | <b>-0,322</b>        | <b>0,134</b> | <b>0,019</b> | <b>-0,319</b>         | <b>0,137</b> | <b>0,023</b> | <b>-0,362</b>          | <b>0,164</b> | <b>0,031</b> |

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня тестостерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates;  $\beta$  – linear regression coefficient (change in the transformed index of testosterone level by minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 10 (начало)

## SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень прогестерона у больных ГЭ

Beginning of Table 10

## SNPs of sex hormone candidate genes and progesterone levels in EH patients

| SNP (хромосома)                  | N  | Модель 1 (аллельная) |              |              | Модель 2 (аддитивная) |              |              | Модель 3 (доминантная) |              |              |
|----------------------------------|----|----------------------|--------------|--------------|-----------------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|
|                                  |    | $\beta$              | SE           | P            | $\beta$               | SE           | P            | $\beta$                | SE           | P            |
| T>C rs148982377 ZNF789 (7 xp)    | 41 | <b>1,051</b>         | <b>0,491</b> | <b>0,039</b> | <b>1,571</b>          | <b>0,541</b> | <b>0,006</b> | <b>1,571</b>           | <b>0,541</b> | <b>0,006</b> |
| G>T rs34670419 ZKSCAN5 (7 xp)    | 41 | 0,719                | 0,414        | 0,090        | <b>1,025</b>          | <b>0,472</b> | <b>0,037</b> | <b>1,025</b>           | <b>0,472</b> | <b>0,037</b> |
| T>A rs11031002 FSHB (11 xp)      | 41 | 0,000                | 0,297        | 1,000        | -0,021                | 0,309        | 0,947        | -0,021                 | 0,309        | 0,947        |
| T>C rs11031005 FSHB (11 xp)      | 41 | 0,001                | 0,297        | 1,000        | -0,021                | 0,309        | 0,947        | -0,021                 | 0,309        | 0,947        |
| C>G rs112295236 SLC22A10 (11 xp) | 41 | 0,001                | 0,316        | 1,000        | 0,011                 | 0,353        | 0,976        | 0,011                  | 0,353        | 0,976        |
| C>A rs117585797 ANO2 (12 xp)     | 41 | -0,526               | 0,512        | 0,311        | -0,371                | 0,554        | 0,508        | -0,371                 | 0,554        | 0,508        |

Таблица 10 (окончание)

## SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень прогестерона у больных ГЭ

End of Table 10

## SNPs of sex hormone candidate genes and progesterone levels in EH patients

| SNP (хромосома)                     | N  | Модель 1 (аллельная) |       |       | Модель 2 (аддитивная) |       |       | Модель 3 (доминантная) |       |       |
|-------------------------------------|----|----------------------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|------------------------|-------|-------|
|                                     |    | $\beta$              | SE    | P     | $\beta$               | SE    | P     | $\beta$                | SE    | P     |
| A>C rs117145500 <i>CHD9</i> (16 xp) | 41 | 0,281                | 0,265 | 0,295 | 0,249                 | 0,282 | 0,383 | 0,409                  | 0,363 | 0,267 |
| C>T rs727428 <i>SHBG</i> (17 xp)    | 41 | 0,001                | 0,153 | 1,000 | 0,037                 | 0,168 | 0,825 | 0,023                  | 0,246 | 0,927 |
| C>T rs1641549 <i>TP53</i> (17 xp)   | 41 | -0,071               | 0,190 | 0,712 | -0,040                | 0,206 | 0,847 | 0,009                  | 0,248 | 0,972 |

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня тестостерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates;  $\beta$  – linear regression coefficient (change in the transformed index of testosterone level by minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 11

## SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень пролактина у больных ГЭ

Table 11

## SNPs of sex hormone candidate genes and prolactin levels in EH patients

| SNP (хромосома)                         | N  | Модель 1 (аллельная) |       |       | Модель 2 (аддитивная) |       |       | Модель 3 (доминантная) |       |       |
|-----------------------------------------|----|----------------------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|------------------------|-------|-------|
|                                         |    | $\beta$              | SE    | P     | $\beta$               | SE    | P     | $\beta$                | SE    | P     |
| T>C rs148982377 <i>ZNF789</i> (7 xp)    | 64 | 0,135                | 0,237 | 0,572 | 0,231                 | 0,243 | 0,346 | 0,281                  | 0,308 | 0,365 |
| G>T rs34670419 <i>ZKSCAN5</i> (7 xp)    | 64 | 0,267                | 0,333 | 0,426 | 0,202                 | 0,348 | 0,563 | 0,202                  | 0,348 | 0,563 |
| T>A rs11031002 <i>FSHB</i> (11 xp)      | 61 | 0,261                | 0,237 | 0,276 | 0,365                 | 0,239 | 0,131 | 0,365                  | 0,239 | 0,131 |
| T>C rs11031005 <i>FSHB</i> (11 xp)      | 63 | 0,259                | 0,233 | 0,270 | 0,362                 | 0,234 | 0,127 | 0,362                  | 0,234 | 0,127 |
| C>G rs112295236 <i>SLC22A10</i> (11 xp) | 64 | 0,143                | 0,244 | 0,561 | 0,036                 | 0,254 | 0,887 | 0,036                  | 0,254 | 0,887 |
| C>A rs117585797 <i>ANO2</i> (12 xp)     | 63 | -0,267               | 0,336 | 0,429 | -0,276                | 0,330 | 0,406 | -0,276                 | 0,330 | 0,406 |
| A>C rs117145500 <i>CHD9</i> (16 xp)     | 63 | -0,096               | 0,202 | 0,636 | -0,014                | 0,204 | 0,944 | -0,019                 | 0,238 | 0,938 |
| C>T rs727428 <i>SHBG</i> (17 xp)        | 62 | -0,066               | 0,119 | 0,582 | -0,039                | 0,123 | 0,754 | 0,214                  | 0,175 | 0,228 |
| C>T rs1641549 <i>TP53</i> (17 xp)       | 63 | -0,185               | 0,138 | 0,187 | -0,179                | 0,142 | 0,212 | -0,297                 | 0,167 | 0,081 |

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня тестостерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates;  $\beta$  – linear regression coefficient (change in the transformed index of testosterone level by minor allele), SE – its error, p – significance level.

При этом маркером низкого уровня эстрадиола у женщин с ГЭ является минорный аллель G rs112295236 *SLC22A10* ( $\beta < 0$ ).

Содержание тестостерона в исследуемой группе женщин было связано с двумя полиморфизмами – T>C rs148982377 *ZNF789* и G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (Табл. 7), в трех генетических моделях – аллельной ( $\beta = -0,870$ ,  $p = 0,003$ ,  $p_{perm} = 0,021$  и  $\beta = -0,870$ ,  $p = 0,003$ ,  $p_{perm} = 0,013$  соответственно), аддитивной ( $\beta = -0,917$ ,  $p = 0,003$ ,  $p_{perm} = 0,004$  и  $\beta = -0,934$ ,  $p = 0,003$ ,  $p_{perm} = 0,006$  соответственно) и доминантной ( $\beta = -0,917$ ,  $p = 0,003$ ,  $p_{perm} = 0,005$  и  $\beta = -0,934$ ,  $p = 0,003$ ,  $p_{perm} = 0,008$  соответственно). Минорные аллельные варианты этих полиморфизмов (C rs148982377 *ZNF789* и T rs34670419 *ZKSCAN5*) маркируют более низкое содержание тестостерона в сыворотке больных ГЭ ( $\beta < 0$ ). Вместе с этим, с уровнем тестостерона ассоциированы и два гаплотипа вышеуказанных полиморфизмов: гаплотип TG\*rs148982377-rs34670419 (частота данного гаплотипа составляет 95,20%) связан с более высокой концентрацией тестостерона ( $\beta = 0,952$ ,  $p = 0,0007$ ,  $p_{perm} = 0,001$ ), а гаплотип СТ\*rs148982377-rs34670419 (частота данного гаплотипа составляет 3,22%) связан с более низким содержанием тестостерона ( $\beta = -0,858$ ,  $p = 0,016$ ,  $p_{perm} = 0,042$ ).

Согласно полученных нами данных содержание фолликулостимулирующего гормона у женщин с ГЭ ассоциировано с тремя полиморфизмами – T>A rs11031002 *FSHB*, T>C rs11031005 *FSHB* и C>T rs1641549 *TP53* (Табл. 8). Полиморфные локусы T>A rs11031002 *FSHB* и T>C rs11031005 *FSHB* ассоциированы с уровнем данного гормона в рамках аддитивной ( $\beta = 0,466$ ,  $p = 0,050$ ,  $p_{perm} = 0,050$  и  $\beta = 0,469$ ,  $p = 0,049$ ,  $p_{perm} = 0,050$  соответственно) и доминантной ( $\beta = 0,466$ ,  $p = 0,050$ ,  $p_{perm} = 0,050$  и  $\beta = 0,469$ ,  $p = 0,049$ ,  $p_{perm} = 0,049$  соответственно) моделей. Так же, два гаплотипа вышеуказанных полиморфизмов связаны с концентрацией фолликулостимулирующего гормона в

изучаемой группе женщин с ГЭ: AC\*rs11031002-rs11031005 ( $\beta = 0,466$ ,  $p = 0,050$ ,  $p_{perm} = 0,050$ ) и TT\*rs11031002-rs11031005 ( $\beta = -0,466$ ,  $p = 0,050$ ,  $p_{perm} = 0,050$ ). SNP C>T rs1641549 *TP53* показал ассоциацию с содержанием фолликулостимулирующего гормона в рамках всех трех рассмотренных генетических моделей – аллельной ( $\beta = -0,322$ ,  $p = 0,019$ ,  $p_{perm} = 0,033$ ), аддитивной ( $\beta = -0,295$ ,  $p = 0,039$ ,  $p_{perm} = 0,049$ ) и доминантной ( $\beta = -0,373$ ,  $p = 0,027$ ,  $p_{perm} = 0,028$ ). Важно отметить, что аллельные варианты A rs11031002 *FSHB* и C rs11031005 *FSHB* являются маркерами более высокого уровня FSH в организме больных ГЭ ( $\beta > 0$ ), а аллель T rs1641549 *TP53* маркирует пониженное содержание этого гормона ( $\beta < 0$ ).

С уровнем лютеинизирующего гормона ассоциированы однонуклеотидные полиморфизмы C>T rs727428 *SHBG* и C>T rs1641549 *TP53* в рамках всех трех рассмотренных генетических моделей (Табл. 9): аллельной ( $\beta = -0,357$ ,  $p = 0,002$ ,  $p_{perm} = 0,002$  и  $\beta = -0,322$ ,  $p = 0,019$ ,  $p_{perm} = 0,041$  соответственно), аддитивной ( $\beta = -0,335$ ,  $p = 0,005$ ,  $p_{perm} = 0,005$  и  $\beta = -0,319$ ,  $p = 0,023$ ,  $p_{perm} = 0,024$  соответственно) и доминантной ( $\beta = -0,345$ ,  $p = 0,050$ ,  $p_{perm} = 0,050$  и  $\beta = -0,362$ ,  $p = 0,031$ ,  $p_{perm} = 0,033$  соответственно). Минорные аллели этих полиморфизмов (аллели T) связаны с низким содержанием лютеинизирующего гормона у пациенток с ГЭ ( $\beta < 0$ ).

Два рядом расположенных и сильно сцепленных полиморфизма – T>C rs148982377 *ZNF789* и G>T rs34670419 *ZKSCAN5*, «показали» значимые ассоциации с уровнем прогестерона у больных ГЭ (Табл. 10). SNP T>C rs148982377 *ZNF789* связан с содержанием прогестерона согласно трех генетических моделей: аллельной ( $\beta = 1,051$ ,  $p = 0,039$ ,  $p_{perm} = 0,049$ ), аддитивной ( $\beta = 1,571$ ,  $p = 0,006$ ,  $p_{perm} = 0,012$ ), доминантной ( $\beta = 1,571$ ,  $p = 0,006$ ,  $p_{perm} = 0,019$ ). Локус G>T rs34670419 *ZKSCAN5* был ассоциирован с уровнем данного гормона в рамках аддитивной ( $\beta = 1,025$ ,  $p = 0,037$ ,  $p_{perm} = 0,039$ )

и доминантной ( $\beta=1,025$ ,  $p=0,037$ ,  $p_{perm}=0,041$ ) генетических моделей. При этом, альтернативные аллельные варианты этих локусов (С rs148982377 *ZNF789* и Т rs34670419 *ZKSCAN5*) являются маркерами более высокого содержания прогестерона у пациенток с ГЭ ( $\beta>0$ ). Нами установлена связь с уровнем прогестерона двух гаплотипов этих полиморфизмов: гаплотип СТ\*rs148982377-rs34670419 (частота этого гаплотипа равна 2,44%) маркирует более высокий уровень прогестерона ( $\beta=1,570$ ,  $p=0,006$ ,  $p_{perm}=0,029$ ), тогда как гаплотип ТG\*rs148982377-rs34670419 (частота гаплотипа – 96,30%) является маркером более низкого содержания прогестерона ( $\beta=-1,030$ ,  $p=0,037$ ,  $p_{perm}=0,047$ ). Статистически значимых ассоциаций, рассматриваемых в настоящей работе девяти полиморфных локусов генов-кандидатов половых гормонов с уровнем пролактина у женщин с ГЭ нами не установлено (Табл. 11).

Итак, следует отметить наличие значительного количества ассоциативных связей, рассмотренных в работе SNP генов-кандидатов половых гормонов с уровнем половых гормонов у больных ГЭ. Семь из девяти изученных SNP «продemonстрировали» вовлеченность в формированием гормонального профиля пациенток с ГЭ (пять из шести рассмотренных гормонов – тестостерон, эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, были ассоциированы с изучаемыми SNP) и в том числе С>G rs112295236 *SLC22A10* (эстрадиол), Т>C rs148982377 *ZNF789* и G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (тестостерон и прогестерон), Т>A rs11031002 *FSHB* и Т>C rs11031005 *FSHB* (фолликулостимулирующий гормон), С>T rs727428 *SHBG* (лютеинизирующий гормон), С>T rs1641549 *TP53* (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны). При этом, с более низким содержанием эстрадиола у женщин с ГЭ связан минорный аллель G

rs112295236 *SLC22A10*, тестостерона – С rs148982377 *ZNF789* и Т rs34670419 *ZKSCAN5*, гаплотип СТ\*rs148982377-rs34670419, фолликулостимулирующего гормона – Т rs1641549 *TP53*, гаплотип ТТ\*rs11031002-rs11031005, лютеинизирующего гормона – Т rs727428 *SHBG* и Т rs1641549 *TP53*, прогестерона – гаплотип ТG\*rs148982377-rs34670419, а с более высокими уровнями прогестерона ассоциированы альтернативные аллели С rs148982377 *ZNF789* и Т rs34670419 *ZKSCAN5*, фолликулостимулирующего гормона – А rs11031002 *FSHB* и С rs11031005 *FSHB*, гаплотип АС\*rs11031002-rs11031005, тестостерона – гаплотип ТG\*rs148982377-rs34670419.

Обращает на себя внимание факт того, что полиморфные варианты С rs148982377 *ZNF789* и Т rs34670419 *ZKSCAN5*, гаплотип СТ\*rs148982377-rs34670419 одновременно связаны с низким уровнем тестостерона и высоким содержанием прогестерона, тогда как гаплотип ТG\*rs148982377-rs34670419 одновременно коррелирует с высокими концентрациями тестостерона и низкими – прогестерона у пациенток с ГЭ. Так же нами обнаружена связь аллеля Т rs1641549 *TP53* с более низким уровнем как фолликулостимулирующего гормона, так и лютеинизирующего гормона.

В ранее проведенном исследовании этой же панели SNP у больных эндометриозом из этой же популяции (Центральное Черноземье РФ) Головченко И.О. показал, что генетическими маркерами уровня половых гормонов у женщин с эндометриозом являются rs148982377 *ZNF789* и rs34670419 *ZKSCAN5* (эстрадиол, тестостерон), rs117585797 *ANO2* (лютеинизирующий гормон), rs117145500 *CHD9* (прогестерон), rs1641549 *TP53* (пролактин) [31]. Следует отметить, «совпадение» наших данных с результатами, полученными Головченко И.О., лишь по вовлеченности полиморфизмов Т>C rs148982377 *ZNF789* и G>T rs34670419 *ZKSCAN5* в формирование уровня тестостерона. Остальные



генетические детерминанты, маркирующие уровень отдельных половых гормонов у больных ГЭ (наши данные) и больных эндометриозом (данные Головченко И.О. [31]) отличаются. При этом наши результаты и данные Головченко И.О. «совпадают» не только по факту наличия ассоциаций этих полиморфизмов с содержанием тестостерона у больных женщин (ГЭ – наши данные и эндометриоз – данные Головченко И.О. [31]), но и что более важно – по направленности выявленных ассоциаций. Согласно наших данных полиморфные варианты С rs148982377 *ZNF789* и Т rs34670419 *ZKSCAN5*, гаплотип СТ\*rs148982377-rs34670419 связаны с низким уровнем тестостерона, а гаплотип ТG\*rs148982377-rs34670419 – с высокой концентрацией тестостерона у больных ГЭ; по материалам работы, проведенной Головченко И.О., гаплотип ТG rs148982377 *ZNF789* и rs34670419 *ZKSCAN5* ассоциирован с более высокой концентрацией тестостерона в сыворотке крови женщин, имеющих эндометриоз ( $\beta=0,492$ ) [31]. Так же среди больных эндометриозом, как показано в работе Пономаревой Т.А. [32], уровень тестостерона маркируется полиморфным локусом rs440837 *ZBTB10* (аллель G,  $\beta=-0,322$  –  $-0,215$ ), являющегося GWAS значимым для содержания SHBG [21]. Дополнительно мы обнаружили связь полиморфных вариантов С rs148982377 *ZNF789* и Т rs34670419 *ZKSCAN5*, гаплотипа СТ\*rs148982377-rs34670419 с высоким содержанием прогестерона, а гаплотипа ТG\*rs148982377-rs34670419 – с низким уровнем прогестерона у пациенток с ГЭ.

Так же, в ранее выполненном полно геномном исследовании Ruth K.S. et al. [17] на выборке из 2913 индивидов (90% из которых были женщины) из когорты Twins UK показана связь rs34670419 *ZKSCAN5* с уровнем прогестерона (согласуется с полученными нами данными), при этом аллель Т rs34670419 был ассоциирован с низким уровнем этого гормона ( $\beta=-0,55$ ), а референсный для него аллель G rs34670419

– с высоким уровнем прогестерона ( $\beta=0,55$ ) [17]. Отличия в направленности ассоциаций отдельных аллельных вариантов SNP G>T rs34670419 *ZKSCAN5* с концентрацией прогестерона между нашими данными и данными Ruth K.S. et al. (по нашим данным аллель Т rs34670419 *ZKSCAN5* связан с высоким уровнем прогестерона, а по данным Ruth K.S. et al. данный аллель ассоциирован с низким уровнем прогестерона [17]) могут быть связаны с тем, что в работе Ruth K.S. et al. изучалась выборка относительно здоровых индивидов [17], тогда как в нашем исследовании рассмотрена когорта женщин с ГЭ (преимущественно имели различные сочетания доброкачественных пролиферативных заболеваний матки). Кроме этого, как отмечается в работе Ruth K.S. et al., они не выявили связи одного из локусов, который так же был ассоциирован с уровнем прогестерона – rs112295236, с различными признаками/заболеваниями для механизмов развития которых важен данный гормон – возраст менархе, возраст менопаузы, ИМТ, рост, вес новорожденного, эндометриоз, и др. [17].

Нами установлено, что ГЭ-значимые полиморфизмы – Т>А rs11031002 *FSHB* и Т>С rs11031005 *FSHB*, ассоциированы с уровнем фолликулостимулирующего гормона у женщин с ГЭ: маркерами низкой концентрации FSH у больных является гаплотип ТТ\*rs11031002-rs11031005, тогда как минорные аллельные варианты этих локусов – А rs11031002 *FSHB* и С rs11031005 *FSHB*, и гаплотип АС\*rs11031002-rs11031005 коррелируют с высоким уровнем FSH больных. Полученные нами данные отличаются от результатов ранее выполненных полно-геномных исследования Ruth K.S. et al. [17] и Gudjonsson A. et al. [24], в которых аллель А rs11031002 *FSHB* был ассоциирован с высоким уровнем LH [17] и низким содержанием FSHB [24], а аллель С rs11031005 *FSHB* был связан с пониженной концентрацией FSH [17]. Следует отметить, что полиморфизм rs11031002 *FSHB* как показано в других полно-геномных

исследованиях, имеет важное значение в регуляции уровня таких половых гормонов в организме (и в том числе женском организме) как общий и биодоступный тестостерон [20,25,26], соотношение тестостерон/SHBG (FAI) [26]. Различия наших результатов с данными Ruth K.S. et al. [17] и Gudjonsson A. et al. [24] по характеру направленности ассоциаций отдельных аллелей могут быть связаны с тем, что в вышеуказанных полно-геномных исследованиях изучались выборки относительно здоровых индивидуумов, тогда как в нашем исследовании рассмотрена группа пациенток с ГЭ (преимущественно имели различные сочетания доброкачественных пролиферативных заболеваний матки).

Литературные материалы так же содержат данные, в которых отмечаются расхождения в оценках характера ассоциаций отдельных SNP (и в том числе расположенных в регионе гена *FSHB*) с содержанием определенных гормонов [33]. Один из таких «примеров» расхождений в оценке направленности фенотипического эффекта гормон-значимого SNP - rs11031006 *FSHB*, приведен в обзорной работе McGrath et al. [33]. Авторы отмечают, что rs11031006, находящийся внутри энхансера гена *FSHB* (данный участок генома является зоной открытого хроматина в гонадотропных клетках гипофиза [34]), определяет повышенную экспрессию *FSHB in vitro*: минорный аллель А этого локуса способствует «лучшему» связыванию стероидогенного фактора 1 (SF1, является активатором транскрипции значительного количества генов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [35]) [34]. При этом ассоциация минорного аллеля этого локуса с повышенной экспрессией *FSHB* была неожиданной, поскольку этот SNP по данным другого исследования, в котором рассматривались генетические факторы развития поликистоза яичников, был связан с более низкими концентрациями циркулирующего FSH [36]. Авторы отмечают, что необходимы дальнейшие

исследования, чтобы «устранить» эти различия и определить однозначно направленность фенотипических эффектов гормон-значимых локусов [33].

**Заключение.** Полученные в работе данные позволяют сделать вывод о том, что с уровнем половых гормонов у пациенток с ГЭ ассоциированы следующие GWAS-значимые локусы: C>G rs112295236 *SLC22A10* (эстрадиол), T>C rs148982377 *ZNF789* и G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (тестостерон и прогестерон), T>A rs11031002 *FSHB* и T>C rs11031005 *FSHB* (фолликулостимулирующий гормон), C>T rs727428 *SHBG* (лютеинизирующий гормон), C>T rs1641549 *TP53* (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны).

### Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00034, <https://rscf.ru/project/25-25-00034/>.

### Financial support

The research was supported by the Russian Science Foundation grant No. 25-25-00034, <https://rscf.ru/project/25-25-00034/>.

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

### Список литературы

1. Cree IA, White VA, Indave BI, et al. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151-156. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13977>
2. Клинические рекомендации. Гиперплазия эндометрия [Электронный ресурс]. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021 [дата обращения 20.01.2024]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1)
3. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia. *Gene*. 2020;757:144933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>

4. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM, et al. Endometrial hyperplasia in premenopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;271:158-171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.015>
5. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;200(6):678.e1-678.e6786. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.032>
6. Lacey JV, Ioffe OB, Ronnett BM, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *British Journal of Cancer*. 2008;98:45-53. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604102>
7. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update*. 2017;23(2):232-254. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
8. Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):26-39. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>
9. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносков МИ. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов – кандидатов. *Акушерство и гинекология*. 2019;1:13-18. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>
10. Свиридова НИ, Ткаченко ЛВ, Яхонтова МА, и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современные подходы к диагностике и лечению. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):83-95. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.464>
11. Протасова АЭ, Адамян ЛВ, Собивчак МС, и др. Эндометриальная гиперплазия: современные концепции этиопатогенеза. *Проблемы репродукции*. 2023;29(4):75-80. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20232904175>
12. Думановская МР, Чернуха ГЕ, Табеева ГИ, и др. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий. *Акушерство и гинекология*. 2021;4:23-31. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.23-31>
13. Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Churnosova MM, et al. Comorbidity and syntropy of benign proliferative diseases of the female reproductive system: non-genetic, genetic, and epigenetic factors (review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(4):544-556. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>
14. Подзолкова НМ, Коренная ВВ. Современные представления об этиологии, патогенезе и принципах лечения гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2021;8:192-199. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.192-199>
15. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;306(2):407-421. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
16. Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(2):156-163. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>
17. Ruth KS, Beaumont RN, Tyrrell J, et al. Genetic evidence that lower circulating FSH levels lengthen menstrual cycle, increase age at menopause and impact female reproductive health. *Human Reproduction*. 2016;31(2):473-481. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev318>
18. Prescott J, Thompson DJ, Kraft P, et al. Genome-wide association study of circulating estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e37815. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037815>
19. Wood AR, Perry JRB, Tanaka T, et al. Imputation of variants from the 1000 Genomes Project modestly improves known associations and can identify low-frequency variant-phenotype associations undetected by HapMap based imputation. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e64343. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064343>
20. 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>
21. Harrison S, Davies NM, Howe LD, et al. Testosterone and socioeconomic position: Mendelian randomization in 306,248 men and women in UK Biobank. *Science Advances*. 2021;7(31):eabf8257. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf8257>
22. Chen Y, Lu T, Pettersson-Kymmer U, et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human

diseases. *Nature Genetics*. 2023;55(1):44-53. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01270-1>

23. Hysi PG, Mangino M, Christofidou P, et al. Metabolome Genome-Wide Association Study Identifies 74 Novel Genomic Regions Influencing Plasma Metabolites Levels. *Metabolites*. 2022;12(1):61. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo12010061>

24. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nature Communications*. 2022;13:480. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z>

25. Haas CB, Hsu L, Lampe JW, Wernli KJ, Lindström S. 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>

26. Leinonen JT, Mars N, Lehtonen LE, et al. Genetic analyses implicate complex links between adult testosterone levels and health and disease. *Communications Medicine*. 2023;3:4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00226-0>

27. Thareja G, Belkadi A, Arnold M, et al. Differences and commonalities in the genetic architecture of protein quantitative trait loci in European and Arab populations. *Human Molecular Genetics*. 2023;32(6):907-916. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac243>

28. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>

29. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, et al. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Mining*. 2014;7:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>

30. 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>

31. Головченко ИО. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):5-21. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>

32. Пономарева ТА. Генетические варианты глобулина, связывающего половые

гормоны, и гормональный профиль больных генитальным эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2025;11(1):75-90. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-4>

33. McGrath IM, Mortlock S, Montgomery GW. Genetic Regulation of Physiological Reproductive Lifespan and Female Fertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2556. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052556>

34. Bohaczuk SC, Thackray VG, Shen J, et al. *FSHB* Transcription is Regulated by a Novel 5' Distal Enhancer With a Fertility-Associated Single Nucleotide Polymorphism. *Endocrinology*. 2021;162(1):bqaa181. DOI: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa181>

35. Jameson JL. Of Mice and Men: The Tale of Steroidogenic Factor-1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(12):5927-5929. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2047>

36. Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature Communications*. 2015;6:8464. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9464>

## References

1. Cree IA, White VA, Indave BI, et al. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151-156. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13977>

2. Clinical guidelines. Endometrial hyperplasia [Internet]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021 [cited 2024 Jan 20]. Russian. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1)

3. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia. *Gene*. 2020;757:144933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>

4. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM, et al. Endometrial hyperplasia in premenopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;271:158-171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.015>

5. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.



- 2009;200(6):678.e1-678.e6786. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.032>
6. Lacey JV, Ioffe OB, Ronnett BM, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *British Journal of Cancer*. 2008;98:45-53. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604102>
7. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update*. 2017;23(2):232-254. DOI:  
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
8. Demakova NA. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):26-39. Russian. DOI:  
<https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>
9. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;1:13-18. Russian. DOI:  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>
10. Sviridova NI, Tkachenko LV, Yakhontova MA, et al. Endometrial hyperplastic processes: modern approaches to diagnosis and treatment. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):83-95. Russian. DOI:  
<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.464>
11. Protasova AE, Adamyan LV, Sobivchak MS, et al. Endometrial hyperplasia: modern concepts of etiopathogenesis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(4):75-80. Russian. DOI:  
<https://doi.org/10.17116/repro20232904175>
12. Dumanovskaya MR, Chernukha GE, Tabeeva GI, et al. Endometrial hyperplasia: search for optimal solutions and strategies. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;4:23-31. Russian. DOI:  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.23-31>
13. Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Churnosova MM, et al. Comorbidity and syntropy of benign proliferative diseases of the female reproductive system: non-genetic, genetic, and epigenetic factors (review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(4):544-556. DOI:  
<https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>
14. Podzolkova NM, Korennaya VV. Modern ideas about the etiology, thogenesis and principles of treatment of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2021;8:192-199. Russian. DOI:  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.192-199>
15. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;306(2):407-421. DOI:  
<https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
16. Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(2):156-163. DOI:  
<https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>
17. Ruth KS, Beaumont RN, Tyrrell J, et al. Genetic evidence that lower circulating FSH levels lengthen menstrual cycle, increase age at menopause and impact female reproductive health. *Human Reproduction*. 2016;31(2):473-481. DOI:  
<https://doi.org/10.1093/humrep/dev318>
18. Prescott J, Thompson DJ, Kraft P, et al. Genome-wide association study of circulating estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e37815. DOI:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037815>
19. Wood AR, Perry JRB, Tanaka T, et al. Imputation of variants from the 1000 Genomes Project modestly improves known associations and can identify low-frequency variant-phenotype associations undetected by HapMap based imputation. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e64343. DOI:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064343>
20. 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>
21. Harrison S, Davies NM, Howe LD, et al. Testosterone and socioeconomic position: Mendelian randomization in 306,248 men and women in UK Biobank. *Science Advances*. 2021;7(31):eabf8257. DOI:  
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abf8257>
22. Chen Y, Lu T, Pettersson-Kymmer U, et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human diseases. *Nature Genetics*. 2023;55(1):44-53. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/s41588-022-01270-1>
23. Hysi PG, Mangino M, Christofidou P, et al. Metabolome Genome-Wide Association Study Identifies 74 Novel Genomic Regions Influencing Plasma Metabolites Levels. *Metabolites*. 2022;12(1):61. DOI:  
<https://doi.org/10.3390/metabo12010061>

24. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nature Communications*. 2022;13:480. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z>
25. Haas CB, Hsu L, Lampe JW, Wernli KJ, Lindström S. 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>
26. Leinonen JT, Mars N, Lehtonen LE, et al. Genetic analyses implicate complex links between adult testosterone levels and health and disease. *Communications Medicine*. 2023;3:4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00226-0>
27. Thareja G, Belkadi A, Arnold M, et al. Differences and commonalities in the genetic architecture of protein quantitative trait loci in European and Arab populations. *Human Molecular Genetics*. 2023;32(6):907-916. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac243>
28. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>
29. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, et al. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Mining*. 2014;7:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>
30. 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>
31. Golovchenko IO. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5-21. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>
32. Ponomareva TA. Genetic variants of sex hormone-binding globulin and hormonal profile in patients with genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2025; 11(1):75-90. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-4>
33. McGrath IM, Mortlock S, Montgomery GW. Genetic Regulation of Physiological Reproductive Lifespan and Female Fertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2556. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052556>
34. Bohaczuk SC, Thackray VG, Shen J, et al. *FSHB* Transcription is Regulated by a Novel 5' Distal Enhancer With a Fertility-Associated Single Nucleotide Polymorphism. *Endocrinology*. 2021;162(1):bqaa181. DOI: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa181>
35. Jameson JL. Of Mice and Men: The Tale of Steroidogenic Factor-1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(12):5927-5929. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2047>
36. Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature Communications*. 2015;6:8464. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9464>

Статья поступила в редакцию 12 января 2025 г.  
Поступила после доработки 19 февраля 2025 г.  
Принята к печати 27 февраля 2025 г.

Received 12 January 2025  
Revised 19 February 2025  
Accepted 27 February 2025

#### Информация об авторе

**Владимир Иванович Чурносов**, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [vladimirchurnosov@rambler.ru](mailto:vladimirchurnosov@rambler.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8519-4594>.

#### Information about the author

**Vladimir I. Churnosov**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: [vladimirchurnosov@rambler.ru](mailto:vladimirchurnosov@rambler.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8519-4594>.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-4

УДК 615

# *In-silico* insights into $\alpha$ -Synuclein mediated pathology of Parkinson's disease using molecular docking and molecular dynamics simulation studies

Annu Grewal , Riddhi Sharma , Deepak Sheokand , Pawan Kumar ,  
Vandana Saini , Ajit Kumar

Maharshi Dayanand University,  
Maharshi Dayanand University, Rohtak, 124001, India  
Corresponding author: Ajit Kumar (akumar.cbt.mdu@gmail.com)

## Abstract

**Background:** The precise cause of neuronal loss in Parkinson's disease (PD) is multifactorial, involving genetic and environmental factors. Genetic mutations, affecting many proteins such as  $\alpha$ -Synuclein, Leucine-rich repeat kinase 2, and Parkin, have been implicated in sporadic and familial cases, shedding light on key molecular pathways involved in disease pathogenesis. **The aim of the study:** The present *in-silico* study was undertaken to study the hub protein responsible for PD pathogenesis and the effect of mutations on its pathophysiology. **Materials and methods:** Pathological proteins were selected using the KEGG database, and their protein-protein interaction mapping was done using the STRING database, followed by network merging and hub-protein identification using Cytoscape 3.9.1. Protein-protein docking studies were performed to study the pathology of identified hub-protein using Hex 8.00, and their validation was done by performing molecular dynamics simulation studies using GROMACS v2020.1. **Results:**  $\alpha$ -Synuclein was identified as the hub protein responsible for PD pathology and studied for its pathological mechanism of aggregation in wild-type and mutated form (A53T, E46K, H50Q, A53E and G51D) using protein-protein docking studies. On decamerization, 4 of 5 studied SNPs (A53T, A53E, G51D and H50Q) showed better binding affinities in the VI-IV combination, while E46K showed better binding affinity in the VII-III combination than wild-type  $\alpha$ -Synuclein. The SNPs – A53T, E46K and H50Q, demonstrated lower binding energies while 2 SNPs (A53E and G51D) displayed higher binding energies in decameric form than wild-type (WT)  $\alpha$ -Synuclein aggregates. Also, G51D and E46K mutated oligomeric structures of  $\alpha$ -Synuclein showed twisted morphologies. Molecular dynamics simulation studies provided evidence for the stabilized conformation of the decameric form of wild-type  $\alpha$ -Synuclein. **Conclusion:** The study paves a good platform for further investigation to consider the decameric form of  $\alpha$ -Synuclein protein as a target for PD therapeutics.

**Keywords:** Parkinson's disease; hub-protein;  $\alpha$ -Synuclein; single nucleotide polymorphisms; aggregation; oligomerization; protein-protein docking; molecular dynamics simulation

**Acknowledgements:** the authors wish to thank UGC New Delhi for providing JRF to AG and the High-performance computing (HPC) facility ‘Param Smriti’, NABI, Mohali for the super-computational facility.

**For citation:** Grewal A, Sharma R, Sheokand D, et al. *In-silico insights into  $\alpha$ -Synuclein mediated pathology of Parkinson’s disease using molecular docking and molecular dynamics simulation studies*. Research Results in Biomedicine. 2025;11(2):263-274. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-4

**Introduction.** Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the selective degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc) of the brain [1]. The loss of dopaminergic neurons in the SNc leads to a decrease in dopamine levels in the striatum, thus playing a critical role in motor control and imbalances in the activity of striatal spiny projection neurons (SPNs) [2]. In the direct pathway of basal ganglia, the activity of striatal SPNs is reduced, leading to decreased facilitation of movement. Conversely, in the indirect pathway, the activity of striatal SPNs is increased, resulting in excessive inhibition of movement [3, 4]. These imbalances in the direct and indirect pathways contribute to the motor symptoms observed in PD, leading to bradykinesia, rigidity, and tremors.

The pathogenesis of PD involves a complex interplay between genetic and environmental factors. Genetic risk factors have been implicated in the development of sporadic and familial PD. Mutations in the SNCA gene, encoding the  $\alpha$ -Synuclein protein, are found in familial forms of PD and are also associated with sporadic cases [5, 6]. Other genes associated with familial PD include Parkin [7], DJ-1 [8], PINK1 [9], and LRRK2 [10]. These genetic mutations disrupt various cellular processes within neurons and contribute to the neurodegenerative process in PD.

Understanding the underlying mechanisms of PD, the main protein targets, and the contributions of genetic mutations are crucial elements for the development of effective therapeutic strategies. Research efforts focused on elucidating these mechanisms are essential for identifying targets for disease-modifying interventions

and improving the therapeutic potentials of PD. The present study was carried out to identify the major therapeutic target protein(s) involved in the cause and progression of PD. Also, the study attempted to have *in-silico* insights into genetic variation(s), if any, of these target protein(s) and their role in PD.

### Materials and Methods

#### Identification of target proteins and their protein-protein interactions

Different proteins/ protein-coding genes involved in the pathophysiology of Parkinson’s disease were identified using the KEGG pathway [11] database for diseases, with KEGG ID: map05012.

The protein-protein interaction (PPI) networks of these identified proteins/ protein-coding genes were retrieved using the STRING [12] database and a single merged protein-protein interaction network map was generated with a confidence score of 0.40, using Cytoscape 3.9.1 [13].

#### Hub-protein identification

The top 10 hub proteins involved in PD, were identified by selecting the “merged network” as the target network and the node score was calculated. The Maximal Clique Centrality (MCC) topological algorithm of the CytoHubba module [14] was used for Hub-proteins’ score calculation. The Analyzer tool of Cytoscape 3.9.1 was used to analyse the merged network.

#### Retrieval and energy optimization of the tertiary structure of identified hub-protein

The tertiary structure of the identified hub protein, involved in the pathophysiology of PD was retrieved from the RCSB Protein Data Bank (PDB) [15] and was subjected to energy minimization using UCSF Chimera [16] using default parameters, *i.e.*, 100 steps of



steepest descent (step size of 0.02 Angstrom) and 10 steps of the conjugate gradient algorithm (step size of 0.02 Angstrom), taking AMBERff14SB as the force field parameter, along with the addition of Gasteiger charges. The energy-minimized structure was saved in the PDB file format for further studies.

### **Text mining for genetic mutations in identified hub-protein and their structure modelling**

An extensive literature search was performed to identify the non-synonymous SNPs/point mutations in the identified hub protein, reported to affect the pathophysiology of PD. The 3D structures of the mutated hub protein reported earlier were constructed by homology modelling using the Swiss Model [17]. The modelled structures were subjected to energy minimization and optimization using UCSF Chimera [16], using default parameters as mentioned in Section 2.3.

### **Protein-protein docking study**

Protein-protein docking was carried out to study the role of mutations in Parkinson's disease, using Hex 8.0.0 with default parameters i.e. Correlation type – Shape + Electro; FFT Mode – 3D; Sampling method – Range angles; Grid dimension – 0.6; Solutions – 2000; Receptor range – 180; Step size – 7.5; Ligand range – 180; Step size – 7.5; Twist range – 360; Step size – 5.5; Distance range – 40; Box size – 10; Steric scan – 18; Final search – 25 [18].

### **Molecular dynamics simulation study**

The stability of the protein-protein docked complex of the decameric form of the identified hub protein was analyzed by performing molecular dynamics simulation [MDS] using GROMACS v2020.1 [19]. The topology file of the protein was generated using charmm36m [20] force field. Solvation of the system was done by adding TIP3P water molecules followed by neutralization using Sodium ( $\text{Na}^+$ ) and Chloride ( $\text{Cl}^-$ ) ions at a concentration of 0.1M. For maximum stability, energy minimization of the system was performed using the steepest descent algorithm (5,000 steps) and potential energy of the system was lowered up to 1,000kJ/mol. Equilibration of the system was performed

under constant pressure (1 bar) and temperature (310K) conditions for 10ns using the Parrinello-Rahman barostat and Nose-Hoover thermostat, respectively. MDS was performed for 100ns using periodic boundary conditions and trajectories were recorded for every 100ps. Root Mean Square Deviation (RMSD), Root Mean Square Fluctuation (RMSF), Radius of gyration (Rg) and Solvent Accessible Surface Area (SASA) were calculated for each frame during MDS analysis.

## **Results and discussion**

### **Identification of target proteins and their protein-protein interaction study**

A total of 7 protein-coding genes, majorly involved in the pathophysiology of PD, were identified using the direct and indirect pathways, as retrieved from the KEGG database. Both the pathways had 7 common target proteins i.e.,  $\alpha$ -Synuclein (SNCA), Parkin, Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 (UCHL1), Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), PTEN -induced kinase 1 (PINK1), Deglycase (DJ1) and High-temperature requirement A (HTRA2).

### **Retrieval of protein-protein interactions**

The protein-protein interaction (PPI) networks of the identified target proteins were retrieved from the STRING database (Fig. 1a-g). These networks were analysed for the number of nodes, edges, and average local clustering coefficient. The PPI networks of all the studied proteins displayed 11 nodes (depicting proteins) with the number of edges (depicting protein-protein associations) varied from 24 to 43 while the average clustering coefficient was observed to be around 0.8 (Table 1). Edges displayed two types of interactions, known interactions which are either experimentally determined or retrieved from curated databases; and predicted interactions based on gene fusion, gene neighborhood, and gene co-occurrence. The merging of individual protein-protein interaction networks of all the studied proteins resulted in a single merged network map, which was used for identifying hub protein in the pathophysiology of PD.

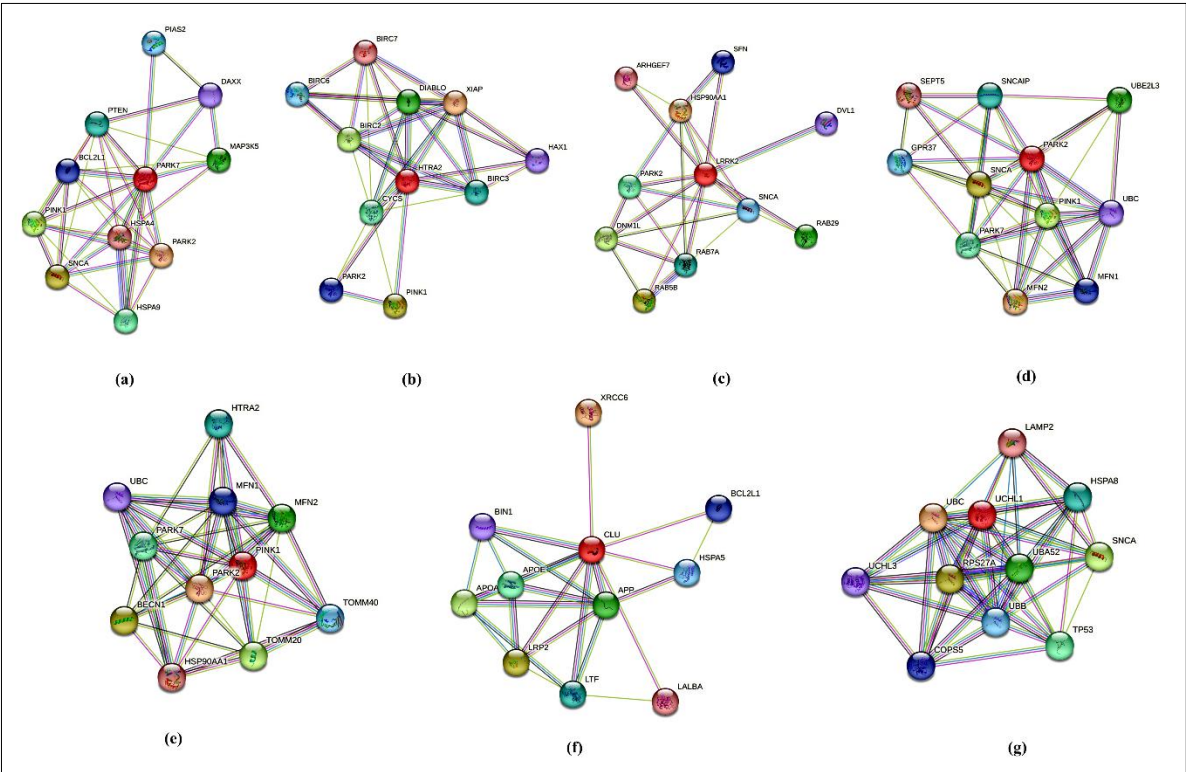


Fig. 1. Protein-protein interaction network map of target proteins [a] Deglycase (DJ1); b) High-temperature requirement protein A2 (HTRA2); c) Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2); d) Parkin; e) PTEN Induced kinase 1 (PINK1); f)  $\alpha$ -Synuclein (SNCA) g) Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1 (UCHL1)], as retrieved from STRING database. Coloured nodes displayed query proteins and the first shell of interactions, whereas white nodes displayed the second shell of interactions

Table 1

**Protein-protein interaction network scores of respective genes obtained from the STRING database**

| S.No. | Name   | Number of nodes | Number of edges | Average local clustering coefficient |
|-------|--------|-----------------|-----------------|--------------------------------------|
| 1.    | SNCA   | 11              | 34              | 0.835                                |
| 2.    | Parkin | 11              | 39              | 0.835                                |
| 3.    | UCHL1  | 11              | 47              | 0.902                                |
| 4.    | LRRK2  | 11              | 24              | 0.813                                |
| 5.    | PINK1  | 11              | 43              | 0.818                                |
| 6.    | DJ1    | 11              | 35              | 0.827                                |
| 7.    | HTRA2  | 11              | 34              | 0.845                                |

### Hub-protein identification

The top 10 hub proteins were identified from the merged network map, based on the neighbourhood scores of nodes and edges using the MCC algorithm of the CytoHubba module (Table 2; Fig 2). The Analyzer tool provided the summary statistics of the undirected network map of the top 10 hub proteins (Table 2, 3) and the average number

of neighbors was observed to be 7.600 with a clustering coefficient of 0.927.  $\alpha$ -Synuclein (SNCA) was identified as the top-ranked protein, having the highest MCC score of 12418, whereas UBC (Polyubiquitin-C) and UBB (Polyubiquitin-B) with respective MCC scores of 12408 and 11500, were identified as the second and third proteins of the top 3 scoring nodes.

Table 2

**Ranking of top 10 Hub-proteins based on MCC scores obtained using CytoHubba**

| S. No. | Name   | MCC Score | Rank |
|--------|--------|-----------|------|
| 1.     | SNCA   | 12418     | 1    |
| 2.     | UBC    | 12408     | 2    |
| 3.     | UBB    | 11520     | 3    |
| 4.     | UBA52  | 11520     | 3    |
| 5.     | RPS27A | 11520     | 3    |
| 6.     | UCHL1  | 11520     | 3    |
| 7.     | HSPA8  | 10230     | 7    |
| 8.     | TP53   | 5760      | 8    |
| 9.     | LAMP2  | 5040      | 9    |
| 10.    | PARK2  | 3438      | 10   |

Table 3

**Network analyser summary statistics of the MCC top 10 merged network**

| S. No. | Parameter name               | Value |
|--------|------------------------------|-------|
| 1.     | Number of nodes              | 10    |
| 2.     | Number of edges              | 38    |
| 3.     | Average number of neighbours | 7.600 |
| 4.     | Network diameter             | 2     |
| 5.     | Network radius               | 1     |
| 6.     | Characteristic path length   | 1.156 |
| 7.     | Clustering coefficient       | 0.927 |
| 8.     | Network density              | 0.844 |
| 9.     | Network heterogeneity        | 0.222 |
| 10.    | Network centralization       | 0.194 |
| 11.    | Connected components         | 1     |

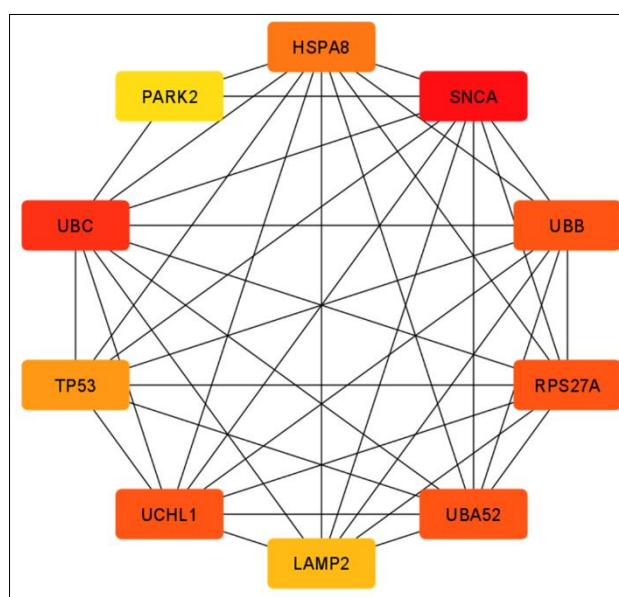


Fig. 2. Top scoring hub proteins identified using Maximal Clique Centrality (MCC) algorithm of Cytohubba (Red color signifies highest score, followed by orange and yellow)

$\alpha$ -Synuclein is known to exist in dynamic equilibrium between monomeric to oligomeric forms and vice-versa [21]. Monomeric  $\alpha$ -Synuclein may combine to form a pathological conformer that follows a reversible pattern of aggregation, leading to the formation of oligomers, protofibrils and amyloid fibrils respectively. Multiple stacks of amyloid fibrils form irreversible circular disease-causing aggregations called Lewy bodies [22]. These aggregates are resistant to degradation due to the impaired ubiquitination system (UBB and UBC) [23].  $\alpha$ -Synuclein being the primary component of Lewy bodies, was selected for further studies of PD pathology.

#### Genetic mutations in identified hub-protein

Monomeric  $\alpha$ -Synuclein (140 amino acids) has a differentially marked amphipathic amino-terminus (residue 1-60) – the site of single nucleotide polymorphisms (SNPs); hydrophobic non-amyloid- $\beta$  component (NAC) domain (residue 61-95) – that forms the aggregation core; and acidic carboxy-terminal (residue 96-140) – the site of metal ion binding [21]. Various point-mutations or SNPs- A53T (dbSNP ID: rs104893877), A53E (dbSNP ID: rs1553408288), E46K (dbSNP ID: rs104893875), H50Q (dbSNP ID: rs201106962) and G51D (dbSNP ID: rs431905511), in the amphipathic region

of  $\alpha$ -Synuclein, are reported to play possible roles in its rate of self-aggregation [24-27]. Hence, the role of these SNPs of  $\alpha$ -Synuclein, on its self-aggregations, was analyzed using the *in-silico* tool of protein-protein docking.

#### Tertiary structure retrieval and optimisation of the identified hub-protein

The common kernel structure with preNAC and NAC regions of  $\alpha$ -Synuclein (PDB ID: 6CU8), reported to show better self-association/aggregation properties [28], was selected for our study of self-aggregation rate and patterns of mutated  $\alpha$ -Synuclein. The selected conformation had 10 chains of  $\alpha$ -synuclein, so all chains except chain-A, were deleted and its energy-minimized structure was used for further docking studies.

#### Homology modelling and structure optimization of mutated hub-protein

Individual mutated models of selected five SNPs of  $\alpha$ -Synuclein (A53T, A53E, E46K, H50Q, and G51D) were constructed by homology modelling using the Swiss Model, in template mode with PDB ID: 6CU8, selected as template. The modelled structures of mutated  $\alpha$ -Synuclein were subjected to energy minimization and root mean square deviation (RMSD) was calculated using Chimera. A significant RMSD was observed between monomeric units of mutated  $\alpha$ -Synuclein with respect to wild-type (WT)  $\alpha$ -Synuclein, ranging from 0.108 to 0.118 (Table 4).

Table 4

**RMSD matrix of structural alignment of monomeric forms of wild-type  $\alpha$ -Synuclein and the selected SNPs – A53T (rs104893877), A53E (rs1553408288), E46K (rs104893875), H50Q (rs201106962) and G51D (rs431905511)**

| $\alpha$ -Synuclein (Wild/SNPs) | Wild | A53T  | A53E  | G51D  | H50Q  | E46K  |
|---------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Wild                            | -    | 0.110 | 0.108 | 0.118 | 0.112 | 0.115 |
| A53T                            | -    | -     | 0.009 | 0.041 | 0.007 | 0.014 |
| A53E                            | -    | -     | -     | 0.042 | 0.008 | 0.022 |
| G51D                            | -    | -     | -     | -     | 0.041 | 0.060 |
| H50Q                            | -    | -     | -     | -     | -     | 0.010 |
| E46K                            | -    | -     | -     | -     | -     | -     |

#### Protein-protein docking to study the effect of mutations on multimerization

Protein-protein docking studies were carried out successively, with dimer-monomer docking to form a trimer, followed by dimer-dimer and trimer-monomer docking to form a

tetramer and so on till decamerization, to evaluate the differential pattern of aggregations of WT and mutated forms of  $\alpha$ -Synuclein proteins and to analyse the effect of SNPs or point-mutations on aggregation/self-assembly of  $\alpha$ -Synuclein proteins.



The analyses of the docking studies (Tables 5a-c) revealed that for tetramerization, we had two possible combinations of trimer-monomer (III-I) and dimer-dimer (II-II). All the mutated and the WT structures showed better affinity to self-associate in the II-II combination except for the SNP E46K, which showed better results in the III-I combination (Table 5a). For the Pentamer, we had two combinations, III-II and IV-I. All the models showed better affinities in the IV-I combination. For Hexamer, a total of three combinations V-I, IV-II and III-III were evaluated for oligomerization. Except for the A53T, which showed lower energy in the IV-II combination, all others showed lower energies in the V-I combination hence, the better affinity than other studied combinations (Table 5a).

The heptamerization also had 3 possible combinations, V-II, IV-III and VI-I. The WT and SNPs- E46K and H50Q, had better affinities in VI-I pairing, while A53E and G51D had lower energies in the V-II

combination and A53T showed better affinity for IV-III combination (Table 5b). Four possible octamerisation combinations were investigated in our study: V-III, VI-II, VII-I and IV-IV. All the studied models of SNPs showed better affinity to self-associate in the IV-IV combination except for E46K, which had lower energy in the VII-I combination and showed a twisted morphology in the IV-IV pairing (Table 5b).

For nonamerization, again we had four combinations, V-IV, VI-III, VII-II and VI-III. WT, A53T, G51D, and H50Q had lower energies in V-IV combinations, while A53E and E46K showed better affinities in VII-II and VI-III combinations respectively (Table 5c). In the case of Decamerization, we had five possible combinations, VIII-II, V-V, VI-IV, VII-III and IX-I for evaluation. Except for the E46K, all other models gave better affinities in the VI-IV combination. However, E46K showed better affinity in the VII-III combination (Table 5c).

Table 5a

**Binding energies of docked complexes of wild-type and mutated  $\alpha$ -Synuclein proteins to obtain dimers, trimers, tetramers, pentamers and hexamers**

| $\alpha$ -Synuclein<br>(Wild/SNPs) | Dimer    | Trimer   | Tetramer |          | Pentamer |          | Hexamer  |          |         |
|------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|
|                                    | I-I      | II-I     | III-I    | II-II    | IV-I     | III-II   | V-I      | IV-II    | III-III |
| WILD                               | -1284.44 | -1006.67 | -1123.81 | -1220.84 | -1135.17 | -958.31  | -1089.8  | -911.22  | -798.39 |
| A53T                               | -1218.55 | -1090.57 | -1150.95 | -1212.36 | -1188.24 | -1037.01 | -1082.07 | -1095.66 | -980.28 |
| A53E                               | -1200.88 | -1178.59 | -1013.32 | -1122.8  | -1079.33 | -1045.54 | -1064.39 | -1036.24 | -725.54 |
| G51D                               | -1237.82 | -1141.82 | -1008.35 | -1013.6  | -1189.34 | -951.67  | -1041.29 | -967.1   | -798.57 |
| H50Q                               | -1222.79 | -1084.6  | -1047.31 | -1126.58 | -1149.06 | -1085.85 | -1146.32 | -1017.25 | -947.39 |
| E46K                               | -1224.09 | 1141.19  | -1087.8  | -980.81  | -1049.75 | -937.65  | -1025.22 | -980.32  | -777.64 |

Table 5b

**Binding energies of docked complexes of wild-type and mutated  $\alpha$ -Synuclein proteins to obtain heptamers and octamers**

| $\alpha$ -Synuclein<br>(Wild/SNPs) | Heptamer |          |          | Octamer |          |          |          |
|------------------------------------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|
|                                    | V-II     | IV-III   | VI-I     | V-III   | VI-II    | VII-I    | IV-IV    |
| WILD                               | -902.98  | -962.79  | -984.96  | -878.52 | -835.63  | -1124.55 | -1141.46 |
| A53T                               | -1107.35 | -1118.09 | -971.23  | -988.88 | -1230.1  | -1177.15 | -1275.41 |
| A53E                               | -1112.47 | -809.78  | -990.73  | -883.8  | -970.95  | -1084.05 | -1338.22 |
| G51D                               | -1053.03 | -875.62  | -1018.41 | 841.37  | -833.75  | -917.22  | -1381.83 |
| H50Q                               | -967.94  | -1000.77 | -1025.62 | -975.61 | -1027.87 | -1127.71 | -1184.2  |
| E46K                               | -715.19  | -833.17  | -1169.64 | -581.5  | -1107.87 | -1178.55 | -861.48  |

Table 5

**Binding energies of docked complexes of wild-type and mutated  $\alpha$ -Synuclein proteins to obtain nonamers and decamers**

| $\alpha$ -Synuclein (Wild/SN Ps) | Nonamer  |          |          |          | Decamer  |         |          |          |          |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|
|                                  | V-IV     | VI-III   | VII-II   | VIII-I   | VIII-II  | V-V     | VI-IV    | VII-III  | IX-I     |
| WILD                             | -1256.7  | -808.33  | -872.89  | -1068.26 | -820.1   | -725.79 | -1038.42 | -819.38  | -957.6   |
| A53T                             | -1330.33 | -986.19  | -1165.09 | -989.27  | -992.5   | -961.68 | -1054.96 | -878.75  | -964.87  |
| A53E                             | -971.6   | -904.33  | -1001.5  | -921     | -934.34  | -794.51 | -953.24  | -834.33  | -799.38  |
| G51D                             | -920.69  | -916.04  | -822.07  | -895.93  | -700.82  | -869.84 | -899.17  | -839.05  | -843.84  |
| H50Q                             | -1117.27 | -885.2   | -1077.63 | -880.43  | -1023.94 | -880.34 | -1096.42 | -874.3   | -942.14  |
| E46K                             | -708.62  | -1178.78 | -1104.89 | -1070.05 | -488.55  | -762.41 | -833.23  | -1199.71 | -1071.51 |

**Analysis of the effect of mutations on aggregation/self-assembly**

Our study revealed altered binding energies (Table 6) and morphologies (Fig. 3a-f) of the mutated oligomeric structures in comparison to WT oligomeric structures of  $\alpha$ -Synuclein. On self-assembly of A53T mutant, a lower binding energy (-1054.96 KJ/mol) was observed at the decamer stage i.e. oligomeric form, in comparison to WT  $\alpha$ -Synuclein (-1038.4 KJ/mol), indicating high affinity of oligomerization of the former structure. A low affinity of self-assembly was observed for the A53E mutant, having higher binding energy

(-953.24 KJ/mol) on decamerization. The findings were observed to be in good concurrence with earlier reports [29, 30], which showed that the substitution of alanine with threonine at the 53 position in the A53T mutant formed a steric zipper in the core region of  $\alpha$ -Synuclein oligomers, explaining the tendency of A53T mutant to aggregate at a higher rate compared to WT  $\alpha$ -Synuclein while the substitution of Alanine with Glutamate at 53 position (A53E) has been reported to decrease the rate of aggregation/ self-assembly [29].

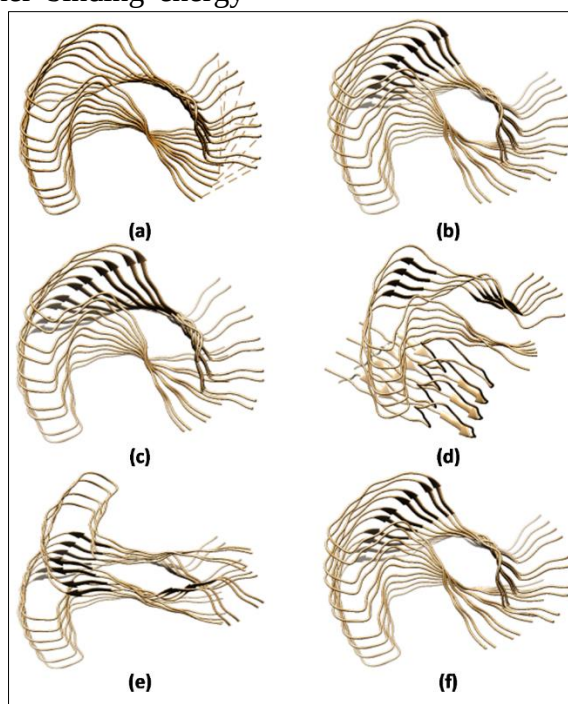


Fig. 3. Self-aggregation patterns of decameric forms of a) wild-type  $\alpha$ -Synuclein protein [PDB: 6CU8] and single nucleotide polymorphic  $\alpha$ -Synuclein proteins- b) A53E (rs1553408288); c) A53T (rs104893877); d) E46K (rs104893875); e) G51D (rs431905511) and f) H50Q (rs201106962).

Table 6

**Binding energies of docked complexes of wild-type and mutated  $\alpha$ -Synuclein proteins having maximum binding affinity**

| $\alpha$ -Synuclein (Wild/SNPs) | Dimer    | Trimer   | Tetramer | Pentamer | Hexamer  | Heptamer | Octamer  | Nonamer  | Decamer  |
|---------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Wild                            | -1284.44 | -1006.67 | -1220.84 | -1135.17 | -1089.8  | -984.96  | -1141.46 | -1256.7  | -1038.42 |
| A53T                            | -1218.55 | -1090.57 | -1212.36 | -1188.24 | -1095.66 | -1107.35 | -1275.41 | -1330.33 | -1054.96 |
| A53E                            | -1200.88 | -1178.59 | -1122.8  | -1079.33 | -1064.39 | -1112.47 | -1338.22 | -1001.5  | -953.24  |
| G51D                            | -1237.82 | -1141.82 | -1013.6  | -1189.34 | -1041.29 | -1053.03 | -1381.83 | -920.69  | -899.17  |
| H50Q                            | 1222.79  | -1084.6  | -1126.58 | -1149.06 | -1146.32 | -1025.62 | -1184.2  | -1117.27 | -1096.42 |
| E46K                            | -1224.09 | -1141.19 | -1087.8  | -1049.75 | -1025.22 | -1169.64 | -1178.55 | -1178.78 | -1199.71 |

For the E46K mutation, lower binding energy (-1199.71 KJ/mol) was observed in comparison to WT (-1038.4 KJ/mol) and A53T (-1054.96 KJ/mol) mutant of  $\alpha$ -Synuclein, along with a twisted morphology at the nonamer and decamer stages (Fig. 3d). This observation can be inferred from its high affinity of self-aggregation as compared to WT and A53T mutant of  $\alpha$ -Synuclein concurrent to the previous studies [29, 30], which explained the formation of stabilizing salt bridge due to the close proximity of E46 and K80, causing enhanced electrostatic repulsion and increased propensity of oligomerization.

The present docking study of H50Q mutation of  $\alpha$ -Synuclein for self-aggregation revealed a lower binding energy (-1096.42 KJ/mol) as compared to WT  $\alpha$ -Synuclein (-1038.4 KJ/mol). The observation was also in accordance with the earlier reports [26, 30], which explained that the substitution of His with Gln eliminated the imidazole's positive charge, thereby, preventing the formation of a salt bridge with adjacent filament. Just like E46K, in the case of H50Q also, there is a destabilization of the interface between the protofibril dimers, creating a potential shift in the equilibrium favoring self-aggregation in  $\alpha$ -Synuclein.

For the G51D mutant, a significant rise in the binding energy (-899.17 KJ/mol) was observed in higher oligomeric units like nonamer and decamer, in addition to the disrupted morphology (Fig. 3e). The reduced binding affinity of the G51D mutant in later stages of the oligomerization may be inferred as its decreased rate of aggregation, in concurrence with the previous studies [26, 30], which elucidated that the additional steric bulk was responsible for the loss of flexibility and hydrophobicity of G51D matured  $\alpha$ -Synuclein, causing the decreased rate of self-assembly.

**Molecular dynamics simulation study**

The stability of the decameric form of WT  $\alpha$ -Synuclein was studied by molecular dynamics simulation (MDS) and observed to be stable throughout the period of 100 ns. The root mean square deviation (RMSD) value was found to increase gradually from a time scale of 0.1ns to 36.7ns, and after that, the RMSD value is observed to be stable within the 3Å (0.30 nm) limit, varying within the lowest of 0.61 at 36.8ns and a highest of 0.85 at 69 ns up to 100ns (Fig. 4a). Thus, validating the docked complex of the WT  $\alpha$ -Synuclein.

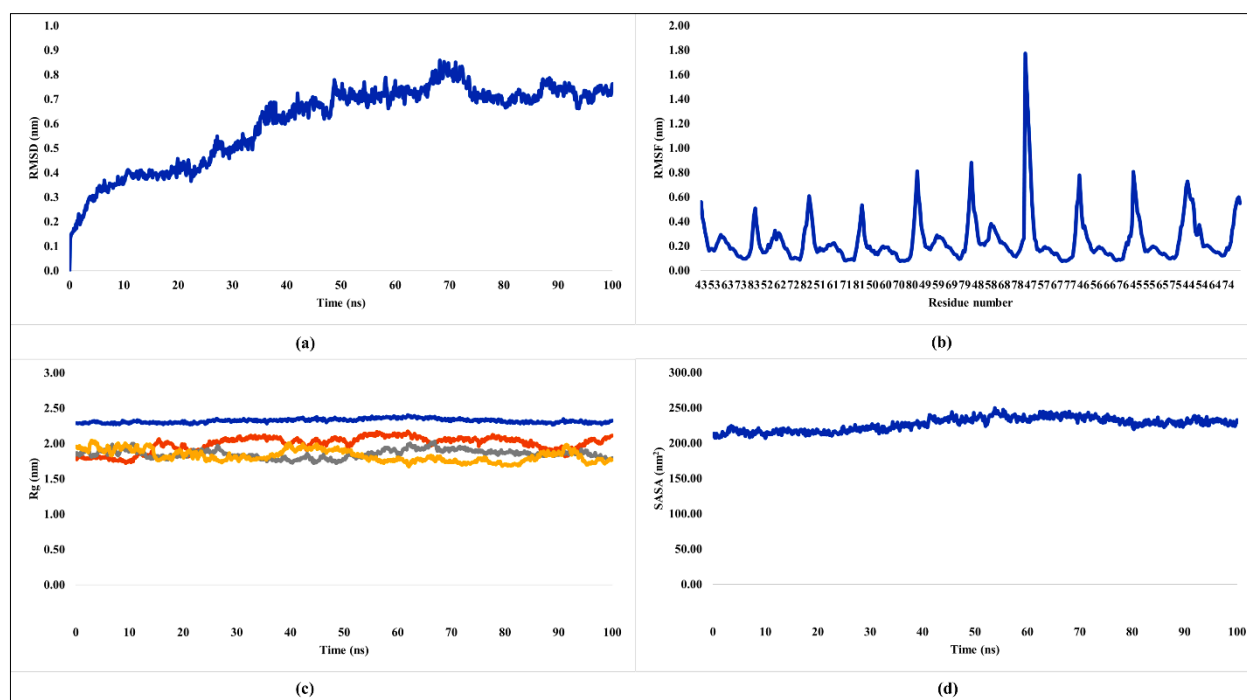


Fig. 4. Molecular dynamics simulation study of the decameric form of wild-type  $\alpha$ -Synuclein protein a) Root mean square deviation (RMSD) b) Root mean square fluctuation (RMSF) c) Solvent accessible surface area (SASA) d) Radius of gyration (Rg)

The root mean square fluctuation (RMSF) was calculated (Fig. 4b), and major peaks were observed for the tails (N and C-terminal) and minor peaks were observed for the loop region of each monomeric unit (43-83 amino acids). The beta-sheet domain was observed to be stable for each monomeric unit in the decameric conformation, indicating a stable docked complex of WT  $\alpha$ -Synuclein.

The solvent-accessible surface area (SASA) was observed to be constantly varying between 200-250 nm<sup>2</sup>. This small change in SASA explains the minor changes in the structure of the docked complex along the simulation and hence reflects towards stability of the docked decameric complex of WT  $\alpha$ -Synuclein (Fig. 4c).

The radius of gyration (Rg) for x (Rg<sub>x</sub>), y (Rg<sub>y</sub>) and z-axis (Rg<sub>z</sub>) were observed to be varying between 1.67 nm and 2.14 nm, whereas the total radius of gyration (Rg<sub>t</sub>) was found to be constantly stabilizing around 2.3 nm, thus hinting further towards the stability of studied structure of decameric docked complex of WT  $\alpha$ -Synuclein (Fig. 4d).

**Conclusion.** The present *in-silico* work was undertaken to identify the main

therapeutic target protein responsible for PD and the effect of mutations on its pathophysiology. The study revealed  $\alpha$ -Synuclein as the main target protein, which is a highly dynamic and disordered protein, existing in multiple polymorphs. Therefore, the common kernel structure of the  $\alpha$ -Synuclein was selected to study different oligomerization patterns.

The protein-protein docking study for self-aggregation of five  $\alpha$ -Synuclein mutations (A53T, A53E, E46K, G51D and H50Q) revealed that there was a significant change in the binding energies of SNPs in comparison to WT  $\alpha$ -Synuclein on oligomerization. 3 SNPs – A53T, E46K and H50Q demonstrated lower binding energies in the decamer stage of oligomers, indicating higher affinities and higher rates of self-aggregation, while 2 SNPs – A53E and G51D displayed higher binding energies in the decameric form, inferring lower affinities and lower rates of aggregation in comparison to WT  $\alpha$ -synuclein. G51D and E46K mutated oligomeric structures of  $\alpha$ -Synuclein showed twisted morphologies, which may cause a decrease or increase in the rates of aggregation depending upon the



structural changes in the active site of  $\alpha$ -Synuclein protein. The decameric form of WT  $\alpha$ -Synuclein was observed to be stable throughout the molecular dynamics simulation study of 100ns thus reflecting towards its stability. The present study provides a good platform for further investigation to establish  $\alpha$ -Synuclein decameric form as a major target protein for PD therapeutic design and development.

### 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. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2015;386(9996):896-912. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
2. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2008;23(Suppl 3):S548-S559. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.22062>
3. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*. 1989;12(10):366-375. DOI: [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-x](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-x)
4. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*. 1990;13(7):281-285. DOI: [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90110-v](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-v)
5. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-2047. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>
6. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-840. DOI: <https://doi.org/10.1038/42166>
7. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 1998;392(6676):605-608. DOI: <https://doi.org/10.1038/33416>
8. Bonifati V, Rizzo P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003;299(5604):256-259. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1077209>
9. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004;304(5674):1158-1160. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1096284>
10. Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans EW, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 2004;44(4):595-600. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.023>
11. Kanehisa M, Goto S, Furumichi M, et al. KEGG for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs. *Nucleic Acids Research*. 2010;38:D355-D360. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkp896>
12. Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research*. 2023;51(D1):D638-D646. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
13. Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Research*. 2003;13(11):2498-2504. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>
14. Chin CH, Chen SH, Wu HH, et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Systems Biology*. 2014;8:S11. DOI: <https://doi.org/10.1186/1752-0509-8-S4-S11>
15. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, et al. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. 2000;28(1):235-242. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
16. 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>
17. Schwede T, Kopp J, Guex N, et al. SWISS-MODEL: An automated protein homology-modeling server. *Nucleic Acids Research*. 2003;31(13):3381-3385. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkg520>
18. Macindoe G, Mavridis L, Venkatraman V, et al. HexServer: an FFT-based protein docking

server powered by graphics processors. *Nucleic Acids Research*. 2010;38:W445-W449. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq311>

19. Berendsen HJC, van der Spoel D, van Drunen R. GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Computer Physics Communications*. 1995;91(1-3):43-56. DOI: [https://doi.org/10.1016/0010-4655\(95\)00042-E](https://doi.org/10.1016/0010-4655(95)00042-E)

20. Huang J, Rauscher S, Nawrocki G, et al. CHARMM36m: an improved force field for folded and intrinsically disordered proteins. *Nature Methods*. 2017;14(1):71-73. DOI: <https://doi.org/10.1038/nmeth.4067>

21. Stephens AD, Zacharopoulou M, Moons R, et al. Extent of N-terminus exposure of monomeric  $\alpha$ -synuclein determines its aggregation propensity. *Nature Communications*. 2020;11(1):2820. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16564-3>

22. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science*. 1996;274(5290):1197-1199. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.274.5290.1197>

23. Engelen S. Ubiquitination of  $\alpha$ -synuclein and autophagy in Parkinson's disease. *Autophagy*. 2008;4(3):372-374. DOI: <https://doi.org/10.4161/auto.5604>

24. Martikainen MH, Päiväranta M, Hietala M, et al. Clinical and imaging findings in Parkinson disease associated with the A53E SNCA mutation. *Neurology: Genetics*. 2015;1(4):e27. DOI: <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000027>

25. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of  $\alpha$ -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Annals of Neurology*. 2004;55(2):164-173. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.10795>

26. Rutherford NJ, Moore BD, Golde TE, et al. Divergent effects of the H50Q and G51D SNCA mutations on the aggregation of  $\alpha$ -synuclein. *Journal of Neurochemistry*. 2014;131(6):859-867. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.12806>

27. Stephens AD, Zacharopoulou M, Schierle GSK. The Cellular Environment Affects Monomeric  $\alpha$ -Synuclein Structure. *Trends in Biochemical Sciences*. 2019;44(5):453-466. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.11.005>

28. Li B, Ge P, Murray KA, et al. Cryo-EM of full-length  $\alpha$ -synuclein reveals fibril polymorphs

with a common structural kernel. *Nature Communications*. 2018;9(1):3609. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05971-2>

29. Meade RM, Fairlie DP, Mason JM.  $\alpha$ -Synuclein structure and Parkinson's disease - lessons and emerging principles. *Molecular Neurodegeneration*. 2019;14(1):29. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0329-1>

30. Choi W, Zibae S, Jakes R, et al. Mutation E46K increases phospholipid binding and assembly into filaments of human  $\alpha$ -synuclein. *FEBS Letters*. 2004;576(3):363-368. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.09.038>

Received 20 February 2024

Revised 20 June 2024

Accepted 22 August 2024

### Information about the authors

**Annu Grewal**, Researcher at the Toxicology and Computational Biology Group, Centre for Bioinformatics, Maharshi Dayanand University, Rohtak, India, E-mail: [agrewal113@gmail.com](mailto:agrewal113@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2935-4908>.

**Riddhi Sharma**, Researcher at the Toxicology and Computational Biology Group, Centre for Bioinformatics, Maharshi Dayanand University, Rohtak, India, E-mail: [riddhi23.sharma@gmail.com](mailto:riddhi23.sharma@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4461-0376>.

**Deepak Sheokand**, Researcher at the Toxicology and Computational Biology Group, Centre for Bioinformatics, Maharshi Dayanand University, Rohtak, India, E-mail: [dpg.sheo@gmail.com](mailto:dpg.sheo@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-8152>.

**Pawan Kumar**, Researcher at the Toxicology and Computational Biology Group, Centre for Bioinformatics, Maharshi Dayanand University, Rohtak, India, E-mail: [patriotpawan@gmail.com](mailto:patriotpawan@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5765-0042>.

**Vandana Saini**, Researcher at the Toxicology and Computational Biology Group, Centre for Bioinformatics, Maharshi Dayanand University, Rohtak, India, E-mail: [vandanas64@gmail.com](mailto:vandanas64@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-0120>.

**Ajit Kumar**, Researcher at the Toxicology and Computational Biology Group, Centre for Bioinformatics, Maharshi Dayanand University, Rohtak, India, E-mail: [akumar.cbt.mdu@gmail.com](mailto:akumar.cbt.mdu@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-7182>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-5

УДК 615.32

# Investigating Phytochemical Constituent and Anti-Anemic Properties of Polyphenol-Rich Extract from *Carica papaya* Leaves in a Rat Model

Sony E. Nugraha<sup>1</sup> , Marianne Marianne<sup>1</sup> , Rony A. Syahputra<sup>1</sup> ,  
Aji Najihudin<sup>2</sup> , Nikmatul I.E. Jayani<sup>3</sup> , Shaum Shiyan<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universitas Sumatera Utara,  
9 Jl. Dr. T. Mansur, Medan, 20155, Indonesia

<sup>2</sup> Garut University,  
52A Jl. Prof. K.H. Cecep Syarifudin, Desa Rancabango, 44151, Indonesia

<sup>3</sup> University of Surabaya,  
169 Jl. Ngagel Jaya Selatan, Surabaya, 60284, Indonesia

<sup>4</sup> Universitas Sriwijaya,  
KM 32 Jl. Palembang-Prabumulih, Inderalaya, 30662, Indonesia  
Corresponding author: Sony E. Nugraha (sonyekanugraha@usu.ac.id)

## Abstract

**Background:** Anemia, affecting 24.8% of the global population, is a common blood disorder caused by deficiencies in haemoglobin or red blood cells due to factors like chronic illness, iron deficiency, and genetics. Symptoms include fatigue, weakness, and cardiac issues. Iron supplements are the standard treatment but can have negative effects. Emerging research focuses on plant-based treatments, especially papaya leaves, rich in polyphenols and nutrients, which show promise in reducing anemia-related oxidative stress and improving red blood cell iron levels. **The aim of the study:** To determine the anti-anemic activity of polyphenol rich extract of papaya leaves in rats. Phytochemical compounds were analysed by a qualitative method. **Materials and methods:** The evaluation of antianemia activity was initiated by induction of rats with Phenylhydrazine (60 mg/kgBW) intraperitoneally for three days; after induction, the rats were given polyphenol-rich extract of papaya leaves for 20 days orally. On day 21, rat blood was collected through the inferior vena cava, then the hematological profile, haemoglobin, erythropoietin concentration and malondialdehyde were measured. **Results:** The results indicated that the polyphenol-rich extract of papaya leaves contained various phytochemical content. The total phenol content was a  $41.3256 \pm 0.4792$  mg GAE/g sample, whereas the total flavonoid content was a  $12.87 \pm 0.3387$  mg QE/g sample. Antioxidant activity from the DPPH assay was evaluated as an  $IC_{50}$  concentration of  $40.49 \mu\text{g/ml}$ . In vivo examination revealed that papaya leaves extract has the potential as antianemic. The dose of 100 mg and 200 mg/kgBW showed hematology profile improvement significantly different from the negative control ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** The doses of 100 mg and 200 mg/kg BW showed potent activity in improving anemic rat condition.

**Keywords:** Anemia; Rat; *Carica Papaya*; Polyphenol

**For citation:** Nugraha SE, Marianne M, Syahputra RA, et al. Investigating Phytochemical Constituent and Anti-Anemic Properties of Polyphenol-Rich Extract from *Carica papaya* Leaves in a Rat Model. Research Results in Biomedicine. 2025;11(2):275-285. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-5

**Introduction.** Anemia is a prevalent blood disorder that affects the production and function of blood cells in the body [1]. Anemia occurs when the body does not have enough red blood cells or haemoglobin, the protein in red blood cells that delivers oxygen throughout the body [2]. Many reasons, such as iron deficiency, vitamin insufficiency, chronic sickness, or heredity, can cause anemia. The signs of anemia can include fatigue, weakness, shortness of breath, pale complexion, and irregular heartbeat [3]. The prevalence of anemia might vary based on the population being investigated and the description of the disease [4]. According to the World Health Organization (WHO), anemia affects around 1.62 billion people globally, about 24.8% of the world population [5]. The prevalence of anemia is highest in preschool-age children, pregnant women, and non-pregnant women of reproductive age. Iron deficiency is the most common cause of anemia globally [6]. The occurrence is higher in specific populations, such as persons with immunological diseases, cancer, and other diseases.

The significance of anemia lies in its wide-ranging health implications. It is often associated with various symptoms like fatigue, weakness, and in severe cases, it can lead to complications such as heart problems. Anemia can be caused by numerous factors, including nutritional deficiencies, chronic diseases, and genetic conditions [7]. The most common type, iron deficiency anemia, is often treated with iron supplements, which can have side effects and limitations in efficacy [8]. In recent years, there has been a growing interest in natural remedies for anemia, largely driven by the desire to find treatments with fewer side effects and better patient compliance. This shift towards plant-based solutions for health problems is part of a broader trend in medical research that seeks to harness the potential of natural compounds for therapeutic purposes.

Polyphenols is a category of compounds abundantly found in plants that have garnered attention due to their antioxidant properties and potential health benefits [9]. They are believed to play a role in mitigating oxidative stress, a condition linked to various diseases, including anemia. The exploration of polyphenols in the context of anemia treatment is still in its early stages, but preliminary studies have shown promising results. Among the various plants studied for their medicinal properties, papaya (*Carica papaya* L.) stands out. Widely consumed for its nutritional value, papaya is also recognized in traditional medicine for its therapeutic properties. The leaves of the papaya plant, in particular, have been used in various cultures to treat a range of ailments. Rich in essential nutrients and bioactive compounds, including polyphenols, papaya leaves have been the subject of scientific investigations for their potential health benefits. Papaya leaves (*Carica papaya* L.) is a plant commonly used in traditional medicine to treat various health conditions, including anemia. Papaya leaves are rich in nutrients such as iron, which are essential for the production and function of red blood cells [10, 11]. Moreover, the papaya leaves have an abundance of phenols and flavonoids content and also other includes secondary metabolites in the form of tannins, saponins, alkaloids, terpenoids, and steroids [12]. Additionally, research indicated that leaves from *Carica papaya* were shown to enhance the production of red blood cells in mice [13]. The iron in papaya leaves is an essential component of haemoglobin as well as potassium that engaged in the management of fluid and electrolyte balance, which is essential for the maintenance of a healthy blood volume [14]. However, there is currently no research that investigates the mechanism by which erythropoietin facilitates the development of red blood cells in animal model, therefore, this



study establishes the hypothesis of erythropoietin as a mediator in the maturation of red blood cells. The experimental anemic animal model can be developed in rats by administering Phenylhydrazine (PHZ) [15]. Immune activation is connected with PHZ-induced anemia in the affected biological three systems. PHZ causes erythrocyte lysis by activating immune cells and causing oxidative damage to haemoglobin and membrane phospholipids [16]. This study's primary goal was to examine the phytochemical constituent of papaya leaf extract and optimize the dose of papaya leaf extract as an anti-anemic agent.

**The aim of the study.** To assess the anti-anemic effects of a papaya leaf extract that is high in polyphenols in rats. Furthermore, the qualitative analysis of phytochemical substances was conducted to examine the secondary metabolite.

### Materials and Methods

#### Materials

The materials used were 96% ethanol (Merck), Phenylhydrazine (Merck), Elisa Kit Erythropoietin (E-Lab Science), gallic acid (Sigma), 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) (Sigma), TCA-TBA Reagent, DPPH,  $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Merck), 1, Folin-Ciocalteu (Sigma), Quercetin (Sigma), distilled water, sodium acetate (Merck), and sodium bicarbonate (Merck). The tools used are laboratory glassware, microtitration plate 96, microtube, rotary evaporator (Mingyi), Hematology Analyzer XN 450 (Sysmex), UV-Vis Spectrophotometer (PEAK), Elisa microplate reader (DIATEK). The animals used were rats weighing 150-180 grams obtained from the Faculty of Pharmacy, Universitas Sumatera Utara, Indonesia and approved by Animal Research Ethics Committees (AREC), Universitas Sumatera Utara with approval number 0345/KEPH-FMIPA/2023.

#### Plant Collection and Extract Preparation

A total of 300 grams of powdered dried leaves was extracted using a mixture of ethanol and water (70:30, v/v) through maceration. The extraction process involved constant stirring at a temperature of 25°C. After 24

hours, the mixture was filtered. This method was replicated twice, resulting in a total of three extractions. The extracts were subsequently pooled and subjected to centrifugation at a speed of 3500 rpm for a duration of 10 minutes at ambient temperature. The liquid portion was condensed using a rotary evaporator at a temperature of 38°C to yield the hydroethanolic extract (HESc). The HESc sample was separated using chloroform (1:1 v/v; 3 times), followed by extraction of the water phase using ethyl acetate (1:1 v/v; 3 times). The ethyl acetate fraction was evaporated under reduced pressure and freeze-dried, resulting in the production of a polyphenol-rich extract (PESc) [17].

#### Phytochemical constituent analysis

The extract was screened for the presence of alkaloids, flavonoids, glycosides, tannins, saponins, triterpenoids, and steroids using the standard procedure for qualitative determination [18, 19].

#### Thin Layer Chromatography of Flavonoid Compound

Flavonoids were detected by thin-layer chromatography (TLC) using a mobile phase consisting of chloroform: ethyl acetate (6:4 v/v), which was saturated on silica gel in a static condition. A maximum of 10 mg of extract was diluted in 1 mL of methanol. A 5  $\mu\text{L}$  volume of the solution and a 5  $\mu\text{L}$  volume of the reference solution were applied to the medium and allowed to dry. Subsequently, the lower boundary of the silica gel was immersed in the fully saturated mobile phase until the solution reached the upper boundary. The desiccated silica plate was subsequently identified under UV light at a wavelength of 254 nm following exposure to ammonia vapor. The identified locations were further assessed for their motion using their retardation factor ( $R_f$ ) [20].

#### Total phenolic content

The extract's total phenolic content was measured using the Folin-Ciocalteu method. 200  $\mu\text{L}$  of crude extract (1 mg/mL) was diluted to 3 mL with distilled water, thoroughly mixed with 0.5 mL of the Folin-Ciocalteu reagent for 3 minutes, and then 2 mL of 20% (w/v) sodium carbonate was added. Absorbance was

measured at 650 nm after the mixture had been left to stand in the dark for an additional 60 minutes. The total phenolic content was calculated using the calibration curve, and the results were expressed in milligrams of gallic acid equivalent per gram of dry weight [21].

#### Total flavonoid content

The total flavonoid concentration was determined using the aluminum chloride colorimetric method. An initial 50  $\mu$ L of crude extract (1 mg/mL ethanol) was diluted to 1 mL with methanol before being mixed with 4 mL of distilled water and 0.3 mL of a 5% NaNO<sub>2</sub> solution. The mixture was then allowed to rest for 5 minutes before being added with 0.3 mL of a 10% AlCl<sub>3</sub> solution. The volume was then adjusted to 10 mL with double-distilled water after adding 2 mL of a 1 mol/L NaOH solution. The absorbance at 510 nm was taken after the mixture had stood for 15 minutes. Final results were expressed as mg of equivalent quercetin per gram of dry weight, and the total flavonoid content was calculated using a calibration curve [20].

#### Determination of DPPH radical scavenging activity

In brief, 1 mL of DPPH solution was added to 1 mL of test samples with concentrations of 0 g/mL, 50 g/mL, 100 g/mL, 150 g/mL, 200 g/mL, and 250 g/mL. Then, 3 mL methanol added. Shaken until thoroughly combined, then placed in a dark room for thirty minutes. The absorbance at 513 nm was then determined using a UV-Vis spectrophotometer. Determine the value of antioxidant activity using the linear regression equation between percent inhibition and

sample concentration, where the x-axis represents sample concentration and the y-axis represents percent inhibition (IC<sub>50</sub>). In order to find the equation  $y = bx + a$ . The value of y is subsequently altered to 50. IC<sub>50</sub> is the sample concentration required to prevent 50% of DPPH radicals from occurring [22].

#### Treatment design

Rats were divided into 5 groups: group 1 as Normal Group, Group 2 as PHZ group, and Group 3, 4 and 5 as an extract treatment group. The procedure for examining the antianemia effect was initiated by induction of rats using Phenylhydrazine (60 mg/kgBW) intraperitoneally for three days [23]. After the induction, the papaya leaf polyphenol rich extract was administered at doses of 50, 100, and 1200 mg/kg BW for 20 days orally. On day 21, after administration of the ethanol extract of carica papaya leaves, rat blood was passed through the inferior vena cava, then the hematological profile, haemoglobin, erythropoietin, malondialdehyde were measured by standard procedure.

#### Statistical analysis

All results were analyzed using ANOVA with the Tukey's Multiple Comparison Test. P values for significance were set at 0.05. Values for all measurements are expressed as the mean  $\pm$  SD. Histogram data were constructed by using GraphPad Prism Software 9.0 [24].

#### Results

##### Phytochemical Constituent Analysis

Qualitative analysis of the compounds in extracts of papaya leaves was performed using a standard procedure in Table 1 and Figure 1.

Table 1

#### Phytochemical Screening Result

| No. | Content            | Reagent                         | Dried Sample | Polyphenol Rich Extract |
|-----|--------------------|---------------------------------|--------------|-------------------------|
| 1   | flavonoids         | HCL(c), Mg powder. Amyl alcohol | +            | +                       |
| 2   | alkaloids          | Mayer                           | +            | -                       |
|     |                    | Bouchardat                      | +            | -                       |
|     |                    | Dragendorf                      | +            | -                       |
| 3   | saponins           | Foam test                       | +            | +                       |
| 4   | tannins            | FeCl <sub>3</sub>               | +            | +                       |
| 6   | steroids/terpenoid | Liberman Burchard               | +            | -                       |

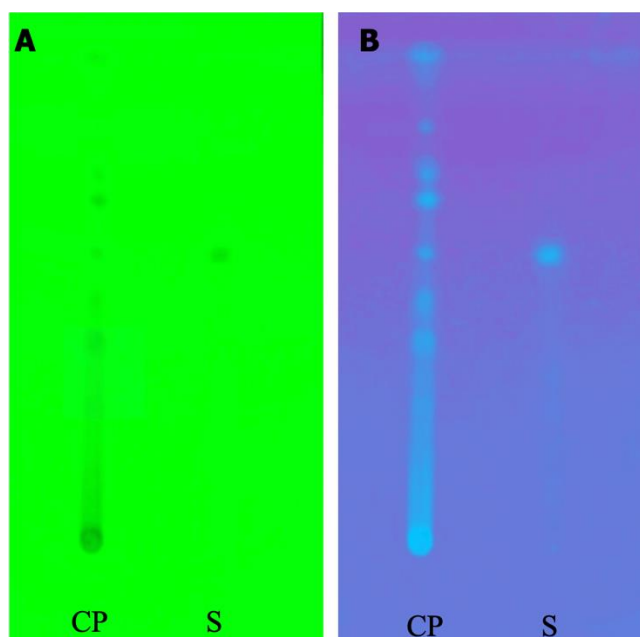


Fig. 1. Thin Layer Chromatography Polyphenol Rich Extract *Carica Papaya* Leaves, CP= *Carica Papaya* extract; S: Standard of Quercetin. A = observed under UV light at 254 nm, B = observed under UV light at 366 nm.

The results of the phytochemical screening demonstrate that the leaf extracts of *Carica Papaya* contain a wide variety of compounds. The dried sample and the polyphenol-rich extract contain flavonoids, saponins, tannins, and other compounds, indicating a diverse phytochemical profile. This composition potentially accounts for the therapeutic attributes attributed to papaya leaves. The potential exclusion of alkaloids and steroids/terpenoids from the polyphenol-rich extract, in contrast to the desiccated sample, may be attributed to the particular extraction technique employed for polyphenol enrichment. The optimization of extraction procedures may be guided by this observation, contingent upon the intended phytochemical composition. The TLC analysis conducted at various wavelengths in Figure 1 offers a comparative assessment of the performance of

papaya leaf extracts in relation to a recognized standard (Quercetin). The observation of distinct bands suggests the existence of numerous compounds that have different affinities towards the mobile phase. The discernibly more pronounced profile of the extract when exposed to UV light at 366 nm as opposed to 254 nm indicates that certain compounds exclusively exhibit fluorescence at the latter wavelength. This information may facilitate the subsequent identification and quantification of certain compounds found in the extract.

#### Total Phenol, Flavonoid and In Vitro Antioxidant Activity

Spectrophotometer UV-VIS performed the quantitative analysis of total phenol, flavonoid and in vitro antioxidant activity of papaya leaves. The results are presented in Table 2.

Table 2

#### Total phenol, flavonoid and in vitro antioxidant activity of papaya leaves

| Sample                                   | Mean Total Phenol Content (mg GAE/g sample) | Mean Total Flavonoid Content (mg QE/g sample) | IC <sub>50</sub> (µg/ml) |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|
| Polyphenol rich extract of papaya leaves | 41.3256 ± 0.4792                            | 12.87 ± 0.3387                                | 40.49 µg/ml              |

Papaya leaves are a rich source of phenolic compounds and flavonoids, associated with various health benefits, including potential benefits for anemia. Studies have shown that papaya leaves contain a high level of total phenolic compounds, which have antioxidant properties and may help to protect against oxidative stress and inflammation [25]. The result in Table 2 revealed that the total phenol content was  $41.3256 \pm 0.4792$  mg GAE/g sample, whereas total flavonoid content was  $12.87 \pm 0.3387$  mg

QE/g sample, moreover for the antioxidant assay was evaluated that  $IC_{50}$  was 40.49  $\mu$ g/ml.

#### Anti-anemic evaluation

In vivo anti-anemic evaluation was carried out by inducing experimental rats using Phenylhydrazine. Phenylhydrazine is a chemical substance that has been used to induce hemolytic anemia in animals model. The evaluation of anti-anemic activity of papaya leaf extract is presented in Figure 2 and 3. Moreover, blood morphology can be seen in Figure 4.

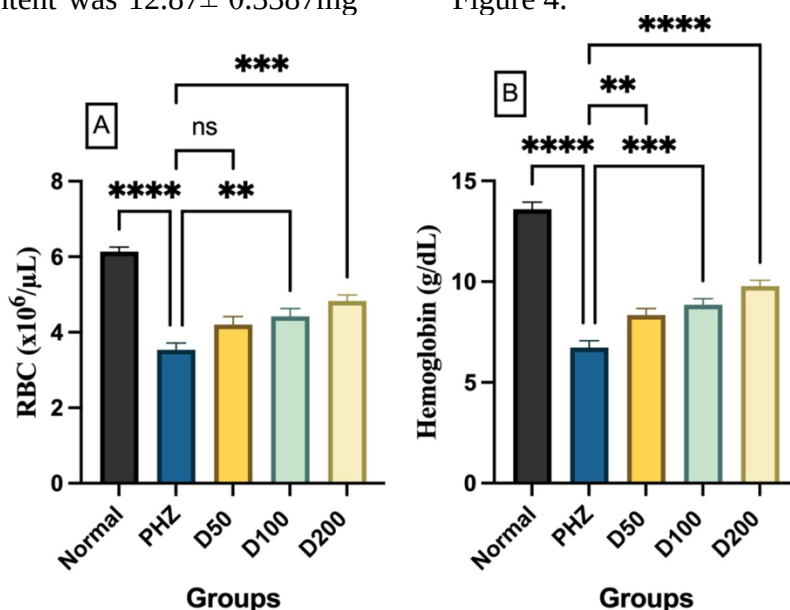


Fig. 2. (A) = RBC concentration; (B) = concentration; Asterisk \* $P \leq 0.05$ , \*\* $P \leq 0.01$ , \*\*\*  $P \leq 0.001$ , \*\*\*\* $P \leq 0.0001$  represents significant differences to heparin group and NS represents not significant ( $P > 0.05$ )

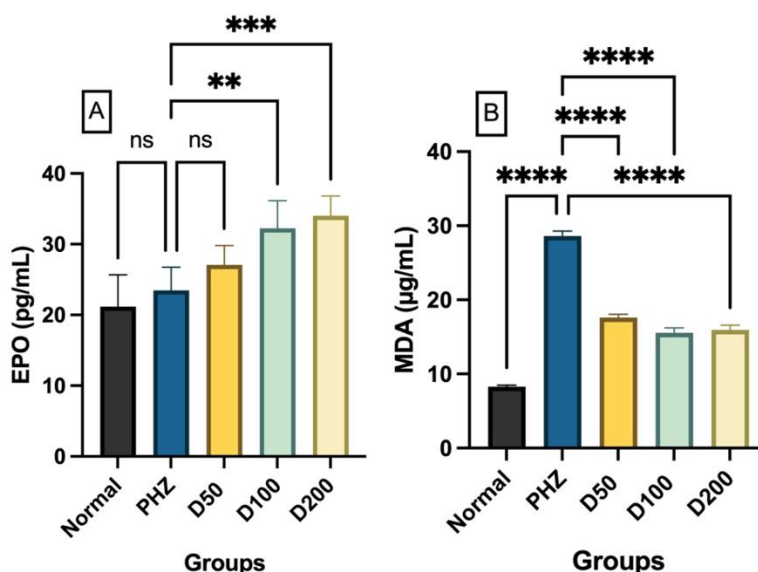


Fig. 3. A = EPO; B = MDA. Asterisk \* $P \leq 0.05$ , \*\* $P \leq 0.01$ , \*\*\*  $P \leq 0.001$ , \*\*\*\* $P \leq 0.0001$  represents significant differences to heparin group and NS represents not significant ( $P > 0.05$ )



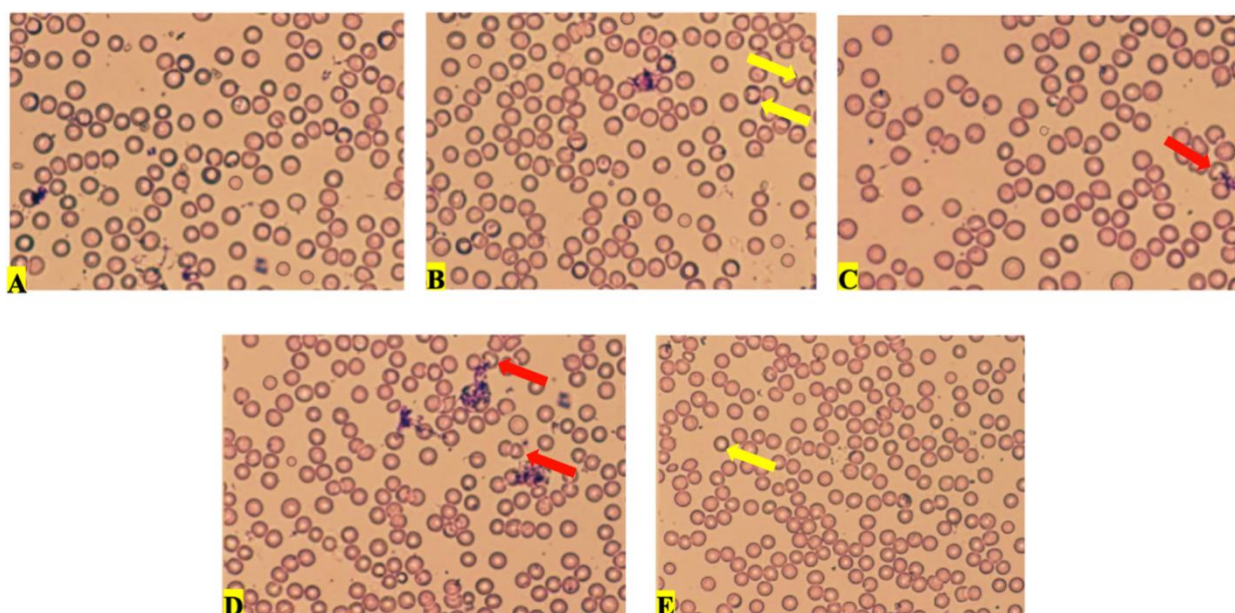


Fig. 4. Blood smears for the (a) normal group, (b) phenylhydrazine (PHZ) control group, and (c) 50 mg/kg, (d) 100 mg/kg, (e) 200 mg/kg extract-treated PHZ-induced anemia groups. Red arrows show stomatocytes, and yellow arrows show hypochromic cells.

**Discussion.** Papaya leaves are a rich source of phenolic compounds and flavonoids, associated with various health benefits, including potential benefits for anemia. Studies have shown that papaya leaves contain a high level of total phenolic compounds, which have antioxidant properties and may help to protect against oxidative stress and inflammation [25]. The result in Table 2 revealed that the total phenol content was  $41.3256 \pm 0.4792$  mg GAE/g sample, whereas total flavonoid content was  $12.87 \pm 0.3387$  mg QE/g sample, moreover for the antioxidant assay was evaluated that IC<sub>50</sub> was 40.49  $\mu$ g/ml.

Method modifications were made during the extraction process in order to increase the phenol content; the separation procedure was supplemented with chloroform and ethyl acetate to increase the phenol content. Phenols, known for their aromatic structure with one or more hydroxyl groups, require specialized extraction methods for efficient separation. Initially, chloroform (CHCl<sub>3</sub>), a non-polar solvent, is used to remove less polar impurities [26]. Subsequently, ethyl acetate (CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), a moderately polar solvent, is employed to selectively dissolve the phenolic compounds [27]. This two-step

approach, leveraging the distinct polarities of the solvents, optimizes the yield and purity of the phenols. The resulting phenol-rich ethyl acetate layer is then separated, and the solvent removed, typically through evaporation, to yield a concentrated phenol extract.

Figure 2(a) and 2(b) suggested that the RBC and HB count of rats at several dose variations at a dose of and 200 mg/kg BW was significantly different to the PHZ control group ( $P \leq 0.01$ ), this suggests that the administration of papaya leaves can decrease PHZ induced anemia and increase the RBC count. Moreover, haemoglobin levels increased significantly at all treatment doses. Erythropoietin concentration evaluation present in Figure 1(c) at treatment group of 100 and 200 mg/kg BW suggested significance found ( $P < 0.05$ ) compared to PHZ group, Furthermore the result MDA evaluation in Figure 1(d)) reported that the papaya leaf extract at a dose of 50,100 and 200 showed mg/kg BW improvement ( $P \leq 0.0001$ ) compared to PHZ group. Overall result suggested that the lowest dose that showed potent activity as an anti-anemic agent is 100 mg/kgBW. The findings of this study demonstrate that papaya leaf extract has a notable anti-anemic impact. This is supported

by the observed rise in red blood cell and haemoglobin levels, as well as a decrease in bleeding time and an increase in platelet count in rats with induced anemia caused by PHZ. These results support the concept that phenolic chemicals, which are particularly found in papaya leaves, can improve anemia by safeguarding red blood cells from oxidative harm, thus extending their lifespan [28].

The improvement in red blood cell concentration and haemoglobin levels indicate an improvement in the production of blood cells. This is supported by the increased levels of erythropoietin (EPO) in rats treated with 100 and 200 mg/kg BW of papaya leaf extract, suggesting a potential stimulating effect on the production of red blood cells, potentially through the involvement of the kidney and other blood-forming tissues. Erythropoietin (EPO) plays a crucial role as the primary hormone in the synthesis of red blood cells. An elevated level of EPO is commonly seen as a compensatory reaction to anemia [29].

An important discovery of this study is the substantial reduction in malondialdehyde (MDA) levels following the ingestion of papaya leaf extract. MDA serves as a biomarker for oxidative stress and lipid peroxidation. Its decrease indicates that the antioxidant qualities of papaya leaf phenolics efficiently alleviate oxidative stress, a primary mechanism via which phenylhydrazine causes anemia [30]. When comparing these findings to previous studies, the antioxidative activity of papaya leaf extract aligns with the research conducted by Gheith and El-Mahmoudy in 2019, which observed a notable reduction in oxidative indicators in anemia rat model with acute renal injury after administration of the herbal extract [14]. Nevertheless, this study expands upon previous discoveries by providing quantitative evidence of the extract's effectiveness, which is directly proportional to the dosage. The results indicate that a minimum dose of 100 mg/kg BW is required to demonstrate anti-anemic characteristics.

The current study shows a more significant increase, suggesting a potentially more pronounced or stronger stimulatory effect of papaya leaf extract on EPO

production, which may facilitate red blood cell maturation [31]. The putative processes presented here are substantiated by the existing literature on the potential of phenolic compounds to effectively eliminate harmful free radicals and safeguard erythrocytes from oxidative harm [32]. It is crucial to acknowledge the constraints of this study, which include the requirement for additional research on the specific bioactive compounds present in papaya leaves that are responsible for the observed effects, the molecular-level mechanisms involved, and the long-term safety and effectiveness of these extracts in different populations. The study's findings have important implications for the field of herbal medicine. It suggests that herbal medicine could be a promising approach for managing anemia, however further research is needed to confirm these results in real-world medical settings. Further investigation should prioritize the identification of the bioactive components present in papaya leaf extract and the clarification of the intracellular mechanisms responsible for the reported hematopoietic and antioxidative benefits.

Figure 4 a illustrates the visual characteristics of red blood cells in regular rat blood, which exhibit a uniform size and shape and possess a distinct biconcave disc morphology. Typical red blood cells exhibit a pinkish red hue and possess a substantial central region as a result of the presence of haemoglobin. In contrast, Figure 4b displays significant variations in the dimensions and hue of the red blood cells in the PHZ-treated group, accompanied with hypochromic cells which suggest the existence of anemia [33]. These data thus verified that PHZ can cause hemolytic anemia by impairing red blood cells, particularly by suppressing the generation of new red blood cells in the bone marrow and eliminating preexisting red blood cells [34]. Despite not completely restoring the size, shape, and color of red blood cells damaged by PHZ (Figure 4c-e), treatment with polyphenol rich extract of papaya leaves at different concentrations significantly enhanced red blood cell production and

increased the haemoglobin concentration in the anemic rat model.

**Conclusion.** In vivo examination revealed that papaya leaf extract has the potential as antianemia. Several treatment doses showed an improvement in the haematological profile that was significantly different from the PHZ control ( $p < 0.05$ ). The doses of 100 mg and 200 mg/kg BW have the potential to be candidates for antianemia agents.

### Financial support

*The research was funded by Contract for the Universitas Sumatera Utara with World Class University (WCU) Research Grant for Fiscal Year 2022 between the General Manager of the Higher Education Endowment Fund Program (DAPT) for 2022 and the Head of the University of North Sumatra Research Institute Number: 20084.1/UN5.4.17/TPM/2022 December 16 2022 and the 2022 USU WCU Research Contract Number 53/UN5.2.3.1/PPM/KP-WCU.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### References

1. Karami M, Chaleshgar M, Salari, et al. Global prevalence of anemia in pregnant women: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Maternal and Child Health Journal*. 2022;26(7):1473-1487. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10995-022-03450-1>
2. Kokhar I, Kumar A, Irfana BAS, et al. Iron deficiency in patients presenting with somatic symptoms and their outcome with IV iron therapy. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2023;17(3):675-675. DOI: <https://doi.org/10.53350/pjmhs2023173675>
3. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, et al. Anemia of chronic diseases: wider diagnostics—better treatment? *Nutrients*. 2020;12(6):1784. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061784>
4. Brittenham GM, Moir-Meyer G, Abuga KM, et al. Biology of anemia: a public health perspective. *Journal of Nutrition*. 2023;153:S7-S28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.07.018>
5. Natekar P, Deshmukh C, Limaye D, et al. A micro review of a nutritional public health challenge: iron deficiency anemia in India. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2022;14:100992. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.100992>
6. Weze K, Abioye AI, Obiajunwa C, et al. Spatio-temporal trends in anaemia among pregnant women, adolescents and preschool children in sub-Saharan Africa. *Public Health Nutrition*. 2021;24(12):3648-3661. DOI: <https://doi.org/10.1017/s1368980020004620>
7. Poggiali E, De Amicis MM, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *European Journal of Internal Medicine*. 2014;25(1):12-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.07.011>
8. Bloor SR, Schutte R, Hobson AR. Oral iron supplementation—gastrointestinal side effects and the impact on the gut microbiota. *Microbiology Research*. 2021;12(2):491-502. DOI: <https://doi.org/10.3390/microbiolres12020033>
9. Rathod NB, Elabed N, Punia S, et al. Recent developments in polyphenol applications on human health: a review with current knowledge. *Plants*. 2023;12(6):1217. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants12061217>
10. Khor BK, Chear NJY, Azizi J, et al. Chemical composition, antioxidant and cytoprotective potentials of carica papaya leaf extracts: A comparison of supercritical fluid and conventional extraction methods. *Molecules*. 2021;26(5):1489. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26051489>
11. Singh SP, Kumar S, Mathan SV, et al. Therapeutic application of Carica papaya leaf extract in the management of human diseases. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;28:735-744. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00348-7>
12. Alara OR, Abdurahman NH, Alara JA. *Carica papaya*: Comprehensive overview of the nutritional values, phytochemicals and pharmacological activities. *Advances in Traditional Medicine*. 2020;22:17-47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13596-020-00481-3>
13. Abbasi SY, Kausar R, Naz H, et al. Effect of Carica papaya leaf juice on blood cell count of busulfan-induced chronic bone marrow aplasia in mice. *Proceedings*. 2021;35(4):30-35. DOI: <https://doi.org/10.47489/pszm-815354-30-35>
14. Gheith I, El-Mahmoudy A. Hemogram and iron indices in renal anemia and the amelioration with Carica papaya leaf extract applied on albino rat model. *Bioscience Reports*.



- 2019;39(4):BSR20181699. DOI: <https://doi.org/10.1042/bsr20181699>
15. Nneoyi-Egbe AF, Onyenweaku E, Akpanukoh A, et al. Haematinic and Hepatoprotective Properties of Telfairia occidentalis Fruit Mesocarp on Phenylhydrazine-Induced Anaemia in Experimental Rats. Biochemistry Research International. 2023;2023:8838481. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2023/8838481>
16. Ibe OE, Akuodor GC, Elom MO, et al. Protective effects of an ethanolic leaf extract from Ficus capensis against phenylhydrazine induced anaemia in Wistar rats. Journal of Herbmec Pharmacology. 2022;11(4):483-489. DOI: <https://doi.org/10.34172/jhp.2022.55>
17. Chagas VT, Coelho RM, Gaspar RS, et al. Protective effects of a polyphenol-rich extract from Syzygium cumini (L.) skeels leaf on oxidative stress-induced diabetic rats. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2018;2018:5386079. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/5386079>
18. Saxena R. Exploring Approaches For Investigating Phytochemistry: Methods And Techniques. Medalion Journal: Medical Research, Nursing, Health and Midwife Participation. 2023;4(2):65-73. DOI: <https://doi.org/10.59733/medalion.v4i2.76>
19. Shaikh JR, Patil M. Qualitative tests for preliminary phytochemical screening: An overview. International Journal of Chemical Studies. 2020;8(2):603-608. DOI: <https://doi.org/10.22271/chemi.2020.v8.i2i.8834>
20. Suranto S, Hidayati NR, Furqan M, et al. Flavonoid compound of Cucurbita moschata at three different altitudes. Biodiversitas Journal of Biological Diversity. 2023;24(3):1853-1860. DOI: <https://doi.org/10.13057/biodiv/d240361>
21. Guglani A, Pandey HK, Arya RK, et al. In-vitro antioxidant activity, total phenolic, flavonoid and tannin contents in the Ajuga bracteosa wall. ex benth, grown at middle hill climatic condition of western Himalayas. Defence Life Science Journal. 2020;5(3):198-203. DOI: <https://doi.org/10.14429/dlsj.5.15388>
22. Burman S, Chandra G. Phytochemical screening and in-vitro antibacterial and DPPH free radical scavenging activities of methanol extract of root of Combretum album Pers. Plant Science Today. 2021;8(4):820-829. DOI: <https://doi.org/10.14719/pst.2021.8.4.1158>
23. Abd-El-Fattah ME, Dessouki AA, Abdelnaeim NS, et al. Protective effect of Beta vulgaris roots supplementation on anemic phenylhydrazine-intoxicated rats. Environmental Science and Pollution Research. 2021;28:65731-65742. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15302-6>
24. Bertinetto C, Engel J, Jansen J. ANOVA simultaneous component analysis: A tutorial review. Analytica Chimica Acta X. 2020;6(8):100061. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acax.2020.100061>
25. Kong YR, Jong YX, Balakrishnan M, et al. Beneficial role of Carica papaya extracts and phytochemicals on oxidative stress and related diseases: A mini review. Biology. 2021;10(4):287. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology10040287>
26. Kamarudin NA, Muhamad N, Salleh NN, et al. Impact of solvent selection on phytochemical content, recovery of tannin and antioxidant activity of Quercus infectoria Galls. Pharmacognosy Journal. 2021;13(5):1195-1204. DOI: <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.153>
27. Alam MA, Muhammad G, Khan MN, et al. Choline chloride-based deep eutectic solvents as green extractants for the isolation of phenolic compounds from biomass. Journal of Cleaner Production. 2021;309:127445. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.127445>
28. Cotoraci C, Ciceu A, Sasu A, et al. Natural antioxidants in anemia treatment. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(4):1883. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22041883>
29. Casimir M, Colard M, Dussiot M, et al. Erythropoietin downregulates red blood cell clearance, increasing transfusion efficacy in severely anemic recipients. American Journal of Hematology. 2023;98(12):1923-1933. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.27117>
30. Luangaram S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, et al. Protective effects of quercetin against phenylhydrazine-induced vascular dysfunction and oxidative stress in rats. Food and Chemical Toxicology. 2007;45(3):448-455. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.09.008>
31. Cosme P, Rodríguez AB, Espino J, et al. Plant phenolics: Bioavailability as a key determinant of their potential health-promoting applications. Antioxidants. 2020;9(12):1263. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9121263>
32. Kee YK, Jeon HJ, Oh J, et al. Hypochromic red cells as predictors of anemia in patients undergoing hemodialysis: An observational retrospective study. Scientific Reports. 2021;11(1):24215. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03746-2>



33. Gajbhiye S, Aate J. Blood Report Analysis-A Review. Tropical Journal of Pharmaceutical and Life Sciences. 2023;10(5):63-79. DOI: <https://doi.org/10.61280/tjpls.v10i5.148>

34. Moreau R, Tshikudi Malu D, Dumais M, et al. Alterations in Bone and Erythropoiesis in Hemolytic Anemia: Comparative Study in Bled, Phenylhydrazine-Treated and Plasmodium-Infected Mice. PLoS ONE. 2012;7(9):e46101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0046101>

Received 15 January 2024

Revised 6 March 2024

Accepted 29 March 2024

#### Information about the authors

**Sony E. Nugraha**, Assistant Professor at the Department of Pharmaceutical Biology, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia, E-mail: [sonyekanugraha@usu.ac.id](mailto:sonyekanugraha@usu.ac.id), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8849-2481>.

**Marianne Marianne**, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Universitas Sumatera Utara, Medan,

Indonesia, E-mail: [marianne80@usu.ac.id](mailto:marianne80@usu.ac.id), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4378-8611>.

**Rony A. Syahputra**, Assistant Professor at the Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia, E-mail: [rony@usu.ac.id](mailto:rony@usu.ac.id), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2016-0151>.

**Aji Najihudin**, Assistant Professor at the Department of Pharmacy, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Garut University, Desa Rancabango, Indonesia, E-mail: [ajinajihudin@uniga.ac.id](mailto:ajinajihudin@uniga.ac.id), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5911-5035>.

**Nikmatul I.E. Jayani**, Assistant Professor at the Department of Biology, Faculty of Pharmacy, University of Surabaya, Surabaya, Indonesia, E-mail: [Nikmatul.ikhrom@staff.ubaya.ac.id](mailto:Nikmatul.ikhrom@staff.ubaya.ac.id), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3708-8830>.

**Shaum Shiyan**, Assistant Professor at the Department of Pharmacy, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia, E-mail: [shaumshiyan@unsri.ac.id](mailto:shaumshiyan@unsri.ac.id), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0658>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-6

УДК 615.035

# Метаболические и функциональные эффекты комплексной терапии почечной и сердечно-сосудистой патологии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у больных сахарным диабетом и Covid-19 (обзор)

С.Г. Дзугкоев , Ф.С. Дзугкоева , А.Е. Хубулова , О.И. Маргиева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук»,  
ул. Вильямса, д. 1, с. Михайловское, 363110, Российская Федерация,  
*Автор для переписки: С.Г. Дзугкоев (patbiochem@mail.ru)*

## Резюме

**Актуальность:** Изучение механизмов развития хронической патологии почек и сопутствующих нарушений сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и его сочетание с Covid-19 остается актуальной проблемой. Современные методы терапии больных СД рекомендуют к использованию новый класс препаратов - ингибиторов активности натрий-глюкозного котранспортеров-2 типа, а также стимулирующих секрецию инсулина: агонистов глюкагоноподобного пептида, ингибиторов дипептидилпептидазы-4.

**Цель исследования:** Анализ данных литературы о механизмах действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортеров в терапии хронической почечной и сердечно-сосудистой патологии у больных СД и Covid-19.

**Материалы и методы:** Методологические подходы, используемые в обзоре для реализации поставленной цели, основываются на изучении в реферативных базах данных: PubMed, Google scholar, E-library источников литературы последних 10 лет (более 135 источников), из которых в обзор включены данные 58 статей: 24 оригинальных статей, 18 обзоров, 6 метаанализов, 1 письма редактору, 1 рандомизированного исследования, 6 ретроспективных когортных исследований, 2 заявлений о позиции Европейской и Американской ассоциаций.

**Результаты:** Рассмотрены механизмы действия ингибиторов НГЛТ-2 типа в свете рено- и кардиопротекции. Выявлена способность иНГЛТ-2 оказывать позитивное влияние на процессы проксимальной реабсорбции глюкозы и натрия, а также на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Проведен анализ механизмов взаимосвязи СД и Covid-19. Установлена антиоксидантная способность этих препаратов, вследствие подавления активности ПОЛ в митохондриях клеток проксимальных канальцев почек. Установлено сахароснижающее действие иНГЛТ-2, улучшение гликемического контроля, снижение массы тела и артериального давления. В группе больных СД-2 приём эмпаглифлозина вызвал угнетение частоты случаев повышения креатинина на 46%, а потребность в заместительной почечной терапии на 55% сравнительно с плацебо. Последующее наблюдение пациентов показало длительную стабилизацию функции почек, что

выражалось в поддержании уровня СКФ, уменьшении случаев летальных исходов на 40%. Проанализированы механизмы действия и других препаратов: метформина и глюкокортикоидов при СД и Covid-19. **Заключение:** Эпидемиологическими исследованиями выявлено, что СД является фактором риска развития патологии кардио-ренальной системы в сочетании с Covid-19. Включение иНГЛТ-2 в антидиабетическую терапию позволяет повысить эффективность лечения и их способность оказывать нефропротективное и кардиопротективное действия.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; нефропатия; сердечно-сосудистая недостаточность; Covid-19

**Для цитирования:** Дзугкоев СГ, Дзугкоева ФС, Хубулова АЕ, и др. Метаболические и функциональные эффекты комплексной терапии почечной и сердечно-сосудистой патологии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у больных сахарным диабетом и Covid-19 (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(2):286-302. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-6

# Metabolic and functional effects of complex therapy of renal and cardiovascular pathology with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with diabetes mellitus and Covid-19 (review)

Sergey G. Dzugkoev , Fira S. Dzugkoeva , Anna E. Khubulova ,  
Olga I. Margieva 

Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences,  
1 Williams St., Mikhailovskoye, 363110, Russia  
Corresponding author: Sergey G. Dzugkoev (patbiochem@mail.ru)

## Abstract

**Background:** Studying the mechanisms of development of chronic kidney pathology and concomitant disorders of the cardiovascular system in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and its combination with Covid-19 remains an urgent problem. Modern methods of treating patients with diabetes recommend the use of a new class of drugs – inhibitors of the activity of sodium-glucose cotransporter-2, as well as those stimulating insulin secretion: glucagon-like peptide agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. **The aim of the study:** Analysis of literature data on the mechanisms of action of sodium glucose cotransporter inhibitors in the treatment of chronic renal and cardiovascular pathology in patients with DM and Covid-19. **Materials and methods:** The methodological approaches used in the review to achieve this goal are based on the study of abstract databases: PubMed, Google scholar, E-library literature sources of the last 10 years (more than 135 sources), of which the review included data from 58 articles: 24 original articles, 18 reviews, 6 meta-analyses, 1 letter to the editor, 1 randomized trial, 6 retrospective cohort studies, 2 European and American Association position statements. **Results:** The mechanisms of action of type 2 SGLT inhibitors are considered in the light of reno- and cardioprotection. The ability of NGLT-2 to have a positive effect on the processes of proximal reabsorption of glucose and sodium, as well as on the

glomerular filtration rate (GFR) was revealed. An analysis of the mechanisms of the relationship between diabetes and Covid-19 was carried out. The antioxidant capacity of these drugs was established due to the suppression of LPO activity in the mitochondria of the cells of the proximal tubules of the kidneys. The hypoglycemic effect of NGLT-2, improvement of glycemic control, reduction of body weight and blood pressure has been established. In the group of patients with type 2 diabetes, taking empagliflazine caused a suppression of the incidence of increases in creatinine by 46%, and the need for renal replacement therapy by 55% compared with placebo. Follow-up of patients showed long-term stabilization of renal function, which was reflected in the maintenance of GFR levels and a reduction in deaths by 40%. The mechanisms of action of other drugs were analyzed: metformin and glucocorticoids in diabetes and Covid-19. **Conclusion:** Epidemiological studies have revealed that diabetes is a risk factor for the development of pathology of the cardiorenal system in combination with Covid-19. The inclusion of SGLT-2 inhibitors in antidiabetic therapy can increase the effectiveness of treatment and their ability to provide nephroprotective and cardioprotective effects.

**Keywords:** diabetes mellitus; sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors; nephropathy; cardiovascular insufficiency; Covid-19

**For citation:** Dzugkoev SG, Dzugkoeva FS, Khubulova AE, et al. Metabolic and functional effects of complex therapy of renal and cardiovascular pathology with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with diabetes mellitus and Covid-19 (review). Research Results in Biomedicine. 2025;11(2):286-302. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-6

**Введение.** Изучение механизмов развития сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД) является актуальной проблемой, поскольку представляет опасность для здоровья и качества жизни населения в России и в мире. Это характерное заболевание, при котором развиваются микро- и макроангиопатии: ретинопатии (РП), нефропатии (НП) и нейроангиопатии.

Наиболее тяжелой формой этих сопутствующих патологий является нефропатия, способствующая у 40 % больных СД развитию недостаточности функции почек. Более 30% больных СД с почечной патологией нуждаются в гемодиализе [1]. В основе развития сосудистых осложнений лежат метаболические процессы, характеризующие нарушение обмена углеводов: стабильная гипергликемия, повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и гликозилирования белков. Неспособность клеток утилизировать глюкозу сопровождается дислипидимией: повышением уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и снижением содержания ХС ЛПВП.

Вследствие потери гемоглобином кислородтранспортной функции, развивается гемическая гипоксия, образуются активные формы кислорода (АФК) и развивается процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). Развитие окислительного стресса способствует ингибированию уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и продукции суммарных метаболитов оксида азота (NOx) как основных вазодилататоров [2]. Эти изменения приводят к нарушению микроциркулярной гемодинамики в нефроне и повреждению клубочкового аппарата. Маркером НП являются изменения фильтрационной способности почек и патоморфологические изменения в структурах клубочков, приводящие к гломерулосклерозу [3].

Рассматривая вопросы лечения больных СД-2 типа и определение чётких алгоритмов управления данным заболеванием, актуальным остаётся во всех клинических рекомендациях применения метформина, несмотря на его давнюю известность. Попадая в организм больного, наибольшую активность препарат проявляет в печени. Захват препарата



гепатоцитами осуществляется посредством участия в этом активности транспортера органических катионов 1. По существующим ранее представлениям гипогликемический эффект метформина реализуется активацией АМФ-активируемой протеинкиназы. Однако исследованиями последних лет показано и доказано, что подавление гипергликемии метформином обусловлено его способностью высокоспецифичного ингибирования первого комплекса цепи переноса электронов [4]. Вместе с тем другие эффекты метформина проявляются в результате активации АФК, вследствие переключения процесса анаболизма на катаболические пути, ограничивая использование АТФ на образование органических молекул. При этом поддерживается энергетический баланс клеток, стимулируется окисление глюкозы и жирных кислот [5, 6]. В этих условиях отмечается повышение уровня глюкогоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в крови и обеспечение фактора для уменьшения массы тела. Разработанные Американской и Европейской диабетической ассоциацией по изучению диабета (ADA, EASD) препарат метформин является средством первой линии в дополнение к коррекции образа жизни, диабетическим рекомендациям и физическим нагрузкам. Имеет несомненное значение фактор снижения риска развития кардиоваскулярных осложнений. Если один препарат не эффективен ADA и EASD рекомендуют сочетание с другими сахароснижающими препаратами. Выбор способа терапии зависит от уровня гликированного гемоглобина. Выявлено кардиопротективное действие метформина, вследствие позитивного влияния на эндотелиальную функцию: снижение уровня повреждающих факторов - фактора Виллебранда, SVCAM-1, тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена, снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, Е-селектина, С-реактивного белка [7]. Однако современный этап

развития медицинской науки ознаменовался появлением новых классов антидиабетических препаратов с новыми механизмами действия: агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и НГЛТ-2 типа.

Более того, эпидемиологические исследования отмечают, что СД является второй сопутствующей патологией Covid-19. В этой связи ВОЗ, международная диабетическая федерация и диабетологическая служба в стране озабочены этим фактом, поэтому разработаны целевые программы – «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера». В России и её регионах организовано более 100 диабетических центров с функционированием профильных служб. Разработаны и созданы сахароснижающие препараты нового поколения – производные сульфанил-мочевины (гликлазид МВ, глимеперид и др.), а также сделан акцент на производство человеческого инсулина.

Приведены результаты анализа влияния антидиабетических препаратов и ингибиторов активности натрий-глюкозного котранспортеров-2 типа в клинических условиях и в эксперименте при СД. Показаны механизмы действия этих лекарств при СД с хронической почечной и сердечно-сосудистой недостаточностью (ХСН) на примере крупных рандомизированных клинических исследований, посвящённых оценке их благоприятного влияния. Проведен анализ данных, свидетельствующих о нефропротективном действии этих препаратов, их влиянии на уровень клубочковой ультрафильтрации и процессы реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальных канальцах. Приведены данные о способности иНГЛТ-2 проявлять антиоксидантную активность, подавлять процесс ПОЛ в клетках проксимальных канальцев почек. На основании сведений литературы установлена способность препаратов подавлять активность

сердечно-сосудистой недостаточности, что также способствует протективному действию в нефроне.

**Цель исследования.** Целью проведенного исследования было обобщение и анализ данных литературы о механизмах действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортеров в терапии хронической почечной и сердечно-сосудистой патологии у больных СД и Covid-19.

**Материалы и методы исследования.** Используемые в обзоре методологические подходы, в плане реализации поставленной цели, основываются на изучении достаточного количества источников литературы. В процессе анализа литературных данных, начиная с 2018 года, использовали критический подход к изучаемым работам, оценивали их соответствие адекватности статистическим методам. Параметрами для отбора были выбраны слова и словосочетания: сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, повреждение проксимальных канальцев почек, гиперфильтрация, ПОЛ, дисфункция эндотелия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, нефропатия, сердечно-сосудистая недостаточность, Covid-19. Использованы следующие реферативные базы данных: PubMed, Google Scholar, eLibrary и др. Было найдено более 135 публикаций по обсуждаемой теме за последние 10 лет, из них данные 58 статей: 24 оригинальных статей, 18 обзоров, 6 метаанализов, 1 письма редактору, 1 рандомизированного контролируемого исследования, 6 ретроспективных когортных исследований, 2 заявлений о позиции Европейской и Американской ассоциаций включены в обзор.

**Механизмы повреждения почек при СД-2 типа и влияние НГЛТ-2 ингибиторов на нефро- и кардиопroteкцию**

Данные ряда исследователей указывают, что одним из факторов повреждения нефрона может быть повышенный уровень клубочковой

ультрафильтрации, который создает функциональную нагрузку на эпителий проксимальных канальцев [8]. Перегрузка проксимального отдела канальцев почек может способствовать их гипертрофии и повреждению структур эпителиальных клеток. Терапия, корригирующая соответствие между показателями клубочковой ультрафильтрации и нагрузкой на эпителий проксимальных канальцев, является оптимальной. Такой методический подход к лечению предлагает применение ингибиторов активности натрий-глюкозного котранспортера-2 типа (НГЛТ-2), который обеспечивает котранспорт Na и глюкозы в начале проксимального канальца, тогда как активность НГЛТ-1 в дистальной части проксимального канальца завершает этот процесс [9]. В норме НГЛТ-2 обеспечивает почти полную реабсорбцию профильтровавшейся глюкозы из канальцевого содержимого. Однако уровень реабсорбции хоть и возрастает, но полностью не справляется, поэтому оставшаяся часть транспортируется в дистальный отдел канальца [10]. Этот механизм помогает объяснить повышение уровня воспроизводства НГЛТ-2 и НГЛТ-1 в эпителиоцитах проксимального отдела канальцев [11]. Исследования последних лет рекомендуют применение наряду с гипогликемическими препаратами последнего поколения у больных СД-2 ингибиторов НГЛТ-2 и НГЛТ-1 в комплексе, а также агонистов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) длительного действия. Большое количество таких соединений получили одобрение для применения в клинической практике в развитых странах мира и в России, в том числе [12].

В условиях увеличения клубочковой фильтрации глюкозы повышается реабсорбция, способствующая гипергликемии [11]. Ингибиторы НГЛТ-2 одновременно оказывают усиливающее действие на показатели глюкозурии, натрийуреза и диуреза. Происходит увеличение объема мочи в среднем на

300мл/сутки в начале лечения, и это действие держится в течение несколько недель. На фоне ингибиторов НГЛТ-2 увеличивается объем диуреза как при гипергликемии, так и при нормальном уровне глюкозы крови. В большей степени сохраняется увеличенное мочевыделение при хронической почечной недостаточности (ХПН), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и острой недостаточности сердца (СН) [12].

Оказывая натрийуретическое действие, НГЛТ2-ингибитор способствует снижению количества циркулирующей плазмы крови в среднем на 7% в процессе длительного лечения [13]. На фоне терапии количество реабсорбированной глюкозы возрастает до 15%, вследствие повышения уровня экспрессии НГЛТ-2 и НГЛТ-1 в эпителии проксимальных канальцев [14]. Одновременно выключение НГЛТ-2 оказывает влияние на натрий-водородный обменник изоформа 3 (NHE3) в проксимальных канальцах, причем происходит снижение реабсорбции Na в обмен на ионы водорода [15]. Нужно предполагать, что НГЛТ-2 и NHE3 органически связаны и содружественно функционируют в проксимальных канальцах [10]. Экспериментальные исследования подтверждают, что применение ингибиторов НГЛТ-2 увеличивает экскрецию Na и бикарбоната с мочой. Экспериментально также показано, что НГЛТ-2 и NHE3 экспрессируются совместно на эпителии проксимальных канальцев [16].

Ингибиторы НГЛТ-2 на уровне дистальных канальцев оказывают еще влияние на юктагломерулярный аппарат (ЮГА) (macula densa), увеличивая экскрецию Na с мочой, способствуют выделению АТФ из клеток ЮГА и при его расщеплении образующийся аденозин через A1 рецептор в стенке приносящей артериолы способствует ее сокращению и купированию гиперfiltrации в клубочке почки. Возбуждая рецептор A-2 в стенке vas efferens, вызывает дилатацию сосуда [17].

Следовательно, ингибируя реабсорбцию Na и глюкозы НГЛТ-2 котранспортер влияет не только на процесс реабсорбции Na и глюкозы, но и снижает уровень клубочковой ультраfiltrации.

Помимо описанных влияний НГЛТ-2-ингибитор снижает потерю белка альбумина с мочой. Проведенный метаанализ 48 рандомизированных клинических исследований с лечением НГЛТ-2-ингибитором длительностью 12 недель на большом количестве пациентов (50 тыс.) показал снижение альбумина по отношению к креатинину мочи. Следует отметить, что этот факт был наиболее выражен у лиц, у которых данный показатель был исходно более высоким [18]. У больных СД 2 типа гиперfiltrация является условием увеличения функционального напряжения на эпителий проксимальных канальцев, что способствует его повреждению. Структурные изменения эпителия проксимального отдела канальцев играют универсальную роль в развитии патологии почек при СД.

Таким образом, использование ингибиторов НГЛТ-2, регулируя СКФ, способствует сохранению функционального состояния проксимальных канальцев почек.

### **Влияние НГЛТ-2-ингибиторов на метаболические показатели при СД в клинике и эксперименте**

Представители данного класса соединений обладают прямым и ренопротективным действием, что обеспечивается подавлением процесса ПОЛ в митохондриях эпителиальных клеток проксимальных канальцев [19, 20]. Гипергликемия и гликирование гемоглобина при СД, нарушая кислородтранспортную функцию, способствуют гиперпродукции АФК в эпителиальных клетках проксимальных канальцев и подавляется НГЛТ-2-ингибиторами [19]. Лечение с этими препаратами сопровождается ингибированием окислительного стресса и снижением уровня экспрессии генов воспаления в ткани почек [19]. Проявлением

их влияния является уменьшение уровня провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (iL-6), фактор некроза опухоли (FNT) в крови и в почечной ткани, а также ядерного фактора (NF-kB) при экспериментальном СД [21, 22].

Действие ингибитора НГЛТ-2 направлено на увеличение реабсорбционной нагрузки в последующих отделах канальцев почек, использующих меньший объём кислорода. Это явление сопровождается активацией механизмов, зависимых от гипоксии HIF (hypoxia inducible factor) для защиты от нарушения оксигенации. Происходит повышение уровня образования эритропоэтинов и соответственно улучшается транспорт кислорода к почке [23]. Такой аспект действия ингибитора НГЛТ-2 является механизмом протективного действия на канальцевый эпителий. Следствием лечения НГЛТ-2 ингибитором является также понижение уровня лептина, снижение аппетита, накопления жира во внутренней среде, в перикарде и около сосудистой зоне. Все эти проявления являются следствием улучшения процессов метаболизма [24, 25]. Лечение ингибиторами НГЛТ-2 приводит к другим позитивным изменениям: снижению в крови уровня конечного продукта метаболизма пиримидиновых оснований из-за подавления через GLUT9b, абсорбции солей уратов эпителием проксимальных канальцев [26]. Результаты метаанализа 62 исследований в клинике с применением НГЛТ-2-ингибиторов подтвердили наличие эффекта снижения на 34-35 мкмоль/л, который длился весь период лечения [27]. Повышение активности NHE1 при ХСН сопровождается увеличением концентрации натрия и кальция в цитоплазматических клетках миокарда, активацией окислительного стресса и нарушением ритма сердца [8]. Применение ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина в эксперименте *in vitro* показало торможение натрий-водородного насоса, снижение содержания ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах [28]. Результаты

исследования EMPA-REG OUTCOME показали, что лечение эмпаглифлозином оказало нефро- и кардиопротективное действие. Ряд кардиопротективных влияний ингибиторов НГЛТ-2 является опосредованным; к ним относятся: натрий-диуретический эффект, уменьшение гликирования, восстановление углеводного обмена, снижение гипертензии, массы тела и др. [29]. На фоне ингибирования котранспортеров происходит снижение активности внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и секреции ренина в кровь, сокращение прогрессирования нарушений функции почек.

Помимо изложенного применение НГЛТ-2-ингибиторов оказывает сдерживающее действие на симпатическую нервную систему (СНС), активность которой связана с нарушением регуляции содержания глюкозы, натрия и воды в проксимальных канальцах почек [10]. Экспериментально показано, что денервация СНС у крыс с СД OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) сопровождается нормализацией обмена углеводов, повышенной экскрецией глюкозы, вследствие угнетения уровня воспроизведения НГЛТ-2 [30]. В противоположность этому стимуляция СНС почек приводит к активации NHE3 в апикальной мембране проксимального отдела канальцев, что приводило к антинатрийдиуретическому и антидиуретическому эффектам [16]. Экспериментально установлено снижение симпатической активности в почечной и сердечной тканях под влиянием ингибитора [30]. Таким образом, протективное действие ингибиторов НГЛТ-2 при ХСН и СД-2 имеет как прямое действие, так и опосредованное действие на кардиомиоциты. Все эти эффекты являются свидетельством их положительного влияния на кардио-ренальную систему.

### **Особенности взаимодействия сахарного диабета и Covid-19**

Мировые эпидемиологические исследования подтверждают, что СД



является второй сопутствующей патологией Covid-19 [31, 32]. По данным анализа ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на 31.08.22 года в Российской Федерации зарегистрировано 19,5 млн подтверждённых случаев и 384 тысяч летальных исходов, что соответствует 2% летальности [33]. У пациентов с СД наблюдалось более тяжёлое течение инфекции Covid-19 и высокая летальность, которая в 7 раз выше сравнительно с общей популяцией, что свидетельствует о большей уязвимости этих больных [34, 35]. Способствуют летальности пожилой возраст, недостаточный контроль гликемии и преимущественно больные СД мужского пола [36-39]. Анализируя влияние доинфекционной антидиабетической терапии, Khunti K. и соавторы на 2 851 465 пациентах показали, что больше страдают больные на инсулинотерапии, тогда как отмечается меньший риск у больных, принимавших метформин и препараты сульфонилмочевины [40]. Следует отметить, что данных о влиянии инновационных препаратов-ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), натрий-глюкозного котранспортера НГЛТ-2 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) было использовано недостаточно. Противоречивы и данные о влиянии препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, предотвращающих действие ангиотензина (иАПФ), а также выключающие рецепторы к ангиотензину II (БРА) [41]. В связи с изложенным актуальным является анализ факторов риска развития летального исхода и уровня смертности вследствие Covid-19 у пациентов с СД в РФ.

Исследование проведено на 337 991 пациенте с СД-1 из СД-2 из 85 регионов РФ, из них 32% мужчины 68% женщины, средний возраст 66 лет. Анализируя предикторы, способствующие летальному исходу, следует отметить, что у больных СД-1 и СД-2 играют роль следующие факторы: длительное течение болезни,

пожилой возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП, артериальной гипертензии, кетоацидоза и плохой гликемический контроль. С положительной стороны в группе выздоровевших отмечается, что в антидиабетической терапии (АДТ) до инфекции использовали метформин, иДПП-4, НГЛТ2 и арГПП-1. В исследованиях 2020 года одного из наиболее значимых факторов тяжести течения Covid-19 рассматривается повышение уровня HbA<sub>1c</sub> и гликемии [37, 42]. Популяционное исследование в Англии (n=7466) показало увеличение летальности в 1,23 раза у пациентов с HbA<sub>1c</sub>>7,5% и в 1,62 раза у пациентов с HbA<sub>1c</sub>>10% [37]. Проведённый метаанализ Kastora S. и соавт. показал значимое влияние HbA<sub>1c</sub> на увеличение риска летального исхода, что составило в 2,8 раза [43], а в исследованиях Alhakak A. и соавт. – в 9,7 раза [44]. Другим важным неблагоприятным фактором повышения летальности является ожирение, при ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> при СД-2. Однако, это один из множества факторов. Существуют данные о высоком уровне риска у больных СД-2, принимавших инсулинотерапию, что, скорее всего, было связано с тяжестью течения СД-2 в связи, с чем была необходимость лечения инсулином [40, 43, 45, 46]. В противоположность этому есть данные и о том, что перевод больных СД, ранее применявших перорально АДТ, на инсулин способствовал улучшению прогноза пациентов [47]. Оказалось, что приём метформина за 3 месяца до коронавирусной инфекции способствовал снижению летальности на 17-20% [48]. Этот факт можно объяснить способностью метформина фосфорилировать АПФ-2 рецептор, что изменяет конформацию рецептора и препятствует его связыванию с SARS-CoV-2. В исследовании российских учёных инновационные препараты – иДПП и иНГЛТ-2 оказывали положительное влияние на риск развития летального исхода от Covid-19. Такого плана результаты были продемонстрированы у

пациентов, принимавших иДПП-4 в метаанализе Chen Y. и соавт. [49], хотя есть и данные о повышении риска госпитальной летальности согласно метаанализу Nguyen N. и соавт. [50]. В отношении влияния иНГЛТ-2 по данным обоих результатов метаанализов однозначные [49, 50]. Протективным фактором летального исхода при СД-1 и СД-2 было наличие в крови больного антител в результате вакцинации или перенесенного Covid-19.

Таким образом, ретроспективный анализ на большом количестве больных СД-1 и СД-2 и Covid-19 позволил установить возрастной показатель как фактор риска летального исхода. При СД-2 имели значение длительность болезни, ИМТ, сердечно-сосудистые заболевания, ХБП, наличие инвалидности, а также характер предшествующей АДТ. Применение иДПП-4 и иНГЛТ-2 оказали положительное влияние, тогда как терапия инсулином и более ранними препаратами сульфонилмочевины способствовали повышению уровня риска.

#### **Особенности лечения коронавирусной инфекции при СД-2 типа**

Коронавирусная инфекция у больных СД-2 типа может протекать в легкой, средней тяжести и тяжелой форме. При лёгком и бессимптомном течении заболевания Covid-19 требования к контролю гликемии остаются прежними: максимальное значение гликемии в течение суток не должны превышать 8 ммоль/л. При среднетяжелом и тяжелом течении важно поддерживать уровень гликемии натощак 6-7 ммоль/л, а в течение дня до 10 ммоль/л. При тяжёлом течении больные СД-2 типа продолжают текущую антидиабетическую терапию, метформин остаётся базовым препаратом, способствует значимому снижению риска смертности сравнительно с пациентами, не получавшими данное лекарство [51, 52].

Американские учёные предположили, что возможно группа препаратов иНГЛТ-2 может оказать защитный эффект у больных с Covid-19, замедлить прогрессирование

заболевания и снижать частоту летальных исходов. Американский институт сердца Святого Луки и компания «Астра Зенека» инициировали беспрецедентно смелое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-ей фазы (Dare-19) по применению ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина в качестве препарата для предупреждения тяжёлых исходов Covid-19 не только у больных СД-2 типа, но и у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью и патологией почек и в отсутствии СД [53]. Поводом для такого решения послужили данные масштабного исследования DEC LARE, продемонстрировавшее защитное действие дапаглифлозина на сердце и почки пациентов СД-2 типа, также исследования DAPA-HF, показавшее снижение прогрессирования сердечной недостаточности у лиц, в том числе без СД-2 типа [54, 55]. В исследовании приняли участие больные с лёгкой и среднетяжелыми формами Covid-19. Длительность терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг была в течение 30 дней. Оценивали время развития функциональных изменений органов и систем, а также частоту летального исхода [53]. Данные показали, что ингибиторы ДПП-4 и НГЛТ-2 имеют хорошую переносимость и их приём был назначен больным со среднетяжелым течением заболевания. Наряду с вышеуказанными препаратами в среднетяжелой и тяжелой формах Covid-19 применяли синтетические глюкокортикоиды (ГК) в связи с их супрессивной активностью. В воспалённой ткани ГК взаимодействуют с макрофагами, подавляют синтез эйкозаноидов, являющихся медиаторами вазодилатации и повышения проницаемости клеточной мембраны. Анализ данных показал, что ГК ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов: iL-6, iL-8 iL-11, TNF, а также ослабляют сигнализацию с цитокининовых рецепторов. Эти препараты инициируют программу генов в моноцитах и макрофагах и обеспечивают фагоцитоз

отмерших клеток и остального клеточного мусора [56]. Оказывая мощное противовоспалительное действие ГК широко применяются в лечении Covid-19 для подавления «цитокинового шторма». Длительный анализ исследований позволил предположить, что для позитивного эффекта их при Covid-19 являются время назначения препаратов и дозировка. Высокие дозы в острой фазе заболевания эффективно подавляют воспалительную реакцию, в то время как длительный приём провоцирует интенсификацию репликации вируса. Ведущие международные и Российские медицинские ассоциации выразили единое мнение о сохранении рекомендаций для включения в терапию также блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [57, 58].

**Заключение.** В обзоре представлен анализ новой группы препаратов: ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2) и НГЛТ-1, а также агонистов глюкогоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Установлена их способность ингибировать процесс ПОЛ, повышать функциональную способность почек и сердечно-сосудистой системы, что является свидетельством их протективного действия в нефроне и миокарде. Диабетологическая служба в России считает, что такого плана исследования на больных СД-2 типа являются актуальными и социально значимыми.

### 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. Колегова ИИ, Чернявина АИ, Козиолова НА. Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом. Российский кардиологический журнал. 2018;1:21-26. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-21-26>
2. Montiel V, Lobysheva I, Gérard L, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. eBioMedicine. 2022;77:103893. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103893>
3. Зверев ЯФ, Рыкунова АЯ. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме. Нефрология. 2019;23(4):96-111. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111>
4. Rotermund C, Machetanz G, Fitzgerald JC. The Therapeutic Potential of Metformin in Neurodegenerative Diseases. Frontiers in Endocrinology. 2018;9:400. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00400>
5. Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, et al. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. PLoS ONE. 2017;12(2):e0171293. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171293>
6. van Stee MF, de Graaf AA, Groen AK. Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy. Cardiovascular Diabetology. 2018;17(1):94. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0738-4>
7. Курманбекова БТ, Норузбаева АМ. Кардиоваскулярные эффекты метформина. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(1):97-102. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-12>
8. Батюшин ММ. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпаглитозина. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S1):4349. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4349>
9. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2020;29(2):190-

198. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000584>
10. Сабиров ИС, Муркамилов ИТ, Фомин ВВ, и др. Ингибиторы НГЛТ-2 при хронической болезни почек: современное состояние проблемы. Клиническая фармакология и терапия. 2022;31(3):53-58. DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-3-53-58>
11. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. Diabetologia. 2017;60(2):215-225. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>
12. Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. Hypertension. 2020;75(4):894-901. DOI: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.11684>
13. Демидова ТЮ, Алексеева ЯГ. Метаболические и гемодинамические эффекты нового ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа ипраглифлозина при лечении сахарного диабета 2-го типа. Атмосфера. Новости кардиологии. 2020;1:38-47. DOI: <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2020-12203>
14. Плахотная ВМ, Мартынова ЕЮ, Потешкин ЮЕ. Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(2):42-54. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54>
15. Dos Santos SD, Polidoro JZ, Borges-Júnior FA, et al. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective. American Journal of Physiology - Cell Physiology. 2020;318(2):328-36. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00275.2019>
16. Мартынов СА, Шамхалова МШ. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(5):16-23. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-5-16-23>
17. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. Circulation. 2019;140(4):303-15. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418>
18. Bae JH, Park EG, Kim S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Scientific Reports. 2019;9(1):13009. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49525-y>
19. Mulder S, Heerspink HJL, Darshi M, et al. Effects of dapagliflozin on urinary metabolites in people with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2019;21(1):2422-2428. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13823>
20. Lee YH, Kim SH, Kang JM, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. American Journal of Physiology - Renal Physiology. 2019;317:767-780. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00565.2018>
21. Лебедев ДА, Лихоносов НП, Тучина ТП, и др. Оценка влияния ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа на морфологию почек у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа. Проблемы эндокринологии. 2016;62(5):12-13. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201662512-13>
22. Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice fed a Western diet. Diabetologia. 2017;60(2):364-376. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4158-2>
23. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. American Journal of Physiology - Renal Physiology. 2018;314(5):969-984. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00551.2017>
24. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. Cardiovascular Diabetology. 2018;17(1):6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0658-8>
25. Iacobellis G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. Nutrition. 2019;59:1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.002>
26. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. Diabetes,



Obesity and Metabolism. 2019;21(6):1291-1298. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13670>

27. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obesity and Metabolism. 2018;20(2):458-462. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13101>

28. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. Diabetologia. 2017;60(3):568-573. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x>

29. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nature Reviews Cardiology. 2020;17(12):761-772. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>

30. Kimura Y, Kuno A, Tanno M, et al. Canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, normalizes renal susceptibility to type 1 cardiorenal syndrome through reduction of renal oxidative stress in diabetic rats. Journal of Diabetes Investigation. 2019;10(4):933-946. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.13009>

31. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2020;14(4):395-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>

32. Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). Journal of Internal Medicine. 2020;288(1):128-138. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>

33. Мокрышева НГ, Шестакова МВ, Викулова ОК, и др. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование. Сахарный диабет. 2022;25(5):404-417. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12954>

34. Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. Frontiers in Endocrinology.

2022;13:909874.

DOI:

<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>

35. Шестакова МВ, Викулова ОК, Исаков МА, и др. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):35-46. DOI:

<https://doi.org/10.14341/probl12458>

36. Rawshani A, Kjölhede EA, Rawshani A, et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. The Lancet Regional Health - Europe. 2021;4:100105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100105>

37. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2020;8(10):813-822. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)

38. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2020;8(10):823-833. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)

39. Ando W, Horii T, Uematsu T, et al. Impact of overlapping risks of type 2 diabetes and obesity on coronavirus disease severity in the United States. Scientific Reports. 2021;11(1):17968. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96720-x>

40. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2021;9(5):293-303. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4)

41. Mali SN, Thorat BR, Chopade AR. A Viewpoint on Angiotensin-Converting Enzyme 2, Anti-Hypertensives and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Infectious Disorders - Drug Targets. 2021;21(3):311-313. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871526520666200511005546>

42. Zhu L, She Z-G, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and Pre-existing type 2 diabetes. Cell Metabolism. 2020;31(6):1068-1077. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

43. Kastora S, Patel M, Carter B, et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and

hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. 2022;5(3):221-230. DOI:

<https://doi.org/10.1002/edm2.338>

44. Alhakak A, Butt JH, Gerds TA, et al. Glycated haemoglobin levels among 3295 hospitalized COVID-19 patients, with and without diabetes, and risk of severe infection, admission to an intensive care unit and all-cause mortality. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(3):499-510. DOI:

<https://doi.org/10.1111/dom.14604>

45. Smati S, Tramunt B, Wargny M, et al. COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study. *Current Diabetes Reports*. 2022;22(2):53-63. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s11892-022-01452-5>

46. Yeh HC, Kraschnewski JL, Kong L, et al. Hospitalization and mortality in patients with COVID-19 with or at risk of type 2 diabetes: data from five health systems in Pennsylvania and Maryland. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2022;10(3):e002774. DOI:

<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-002774>

47. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Шестакова МВ, и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет*. 2022;25(1):27-49. DOI:

<https://doi.org/10.14341/DM12873>

48. Ho TW, Huang CT, Tsai YJ, et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2019;20(1):69. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>

49. Chen Y, Lv X, Lin S, et al. The Association Between Antidiabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Diabetes: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13(7):646-651. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895458>

50. Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS, et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism*. 2022;131(2):155196. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155196>

51. Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, et al. Reduced mortality from lower respiratory tract

disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology*. 2019;24(7):646-651. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13486>

52. Шестакова ЕА, Скляник ИА. Терапия метформином от дебюта до ремиссии сахарного диабета 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(47):28-32. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-47-28-32>

53. Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19 (DARE-19) [Internet] [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350593>

54. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

55. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF trial committees and investigators. dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

56. Petrillo MG, Bortner CD, Cidlowski JA. Glucocorticoids: Inflammation and Immunity. In: Geer E, editor. *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease*. Springer, Cham; 2017. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45950-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45950-9_3)

57. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers [Internet] [cited 2023 Mar 13]. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

58. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19 [Internet] [cited 2023 Mar 13]. Available from: [https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM\\_505836\\_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp](https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp)

## References

1. Kolegova II, Chernyavina AI, Koziolova NA. Characteristics of the course of chronic heart failure and the state of target organs in patients with cardiorenal syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;1:21-26. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-21-26>

2. Montiel V, Lobysheva I, Gérard L, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *eBioMedicine*. 2022;77:103893. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103893>

3. Zverev YaF, Rykunova Aya. Glomerular filtration barrier disorders as a cause of proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(4):96-111. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111>

4. Rotermund C, Machetanz G, Fitzgerald JC. The Therapeutic Potential of Metformin in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:400. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00400>

5. Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, et al. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171293. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171293>

6. van Stee MF, de Graaf AA, Groen AK. Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):94. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0738-4>

7. Kurmanbekova BT, Noruzbaeva AM. Cardiovascular effects of metformin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):97-102. Russian. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-12>

8. Batyushin MM. The use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in chronic heart failure and chronic kidney disease. The role of empagliflozin. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4349. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4349>

9. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2020;29(2):190-198. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000584>

10. Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV, et al. SGLT-2 inhibitors in chronic kidney disease: state of the art. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2022;31(3):53-58. Russian. DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-3-53-58>

11. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition.

*Diabetologia*. 2017;60(2):215-225. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>

12. Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *Hypertension*. 2020;75(4):894-901. DOI: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.11684>

13. Demidova TYu, Alekseeva YaG. Metabolic and hemodynamic effects of a new sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor ipragliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Atmosphere. Cardiology News*. 2020;1:38-47. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2020-12203>

14. Plakhotnyaya VM, Martynova EY, Poteshkin YuE. Sodium-glucose cotransporter 1: a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and other diseases and a potential therapeutic target. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(2):42-54. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54>

15. Dos Santos SD, Polidoro JZ, Borges-Júnior FA, et al. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2020;318(2):328-36. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00275.2019>

16. Martynov SA, Shamkhalova MSh. The role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in slowing the progression of renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(5):16-23. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-5-16-23>

17. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation*. 2019;140(4):303-15. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418>

18. Bae JH, Park EG, Kim S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 2019;9(1):13009. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49525-y>

19. Mulder S, Heerspink HJL, Darshi M, et al. Effects of dapagliflozin on urinary metabolites in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity*

and Metabolism. 2019;21(1):2422-2428. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13823>

20. Lee YH, Kim SH, Kang JM, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2019;317:767-780. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00565.2018>

21. Lebedev DA, Likhonosov NP, Tuchina TP, et al. Assessment of SGLT2 inhibitors on kidney morphology and albumin excretion in rats with experimental diabetes mellitus type 1. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(5):12-13. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201662512-13>

22. Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in *ApoE*<sup>-/-</sup> mice fed a Western diet. *Diabetologia*. 2017;60(2):364-376. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4158-2>

23. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2018;314(5):969-984. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00551.2017>

24. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0658-8>

25. Iacobellis G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition*. 2019;59:1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.002>

26. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(6):1291-1298. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13670>

27. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2018;20(2):458-462. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13101>

28. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-573. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x>

29. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews*

*Cardiology*. 2020;17(12):761-772. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>

30. Kimura Y, Kuno A, Tanno M, et al. Canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, normalizes renal susceptibility to type 1 cardiorenal syndrome through reduction of renal oxidative stress in diabetic rats. *Journal of Diabetes Investigation*. 2019;10(4):933-946. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.13009>

31. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020;14(4):395-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>

32. Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(1):128-138. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>

33. Mokrysheva NG, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Analysis of risk factors for COVID-19-related fatal outcome in 337991 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2020–2022 years: Russian nationwide retrospective study. *Diabetes mellitus*. 2022;25(5):404-417. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12954>

34. Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:909874. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>

35. Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, et al. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35-46. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12458>

36. Rawshani A, Kjölhede EA, Rawshani A, et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2021;4:100105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100105>

37. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-



population study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020;8(10):813-822. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)

38. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020;8(10):823-833. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)

39. Ando W, Horii T, Uematsu T, et al. Impact of overlapping risks of type 2 diabetes and obesity on coronavirus disease severity in the United States. *Scientific Reports*. 2021;11(1):17968. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96720-x>

40. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2021;9(5):293-303. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4)

41. Mali SN, Thorat BR, Chopade AR. A Viewpoint on Angiotensin-Converting Enzyme 2, Anti-Hypertensives and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2021;21(3):311-313. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871526520666200511005546>

42. Zhu L, She Z-G, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and Pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metabolism*. 2020;31(6):1068-1077. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

43. Kastora S, Patel M, Carter B, et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. 2022;5(3):221-230. DOI: <https://doi.org/10.1002/edm2.338>

44. Alhakak A, Butt JH, Gerds TA, et al. Glycated haemoglobin levels among 3295 hospitalized COVID-19 patients, with and without diabetes, and risk of severe infection, admission to an intensive care unit and all-cause mortality. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(3):499-510. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14604>

45. Smati S, Tramunt B, Wargny M, et al. COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study. *Current Diabetes Reports*. 2022;22(2):53-63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01452-5>

46. Yeh HC, Kraschnewski JL, Kong L, et al. Hospitalization and mortality in patients with COVID-19 with or at risk of type 2 diabetes: data from five health systems in Pennsylvania and Maryland. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2022;10(3):e002774. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-002774>

47. Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus*. 2022;25(1):27-49. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12873>

48. Ho TW, Huang CT, Tsai YJ, et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2019;20(1):69. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>

49. Chen Y, Lv X, Lin S, et al. The Association Between Antidiabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Diabetes: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13(7):646-651. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895458>

50. Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS, et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism*. 2022;131(2):155196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155196>

51. Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, et al. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology*. 2019;24(7):646-651. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13486>

52. Shestakova EA, Sklyanik IA. Metformin Therapy from the Onset to the Remission of Type 2 Diabetes Mellitus. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(47):28-32. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-47-28-32>

53. Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19 (DARE-19) [Internet] [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350593>

54. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

55. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF trial committees and

investigators. dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

56. Petrillo MG, Bortner CD, Cidlowski JA. Glucocorticoids: Inflammation and Immunity. In: Geer E, editor. *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease*. Springer, Cham; 2017. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45950-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45950-9_3)

57. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers [Internet] [cited 2023 Mar 13]. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

58. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19 [Internet] [cited 2023 Mar 13]. Available from: [https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM\\_505836\\_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp](https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp)

Статья поступила в редакцию 26 июня 2023 г.  
Поступила после доработки 27 сентября 2023 г.  
Принята к печати 10 октября 2023 г.

Received 26 June 2023

Revised 27 September 2023

Accepted 10 October 2023

### Информация об авторах

**Сергей Гаврилович Дзугкоев**, доктор медицинских наук, заведующий отделом физиологических и биохимических механизмов патологии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: [biohimik-bog@mail.ru](mailto:biohimik-bog@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0597-6104>.

**Фира Соломоновна Дзугкоева**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской

академии наук», г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: [patbiochem@mail.ru](mailto:patbiochem@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4208-8157>.

**Анна Елизбаровна Хубулова**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: [kvizia@mail.ru](mailto:kvizia@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7955-779X>.

**Ольга Ивановна Маргиева**, научный сотрудник лаборатории патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ, Российская Федерация, E-mail: [margievaolga@mail.ru](mailto:margievaolga@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.

### Information about the authors

**Sergey G. Dzugkoev**, Doct. Sci. (Medicine), Head of the Department of Physiological and Biochemical Mechanisms of Pathology, Institute of Biomedical Research – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: [biohimik-bog@mail.ru](mailto:biohimik-bog@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0597-6104>.

**Fira S. Dzugkoeva**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biomedical Research – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: [patbiochem@mail.ru](mailto:patbiochem@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4208-8157>.

**Anna E. Khubulova**, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biomedical Research – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: [kvizia@mail.ru](mailto:kvizia@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7955-779X>.

**Olga I. Margieva**, Researcher at the Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biomedical Research – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia, E-mail: [margievaolga@mail.ru](mailto:margievaolga@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА MEDICINE



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-7

УДК 618

# Effect of Cigarette Smoke on Female Reproductive System: A Sytematic Review

Fanni Hanifa<sup>1</sup> , Lina N. Izza<sup>1</sup> , Novalia Kridayanti<sup>2</sup> , Hidayani Hidayani<sup>1</sup> ,  
Rudi Simanjuntak<sup>1,3</sup> , Retno Sugesti<sup>1</sup> , Magdalena T. Putri<sup>1</sup> ,  
Rita A. Yolandia<sup>1</sup> , Husnul Khotimah<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universitas Indonesia Maju,  
50 Jl. Harapan, Jakarta, 12610, Indonesia

<sup>2</sup> University of Prof. Dr. Hafiz MPH,  
Cianjur, 43281, Indonesia

<sup>3</sup> Morulla IVF – Bethsaida Hospital,  
Km.4 Jl. Raya Legok – Karawaci, Tangerang, 15810, Indonesia

<sup>4</sup> Brawijaya University,  
12-16 Jl. Veteran, Malang, 65145, Indonesia

*Corresponding author: Fanni Hanifa (fannihanifa070392@gmail.com)*

### Abstract

**Background:** The closest toxic exposure is cigarette smoke, and nowadays smokers are not only men but also women. Although the number of smokers has dropped, cigarettes remain to be an element in the development of many illnesses. Cigarette toxic substances can disrupt cellular balance, including in the reproductive system. **The aim of the study:** To find out more about the effect of smoking on female reproduction. **Materials and methods:** Articles were searched in Google Scholar, Sciencedirect, Frontiers, Pubmed and Cochrane databases between 2014-2024 with the keywords "cigarette smoke, e-cigarette, nicotine, female reproductive system, uterus, endometrium, oviduct, ovary, estrogen, folliculogenesis, angiogenesis, and GnRH." Eighteen articles met the inclusion criteria. **Results:** This research is a literature review with articles selected through inclusion criteria. The results of the data analysis showed an increase in MDA, apoptosis, VEGF, iNOS, and COX-2, as well as a decrease in the number of ovarian follicles, CYP19, YAP, GnRH, AMH, FSH, LH, estradiol, SOD, GPx, CAT, thinning in oviduct thickness and oviduct mucosal folds. **Conclusion:** Smoke of cigarettes has a variety of harmful effects, including ovotoxicants. Smoking tobacco increases oxidative stress, causes inflammation, increases apoptosis leading to follicle loss, and decreases the synthesis of estrogen, GnRH, FSH, LH, progesterone and estradiol. All this affects female reproduction. There is evidence that smoking disrupts the regulation of reproductive hormones, which affects decreased reproductive functions of the ovaries, uterus, and ovaries. Although it does not affect in vitro fertilization, smoking should still be avoided due to its harmful effects on reproductive cells and hormonal balance. Therefore, given the harmful effects associated with reproduction, it is expected that smoking patterns will decrease.

**Keywords:** cigarette smoke; female; reproduction

**Acknowledgements:** The author thanks the Master of Midwifery Programme, Faculty of Medicine, Brawijaya University, for access to literature.

**For citation:** Hanifa F, Izza LN, Kridayanti N, et al. Effect of Cigarette Smoke on Female Reproductive System: A Sytematic Review. *Research Results in Biomedicine*. 2025;11(2):303-314. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-7

**Introduction.** Smoking is known to be one of the factors of premature death that can still be prevented in the world [1]. The prevalence of smoking in adolescents from 2008 (27.7%) to 2021 (9.8%) is known to have decreased. More than 75% of men who smoke every day live in countries with a medium or high Human Development Index (HDI), while more than 53% of women who smoke regularly every day live in countries with a very high HDI. Though historically low, the majority of low HDI countries have a relatively low smoking prevalence – tens of millions of people still smoke. In extremely high HDI nations, the prevalence of female smoking peaked a few decades after that of male smoking, but in the majority of low-, medium-, and high HDI countries, it has either remained relatively low or has only moderately increased thus far [2]. The survey from 2011-2022 also showed the fastest decline in cigarette users at the age of under 40 (19.2% to 4.9%), especially in those with high incomes [3]. Although the global prevalence of smoking is declining, smoking remains a major health problem in the world [4].

The types of cigarettes currently circulating are conventional cigarettes and electronic cigarettes. Conventional cigarettes are known to have high toxicity [5]. CS induces proinflammatory cytokines interleukin-8 (IL-8), interferon gamma (INF- $\gamma$ ), interleukin  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), inter-leukin 2 (IL-2) interleukin 6 (IL-6) leading to disease progression [6]. E-cigarettes are often considered a safe substitute for conventional cigarettes [4]. E-cigarettes contain nicotine and flavor variations that can increase toxicity significantly [7]. The heat generated initiates oxidation and breaks down the components in it and ultimately forms harmful elements when inhaled [8]. Even so,

both have the same carcinogenic and toxic risks [9].

Cigarette substances including cadmium (Cd), tar, nicotine, benzo a pyrene (BaP) induce an increase in ROS and cause oxidative stress [10]. Characterized by an increase in malondialdehyde (MDA) and a decrease in catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GPx). The process through which ROS accumulate in cellular macromolecules results in biomolecular damage, including lipid peroxidation in cell membranes, ATP depletion, and damage to deoxyribonucleic acid (DNA), which is quantifiable by amounts of MDA. Meiotic DNA and amino acids are reacted with by chemically active MDA during the production of proteins. Because both aldehyde groups are reactive with nucleophiles, MDA can generate adducts that harm lipids. Additionally, MDA and ROS, one of the mediators of cell functional abnormalities, have a favorable relationship [11].

Smoking causes modifications to the cell membranes of lipid sections, induces inflammation, and vasomotor dysfunction that can lead to impaired cellular function [12]. Cigarette smoke directly damages mitochondrial respiration resulting in impaired ATP production [13]. As a result, the distribution of ATP is disrupted and the cell stops working and then undergoes death [14]. Cell death disrupts the body's homeotasis and inhibits the metabolic processes that take place [15]. In addition to active smokers, passive smokers who are exposed to cigarette smoke also have the opportunity to experience the same pain [16]. The impact of smoking in health can increase the risk of cardiovascular disease, atherosclerosis, impaired kidney function, pulmonary emphysema, and hormonal disorders [17]. In addition, cigarettes are also known to have an impact on

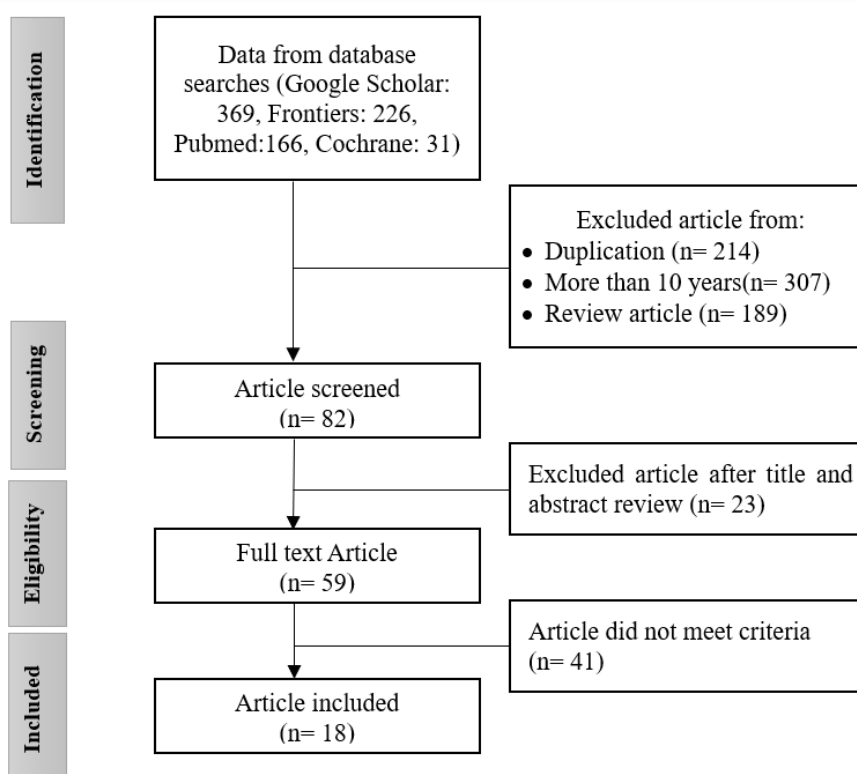


reproductive health by resulting in disorders of the oviduct, uterus, and ovaries [8].

**The aim of the study.** This article aims to further review the impact of cigarette smoke on the reproductive organs, especially the ovaries, oviduct, and uterus.

**Materials and Methods.** Research articles obtained from Google Scholar, Cochrane, Frontiers, and Pubmed databases with the keywords "cigarette smoke, e-

cigarette, nicotine, female reproductive, uterus, endometrium, oviduct, ovary, estrogen, folliculogenesis, angiogenesis, and GnRH". Articles reviewed are free-access articles only. The inclusion criteria are articles in 2014-2024, true experimental, quantitative research, and complete. The exclusion criteria are literature review, narrative review, and systematic review (Fig. 1).



Note: the reviewed article has gone through a search process, screening by removing the exclusion of inappropriate articles, so that articles that meet the inclusion criteria are obtained.

Fig. 1. Process of Selecting Article with PRISMA flowchart

The search yielded a total of 792 articles, of which 710 were omitted due to known duplicates, review articles and articles older than 10 years. There were selected full-text articles related to the effects of smoking on female reproduction. The articles obtained are in accordance with the inclusion criteria.

**Results.** We studied 18 articles from 2014-2024 that discussed the effects of smoking on female reproduction (Table 1). All were laboratory experimental studies with rat subjects (44.4%), mice (11.1%), and human tissue (44.4%). Materials to assess the effects of cigarettes were e-liquid (5.5%), cigarette

smoke extract (11.1%), nicotine injection (16.7%), and cigarette exposure (66.7%). All types of cigarette exposure are ovotoxicant, that is, they interfere with the normal development of follicles by decreasing the number of normal follicles, granulosa proliferation index, CYP19 and YAP expression, and serum AMH, and increasing the follicular apoptosis index especially in theca, HSCORE, iNOS expression, and COX-2. Exposure to cigarettes resulted in a decrease in antioxidants (SOD, CAT, and GPx) and an increase in markers of oxidative stress (MDA). In the fallopian tubes, smoking leads to

thinning of the mucosa and degeneration of epithelial cells. In the endometrium, smoking causes a decrease in proliferation and increase

in cell death. In addition, it also causes a decrease in the secretion of GnRH, estrogen, FSH, LH, progesterone, and estradiol.

*Beginning of Table 1*

### Review Article

| Name                | Ref  | Method                                                                                                                                                                                      | Result                                                                                                                                                                                                                        | Conclusion                                                                                                                                            |
|---------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chen et al, 2022    | [18] | Comparing control groups and treatment with 0.005 mg and 0.5mg e-liquids.                                                                                                                   | follicles, expression of CYP19 and YAP, and estrogen was significantly reduced after exposure to e-liquid.                                                                                                                    | E-liquid affected the development of mouse reproductive.                                                                                              |
| Amalia et al, 2024  | [19] | <i>Rattus norvegicus</i> divided into negative group and control group (cigarette smoke) for 28 days.                                                                                       | The comparison between control and negative groups resulted in decreased GnRH levels, estrogen, GDF-9, and increased MDA and apoptosis in granulosa and oocytes.                                                              | Exposure to secondhand smoke causes changes in the ovarian environment.                                                                               |
| Kida et al, 2020    | [20] | The endometrial stromal cells of 27 women were cultured with CSE-induced.                                                                                                                   | There was a decrease in endometrial proliferation and increase in cell death after CSE-induced above 1%.                                                                                                                      | Exposure to cigarette smoke affects endometrial maturation.                                                                                           |
| Chen et al, 2023    | [21] | 378 mouse ovaries were put into 7 groups: control, nicotine 0.05 mg/mL, <i>flavouring</i> 0.25µL/mL, PG 2.5µL/mL, VG 2.0µL/mL, LN ( <i>Low Nicotine</i> ), and HN ( <i>High Nicotine</i> ). | Nicotine has the lowest effect on the ovaries, while <i>flavouring</i> , PG, and VG cause morphological damage, oxidative balance disorders, and increased apoptosis.                                                         | There is a potential risk from the use of e-liquid to ovarian damage.                                                                                 |
| Budani et al, 2022  | [22] | 34 women were undergoing IVF treatment, 18 of whom were smokers and 16 were non-smokers.                                                                                                    | CS exposure resulted in increased iNOS and COX-2 expression, as well as iNOS activity and PGE2 levels. Smoking behavior has negative correlation with serum AMH.                                                              | Cigarette smoke is ovotoxicant by increasing COX-2 as a proinflammatory that is likely to have a negative effect on the ovaries.                      |
| Rauf et al, 2022    | [23] | 30 rats were divided into 3 groups, group A was control, B was injected with 0.1 mg/kg nicotine for 28 days, and C was injected with nicotine and given ajwa extract.                       | In nicotine-injected group B, the fallopian mucosa showed flattened folds along with epithelial cell degeneration. Fibrosis and accumulation of blood vessels occur in the serous.                                            | Nicotine can cause reversible injury to the fallopian tubes and can lead to subfertility.                                                             |
| Kole et al, 2019    | [24] | Albino wistars were divided into group I (free air) and II (chronic cigarette smoke) for 45 days                                                                                            | In group II, there was decrease in the number of follicles stage, and enzymatic antioxidants (SOD, GPx, and CAT).                                                                                                             | Cigarette smoke has relationship with ovarian reserve disorders.                                                                                      |
| Faghani et al, 2022 | [25] | 40 rats were put into 5 groups, A: control, B: CMC, C: nicotine 0.6mg/kg intraperitoneally, D and E: injected nicotine and given PG. Daily treatment for 30 days.                           | Compared to the control group, nicotine significantly lowered levels of FSH, LH, progesterone, estradiol, healthy follicles, CAT, SOD, granulosa proliferation index, theca cells, and increased tissue and serum MDA levels. | Smoking interferes with folliculogenesis by inhibiting hormone secretion, increasing markers of apoptosis, and lowering the cell proliferation index. |

## Continuation of Table I

## Review Article

| Name                  | Ref  | Method                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Result                                                                                                                                                                                | Conclusion                                                                                                                                    |
|-----------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Susanti et al, 2020   | [26] | Female <i>Mus musculus</i> were divided into 2 groups; control and the group exposed to 1 cigarette smoke for 20 days.                                                                                                                                                                                                                                           | Smoking resulted in decrease in GnRH and increase in MDA as well as the apoptosis index of theca cells.                                                                               | Cigarette smoke causes oxidative stress, a decrease in GnRH which can interfere with folliculogenesis.                                        |
| Camlin et al, 2016    | [27] | Female rats were exposed to cigarettes for 75 minutes every day for up to 13 days, at week 5 the mice were mated, then the research continued until the postnatal day 23.                                                                                                                                                                                        | Abnormalities were found in somatic cell proliferation and increased apoptosis, there was a decrease in the number of follicles. Increased oxidative stress was found.                | Changes in the ovaries and oocytes led to subfertility seen from fewer children and longer time to conceive in cigarette-exposed mice.        |
| Wesselink et al, 2019 | [28] | Analysis of cohort studies of women and men who are planning a pregnancy in 2013-2018.                                                                                                                                                                                                                                                                           | Women who are active smokers, smoke occasionally, and former smokers have been linked to decreased fertility. The highest decline occurred in women who smoked > 10 cigarettes a day. | Women smokers have lower fecundity.                                                                                                           |
| Cinar et al, 2014     | [29] | This comparative prospective study assessed from smoking women (43) and non-smokers (171).                                                                                                                                                                                                                                                                       | The oocyte quality index, embryo development rate, fertilization rate, and pregnancy rate did not differ.                                                                             | Smoking has no adverse impact on IVF outcomes.                                                                                                |
| Li et al, 2018        | [30] | 1000 women with PCOS, 500 women with SHS, 229 exposed and 271 unexposed were analyzed.                                                                                                                                                                                                                                                                           | SHS women have high testosterone and metabolic. No difference in ovulation rates. Lower conception rates in the exposed group                                                         | Smoking spouses of PCOS women are advised to quit smoking and avoid cigarettes exposure.                                                      |
| Lyngsø et al, 2020    | [31] | In a cohort study between 2010 and 2015, information was gathered on 1708 women and possible partners who were starting treatment cycles for frozen embryo transfer, IVF/ICSI, or IUI.                                                                                                                                                                           | There was no correlation between CS and pregnancy or live birth in women undergoing IVF/ICSI treatment. The adjusted relative risk for smoking was 1.22 when compared to nonsmokers.  | Smoking during pregnancy and reproduction therapies doesn't significantly impact clinical pregnancy or live birth, but should be discouraged. |
| Oladipupo et al, 2022 | [32] | Smoking status was assessed using a questionnaire, and it was verified using cotinine. When ovarian reserve was assessed, AMH values below 1 ng/mL were indicative of DOR. We used NAT2 polymorphisms to determine the acetylator status. Both age and PCOS were considered. NAT2 and smoking's impact on ovarian reserve were evaluated by regression analysis. | comparing current smokers to never smokers, the infertility increased by 41.8%.                                                                                                       | There is correlation between current smokers and an elevated risk of infertility.                                                             |

End of Table 1

## Review Article

| Name                       | Ref  | Method                                                                                                                                                      | Result                                                                                                                     | Conclusion                                                                          |
|----------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Kim et al, 2018            | [33] | Female rats were exposed to cigarettes 28 hours a week for 4 weeks.                                                                                         | In the uterus, there is an increase in CXCR4, MMP9, and $Er\alpha$ . In the ovaries, the same marker increase also occurs. | CS induces uterine and ovarian abnormalities in diabetic mice.                      |
| Souza et al, 2023          | [34] | Pregnant and lactating rats were exposed to 2 mg/BB cigarette smoke every day. The first offspring (F1) is mated and the second offspring (F2) is obtained. | There is a decrease in brain cell size and apoptosis in F1. In F2, there is an increase in anogenital ovaries.             | Prenatal exposure to nicotine causes transgeneration in the pituitary-gonadal mice. |
| Konstantinidou et al, 2021 | [35] | CCs from 10 donors, 5 of whom are smokers and others are not.                                                                                               | In smokers, an increase in IL6 and oxidative damage was found.                                                             | Imbalance triggered by cigarettes.                                                  |

## Discussion

## Cigarette Smoke against Ovaries

The toxicity of cigarettes can lead to abnormalities at the cellular level, in tissues and in organs [36]. The accumulation of cigarettes in the body triggers an excessive increase in ROS and causes an imbalance called oxidative stress [24]. The mechanism of increased ROS in cellular biomolecules causes biomolecular damage that triggers the formation of malondialdehyde (MDA) [37]. As a substance that can characterize the activity of free radicals in cells, malondialdehyde (MDA) is a useful tool for identifying oxidative stress brought on by free radicals. The reactivity of both aldehyde groups to nucleophiles allows MDA to form additions that result in damage to lipids and become mediators of reproductive disorders [38].

Ovarotoxic nicotine can damage the structure of ovarian cell membranes due to low FSH stimulation of follicles, causing follicles to atrophy and eventually degenerate [39]. Low FSH levels trigger FOXO to enter the cell nucleus and induce apoptosis by releasing BCL2 and FAS ligands. Furthermore, damage occurs to mitochondria, which results in the release of cytochrome C. Cytochrome C will bind to Apaf-1, which causes the apoptosome to modulate caspase 9 into caspase 3, resulting in DNA fragmentation and apoptosis. As a result, follicles are damaged in folliculogenesis

and DNA oxidation occurs in follicles and corpus luteum [40].

Yes-associated protein (YAP) plays an important role in hippocampus signaling to trigger granulosa cell proliferation (GCs), maintenance of normal ovarian function, and follicle development, which is known to decrease when exposed to cigarettes [18]. A decrease in YAP followed by a decrease in CYP19 will inhibit estrogen synthesis [41]. In addition, cigarettes induce the production of pro-inflammatory cytokines such as  $TNF-\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IL17A, and IL1B [42]. Necrosis, as one of the inflammatory responses, results in plasma membrane rupture and lysis, as well as spillage of intracellular contents into surrounding tissues causing tissue damage [43]. In this study, the tissue damage in question is follicular atresia or follicle failure to develop [44]. The results of this study correspond to Li et al (2020): cigarette exposure causes follicle loss by inhibiting autophagy and pyroptosis activation [45].

Follicular damage means mitochondrial damage to granulosa cells, consequently triggering a sustained autophagy reaction and ending in granulosa cell death resulting in a reduced number of follicles [39]. A decrease in the number of primary, primordial, and de Graaf follicles affects estrogen production and inhibits ovulation [46]. This is in accordance with the results of research by Kole et al (2020),



cigarette smoke is known to cause a decrease in the number of follicles at all stages [24]. Wesselink et al 2019 found women smokers had low fecundity. Cigarettes were found to have no negative effects on IVF, as evidenced by the fertilization rate which was no different from non-smokers[29]. However, in the second offspring (F2), it was found that the rat cubs experienced a decrease in brain function [34].

The loss of ovum at all stages is a clear indication that exposure to cigarette toxicants alters the ovaries' cell structure. The decrease in ovum was brought about by the activation of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress indicators by CS. This occurrence causes cell damage, particularly to the GCs that make up the ovaries, which impairs the ovaries' ability to secrete hormones.

#### **Cigarette Smoke against Reproductive Hormones**

Oxidative stress from cigarette smoke can result in impaired GnRH performance, resulting in failure of secretion and synthesis of FSH and LH [25]. When GnRH does not secrete FSH and LH, there is an inhibitory process in folliculogenesis that has an impact on decreasing estrogen production by suppressing 21 hydroxylases [47]. Estrogen is needed by the body for the ovulation process, where hormone levels will be normal if follicular development takes place normally [46]. Toxic substances in cigarette smoke will increase mRNA expression in VEGF which will modulate prostaglandins, as a result progesterone synthesis is inhibited and insufficiency occurs in the corpus luteum [48]. Corpus luteum insufficiency, also called luteal phase disorder, is a manifestation of ovarian failure where no follicles develop and eventually anovulation occurs. This condition can cause menstrual abnormalities [49].

Chen et al, (2022) found that there is a decrease in CYP19 which results in a decrease in estradiol synthesis and leads to hyperandrogenism and the formation of hemorrhagic cystic follicles [50]. Exposure to CS in the ovaries causes follicles to form abnormally and creates an imbalance in the hormones that leads to a decrease in the release

of estrogen. Low estrogen causes LH to fall and FSH to stay at its highest. This has an impact on folliculogenesis later on. Therefore, reproductive diseases that are mutually exclusive arise from exposure to CS.

#### **Cigarette Smoke against Oviduct**

Rauf et al (2022) found an incidence of fallopian tube mucosa flattening after rats were injected with nicotine. His other research also found that nicotine injection can result in thinning of the wall thickness of the ampulla and isthmus, as well as the height of the epithelium of oviduct [23]. Smoking can increase inflammation, as seen with IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-8 which are increased [51]. Inflammation results in injury to cells that require self-repair mechanisms through proliferation [52]. Estrogen functions in the immune system of the oviduct mucosa by regulating S100A8, thereby inhibiting inflammation [53]. However, low estrogen levels due to nicotine exposure will inhibit cell proliferation which leads to cell loss and thinning of the isthmus layer [54]. Thinning of the smooth muscle layer of the fallopian tubes can decrease peristaltic movements that serve to help the movement of the ovum towards the uterus [55]. It is well known that exposure to toxins raises proinflammatory cytokines. One of the harmful effects of cigarette smoking is a drop in estrogen, which also causes inflammation, which in turn causes cell loss. Microscopic examination therefore reveals a weakening of the structural layer that constitutes the oviduct. These anomalies increase the chance of an ectopic pregnancy by preventing fertilization products from reaching the endometrium.

#### **Cigarette Smoke against Uterus**

There was a decrease in endometrial proliferation and an increase in cell death after CSE-induced (Cigarette Smoke Extract) above 1% and 0.025% CSE treatment resulted in an increase in VEGF through accumulation of factor-1 $\alpha$ . CSE-induced oxidative stress plays a role in the release of VEGF [56]. Increased VEGF is an adaptive response to the presence of oxidative stress [57]. VEGF is essential for placentation and implantation, however when the amount is excessive, it can inhibit normal

angiogenesis through over-stimulation of blood vessels and causing disruption of the structure of blood vessels [58]. CSE suppresses various regeneration functions in the endometrium, such as migration, self-repair, and pluripotency through SERPINB2 activation that can affect the implantation process [59]. Experimental animals exposed to e-cigarettes are known to have almost no embryo implantation sites despite the presence of high progesterone [60]. Angiogenesis and proliferation are highly impacted by the reduced estrogen brought on by CS, and this is where disruptions will arise. Endometrial thickness will decrease as a result of an increase in cell death (CD) in the endometrium after a reduction in proliferation. Following this thinning, there is a reduction in vascularization, which lowers the capacity of the conception products to be implanted.

**Conclusion.** The toxic effects of cigarette smoke are multifaceted, including ovotoxicants. Cigarette smoke affects female reproduction by increasing oxidative stress, triggering inflammation, increasing apoptosis to follicle loss and decreasing the synthesis of estrogen, GnRH, FSH, LH, progesterone, and estradiol. Smoking is known to damage the regulation of reproductive hormones that affect the disruption of reproductive function of the ovaries, uterus, and oviduct. Although it has no effect on IVF, smoking should still be avoided given its adverse effects on reproductive cells and hormonal balance. Therefore, it is expected that there will be a decrease in cigarette consumption patterns considering the adverse effects caused by reproduction.

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Reference

1. Kim J, Song H, Lee J, et al. Smoking and passive smoking increases mortality through mediation effect of cadmium exposure in the United States. *Scientific Reports*. 2023;13(1):3878. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30988-z>
2. Shin H, Park S, Yon H, et al. Estimated prevalence and trends in smoking among adolescents in South Korea, 2005–2021: a nationwide serial study. *World Journal of Pediatrics*. 2023;19(4):366-377. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00673-8>
3. Meza R, Cao P, Jeon J, et al. Trends in US Adult Smoking Prevalence, 2011 to 2022. *JAMA Health Forum*. 2023;4(12):e234213. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2023.4213>
4. Dai X, Gakidou E, Lopez AD. Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: strengthening the evidence base for policy action. *Tobacco Control*. 2022;31:129-137. DOI: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2021-056535>
5. Yayan J, Franke KJ, Biancosino C, et al. Comparative systematic review on the safety of e-cigarettes and conventional cigarettes. *Food and Chemical Toxicology*. 2024;185:114507. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2024.114507>
6. Zhong M, Zou M, Yao Y, et al. Induction and Modulation of EVs by Cigarette Smoke and Their Relevance in Lung Disease: Recent Advances. *Journal of Respiration*. 2023;3(4):164-177. DOI: <https://doi.org/10.3390/jor3040016>
7. Diaz MC, Silver NA, Bertrand A, et al. Bigger, stronger and cheaper: growth in e-cigarette market driven by disposable devices with more e-liquid, higher nicotine concentration and declining prices. *Tobacco Control*. 2025;34:65-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/tc-2023-058033>
8. Montjean D, Pagé MHG, Bélanger MC, et al. An Overview of E-Cigarette Impact on Reproductive Health. *Life*. 2023;13(3):827. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13030827>
9. Abbott AJ, Reibel YG, Arnett MC, et al. Oral and Systemic Health Implications of Electronic Cigarette Usage as Compared to Conventional Tobacco Cigarettes: A review of the literature. *Journal of Dental Hygiene*. 2023;97(4):21-35.
10. Seo YS, Park JM, Kim JH, et al. Cigarette Smoke-Induced Reactive Oxygen Species Formation: A Concise Review. *Antioxidants*. 2023;12(9):1732. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12091732>
11. Kasililika AG, Odugogbe ATA, Dairo MD, et al. Lifestyle and oxidative stress status in infertile women in Dar es Salaam, Tanzania:

comparative cross-sectional study. Middle East Fertility Society Journal. 2021;26:33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43043-021-00081-4>

12. Mallah MA, Soomro T, Ali M, et al. Cigarette smoking and air pollution exposure and their effects on cardiovascular diseases. Frontiers in Public Health. 2023;11:967047. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.967047>

13. Decker ST, Matias AA, Bannon ST, et al. Effects of cigarette smoke on in situ mitochondrial substrate oxidation of slow- and fast-twitch skeletal muscles. Life Sciences. 2023;315:121376. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121376>

14. Bai X, Wang Y, Luo X, et al. Cigarette tar accelerates atherosclerosis progression via RIPK3-dependent necroptosis mediated by endoplasmic reticulum stress in vascular smooth muscle cells. Cell Communication and Signaling. 2024;22:41. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01480-6>

15. Chen X, Cai Q, Liang R, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies. Cell Death and Disease. 2023;14:105. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05639-w>

16. Qin GQ, Chen L, Zheng J, et al. Effect of passive smoking exposure on risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1195354. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1195354>

17. Cui J, Wang Y. Premature ovarian insufficiency: a review on the role of tobacco smoke, its clinical harm, and treatment. Journal of Ovarian Research. 2024;17:8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01330-y>

18. Chen T, Wu M, Dong Y, et al. Effect of e-cigarette refill liquid on follicular development and estrogen secretion in rats. Tobacco Induced Diseases. 2022;20:36. DOI: <https://doi.org/10.18332/tid/146958>

19. Amalia A, Hendarto H, Mustika A. Nigella Sativa Ameliorates Folliculogenesis Disorders Due to Exposure to Cigarette Smoke through GnRH, MDA Expression, Estrogen Expression, GDF-9 Expression, Apoptosis Expression, and Ovarian Follicles. Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry Research. 2024;6(7):997-1009. DOI: <https://doi.org/10.48309/JMPCR.2024.444235.1122>

20. Kida N, Nishigaki A, Kakita-Kobayashi M, et al. Exposure to cigarette smoke affects

endometrial maturation including angiogenesis and decidualization. Reproductive Medicine and Biology. 2021;20(1):108-118. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12360>

21. Chen T, Wu M, Dong Y, et al. Ovarian toxicity of e-cigarette liquids: Effects of components and high and low nicotine concentration e-cigarette liquid in vitro. Tobacco Induced Diseases. 2023;21:128. DOI: <https://doi.org/10.18332/tid/170631>

22. Budani MC, Gallorini M, Elsallabi O, et al. Cigarette smoke is associated with up-regulation of inducible NOS and COX-2 protein expression and activity in granulosa cells of women undergoing in vitro fertilization. Reproductive Toxicology. 2022;113:128-135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.08.013>

23. Rauf F, Suhail M, Sohail A, et al. Histological Effects of Ajwa on Oviduct after Nicotine Induced Toxicity in Adult Albino Rats. Esculapio-Journal of Services Institute of Medical Sciences. 2022;18(3):381-385. DOI: <https://doi.org/10.51273/esc22.2518328>

24. Kole E, Ozkan S, Eraldemir C, et al. Effects of melatonin on ovarian reserve in cigarette smoking: an experimental study. Archives of Medical Science. 2020;16(6):1376-1386. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.89409>

25. Faghani M, Saedi S, Khanaki K, et al. Ginseng alleviates folliculogenesis disorders via induction of cell proliferation and downregulation of apoptotic markers in nicotine-treated mice. Journal of Ovarian Research. 2022;15:14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-022-00945-x>

26. Susanti E, Sudiana IK, Hendarto H. Smoke effects of disturbances folliculogenesis (mda, gnRh, Hsp70, apoptosis, and follicles) in ovarian on mice balb / C. Journal of International Dental and Medical Research. 2020;13(2):774-777.

27. Camlin NJ, Sobinoff AP, Sutherland JM, et al. Maternal Smoke Exposure Impairs the Long-Term Fertility of Female Offspring in a Murine Model1. Biology of Reproduction. 2016;94(2):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.135848>

28. Wesselink AK, Hatch EE, Rothman KJ, et al. Prospective study of cigarette smoking and fecundability. Human Reproduction. 2019;34(3):558-567. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey372>

29. Cinar O, Dilbaz S, Terzioglu F, et al. Does cigarette smoking really have detrimental effects on outcomes of IVF? European Journal of

Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2014;174:106-110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.026>

30. Li J, Wu Q, Wu XK, et al. Effect of exposure to second-hand smoke from husbands on biochemical hyperandrogenism, metabolic syndrome and conception rates in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Human Reproduction*. 2018;33(4):617-625. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey027>,

31. Lyngsø J, Kesmodel US, Bay B, et al. Female cigarette smoking and successful fertility treatment: A Danish cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2021;100(1):58-66. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13979>

32. Oladipupo I, Ali T, Hein DW, et al. Association between cigarette smoking and ovarian reserve among women seeking fertility care. *PLoS ONE*. 2022;17(12):e0278998. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278998>

33. Kim SM, Hwang KA, Go RE, et al. Exposure to cigarette smoke via respiratory system may induce abnormal alterations of reproductive organs in female diabetic rats. *Environmental Toxicology*. 2019;34(1):13-21. DOI: <https://doi.org/10.1002/tox.22652>

34. Souza GS, Freitas IMM, Souza JC, et al. Transgenerational effects of maternal exposure to nicotine on structures of pituitary-gonadal axis of rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2023;468:116525. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116525>

35. Konstantinidou F, Budani MC, Sarra A, et al. Impact of Cigarette Smoking on the Expression of Oxidative Stress-Related Genes in Cumulus Cells Retrieved from Healthy Women Undergoing IVF. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):13147. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222313147>

36. Liang G, He Z, Chen Y, et al. Existence of multiple organ aging in animal model of emphysema induced by cigarette smoke extract. *Tobacco Induced Diseases*. 2022;20:02. DOI: <https://doi.org/10.18332/tid/143853>

37. Mas-Bargues C, Escriva C, Dromant M, et al. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2021;709:108941. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108941>

38. Kurniati ID, Nugraheni DM. Efektivitas Pemberian Ekstrak Buah Kersen (*Muntingia calabura*) terhadap Rasio Berat Testis

pada Tikus yang Dipapar Asap Rokok. *Medica Arteriana*. 2019;1(1):15-21.

39. Talakua FC, Unitly AJA. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Rumput Kebar (*Bhiophytum petersianum* Klotzsch) terhadap Peningkatan Jumlah Folikel pada Ovarium Tikus *Rattus Norvegicus* Terpapar Asap Rokok. *Biofaal Journal*. 2020;1(2):74-84. DOI: <https://doi.org/10.30598/biofaal.v1i2pp74-84>

40. Zayani N, Susanto BNA, Solihati S. Efek Pemberian Suspensi Buah Zuriat (*Hyphaene thebaica*) terhadap Morfometri Ovarium Mencit (*Mus musculus* L.) yang Terpapar Asap Rokok. *Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*. 2023;8(2):65-76. DOI: <https://doi.org/10.33474/e-jbst.v8i2.514>

41. Liu T, Huang Y, Lin H. Estrogen disorders: Interpreting the abnormal regulation of aromatase in granulosa cells (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2021;47(5):73. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4906>

42. Kumar S, Parveen S, Swaroop S, et al. TNF- $\alpha$  and MMPs mediated mucus hypersecretion induced by cigarette smoke: An in vitro study. *Toxicology in Vitro*. 2023;92:105654. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2023.105654>

43. Khalid N, Azimpouran M. Necrosis. In: *Treasure Island. StatPearls*; 2023.

44. Guzel EE, Kaya N, Tektemur A, et al. Chronic effects of maternal tobacco-smoke exposure and/or  $\alpha$ -lipoic acid treatment on reproductive parameters in female rat offspring. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2020;66(6):387-399. DOI: <https://doi.org/10.1080/19396368.2020.1815248>

45. Li F, Ding J, Cong Y, et al. Trichostatin A alleviated ovarian tissue damage caused by cigarette smoke exposure. *Reproductive Toxicology*. 2020;93:89-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.01.006>

46. Tuttle AM, Stämpfli M, Foster WG. Cigarette Smoke Causes Follicle Loss in Mice Ovaries at Concentrations Representative of Human Exposure. *Human Reproduction*. 2019;24(6):1452-1459. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep023>

47. Casati L, Ciceri S, Maggi R, Bottai D. Physiological and pharmacological overview of the gonadotropin releasing hormone. *Biochem Pharmacol [Internet]*. 2023 Jun;212:115553. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115553>

48. Musanejad E, Haghpanah T, Mirzaie V, et al. Effects of Ethanol and Nicotine Co-



Administration on Follicular Atresia and Placental Histomorphology in The First-Generation Mice Pups during Intrauterine Development and Lactation Periods. *Toxicology Reports*. 2021;8:793-803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.03.033>

49. Pizzorno JE, Murray MT. Textbook of Natural Medicine, 5th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2015-0-02243-2>

50. Ashraf S, Rasool SUA, Nabi M, et al. Impact of rs2414096 polymorphism of CYP19 gene on susceptibility of polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism in Kashmiri women. *Scientific Reports*. 2021;11(1):12942. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92265-1>

51. Benowitz NL, Helen GST, Nardone N, et al. Twenty-Four-Hour Cardiovascular Effects of Electronic Cigarettes Compared With Cigarette Smoking in Dual Users. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:23. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017317>

52. Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(20):3861-3885. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>

53. Li X, Cao G, Yang H, et al. S100A8 expression in oviduct mucosal epithelial cells is regulated by estrogen and affects mucosal immune homeostasis. *PLoS ONE*. 2021;16(11):e0260188. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260188>

54. Yu K, Huang ZY, Xu XL, et al. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:827724. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.827724>

55. Yuan S, Wang Z, Peng H, et al. Oviductal motile cilia are essential for oocyte pickup but dispensable for sperm and embryo transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(22):e2102940118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2102940118>

56. Behl T, Kotwani A. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy. *Pharmacological Research*. 2015;99:137-148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.05.013>

57. Rossino MG, Lulli M, Amato R, et al. Oxidative Stress Induces a VEGF Autocrine Loop in the Retina: Relevance for Diabetic Retinopathy.

*Cells*. 2020;9(6):1452. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9061452>

58. Bansal R, Ford B, Bhaskaran S, et al. Elevated Levels of Serum Vascular Endothelial Growth Factor-A Are Not Related to NK Cell Parameters in Recurrent IVF Failure. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2017;18(3):280-287.

59. Park SR, Kim SK, Kim SR, et al. Effects of smoking on the tissue regeneration-associated functions of human endometrial stem cells via a novel target gene SERPINB2. *Stem Cell Research and Therapy*. 2022;13(1):404. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03061-1>

60. Wetendorf M, Randall LT, Lemma MT, et al. E-Cigarette Exposure Delays Implantation and Causes Reduced Weight Gain in Female Offspring Exposed In Utero. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(10):1907-1916. DOI: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00216>

Received 25 June 2024

Revised 17 July 2024

Accepted 12 August 2024

#### Information about the authors

**Fanni Hanifa**, SST. Bdn. M.Keb, Lecturer, Midwife Professional Education Study Program, Vocational Faculty, Universitas Indonesia Maju, Jakarta, Indonesia, E-mail: [fannihanifa070392@gmail.com](mailto:fannihanifa070392@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1128-972X>.

**Lina N. Izza**, Lecturer, Midwife Professional Education Study Program, Vocational Faculty, Universitas Indonesia Maju, Jakarta, Indonesia, E-mail: [linaizza65@gmail.com](mailto:linaizza65@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0436-1866>.

**Novalia Kridayanti**, Lecturer, Diploma III Midwifery, University of Prof. Dr. Hafiz MPH, Cianjur, Indonesia, E-mail: [novalia.kri@gmail.com](mailto:novalia.kri@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7610-242X>.

**Hidayani Hidayani**, Lecturer, Midwife Professional Education Study Program, Vocational Faculty, Universitas Indonesia Maju, Jakarta, Indonesia, E-mail: [hidayani.031@gmail.com](mailto:hidayani.031@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5202-0211>.

**Rudi Simanjuntak**, Lecturer, Midwife Professional Education Study Program, Vocational Faculty, Universitas Indonesia Maju, Jakarta; Obstetric and Gynecologist, Morulla IVF – Bethsaida Hospital, Tangerang, Indonesia, E-mail: [rudisimanjuntakuima07@gmail.com](mailto:rudisimanjuntakuima07@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0369-4419>.

**Retno Sugesti**, Lecturer, Midwife Professional Education Study Program, Vocational Faculty, Universitas Indonesia Maju, Jakarta, Indonesia, E-mail: [retnosugesti.uima@gmail.com](mailto:retnosugesti.uima@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5090-3031>.

**Magdalena T. Putri**, Lecturer, Midwife Professional Education Study Program, Vocational Faculty, Universitas Indonesia Maju, Jakarta, Indonesia, E-mail: [magdalena.triputri@gmail.com](mailto:magdalena.triputri@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7554-7578>.

**Rita A. Yolandia**, Lecturer, Midwife Professional Education Study Program, Vocational Faculty, Universitas Indonesia Maju, Jakarta, Indonesia, E-mail: [rita.kebidanan@gmail.com](mailto:rita.kebidanan@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7694-8420>.

**Husnul Khotimah**, Dr. S.Si. M.Kes, Lecturer, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Brawijaya University, Malang, Indonesia, E-mail: [husnul\\_farmako.fk@ub.ac.id](mailto:husnul_farmako.fk@ub.ac.id), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2374-4358>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-8

УДК 616.89-008.441.44

# Суицидальное поведение и коморбидные соматические заболевания (обзор)

Р.В. Бисалиев 

Образовательное частное учреждение высшего образования  
«Московская международная академия»,  
ул. Новокузнецкая, д. 25, г. Москва, 115184, Российская Федерация  
Автор для переписки: Р.В. Бисалиев (rafaelbisaliev@gmail.com)

## Резюме

**Актуальность:** Суицидальное поведение продолжает оставаться одной из наиболее острых медицинских проблем, актуальность, которой продолжает сохраняться на высоком уровне. В статье представлен анализ теорий коморбидности как зарубежных, так и отечественных авторов, изучающих медицинские аспекты самоубийства. Анализируются данные о распространенности сопутствующих соматических расстройств в основе суицидального поведения пациентов. **Цель исследования:** Провести анализ современных данных по проблеме суицидального поведения пациентов с коморбидными соматическими заболеваниями. **Материалы и методы:** Проведен анализ 49 источников. Поиск осуществлялся в специальных медицинских ресурсах, а именно: RusMed, Medline, PubMed, и Web of Science. Кроме того, были задействованы электронные библиотеки, такие как eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и Библиотека диссертаций и авторефератов России dslib.net. Анализировались материалы, которые касались взаимосвязи между суицидальным поведением и коморбидной соматической патологией, то есть суицидальностью и другими связанными с ней явлениями: стадия суицидального процесса (идея самоубийства, попытка самоубийства, завершённое самоубийство, риск самоубийства с клиническими характеристиками соматических расстройств). **Результаты:** Предпринята попытка изучить феномен суицидального поведения у пациентов с соматической коморбидностью. Установлено следующее: имеется существенный пробел исследований по суицидальному поведению у больных с коморбидными соматическими состояниями; не сформированы теоретико-методологическая основа, концептуальные подходы и принципы коморбидности в связи с суицидальным поведением; неизученными остаются вопросы в отношении клинко-психологических, клинко-психопатологических и клинко-динамических особенностей суицидального поведения пациентов с коморбидными соматическими состояниями; суицидальное поведение при коморбидных состояниях проявляется в любом возрасте, то есть не только у лиц старшего и пожилого возраста. **Заключение:** Коморбидные заболевания должны рассматриваться специалистами непсихиатрического профиля как потенциально суицидоопасные состояния. Требуется разработка и внедрение дифференцированных профилактических программ.

**Ключевые слова:** суицидальное поведение; коморбидность; профилактика; суицид и соматические заболевания

**Для цитирования:** Бисалиев РВ. Суицидальное поведение и коморбидные соматические заболевания (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(2):315-329. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-8

# Suicidal behavior and comorbid somatic diseases (review)

Rafael V. Bisaliyev 

Moscow International Academy,  
25 Novokuznetskaya St., Moscow, 115184, Russia  
*Corresponding author: Rafael V. Bisaliyev (rafaelbisaliyev@gmail.com)*

## Abstract

**Background:** Suicidal behavior continues to be one of the most acute medical problems, the relevance of which continues to remain at a high level. The article presents an analysis of comorbidity theories by both foreign and domestic authors studying the medical aspects of suicide. The data on the prevalence of concomitant somatic disorders underlying suicidal behavior of patients are analyzed. **The aim of the study:** To analyze current data on the problem of suicidal behavior in patients with comorbid somatic diseases. **Materials and methods:** The analysis of 38 sources was carried out. The search was carried out in special medical resources, namely: RusMed, Medline, PubMed, and Web of Science. In addition, electronic libraries such as eLibrary were involved. RU, CyberLeninka and the Library of dissertations and abstracts of Russia dslib.net. We analyzed materials that dealt with the relationship between suicidal behavior and comorbid somatic pathology, that is, suicidality and other related phenomena: the stage of the suicidal process (suicide idea, suicide attempt, completed suicide, suicide risk with clinical characteristics of somatic disorders). **Results:** An attempt has been made to study the phenomenon of suicidal behavior in patients with somatic comorbidity. It was found that: there is a significant gap in research on suicidal behavior in patients with comorbid somatic conditions; the theoretical and methodological basis, conceptual approaches and principles of comorbidity in connection with suicidal behavior have not been formed; questions remain unexplored regarding the clinical-psychological, clinical-psychopathological and clinical-dynamic features of suicidal behavior in patients with comorbid somatic conditions suicidal behavior in comorbid conditions manifests itself at any age, that is, not only in older and elderly people. **Conclusion:** Comorbid diseases should be considered by non-psychiatric specialists as potentially suicidal conditions. The development and implementation of differentiated preventive programs is required.

**Keywords:** suicidal behavior; comorbidity; prevention; suicide and somatic diseases

**For citation:** Bisaliyev RV. Suicidal behavior and comorbid somatic diseases (review). Research Results in Biomedicine. 2025;11(2):315-329. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-8

**Введение.** В последнее время отмечается широкое распространение и рост коморбидной соматической патологии, которая существенно меняет классическую клиническую картину, характер течения, сопровождается увеличением количества осложнений,

снижением функциональных возможностей и качества жизни пациентов и ассоциируется с повышенным риском смертности [1]. Феномен коморбидности (нам импонирует точка зрения, рассматривающая коморбидность как любую отдельную нозологическую



форму/единицу, существовавшую, существующую или которая может появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента) является повседневной клинической реальностью, определяющий необходимость глубокого детального изучения [2]. Коморбидные состояния варьируют в пределах от 3% до 82%. При этом у лиц в возрасте от 40 до 64 лет распространенность составляет 30%, от 64 до 85 лет – 65% и в группе от 85 лет и старше – 82% [3]. Известно, что риск смерти у пациентов с двумя заболеваниями равен 5-10%, с пятью и более – возрастает до 70-80% [4]. Так, например, среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с сердечной недостаточностью, летальность, включая и другие причины, возрастает на 7-31%, по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Весомым аргументом значимой роли коморбидных состояний в увеличении показателя летальности является высокая частота сочетанных заболеваний умерших пациентов с новой коронавирусной инфекцией: гипертоническая болезнь (98,9%), цереброваскулярная болезнь (96,9%), ишемическая болезнь сердца (83,9%), хронические болезни почек (96,7%), сахарный диабет второго типа и фибрилляция предсердий – по 42,2%, ожирение (36,6%) [6].

Все большее внимание научной общественности и медицинских работников привлекает проблема изучения самоубийств у пациентов с сочетанной соматической патологией. Суицидальное поведение (СП) у пациентов с хроническими заболеваниями наблюдалось в 90,0% случаев, при сопутствующей патологии – в 74,6%, соответственно [7]. В тоже время имеется существенный пробел в изучении СП у больных с коморбидной соматической патологией, так как акцент исследований направлен на изучение феномена суицидального поведения у больных, имеющих один терапевтический диагноз.

Думается, это обусловлено отсутствием единых методологических подходов в определении причинно-следственных связей между суицидальностью и соматическими заболеваниями. Отметим, что, как правило, интернисты не владеют достаточными знаниями по диагностике суицидальных тенденций, а, соматические больные характеризуются большей закрытостью в отношении жалоб суицидального характера. Понимая обширность термина «коморбидность», автор настоящей работы ограничился исследованием феномена суицидального поведения пациентов с соматическими коморбидными состояниями.

Наличие теоретических и практических проблем в сфере исследований самоубийств в сочетании с соматическими расстройствами, недостаточная разработанность и высокая значимость решения задач превенции суицидального поведения у этих пациентов, обусловили актуальность выбора темы настоящей работы.

**Цель исследования.** Провести анализ современных данных по проблеме суицидального поведения пациентов с коморбидными соматическими заболеваниями.

**Материалы и методы исследования.** Настоящий анализ литературных данных проводился в соответствии с поставленной целью исследования: поиск высококачественных систематических обзоров, касающихся распространенности суицидального поведения у пациентов с коморбидными состояниями в сравнительном аспекте, то есть с общими популяционными показателями суицидальной активности. Для более тщательного и корректного отбора материала, мы следовали рекомендациям по составлению обзоров и мета-анализов, однако с акцентом на соответствие методологии касательно проведения литературных обзоров, чтобы обеспечить точное представление результатов. Рекомендации включают основные положения: непредвзятость,

полнота представленных результатов других авторов, четкое формулирование темы, проблемы, вопроса, описание всех источников информации, процесса отбора исследований, характеристик, по которым были извлечены данные (например, объем исследования, период наблюдения), цитирование или ссылки на источники, создание общей интерпретации результатов в контексте других фактических данных, описания источников финансирования обзора и другую поддержку (например, предоставление данных) и роль спонсоров систематического обзора [8].

Нами проведен анализ 49 источников отечественных и зарубежных авторов. Мы исключили дублирующие материалы (16 источников) во время обработки данных после прочтения названия и аннотации каждой статьи. Поиск осуществлялся в специальных медицинских ресурсах, а именно: RusMed, Medline, PubMed, и Web of Science. Кроме того, были задействованы электронные библиотеки, такие как eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и Библиотека диссертаций и авторефератов России dslib.net.

Во время подготовительного изучения литературы ключевое слово «суицид» появилось в качестве термина, который обычно использовался для обозначения изучаемой проблемы. В дальнейшем это привело нас к принятию формулы поиска: «суицид и неинфекционные заболевания», «суицид и соматическое заболевание», «суицид и коморбидность». Мы не ограничивали поиск по базам данных датой публикации, хотя акцент был на публикациях за последние пять лет, то есть с 2020 года.

Отбор материала осуществлялся по следующим критериям:

✓ статьи, которые, согласно их аннотациям, касались главным образом взаимосвязи суицидального поведения и сочетанной соматической патологии. То есть суицидальностью и другими связанными с ней явлениями: стадия суицидального процесса (идея

самоубийства, попытка самоубийства, завершенное самоубийство, риск самоубийства с клиническими характеристиками соматических расстройств): стадия и тяжесть течения, длительность болезни, влияние иных факторов на развитие заболевания и актуализацию суицидального поведения (стресс, эмоциональный статус, качество жизни, отношение к болезни и проводимому лечению, половая принадлежность);

✓ статьи, опубликованные на русском и английском языках;

✓ статьи, тезисы которых были доступны в любой базе данных.

Критериями исключения были следующие:

✓ материалы, не содержащие сведения о самоубийстве, попытке самоубийства или суицидальных мыслях, как отдельно, так и в связи с соматической патологией;

✓ дублирующие материалы (16 источников);

✓ статьи, опубликованные на французском, испанском, немецком и китайском языках;

✓ отчеты и неопубликованные исследования;

✓ результаты поиска были ограничены статьями, опубликованными до 2020 года (за исключением рекомендаций по написанию литературных обзоров – датированы 2009 годом).

Использовались методы теоретического анализа: аналитическое сравнение, систематизация и обобщение научно-исследовательских и научно-методических отечественных и зарубежных работ по проблеме суицидального поведения пациентов с коморбидными соматическими состояниями.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно концепции коморбидных состояний, на начальных стадиях болезни формируется синдром коморбидности у лиц молодого и среднего возрастов. Результат суммарного накопления

коморбидности и период яркой клинической манифестации начинает проявлять себя соответствующим образом в пожилом возрасте (61-75 лет) [2]. Коморбидность рассматривается как маркер ускоренного старения [9]. Логично ожидать взаимосвязь увеличения количества соматических расстройств с продолжительностью жизни пациента, а, следовательно, повышения риска суицидальности с актуализацией суицидальных форм поведения. Косвенным подтверждением возрастной аккумуляции коморбидности и суицидальной активности являются данные, свидетельствующие о количестве пациентов с суицидальным поведением в молодом и среднем возрасте. Например, в Европе самые высокие показатели суицидов были среди молодых людей в возрасте от 24 до 34 лет, в Пакистане – 43,1% и Египте – 48,0% – в возрасте от 20 до 39 лет [10]. В России (2020 г.), средний возраст добровольно погибших мужчин варьировал от 20 до 24 лет, женщин – от 30 до 34 лет и от 50 до 54 лет. Однако с 2016 по 2019 гг. наибольшая суицидальная смертность среди лиц обоих полов приходилась именно на группу от 60-ти лет и старше, что, по-видимому, обусловлено более высокими показателями коморбидной соматической патологии [11]. Иными словами, омоложения коэффициента смертности среди мужского населения должно сигнализировать о необходимости срочной профилактики последующего ухудшения ситуации. Изучение сопутствующей соматической патологии пациентов (средний возраст –  $43,6 \pm 17,9$  и  $44,3 \pm 18,0$  лет) основных (341 человек) и контрольных (190 человек) групп выявило следующие особенности. В основной группе (с суицидальными попытками) чаще, по сравнению с контрольной группой (с суицидальными высказываниями) отмечались в анамнезе черепно-мозговые травмы, острые нарушения мозгового кровообращения, патология сердечно-сосудистой системы, сифилис и другие венерические заболевания. Тем не менее, различия между

данными группами также не достигали статистически достоверного уровня [12]. Кстати, названы основные факторы риска повторных и неоднократных суицидальных попыток: женский пол, средний возраст; также относят мужской пол и пожилой возраст у женщин. Есть мнение, что не существует различий между полами и суицидальный риск высок для возраста от 50 до 70 лет и старше [13, 14]. В результате теоретического анализа проблемы СП (25 работ, выполненных в 19 странах на общем материале 77890 суицидов), определены факторы суицидального риска: множественные хронические соматические расстройства, женский пол, совершенные попытки и завершённые самоубийства в семье. Поэтому лечение сопутствующих заболеваний должно быть приоритетным в стратегиях профилактических программ самоубийств [15]. Иными словами, вне зависимости от половой принадлежности, обнаружен средний возраст людей как наиболее суицидоопасный период жизни.

Следует отметить работы, подтверждающие факт присутствия отягощенного соматогенного фона у детей и подростков, совершивших суицидальные попытки. В одном исследовании приводились данные, в которых число случаев завершённых самоубийств лиц до 19-ти лет составило 70% случаев, 63% случаев смерти произошли через повешение. При этом проблемы с физическим здоровьем, требующих медицинской помощи испытывали 76,6%. Кроме того, использование Интернета в целях самоубийства было зафиксировано в 23% случаях. За неделю до смерти 10% человек причинили себе вред, а 27% выразили суицидальные мысли. Респираторным заболеваниям (10%) сопутствовали дерматологические проблемы (11%). Справедливо отмечено, что оценка и коррекция суицидального поведения пациентов соматических стационаров может иметь значительный медико-социальный эффект [16]. На наш взгляд, устоявшаяся точка зрения в концептуальном понимании феномена

коморбидности требует методологического и клинического переосмысления. Так как полученные выше результаты не подтверждают роль коморбидности в актуализации суицидального поведения только у лиц старшего и пожилого возраста. Косвенно это иллюстрируется эпидемиологическими данными по распространенности СП. Пик суицидальной активности во всем мире (охват 90 стран) приходится на возраст от 13 до 18 лет [17, 18], в России более трети – дети и подростки до 18 лет [19]. Мы солидарны с мнением некоторых авторов, что невозможно объяснить высокую распространенность сочетания заболеваний только их математическим сложением с увеличением возраста [2]. Вероятно, разброс показателей обусловлен сбором данных с опорой на статистику скоропомощных и психиатрических больниц, тогда как значительная часть остается за «рамками» необходимой помощи [10], хотя по суицидальному поведению, например, в 2022 году опубликовано более 15000 научных работ [15]. Несмотря на то, что от 26% до 68% пациентов с завершенными суицидами обращались к врачам общей практики в течение месяца перед самоубийством, суицидальные намерения продолжают оставаться нераспознанными, так как суицидальные тенденции, как правило, являются завуалированными психосоматическими или аффективными жалобами [20, 21]. Кроме того, самые сильные корреляционные связи с суицидом показали коморбидные расстройства и факторы риска, связанные с поведением [22].

Не вызывает сомнения факт, что смертность от болезней органов кровообращения остается лидирующей в структуре смертности других заболеваний, при этом определенный вклад в общую смертность вносят сопутствующие заболевания (13%) [23]. Высокая распространенность указанных заболеваний сопряжена с приемом препаратов, действующих на систему

кровообращения ( $\beta$ -адреноблокаторы, гипотензивные и противоаритмические средства, блокаторы медленных кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) с суицидальной целью. Частота намеренных самоотравлений варьирует от 5% до 11%, тогда как летальность составляет до 6,5%, тяжелая сопутствующая соматическая патология у этих пациентов отмечена у 60%, эти болезни сами по себе связаны с риском возникновения и хронификации депрессии и суицидального поведения [24]. Доказанным считается, что каждый десятый пациент, госпитализированный в кардиологический стационар с хронической ишемической болезнью сердца, имел антивитаальные переживания, пассивные или активные суицидальные мысли. Тогда как обращаемость к психиатрам составила лишь 18,2% [25]. У пациентов, прошедших процедуру переливания крови, кардиологические расстройства (гипертония, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий) сочетались с другими сопутствующими заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания периферических сосудов, диабет, и ряд других терапевтических и психиатрических расстройств). В этой группе больных был выявлен высокий риск самоубийства [26]. Несомненно, кардиологические пациенты требуют более пристального внимания со стороны специалистов непсихиатрического профиля в виду существенной разницы мотивов употребления препаратов с намеренной суицидальной целью или случайными отравлениями.

Не менее значительную группу высокого суицидального риска составляют пациенты, страдающие болезнями органов дыхания в сочетании с другими соматическими расстройствами. В половине случаев наблюдений за больными туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имело место наличие нескольких инфекций одновременно, в



равной степени приведших к смерти, также были либо отдельные оппортунистические инфекции (кандидоз, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз), либо онкологические расстройства. Обращает на себя внимания образ жизни пациентов, который являлся причиной летальных исходов, а именно: отравление наркотическими средствами и несчастные случаи, цирроз печени, развивающийся в результате злоупотребления алкоголем, гепатит С, заражение которым происходило при внутривенном введении наркотических веществ. Более того, при коморбидном течении туберкулеза и ВИЧ-инфекции, пациенты пренебрегали лечением в виде отказа от проведения антиретровирусной терапии, и не регулярного приема препаратов [27]. В след за некоторыми авторами, мы также полагаем, что модели подобного поведения являются формами скрытого или латентного суицидального поведения [28]. Обследование с охватом 8770 участников, показало, что от 2,2% до 8,4% всех смертей от туберкулеза были связаны с самоубийством: суицидальных мыслей за последний год заболевания было 8,5%, суицидальных попыток – 3,1%, по истечении двух лет заболевания, самоубийства были зарегистрированы у 0,92% больных туберкулезом. Факторная обусловленность была связана с суицидальностью у лиц женского пола. Также выявлены другие факторы суицида: повторное лечение туберкулеза, сопутствующая ВИЧ-инфекция, наличие другого хронического соматического заболевания, психологический стресс и сопутствующие психические заболевания [29]. Думается, что туберкулез вне зависимости от его течения как единственного заболевания или в сочетании с другими соматическими расстройствами, обладает суицидогенным потенциалом. То есть, коморбидные состояния могут выступать как дополнительные факторы суицидальности. В психологическом статусе больных туберкулезом прослеживаются идеи

самообвинения, самоуничтожения, повышается суицидальная готовность. В дальнейшем это приводило к формированию негативного отношения к заболеванию, врачебным рекомендациям, нарушению приверженности лечению [30], что, на наш взгляд, есть не что иное, как проявления скрытого суицидального поведения. Кстати, имеются исследования по взаимосвязи гриппа В и суицидального риска [31]. Соматические заболевания, особенно в их коморбидных соотношениях (обструктивные заболевания легких, кардиологические расстройства, инсульт и онкологические заболевания) повышают риск самоубийства. Однако это проблема остается не решенной, и в какой-то мере недооцененной в отношении ее серьезных последствий [32].

Накопленный опыт медико-биологических и психологических исследований по пандемии COVID-19 показал связь этой инфекции с коморбидной соматической патологией и ростом показателей суицидального поведения. Детальный теоретический анализ проблемы суицидального поведения пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией, выявил высокий удельный вес самоповреждений и суицидальных мыслей: от 17% до 66%. Львиная доля суицидальных форм аутоагрессии приходилась на детей, подростков и молодых людей в возрасте от 10 до 24 лет [33]. Во время эпидемии атипичной пневмонией в Гонконге уровень самоубийств ненадолго возрос среди людей в возрасте старше 65 лет, преимущественно среди лиц с более тяжелыми физическими заболеваниями [34]. Приводится клинический случай пациента, инфицированного COVID-19, совершившего попытку самоубийства посредством приема 10-15 таблеток баклофена одновременно. Помимо диагноза атипичной пневмонии, у него констатированы гипертония, сахарный диабет, ожирение и грыжевое выпячивание шейного отдела позвоночника [35]. Также обнаружено, что многие пациенты,

выжившие после COVID-19, испытывали длительные стойкие соматические жалобы: кашель, усталость, одышка и боль, после выздоровления от первоначального заболевания. Высказано предположение, что постковидный синдром усиливает суицидальные мысли и попытки у этой категории пациентов [36]. В других исследованиях связи суицидальных мыслей с наличием соматических заболеваний не выявлено [37]. Вероятно, что статистические и иные клинические интерпретации относительно СП у пациентов с атипичной пневмонией, особенно в сочетании с другими соматическими заболеваниями, должны формулироваться весьма осторожно. Это связано рядом обстоятельств. Во-первых, COVID-инфекция остается еще малоизученной как вследствие временных параметров, так и неясности других клинических составляющих: патогенеза, клиники, течения, исходов и последствий. Во-вторых, это заболевание имеет волнообразное течение, следовательно, динамика суицидальной активности будет различной и выявить доминирующий тренд или сезонные колебания весьма сложно. И, наконец, в-третьих, до настоящего времени нет единой методологии по сбору информации и клиническому анализу феномена суицидального поведения. Кроме того, работ по изучению СП пациентов COVID-19 с соматической коморбидностью значительно меньше, по сравнению с исследованиями пациентов-суицидентов, страдающих только атипичной пневмонией.

Заболевания желудочно-кишечного тракта рассматриваются как потенциально суицидоопасные состояния. Суицидальные мысли выявлены у 15% пациентов с множеством расстройств желудочно-кишечного тракта. Клинически эти пациенты сообщали о более высокой распространенности подтипа диареи синдрома раздраженного кишечника ( $P = 0,045$ ), недержания кала ( $P = 0,020$ ) и затрудненного акта дефекации ( $P = 0,005$ ), тяжести запоров, вздутии живота и боли в

животе ( $P < 0,001$  по всем шкалам) [38]. Другие исследователи полагали, что у пациентов с диагнозом «Рак пищеварительной системы» обнаруживается высокая сочетанная смертность, как от суицида, так и от сердечно-сосудистых причин [39]. Анализ литературных данных показал, что подавляющее большинство работ посвящено изучению суицидального поведения у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта либо как единственная нозология, либо в рамках онкологического расстройства, например рака желудка, кишечника. Вместе с тем, исследований по суицидальной активности у пациентов с заболеваниями органов пищеварения, сочетанных с другими соматическими расстройствами практически нет.

Заболевания кожи и сопутствующая им патология также сопряжены с риском самоубийства. Так, в период с 2014 по 2016 год в Англии из общего числа 922 смертей в результате самоубийства среди обследованных в возрасте до 25 лет было зарегистрировано пять случаев самоубийства среди детей в возрасте до 13-ти лет. Сопутствующие дерматологические и респираторные заболевания были одними из наиболее распространенных факторов суицидального риска (9%) [40]. Прямо указывается, что такие сопутствующие соматические расстройства как рак, диабет, сердечно-сосудистые заболевания являются предрасполагающими факторами риска суицида у пациентов с кожными болезнями [41]. Следует отметить, практически отсутствуют исследования по суицидальному поведению пациентов дерматологического профиля в связи с соматическими коморбидными состояниями.

Что касается соматического здоровья детей и подростков, то сопряженными с суицидальным поведением были следующие психосоматические нарушения: нарушения пищеварения, вегетососудистая дистония, нарушения дыхания, расстройства сна, психогенные

головные боли и головокружение. При этом главенствующим фактором суицидального риска выступали приступы негативных переживаний и осознание своей беспомощности перед непонятными и пугающими жизненными проблемами [42, 43]. Подчеркивалось, что при изучении феномена СП, особенно в части суицидальных попыток следует учитывать не только психологические и социально-психологические, но и психосоматические, и соматопсихические взаимовлияния при оценке его особенностей. Взаимосвязь физического здоровья (физические нагрузки, участие в занятиях спортом на открытом воздухе, здоровое питание, продолжительный сон, сведение к минимуму курения и потребление алкоголя) и риска самоубийства подтверждается исследованиями, в которых здоровый образ жизни способствует снижению уровня суицидальных мыслей и намерений [43].

Пристального внимания заслуживает проблема суицидального поведения в структуре онкологических заболеваний с сочетанной соматической патологией. Роль коморбидных состояний в актуализации суицидальности у онкологических пациентов подтверждается исследованиями, в которые были включены 152061 больных. Установлено, что совокупная частота суицидального поведения или самоповреждения в течение одного года составила 717,48 на 100 000 человеко-лет. В целом, тяжесть онкологической патологии, наличие в анамнезе суицидального поведения или самоповреждений, сахарный диабет и гипертоническая болезнь были связаны с риском суицидального или самоповреждающего (членовредительство) поведения. Предшествующие сопутствующие психиатрические заболевания не были связаны с суицидальным риском или самоповреждениями [44]. У больных раком предстательной железы последующее повышение риска суицида было обусловлено особенностями лечения,

ухудшающимся соматическим статусом, прогрессирующей анемией и хроническим болевым синдромом [45]. В специальной литературе приводится клинический случай, в котором 89-летний онкологический пациент совершил покушение на самоубийство (выпил бутылку технической жидкости «Крот» для прочистки канализационных труб). Из сопутствующих заболеваний диагностирован атеросклероз аорты, сосудов сердца и головного мозга. Пациент совершил попытку самоубийства, так как потерял всякий интерес к жизни, утратил надежду на выздоровление и устал жить в полной зависимости от других, обременяя своей немощью жизнь членов семьи [46]. Вместе с тем, не подтвердилось устоявшееся мнение о том, что суицидальный риск возрастает с продолжительностью заболевания, то есть максимальные показатели суицидальности должны наблюдаться у лиц пожилого возраста. В Гонконге за период 2012 – 2016 гг. был проведен анализ документации 458 больных раком, покончивших собой с 766 сопоставимых контрольных случаев. Обнаружено, что у пожилых пациентов онкологического профиля, имеющих сопутствующие соматические заболевания, вероятность самоубийства была ниже. Авторы пришли к заключению, что наличие других соматических заболеваний у этих пациентов обусловило получение улучшенного ухода и поддержку от медицинских работников и близких родственников [47].

Нельзя не согласиться с точкой зрения зарубежных авторов, что хотя исследований по связи суицидального поведения с коморбидной соматической патологией недостаточно, однако существуют убедительные доказательства взаимоотношений между соматическими симптомами и связанными с ними расстройствами с суицидальными мыслями и попытками самоубийства. Требуется развитие будущих исследований в этом направлении для более полного выяснения потенциальных уникальных факторов

риска для лиц, страдающих сочетанными, а соответственно, сложными соматическими расстройствами [48]. Важность изучения соматической, в том числе коморбидной патологии в развитии и актуализации суицидальных форм поведения подтверждается активным поиском и разработкой руководств для специалистов общей практики и психиатров [49].

На наш взгляд, акцент в профилактике суицидального поведения должен быть смещен

— на выделение пациентов в качестве самостоятельной группы суицидального риска;

— на повышение уровня знаний врачей-специалистов общей практики в области суицидологии;

— на разработку дифференцированных программ, включающих оценку факторов суицидального риска;

— на включении в план лечения консультаций медицинского психолога и психиатра с последующим сопровождением пациентов с коморбидностью на этапах амбулаторного и стационарного лечения.

**Заключение.** Таким образом, требуется проведение глубоких и масштабных исследований с большим количеством пациентов, применение унифицированных методов диагностики и обработки информации в отношении клинических проявлений суицидального поведения (мысли, попытки и завершённые суициды).

### 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. Seghers PALN, Rostoft S, O'Hanlon S, et al. Challenges of caring for older patients with multimorbidity including cancer. *Journal of Geriatric Oncology*. 2023;14(7):101588. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101588>
2. Драпкина ОМ, Масленникова ГЯ, Шепель РН. Коморбидность лидирующих неинфекционных заболеваний: патогенетические основы и подходы к терапии. *Профилактическая медицина*. 2023;26(7):7-13. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed2023260717>
3. Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8(1):48. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00376-4>
4. Севостьянова ЕВ, Николаев ЮА, Поляков ВЯ. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):162-170. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>
5. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*. 2020;21:54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1312-7>
6. Верткин АЛ, Аскаров АР, Зайратьянц ОВ, и др. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией. *Лечащий Врач*. 2022;7-8(25):10-13. DOI: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.001>
7. Song A, Koh EJ, Lee WY, et al. Suicide risk of chronic diseases and comorbidities: A Korean case-control study. *Journal of Affective Disorders*. 2024;349:431-437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.037>
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
9. Невзорова ВА, Черток ВМ, Бродская ТА, и др. Дисфункция митохондрий и сосудистое старение при коморбидной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;1:10-16. DOI: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-10-16>
10. Суботич МИ. Клинико-психологические и социодемографические



факторы суицидального поведения и риска его хронификации: обзор исследований. Консультативная психология и психотерапия. 2023;31(1):9-30. DOI:

<https://doi.org/10.17759/cpp.2023310101>

11. Лидова АВ, Скрипов ВС, Кочорова ЛВ. Бремя суицидов: оценка в потерянных годах потенциальной жизни. Профилактическая медицина. 2023;26(2):50-55. DOI:

<https://doi.org/10.17116/profmed20232602150>

12. Рутковская НС. Особенности раннего постсуицидального периода у пациентов психиатрического стационара [диссертация]. Санкт-Петербург; 2022.

13. Leske S, Schrader I, Ghazala A, et al. Suicide in Queensland: Annual Report. Australian Institute for Suicide Research and Prevention, Griffith University; 2020.

14. Носова ЕС, Спасенников БА, Александрова ОЮ. Эпидемиология самоубийств в мире и факторы риска суицидального поведения. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2021;4:4-17. DOI:

<https://doi.org/10.25742/NRIPH.2021.04.001>

15. Jha S, Chan G, Orgi R. Identification of risk factors for suicide and insights for developing suicide prevention technologies. Human Behavior and Emerging Technologies; 2023. DOI:

<https://doi.org/10.1155/2023/3923097>

16. Касимова ЛН, Святогор МВ, Сычугов ЕМ. Роль клинических и социальных факторов риска в возникновении и развитии суицидального поведения у подростков и лиц молодого возраста. Суицидология. 2022;13(2):74-91. DOI:

[https://doi.org/10.32878/suiciderus.22-13-02\(47\)-74-91](https://doi.org/10.32878/suiciderus.22-13-02(47)-74-91)

17. Мишина СС. Психолого-педагогическая модель превенции суицидального риска у подростков [диссертация]. Саратов; 2022.

18. Campisi SC, Carducci B, Akseer N, et al. Suicidal behaviour among adolescents from 90 countries: A pooled analysis of the global school-based student health survey. BMC Public Health. 2020;20:1102. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s12889-020-09209-z>

19. Черникова Е.Г. Проблема изучения факторов подросткового суицида и его профилактики в современных научных

исследованиях. Казанский вестник молодых учёных. 2023;7(2):26-37.

20. Bergqvist E, Probert-Lindström S, Fröding E, et al. Health care utilisation two years prior to suicide in Sweden: a retrospective explorative study based on medical records. BMC Health Services Research. 2022;22:664. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s12913-022-08044-9>

21. Розанов ВА, Незнанов НГ, Ковалев АВ, и др. Превенция суицидов в контексте профилактической медицины. Профилактическая медицина. 2022;25(5):101-109. DOI:

<https://doi.org/10.17116/profmed202225051101>

22. Суицидальность: результаты новых мета-анализов. Консультативная психология и психотерапия. 2023;31(2):171-176. DOI:

<https://doi.org/10.17759/cpp.2023310209>

23. Косолапов ВП, Ярмонова МВ. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения. Уральский медицинский журнал. 2021;20(1):58-64. DOI:

<https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64>

24. Пуговкина ОД, Холмогорова АБ, Поцхверия ММ, и др. Самоотравления гипотензивными препаратами: клинико-психологические и социально-демографические факторы и общие подходы к профилактике. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021;10(4):719-727. DOI:

<https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-719-727>

25. Дикая ТИ, Ильяшенко КК, Суходолова ГН, и др. Клинико-психопатологические особенности психических расстройств у больных с отравлением гипотензивными и антиаритмическими препаратами в результате суицидальных действий. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2023;12(4):607-613. DOI:

<https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-607-613>

26. Hu WS, Lin CL. Increased risk of suicide attempt among patients receiving blood transfusion: A propensity matched analysis. Medicine. 2021;100(52):e28335. DOI:

<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002835>

27. Фролова ОП, Бутыльченко ОВ, Стаханов ВА, и др. Причины летальных

исходов среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Национальное здравоохранение. 2021;2(1):59-62. DOI: <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.59-62>

28. Ефремова ОН, Ростова НН. Мониторинг латентных суицидальных тенденций в молодежной среде. Вестник общественных и гуманитарных наук. 2022;3(1):33-37.

29. Patwal R, Sachdeva A, Bhaskarapillai B, et al. Prevalence of suicidal ideations and suicide attempts in patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Journal of Psychosomatic Research. 2023;167:111171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2023.111171>

30. Захарова ЕВ. Модель психосоциального сопровождения больных туберкулезом [диссертация]. Самара; 2020.

31. Gunnell D, Appleby L, Arensman E, et al. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. The Lancet Psychiatry. 2020;7(6):468-471. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30171-1](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30171-1)

32. Alias A, Bertrand L, Bisson-Gervais V, et al. Suicide in obstructive lung, cardiovascular and oncological disease. Preventive Medicine. 2021;152(1):106543. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106543>

33. Бисалиев РВ. Суицидальное поведение в структуре болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания. Психическое здоровье. 2024;19(3):66-79. DOI: <https://doi.org/10.25557/2074-014X.2024.03.66-79>

34. John A, Eyles E, Webb RT, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on self-harm and suicidal behaviour: update of living systematic review. F1000Research. 2021;9:1097. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.25522.2>

35. Telles-Garcia N, Zahrl T, Aggarwal G. Suicide Attempt as the Presenting Symptom in a Patient with COVID-19: A Case Report from the United States. Case Reports in Psychiatry. 2020;16:889. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8897454>

36. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. Quarterly Journal of Medicine. 2021;114(2):95-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab007>

37. Медведева ТИ, Ениколопов СН, Бойко ОМ, и др. Анализ динамики депрессивной симптоматики и суицидальных идей во время пандемии COVID-19 в России.

Суицидология. 2020;11(3):316. DOI: [https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-03\(40\)-3-16](https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-03(40)-3-16)

38. Deutsch D, Bouchoucha M, Devroede G, et al. Functional gastrointestinal disorders as predictors of suicidal ideation. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2021;33(1S):e758-e765. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002245>

39. Chen Ch, Jiang Yi, Yang F, et al. Risk factors associated with suicide among hepatocellular carcinoma patients: A surveillance, epidemiology, and end results analysis. European Journal of Surgical Oncology. 2021;47(3B):640-648. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.10.001>

40. Barlow R, Payyazhi G, Hogan S, et al. Suicide and Suicidality in Children and Adolescents with Chronic Skin Disorders: A Systematic Review. Acta Dermato-Venereologica. 2023;103:adv00851. DOI: <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.1502>

41. Stanescu AMA, Totan A, Mircescu D, et al. Assessment of suicidal behavior in dermatology (Review). Experimental and Therapeutic Medicine. 2020;20:73-77. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8145>

42. Горобец ЕА, Есин ОР. Алекситимия и психосоматические заболевания у подростков: первичные головные боли. Acta Biomedica Scientifica. 2023;8(1):140-147.

43. Храмов ЕВ. Психологические и психосоматические факторы риска суицидального поведения подростков. Современная зарубежная психология. 2020;9(1):68-75. DOI: <https://doi.org/10.17759/jmfp.2020090107>

44. Men VY, Emery CR, Lam TC, et al. Suicidal/self-harm behaviors among cancer patients: a population-based competing risk analysis. Psychological Medicine. 2022;52(12):2342-2351. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291720004250>

45. Кельн АА, Алифов ДГ, Звезда СА, и др. Рак предстательной железы: взаимосвязь с развитием депрессии и суицидальных мыслей. Вестник урологии. 2022;10(1):104-109. DOI: <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-104-109>

46. Фетисов ВА, Богомолов ДВ, Джувалыков ПГ, и др. Судебно-медицинские аспекты проблемы виктимности лиц преклонного возраста (на примере самоубийства онкологического больного).

Судебно-медицинская экспертиза. 2019;62(1):46-49. DOI: <https://doi.org/10.17116/sudmed20196201146>

47. Men YV, Lam TC, Yeung CY et al. Understanding the impact of clinical characteristics and healthcare utilizations on suicide among cancer sufferers: a case-control study in Hong Kong. The Lancet Regional Health – Western Pacific. 2021;17:100298. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100298>

48. Torres ME, Lowe B, Schmitz S, et al. Suicide and suicidality in somatic symptom and related disorders: A systematic review. Journal of Psychosomatic Research. 2021;140:110290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110290>

49. Löwe B, Levenson J, Depping M, et al. Somatic symptom disorder: a scoping review on the empirical evidence of a new diagnosis. Psychological Medicine. 2022;52(4):632-648. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291721004177>

### References

1. Seghers PALN, Rostoft S, O'Hanlon S, et al. Challenges of caring for older patients with multimorbidity including cancer. Journal of Geriatric Oncology. 2023;14(7):101588. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101588>

2. Drapkina OM, Maslennikova GYa, Shepel RN. Comorbidity of leading non-communicable diseases: pathogenetic bases and approaches to therapy. Russian Journal of Preventive Medicine. 2023;26(7):7-13. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed2023260717>

3. Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity. Nature Reviews Disease Primers. 2022;8(1):48. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00376-4>

4. Sevostyanova EV, Nikolaev YuA, Polyakov VYa. The problem of multimorbidity in a modern therapeutic clinic. Bulletin of Siberian Medicine. 2022;21(1):162-170. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>

5. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Respiratory Research. 2020;21:54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1312-7>

6. Vertkin AL, Askarov AR, Zayratyants OV, et al. Comorbid diseases and the structure of mortality in patients with a new coronavirus

infection. Attending doctor. 2022;7-8(25):10-13. Russian. DOI: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.001>

7. Song A, Koh EJ, Lee WY, et al. Suicide risk of chronic diseases and comorbidities: A Korean case-control study. Journal of Affective Disorders. 2024;349:431-437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.037>

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

9. Nevzorova VA, Chertok VM, Brodskaya TA, et al. Mitochondrial dysfunction and vascular aging in comorbid pathology. Pacific Medical Journal. 2022;1:10-16. Russian. DOI: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-10-16>

10. Subotich MI. Clinical-Psychological and Socio-Demographic Factors of Suicidal Behavior and the Risk of its Chronicity: a Review of Studies. Counseling Psychology and Psychotherapy. 2023;31(1):9-30. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17759/cpp.2023310101>

11. Lidova AV, Skripov VS, Kochorova LV. The suicide burden: an estimate of potential years of life lost. Russian Journal of Preventive Medicine. 2023;26(2):50-55. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20232602150>

12. Rutkovskaya NS. Features of the early post-suicidal period in patients of a psychiatric hospital. [dissertation]. St. Petersburg; 2022. Russian.

13. Leske S, Schrader I, Ghazala A, et al. Suicide in Queensland: Annual Report. Australian Institute for Suicide Research and Prevention, Griffith University; 2020

14. Nosova ES, Spasennikov BA, Aleksandrova OYu. Epidemiology of suicides in the world and review of risk factors of suicidal behavior. Byulleten Nauchnogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko. 2021;4:4-17. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2021.04.001>

15. Jha S, Chan G, Orgi R. Identification of risk factors for suicide and insights for developing suicide prevention technologies. Human Behavior and Emerging Technologies; 2023. DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/3923097>

16. Kasimova LN, Svyatogor MV, Sychugov EM. The role of clinical and social risk factors in the onset and development of suicidal behavior in adolescents and young adults.

Suicidology. 2022;13(2):74-91. Russian. DOI: [https://doi.org/10.32878/suiciderus.22-13-02\(47\)-74-91](https://doi.org/10.32878/suiciderus.22-13-02(47)-74-91)

17. Mischina SS. Psychological and pedagogical model of prevention of suicidal risk in adolescents [dissertation]. Saratov: State University of Saratov; 2021. Russian.

18. Campisi SC, Carducci B, Akseer N, et al. Suicidal behaviour among adolescents from 90 countries: A pooled analysis of the global school-based student health survey. BMC Public Health. 2020;20:1102. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s12889-020-09209-z>

19. Chernikova EG. The problem of studying factors of teenage suicide and its prevention in modern scientific research. Kazan Bulletin of Young Scientists. 2023;7(2):26-37. Russian.

20. Bergqvist E, Probert-Lindström S, Fröding E, et al. Health care utilisation two years prior to suicide in Sweden: a retrospective explorative study based on medical records. BMC Health Services Research. 2022;22:664. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08044-9>

21. Rozanov VA, Neznanov NG, Kovalev AV, et al. Suicide prevention in the context of preventive medicine. Russian Journal of Preventive Medicine. 2022;25(5):101-109. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20225051101>

22. Suicidality: Results Of Recent Meta-Analyses. Counseling Psychology and Psychotherapy. 2023;31(2):171-176. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17759/cpp.2023310209>

23. Kosolapov VP, Yarmonova MV. The analysis of high cardiovascular morbidity and mortality in the adult population as a medical and social problem and the search for ways to solve it. Ural Medical Journal. 2021;20(1):58-64. Russian. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64>

24. Pugovkina OD, Kholmogorova AB, Pockhveria MM, et al. Self-Poisoning With Antihypertensive Drugs: Clinical, Psychological and Sociodemographic Factors and General Approaches to Prevention. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2021;10(4):719-727. Russian. DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-719-727>

25. Dikaya TI, Ilyashenko KK, Sukhodolova GN, et al. Clinical and Psychopathological Features of Mental Disorders in Patients with Poisoning by Hypotensive and Antiarrhythmic Drugs as a Result of Suicidal Acts.

Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2023;12(4):607-613. Russian. DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-607-613>

26. Hu WS, Lin CL. Increased risk of suicide attempt among patients receiving blood transfusion: A propensity matched analysis. Medicine. 2021;100(52):e28335. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028335>

27. Frolova OP, Butylchenko OV, Stakhanov VA, et al. Causes of death in patients with tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection. National Health Care (Russia). 2021;2(1):59-62. Russian. DOI: <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.59-62>

28. Efremova ON, Rostova NN. Monitoring of latent suicidal tendencies in the youth environment. Bulletin of social Sciences and Humanities. 2022;3(1):33-37. Russian.

29. Patwal R, Sachdeva A, Bhaskarapillai B, et al. Prevalence of suicidal ideations and suicide attempts in patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Journal of Psychosomatic Research. 2023;167:111171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2023.111171>

30. Zakharova EV. A model of psychosocial support for tuberculosis patients [dissertation]. Samara: State University of Samara; 2020. Russian.

31. Gunnell D, Appleby L, Arensman E, et al. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. The Lancet Psychiatry. 2020;7(6):468-471. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30171-1](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30171-1)

32. Alias A, Bertrand L, Bisson-Gervais V, et al. Suicide in obstructive lung, cardiovascular and oncological disease. Preventive Medicine. 2021;152(1):106543. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106543>

33. Bisaliev RV. Suicidal behavior in the structure of diseases of the circulatory system and respiratory organs. Mental Health. 2024;19(3):66-79. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25557/2074-014X.2024.03.66-79>

34. John A, Eyles E, Webb RT, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on self-harm and suicidal behaviour: update of living systematic review. F1000Research. 2021;9:1097. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.25522.2>

35. Telles-Garcia N, Zahrl T, Aggarwal G. Suicide Attempt as the Presenting Symptom in a Patient with COVID-19: A Case Report from the United States. Case Reports in Psychiatry.



- 2020;16:889. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8897454>
36. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *Quarterly Journal of Medicine*. 2021;114(2):95-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab007>
37. Medvedeva TI, Enikolopov SN, Boyko OM, et al. The dynamics of depressive symptoms and suicidal ideation during the COVID-19 pandemic in Russia. *Suicidology*. 2020;11(3):316. Russian. DOI: [https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-03\(40\)-3-16](https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-03(40)-3-16)
38. Deutsch D, Bouchoucha M, Devroede G, et al. Functional gastrointestinal disorders as predictors of suicidal ideation. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;33(1S):e758-e765. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002245>
39. Chen Ch, Jiang Yi, Yang F, et al. Risk factors associated with suicide among hepatocellular carcinoma patients: A surveillance, epidemiology, and end results analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021;47(3B):640-648. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.10.001>
40. Barlow R, Payyazhi G, Hogan S, et al. Suicide and Suicidality in Children and Adolescents with Chronic Skin Disorders: A Systematic Review. *Acta Dermato-Venereologica*. 2023;103:adv00851. DOI: <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.1502>
41. Stanescu AMA, Totan A, Mircescu D, et al. Assessment of suicidal behavior in dermatology (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20:73-77. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8145>
42. Gorobets EA, Esin OR. Alexithymia and psychosomatic disorders in adolescents: primary headaches. *Acta Biomedica*. 2023;8(1):140-147. Russian.
43. Khranov EV. Psychological and psychosomatic risk factors of suicidal intentions in adolescents. *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2020;9(1):68-75. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17759/jmfp.2020090107>
44. Men VY, Emery CR, Lam TC, et al. Suicidal/self-harm behaviors among cancer patients: a population-based competing risk analysis. *Psychological Medicine*. 2022;52(12):2342-2351. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291720004250>
45. Keln AA, Alifov DG, Zvezda SA, et al. Prostate cancer: relationship with depression and suicidal thoughts. *Urology Herald*. 2022;10(1):104-109. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-104-109>
46. Fetisov VA, Bogomolov DV, Djuvalyakov PG, et al. The forensic medical aspects of the problem of victimization of the elderly persons as exemplified by a case of suicide of an oncological patient. *Forensic Medical Expertise*. 2019;62(1):46-49. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/sudmed20196201146>
47. Men YV, Lam TC, Yeung CY et al. Understanding the impact of clinical characteristics and healthcare utilizations on suicide among cancer sufferers: a case-control study in Hong Kong. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*. 2021;17:100298. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100298>
48. Torres ME, Lowe B, Schmitz S, et al. Suicide and suicidality in somatic symptom and related disorders: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2021;140:110290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110290>
49. Löwe B, Levenson J, Depping M, et al. Somatic symptom disorder: a scoping review on the empirical evidence of a new diagnosis. *Psychological Medicine*. 2022;52(4):632-648. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291721004177>
- Статья поступила в редакцию 30 марта 2024 г.  
Поступила после доработки 1 июля 2024 г.  
Принята к печати 6 августа 2024 г.
- Received 30 March 2024  
Revised 1 July 2024  
Accepted 6 August 2024
- Информация об авторе**  
**Рафаэль Валерьевич Бисалиев**, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической психологии ОЧУ ВО «Московская международная академия», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [rafaelbisaliev@gmail.com](mailto:rafaelbisaliev@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9590-5341>.
- Information about the author**  
**Rafael V. Bisaliev**, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of General and Clinical Psychology, Moscow International Academy, Moscow, Russia, E-mail: [rafaelbisaliev@gmail.com](mailto:rafaelbisaliev@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9590-5341>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-9

УДК 616.13.002.2-004.6

# Этиология и патогенез атеросклероза: современные представления и возрастзависимые аспекты (обзор)

М.Е. Долгинцев , А.В. Полоников , И.И. Бобынцев

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования  
«Курский государственный медицинский университет»,  
ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация  
Автор для переписки: М.Е. Долгинцев (makdol@mail.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Атеросклероз является ведущей причиной заболеваемости и смертности населения во всём мире. Он представляет собой системный патологический процесс, выражающийся в отложении атерогенных липопротеинов в интиме сосудов, с дальнейшим развитием воспаления, клеточной пролиферации и образованием атеросклеротических бляшек, приводящий к обтурации просвета сосуда. Несмотря на накопленный к текущему моменту довольно значительный материал по этиологии и патогенезу атеросклероза современные взгляды на механизмы и эволюцию этого патологического процесса, его возрастзависимые аспекты требуют обобщения и систематизации. Данное обстоятельство послужило основанием для анализа данных мировой литературы, посвященной вопросам этиологии и патогенеза атеросклероза и особенностей его формирования в возрастзависимом контексте. **Цель исследования:** Рассмотреть с современных позиций вклад основных этиологических факторов в развитие атеросклероза и обобщить их значимость для формирования данной патологии на системном, органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях в возрастзависимом контексте. **Материалы и методы:** Проведён анализ литературных источников и баз данных Web Of Science, ScienceDirect, Medline, Российского РИНЦ, Google Scholar, PubMed, Semantic Scholar, Taylor & Francis, Wiley Online Library и Bielefeld Academic Search Engine по проблеме этиопатогенеза атеросклероза, опубликованных за последние 10 лет. **Результаты:** В данном обзоре суммированы современные данные о факторах риска и механизмах развития атеросклероза (возраст, пол, курение, микробиота, воспаление, эндотелиальная дисфункция, роль в этом процессе регуляторных РНК). С современных позиций рассмотрена эволюция атеросклеротической бляшки и возрастзависимые аспекты болезни. Дана детальная характеристика роли некодирующих РНК в развитии и эволюции атеросклеротических бляшек. **Заключение:** Атеросклероз представляет собой сложный патологический процесс, в формировании которого играет роль большое число факторов, как генетических, так и средовых, взаимодействие которых определяет характер и темпы прогрессирования заболевания. **Ключевые слова:** атеросклероз; этиология; патогенез; факторы риска; эндотелиальная дисфункция; регуляторные РНК

**Для цитирования:** Долгинцев МЕ, Полоников АВ, Бобынцев ИИ. Этиология и патогенез атеросклероза: современные представления и возрастзависимые аспекты (обзор). Научные

результаты биомедицинских исследований. 2025;11(2):330-375. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-9

# The etiology and pathogenesis of atherosclerosis: modern insights and age-dependent aspects (review)

Maxim E. Dolgintsev , Alexey V. Polonikov , Igor I. Bobyntsev 

Kursk State Medical University,  
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia  
*Corresponding author: Maxim E. Dolgintsev (makdol@mail.ru)*

## Abstract

**Background:** Atherosclerosis is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. It is a systemic pathological process attributed to the deposition of atherogenic lipoproteins in the intima of blood vessels, following the development of inflammation, cell proliferation and the formation of atherosclerotic plaques, leading to arterial obstruction. Despite a huge data accumulated to date on the etiology and pathogenesis of atherosclerosis, recent advances in the understanding the mechanisms and evolution of this process, its age-dependent aspects require analysis and systematization. This circumstance served as the basis for the analysis of world literature data on the etiology and pathogenesis of atherosclerosis and the characteristics of its formation in an age-dependent context. **The aim of the study:** To consider from a modern perspective the contribution of the main etiological factors to the development of atherosclerosis and to summarize their significance for the formation of this pathology at the systemic, organ, tissue, cellular and molecular levels in an age-dependent context. **Materials and methods:** Analysis of literature sources and databases Web of Science, ScienceDirect, Medline, Russian RSCI, Google Scholar, PubMed, Semantic Scholar, Taylor & Francis, Wiley Online Library and Bielefeld Academic Search Engine on the etiopathogenesis of atherosclerosis, published over the past 10 years. **Results:** This review summarizes current state-of-the art data on risk factors and mechanisms of atherosclerosis (age, gender, smoking, microbiota, inflammation, endothelial dysfunction, the role of regulatory RNAs). The evolution of atherosclerotic plaque and age-dependent aspects of the disease are considered from a modern perspective. A detailed description of the role of non-coding RNAs in the development and evolution of atherosclerotic plaques is discussed. **Conclusion:** Atherosclerosis is a complex pathological process, in the formation of which a large number of factors, genetic and environmental, whose interactions determine the nature and rate of disease progression.

**Keywords:** atherosclerosis; etiology; pathogenesis; risk factors; endothelial dysfunction; regulatory RNAs

**For citation:** Dolgintsev ME, Polonikov AV, Bobyntsev II. The etiology and pathogenesis of atherosclerosis: modern insights and age-dependent aspects (review). Research Results in Biomedicine. 2025;11(2):330-375. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-9

**Введение.** В структуре смертности населения большинства развитых и развивающихся стран мира сердечно-сосудистые заболевания занимают

лидирующие позиции на протяжении многих десятилетий. По данным ВОЗ в России пациентов с болезнями системы кровообращения насчитываются около 31

млн. человек [1]. Наиболее распространённой причиной таких форм патологии является атеросклероз. Это системный патологический процесс, выражающийся в отложении атерогенных липопротеинов в интима сосудов, с дальнейшим развитием воспаления, клеточной пролиферации и образованием атеросклеротических бляшек и обтурации просвета сосуда. Данные процессы заканчиваются прогрессирующей ишемией органов и тканей с появлением в них склеротических и некротических изменений [2, 3]. В частности, атеросклероз является патологическим процессом, который лежит в основе развития неблагоприятных сосудистых событий, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и поражение периферических артерий, ответственных за большую часть сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в современном мире [3, 4, 5]. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность атеросклероза увеличивается во всем мире и, вероятно, достигнет масштабов эпидемии в ближайшие десятилетия [1, 2].

Общепринято, что атеросклероз представляет собой заболевание, характеризующееся накоплением липидов, фиброзных элементов и кальцификацией в крупных артериях. В основе этого процесса лежит активация эндотелия, за которой следует каскад событий, предполагающий вазоконстрикцию и активацию воспалительных механизмов, приводящих в итоге к образованию атероматозных бляшек [5-8]. Поскольку определить ведущий этиологический фактор развития атеросклероза на сегодняшний день по-прежнему не представляется возможным, выделяют целый ряд наиболее значимых факторов риска его развития. В современной литературе достаточно хорошо детально освещены вопросы характеристики модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития атеросклероза. Среди них выделяют пол и возраст, курение,

гиподинамия, неправильное питание, дислипидемия, гипергликемия, артериальная гипертензия, ожирение [9-12]. Многочисленные исследования показывают, что старение является важнейшим фактором, определяющим темпы и характер развития атеросклеротического процесса, тем самым, способствуя преждевременному или ускоренному морфологическому изменению (старению) сосудов.

Несмотря на накопленный к текущему моменту довольно значительный материал по этиологии и патогенезу атеросклероза современные взгляды на механизмы и эволюцию этого патологического процесса, его возрастзависимые аспекты требуют обобщения и систематизации. Данное обстоятельство послужило основанием для анализа данных мировой литературы за последние 10 лет, посвященной вопросам этиологии и патогенеза атеросклероза и особенностей его формирования в возрастзависимом контексте.

**Цель исследования.** Рассмотреть с современных позиций вклад основных этиологических факторов в развитие атеросклероза и обобщить их значимость для формирования данной патологии на системном, органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях в возрастзависимом контексте.

**Материалы и методы исследования.** Для достижения поставленной цели был проведён анализ литературных источников по проблеме этиопатогенеза атеросклероза, опубликованных за последние 10 лет. Поиск научной информации проводили в базах данных Scopus (<http://scopus.com/>), Web Of Science (<https://www.webofscience.com/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), Medline (<https://medlineplus.gov/>), Российском индексе научного цитирования (РИНЦ, <https://elibrary.ru/>), а также в поисковых системах Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), PubMed



(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Semantic Scholar (<https://www.semanticscholar.org/>), Taylor & Francis (<https://www.tandfonline.com/>), Wiley Online Library (<https://onlinelibrary.wiley.com/>) и Bielefeld Academic Search Engine (BASE, <https://www.base-search.net/>).

## Результаты и их обсуждение

### **1. Возраст и пол как важнейшие факторы риска развития атеросклероза**

На сегодняшний день принято считать, что особенности в закономерностях развития атеросклероза у женщин и мужчин обусловлены врожденными биологическими и социальными различиями [11, 13]. Ещё в первой половине прошлого столетия в США было выполнено Фремингемское исследование, которое показало, что половой диморфизм в основных модифицируемых факторах риска, включая курение сигарет, дислипидемию, гипертонию и сахарный диабет, может быть причиной наблюдаемых различий в развитии и/или осложнениях атеросклероза [13]. У женщин по сравнению с мужчинами выше риск развития инфаркта миокарда (ИМ) с отношением шансов 1.3, 1.5 и 1.6 для курения, гипертонии и сахарного диабета 2 типа соответственно, что было показано на крупных выборках пациентов [14]. Кроме того, более молодые женщины имеют меньший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и более низкую частоту развития ИМ по сравнению с мужчинами, о чём свидетельствуют данные современных эпидемиологических исследований [15, 16]. Однако, в возрасте от 60 до 79 лет у женщин исчезает отмечавшийся кардиопротекторный эффект. Риск же сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин превышает таковой у мужчин к 80 годам [16]. Тем не менее, эта модель начала заболевания не повторяется при инсульте. Этот факт может свидетельствовать о большей распространенности у женщин до 70 лет высокой вероятности развития повторного инсульта в течение первых 5 лет после инсульта по сравнению с мужчинами [17].

Кроме того, ишемическая болезнь сердца (ИБС) часто не диагностируется и рассматривается как ведущая причина женской смертности. Так, например, в Европе на ССЗ приходится 43% смертей у мужчин и 55% у женщин [13]. При анализе различных компонентов ССЗ на ишемическую болезнь сердца (ИБС) приходится 21% смертей у мужчин и 23% у женщин, при этом, как указывалось выше, инсульт является более частой причиной смерти у женщин, чем у мужчин (18% и 11% соответственно), а также другие ССЗ (15% у женщин и 11% у мужчин). Эти демографические статистические данные свидетельствуют о половых различиях в риске сердечно-сосудистых заболеваний и подчеркивают необходимость учитывать пол как важную переменную [17].

Несмотря на то, что в последнее время были предприняты значительные усилия для понимания молекулярных механизмов и открытия новых мишеней для лекарств в терапии атеросклероза, понимание природы полового диморфизма подверженности атеросклерозу все еще относительно ограничено. Масштабное исследование, в котором была проанализирована 771 доклиническая статья об атеросклерозе и других сосудистых заболеваниях, показало, что пол животных не указан в 18,8% из них. При указании пола 55,4% исследований проводились на самцах, 20,4% - на самках и менее 25% - как на самцах, так и на самках [13, 18]. Доля исследований, включающих оба пола, была по некоторым данным очень похожей (21–28%) [18]. Менее половины исследований на людях, включающих оба пола, напрямую сравнивали показатели мужчин и женщин, рассматривая пол как независимую переменную или его связь с генотипом и эффективностью лечения в контексте наличия атеросклероза [18].

В ряде исследований показано, что ишемия напряжения (например, стенокардия и перемежающаяся хромота) нередко возникает, когда отдельные бляшки увеличиваются настолько, что ухудшают кровоток для удовлетворения

потребностей тканей (обычно стеноз >70%) [19]. С другой стороны, разрыв бляшки приводит к наибольшей части случаев заболеваемости и смертности от атеросклероза, таких как инфаркт миокарда, инсульт, инвалидизирующее заболевание периферических артерий и, в конечном итоге, смерть [20]. В этом отношении особое место отводится неинвазивным методам диагностики. Так, ультразвуковая визуализация показала, что у мужчин бляшки развиваются раньше и имеют большее количество, чем у женщин, даже с учетом различий в факторах риска. Кроме того, бляшки со стенозом 30–40% чаще разрываются, что приводит к окклюзии сосудов и смерти, что показали посмертные патологоанатомические исследования [19]. Эти данные убедительно показывают, что общее количество бляшек, воспалительное состояние бляшек и нестабильная морфология бляшек способствуют развитию острого ИМ и риска инсульта. Это также согласуется с большей частотой ишемических событий у мужчин, хотя со временем эта взаимосвязь может меняться [20]. Кроме того, имеются данные, что у женщин не так много атеросклеротических бляшек, как у мужчин, и у них меньше признаков бляшек высокого риска [21]. При этом, у мужчин наблюдалось значительно больше атеросклеротических и кальцифицированных бляшек, более высокая частота ИБС и серьезных неблагоприятных сердечных событий в течение 5-6 лет наблюдения у мужчин по сравнению с женщинами [13]. Кроме того, кросс-секционное исследование REFINE-Рейкьявик (включало 21132 пациента) показало, что у 50% женщин результаты компьютерной томографии были нормальными, по сравнению с 31% мужчин [13].

Новые методы визуализации позволяют оценить индивидуальные особенности атеросклеротических бляшек, связанные с неблагоприятными событиями. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование, которое дает представление,

как о степени стеноза, так и о степени некротического ядра в бляшке, показало, что у женщин, страдающих острым коронарным синдромом, одинаковое количество критических поражений по сравнению с мужчинами [20]. Тем не менее, у женщин наблюдается меньше критических поражений, меньше вовлеченных коронарных артерий с поражениями, более низкая частота разрыва бляшки и меньший общий объем некротического ядра несмотря на более высокий средний возраст и множественные сопутствующие заболевания [21].

Важность понимания возрастных и гендерных различий в составе критических бляшек может иметь решающее значение для выбора более подходящей фармакологической и интервенционной терапии [22]. Так, значительно более высокая распространенность тонкослойной фиброатеромы у пациентов пожилого возраста по сравнению с мужчинами свидетельствует о возможной важности интенсивной гиполипидемической терапии для женщин [22, 23].

В отличие от лечения и профилактики уязвимых бляшек, терапевтическая стратегия при кальцификации коронарных артерий может быть более сложной и трудной. Для интервенционного лечения поражений с большой кальцификацией интракоронарные методы визуализации могут обеспечить более безопасные процедуры и лучшие клинические результаты [24]. Тем не менее, при поражениях с большими бляшками важно использовать устройства для уменьшения объема, а последующая более широкая площадь стента также используется для кальцификации [13, 25]. Кроме того, изменение образа жизни может быть более важным для женщин, чем для мужчин, в отношении снижения риска атеросклеротических изменений в компонентах бляшки и последующего развития заболевания, поскольку они считаются модифицируемыми факторами [13, 26].

## 2. Курение сигарет как ведущий средовой фактор риска развития атеросклероза

Курение сигарет является важным самостоятельным фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку химические компоненты дыма обладают высокими окислительными и воспалительными свойствами, которые могут непосредственно вызывать повреждение эндотелия и усиливать воспалительную реакцию [27]. Клинические данные показали прямо пропорциональную дозозависимую связь воздействия курения с наличием обширных и кальцифицированных атеросклеротических бляшек, а отказ от курения в любом возрасте является одной из наиболее важных медицинских рекомендаций для снижения риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, рака и смертности [28]. Отказ от курения был связан с меньшим прогрессированием каротидной бляшки, но не с увеличением толщины интимы-медиа [29]. Влияние отказа от курения на атеросклероз сонных артерий зависело от степени воздержания и сохранялось после поправки на исходную тяжесть курения и факторы риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [29].

В работе J. Gambardella и соавт. было показано, что отдельные вещества табакокурения (например, никотин, карбонильные соединения, акролеин и метилвинилкетон) и/или их комбинированное действие могут влиять на каждую стадию атеросклеротического процесса в отдельности [27]. Воздействие дыма может способствовать развитию окислительного стресса. Это состояние является одним из основных механизмов, лежащих в основе повреждения эндотелия. Доказано, что окислительный стресс влияет на активность многих ферментов (например, eNOS и НАДФН-оксидаз) и приводит к необратимой модификации различных белков, существенно изменяя тем самым внутриклеточные сигнальные

пути [13]. Также, прямая окислительная активность компонентов дыма способствует метаболическим изменениям и индукции окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что может повышать их уровень [27]. Известно, что воздействие дыма также увеличивает экспрессию молекул адгезии на плазматической мембране и активирует воспалительные гены, включая ИЛ-1 и ЦОГ-2 [13]. Это, в свою очередь, приводит к активации NF-κB в эндотелиальных клетках (ЭК) [18]. Кроме того, никотин может запускать секрецию провоспалительных адипокинов из околососудистой жировой ткани [30]. Более того, курение индуцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС), а, также, их переключение с сократительного на секреторный фенотип вследствие увеличения экспрессии IFN-β и PDGF [31]. Следовательно, ГМКС способны высвобождать провоспалительные факторы и компоненты внеклеточного матрикса.

Атеросклеротические бляшки курильщиков характеризуются преобладанием липидного ядра, а фиброзная «шапочка» тоньше, чем у некурящих [32]. Эта конфигурация частично обусловлена повышенной активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) в бляшках курильщиков [13]. Курение запускает инфильтрацию и активацию макрофагов внутри очага поражения, а также их превращение в пенные клетки, способствуя росту липидного ядра. Курение также играет значимую роль в процессе активации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию [13]. В дополнение к этим эффектам курение может способствовать повышению артериального давления, что является определяющим фактором повреждения и нестабильности атеросклеротических бляшек.

По некоторым данным, есть убедительные результаты, позволяющие подтвердить факт воздействия сигаретного

дыма на регуляцию некоторых путей микроРНК, участвующих в развитии атеросклероза [33]. Так, было показано, что воздействие высоких доз сигаретного дыма приводит к усилению микроРНК-155 (miR-155) и микроРНК-21 (miR-21), нацеленных на активируемые пероксисомными пролифераторами рецепторы – PPAR- $\alpha$ . Понижение уровня PPAR- $\alpha$  приводит к усилению молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) и хемокинов (MCP-1) за счет активации транскрипционного фактора AP-1 [13, 34]. При этом, VCAM-1 и ICAM-1 опосредуют прочную адгезию лейкоцитов к ЭК и играют критическую роль в последующей миграции лейкоцитов, что приводит к развитию атеросклероза [35]. Экспрессия MCP-1, в свою очередь, может регулировать миграцию и инфильтрацию моноцитов/макрофагов [18]. Кроме того, активация miR-155 и miR-21 может модулировать в ЭК пути EGFR/ERK/p38 MAPK и PI3K/Akt/eNOS соответственно [13, 36].

### **3. Роль микробиоты в развитии атеросклероза**

В человеческом теле обитает множество видов бактерий (микробиота), которые прошли путь эволюции вместе с людьми, и создали симбиотические отношения, способные приносить пользу друг другу. Микробиота способна положительно влиять на физиологические процессы в организме человека, принимая участие в синтезе различных метаболитов или, например, стимуляции иммунной системы [37]. Вместе с тем, влияние микроорганизмов также было может быть связано с развитием различных нозологий, таких как атеросклероз или сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [37, 38].

По данным ряда исследований присутствие микроорганизмов в атероматозной бляшке хорошо известно, а также, установлены корреляционные связи между наличием большого числа определенных типов микробов и стабильностью бляшки наряду с общей воспалительной реакцией [39]. Например, было показано, что бактериальная ДНК из

патогенных семейств, таких как Helicobacteraceae или Neisseriaceae, более распространена в бляшках пациентов с симптомами атеросклеротического поражения [40].

В последнее время всё большее число работ указывает на участие микробиоты кишечника в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Человеческий кишечник содержит самую большую микробную популяцию и способен регулировать многие биологические функции, такие как накопление энергии, поглощение и переработка питательных веществ или созревание иммунной системы [41]. Однако, когда микробный гомеостаз кишечника нарушается в сторону недостаточно представленных колоний, т.е. развивается дисбактериоз, то это может вызывать развитие различных заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, ожирение, онкологический процесс, сердечно-сосудистые заболевания и атеросклероз [41]. Кроме того, дисбиоз кишечника увеличивает его проницаемость, снижая экспрессию белков плотных контактов и делая возможной транслокацию липополисахаридов, вызывающих вялотекущее воспаление через Toll-подобные рецепторы [42]. С другой стороны, некоторые метаболиты, продуцируемые микробиотой кишечника, могут модулировать системное воспаление и способствовать или предотвращать развитие атеросклероза. Наиболее изученным является триметиламин-N-оксид (ТМАО) [42], окисленная форма триметиламина (ТМА). ТМА синтезируется микробиотой кишечника после метаболизма диетического холина и карнитина. Затем он переносится в кровотоки и окисляется до ТМАО в печени с помощью флавиномоноксигеназы [43]. ТМАО усиливает воспалительные реакции сосудистой стенки и подавляет обратный транспорт холестерина, способствуя накоплению холестерина в интиме [43]. Кроме того, у мышей APOE<sup>-/-</sup>, получавших пищу, богатую холином, наблюдались



повышенные уровни ТМАО и развитие атеросклеротических бляшек, этот процесс прекращался при введении антибиотиков [13, 42].

Непрямые инфекции в отдаленных от атеромы участках также способствуют ее развитию и дестабилизации. Действительно, в последние годы многие исследования связывают частоту атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний с бактериальными инфекциями. Так, подтверждение получила идея причинно-следственной связи между заболеваниями пародонта или хламидийными инфекциями и сердечно-сосудистыми заболеваниями в ряде эпидемиологических исследований [13, 44]. Большое исследование, в котором приняли участие почти 12 000 человек, показало, что плохая гигиена полости рта связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и усилением менее выраженного воспаления [13, 44]. Кроме того, небольшое исследование с 92 участниками показало, что некоторые типы бактерий были более многочисленны в ротовой полости пациентов с симптоматическим атеросклерозом, чем у пациентов контрольной группы, что указывает на возможную связь между бактериями полости рта и развитием атеросклеротических бляшек [44]. Тем не менее, влияние бактерий полости рта на развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний все еще остается спорной [13, 45].

#### **4. Воспаление как патологический процесс, связанный с развитием атеросклероза**

Как известно, воспалительные процессы вовлечены во все фазы развития атеросклероза [46]. На ранних стадиях атеросклероза ЛПНП накапливаются и модифицируются в субэндотелиальной области. Известно, что под воздействием модифицированных ЛПНП гладкомышечные клетки сосудов высвобождают хемоаттрактанты, в том числе хемокины 2 (CCL2) и CCL5 [13]. Эти факторы могут способствовать

привлечению моноцитов [46]. Кроме того, окисленные ЛПНП (оксЛПНП) и минимально модифицированные ЛПНП (ммЛПНП) способны индуцировать провоспалительную реакцию в ЭК и макрофагах, усиливать повреждение эндотелия и привлекать лейкоциты. Также, ммЛПНП могут связываться с TLR2 и классом 4 PRR и через путь NF- $\kappa$ B индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  [13, 46].

По некоторым данным CD36-опосредованное поглощение оксЛПНП активирует инфламмасому NLRP3. Такая активация приводит к усиленной секреции провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  [47]. Кроме того, воспалительные реакции в макрофагах и дендритных клетках способны вызывать иммунные комплексы оксЛПНП со специфическими антителами. Эти иммунные комплексы индуцируют клеточную активацию, продукцию воспалительных цитокинов и образование пенистых клеток. В этом случае главный путь передачи сигналов осуществляется через рецептор Fc гамма-рецептора I иммунного комплекса (Fc $\gamma$ RI) [47]. Также, они могут активировать инфламмасому посредством Fc $\gamma$ R/TLR4/CD36-зависимого механизма [13, 46]. На ранних стадиях атеросклероза высвобождение CCL2 и Т-клеточных хемоаттрактантов привлекает моноциты и лимфоциты во внутреннюю артериальную стенку, где моноциты дифференцируются в пенистые клетки макрофагов под влиянием M-CSF [13, 48]. Миграцию и пролиферацию ГМКС при образовании жировой полоски индуцируют Т-клетки, секретируя TNF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , фиброгенные медиаторы и факторы роста. Стимуляция продукции ММР макрофагами в очаге поражения также происходит посредством активации Т-лимфоцитов [47].

В настоящее время имеется свидетельство того, что посредством повреждения лизосом кристаллы холестерина могут активировать инфламмасому NLRP3 [13, 47]. В ряде исследований установлено, что

активированные эндотелиальные клетки чрезмерно экспрессируют молекулы клеточной адгезии, такие как VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1, E-селектин и P-селектин, на своей поверхности [13, 46]. Таким образом, эти активированные ЭК являются локальным источником привлечения лейкоцитов в участки атеросклеротического поражения [46]. Существует мнение, что ЭК, макрофаги и ГМКС экспрессируют LOX-1, который связывается с оксЛПНП, что приводит к увеличению продукции свободных радикалов кислорода и гибели ГМКС. Это способствует инфильтрации оксЛПНП в эндотелий, что нарушает нормальную функцию эндотелия, адгезию моноцитов и инфильтрацию [49]. Известно, что простагландин E2 (PGE2) является важным липидным медиатором-эйкозаноидом, который опосредует такие патофизиологические явления, как лихорадка, боль и воспаление. PGE2 синтезируется из арахидоновой кислоты при участии фермента циклооксигеназы (ЦОГ), а затем и PGE2-синтазы (PGES). Было показано, что истощение микросомальных PGES в миелоидных клетках, но не в ЭК или ГМКС, способствует атерогенезу у мышей [18]. Кроме того, имеются данные, что рецепторы простагландинов связаны с ранним атеросклерозом и воспалительным процессом, вызывающим эрозию и разрыв бляшки [13, 46].

#### **5. Дисфункция эндотелия и его связь с развитием атеросклероза**

Эндотелий сосудов представляет собой гетерогенный монослой, образованный эндотелиальными клетками (ЭК). Эти клетки представляют собой первый барьер для молекул, клеток или патогенов, циркулирующих в кровотоке, поскольку обеспечивают просвет всех кровеносных сосудов [13, 46]. В крупных сосудах стенки выстланы одним слоем ЭК, называемым эндотелием, который вместе с коллагеновыми и эластическими волокнами образует просветный слой сосудов или интиму. При этом, ЭК

находятся в тесном контакте со средней оболочкой, состоящей из гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС), а также эластической и коллагеновой ткани. Кроме того, этот слой окружает адвентициальная оболочка, состоящая в основном из плотного матрикса соединительной ткани. С другой стороны, стенки артериол и венул состоят из тех же трех слоев, что и более крупные сосуды, хотя меди и адвентиции гораздо тоньше и менее выражены. Наконец, посткапиллярные вены полностью лишены меди и адвентиции и состоят только из ЭК и базальной мембраны [13].

Эндотелий расположен между циркулирующей кровью и тканями. Он работает как датчик и преобразователь сигналов, синтезируя биологически активные вещества. Все изменения в циркулирующей крови воспринимаются эндотелием, который затем опосредует передачу сигнала на другие слои сосудистой стенки. К таким изменениям относятся механические напряжения (удлинение и напряжение сдвига стенки – WSS от англ. wall shear stress), а также изменения концентрации метаболитических факторов [13]. Некоторые физиологические функции, такие как регуляция гомеостаза, сосудистого тонуса и целостности сосудов могут модулироваться различными механическими силами, действующие на артериальную стенку. Известно, что помимо их роли в гомеостазе, участие гемодинамики в развитии сосудистых заболеваний имеет решающее значение в патологии атеросклероза, влияя как на начало заболевания, так и на его прогрессирование. Основные силы, действующие на артериальную стенку, включают как растягивающее напряжение, вызванное кровяным давлением, так и WSS – тангенциальную силу к стенке сосуда, вызванную кровотоком, которая играет важную роль в атерогенной гемодинамике [50]. Сегменты сосудов с низким WSS или сильно колебательным WSS, по-видимому, подвергаются наибольшему риску развития атеросклероза [46]. Изменение WSS может

непосредственно влиять на морфологию и функцию эндотелия сосудов и стимулировать миграцию и пролиферацию ГМКС и моноклеарных клеток [13, 46]. Низкое или нестабильное изменение WSS является индикатором для оценки гемодинамических изменений, которые тесно связаны с атеросклерозом [13, 48]. Величина и направление WSS распознаются механосенсорами эндотелия и передаются как биохимические сигналы. Индуцированная WSS механотрансдукция регулирует экспрессию многочисленных генов, участвующих в клеточной морфологии, адгезии и пролиферации [13, 48]. Например, напряжение сдвига вызывает характерное выравнивание ЭК [51]. В трубчатых или прямых участках артерий, где WSS представляет собой ламинарный поток, ЭК имеют уплощенную форму и удлиненное выравнивание в направлении потока [13]. Однако в местах бифуркации или высокой кривизны сосуда возникает нарушение потока и, как следствие турбулентного и реверсивного потока с пониженным WSS на внешней стенке сосуда, ЭК увеличивают свой объем, принимая вид булыжника [50]. Более того, гемодинамические силы определяют раннее развитие локализованных атеросклеротических бляшек, которые не распределены случайным образом ни в экспериментальных животных моделях, ни у людей [50, 52]. Атеросклеротические поражения в основном возникают в областях, характеризующихся низкой WSS и отрывом потока, и чаще всего включают точки ветвления и бифуркации. Обширные корреляционные данные, указывающие на то, что низкий сдвиг или нарушенный поток объясняют локализацию атеросклеротических поражений, подчеркивают важность артериальных ветвей и бифуркаций при постановке диагноза развития или прогрессирования атеросклеротического поражения [13].

Эндотелий модулирует тонус подлежащих гладких мышц сосудов; поддерживает неадгезивную поверхность просвета; и опосредует гемостаз,

клеточную пролиферацию, воспалительный и иммунный ответ в сосудистой стенке [13, 52]. Фактически эндотелий высвобождает как агонисты, так и антагонисты, чтобы сбалансировать эффект в обоих направлениях. Например, ЭК способны продуцировать как коагулянты или антикоагулянты, вазодилататоры или вазоконстрикторы, так и провоспалительные или противовоспалительные молекулы [13, 52].

Согласно современным представлениям, атеросклероз инициируется эндотелиальной дисфункцией, сопровождающейся задержкой липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и их модификацией в интиме [53]. Модифицированные ЛПНП вместе с дополнительными атерогенными факторами способствуют активации ЭК, что приводит к привлечению моноцитов в интиму. Модифицированные ЛПНП активно захватываются дифференцированными моноцитами и ГМКС, что способствует образованию пенистых клеток [53]. Кроме того, активируются несколько воспалительных сигнальных путей, что приводит к образованию жировых полос, что является первым признаком атеросклероза и характеризуется значительным накоплением липидов как внутри клеток (макрофаги и ГМКС), так и во внеклеточном пространстве [13]. Известно, что нарушение механизмов, участвующих в регуляции сосудистого гомеостаза, приводит к дисфункции эндотелия [52, 54]. Иными словами, когда ЭК теряют способность поддерживать гомеостаз, стенки сосудов предрасположены к вазоконстрикции, инфильтрации липидов, адгезии лейкоцитов, и, кроме того, активации тромбоцитов и окислительному стрессу, среди прочего [54]. Вместе они вызывают воспалительную реакцию, которая считается первым этапом образования атероматозной бляшки: жировая полоса [52, 54]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция также играет заметную роль в последующих стадиях

атеросклероза, участвуя в развитии бляшки и ее разрыве на последних стадиях атеросклероза [54]. В этой связи повышенная эндотелиальная дисфункция считается ранним индикатором атерогенеза [55].

В последнее время локальным фактором риска атерогенеза, способствующим эндотелиальной дисфункции, часто называют гемодинамические силы [56]. Как указано выше, участки, подверженные поражению, в основном расположены в областях, где ламинарный поток нарушен из-за расслоения потока, рециркуляции или повторного прикрепления [57]. Этот турбулентный поток создает временные и пространственные градиенты, что приводит к более высокому колебательному индексу и более низкому напряжению сдвига [57]. Кроме того, нарушенный поток также способствует инфильтрации липопротеинов в интиму сосуда, во-первых, потому, что ЛПНП остаются в этих областях в течение более длительных периодов времени, а во-вторых, потому что турбулентный поток вызывает физическое нарушение целостности эндотелия, что способствует инфильтрации липопротеинов [57]. Кроме того, еще одна фундаментальная связь между гемодинамическими силами и атерогенезом связана с экспрессией различных эндотелиальных генов, регулируемых кровяными механическими стимулами [58]. Влияние напряжения сдвига на экспрессию эндотелиальных генов изучалось в течение последних 20 лет; к настоящему времени обнаружено более 40 генов, участвующих в этом процессе [58]. Среди них несколько атерогенных генов, таких как хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP-1), который индуцирует проникновение моноцитов в артериальную стенку [13], и тромбоцитарные факторы роста (PDGF), которые усиливают миграцию ГМКС и активируются в ЭК [58]. Интересно, что данные исследований выявили элементы реакции на сдвиг (SSRE)

в промоторах этих и других генов, таких как eNOS или молекула адгезии тромбоцитов-1 (PECAM-1), которые способствуют развитию бляшек [13]. Более того, комбинация двух или более SSRE в одном и том же промоторе может иметь синергетический эффект, усиливающий экспрессию этих генов [58]. С другой стороны, в прямолинейных участках сосудистой сети, где ламинарный поток вызывает высокое напряжение сдвига в эндотелии, некоторые проатерогенные гены подавляются, в то время как гены, вызывающие остановку клеточного цикла или увеличивающие антиоксидантную способность, активируются. Действительно, длительное воздействие на ЭК ненарушенного ламинарного потока способствует усилению эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), тем самым увеличивая их способность к синтезу оксида азота (NO) [52]. Эти данные свидетельствуют о дифференцированном молекулярном ответе эндотелия в зависимости от паттерна кровотока, подчеркивая роль гемодинамических сил в эндотелиальной дисфункции.

Эндотелиальную дисфункцию также принято объяснять снижением биодоступности NO [57]. NO синтезируется из L-аргинина в ЭК в ходе реакции, катализируемой eNOS, и диффундирует через клеточные мембраны, достигая гладкомышечной ткани стенки артерии. NO способствует релаксации гладких мышечных волокон, известной как эндотелийзависимая вазодилатация, и считается атерозащитной молекулой, поскольку противодействует атерогенезу и его осложнениям [52]. В частности, NO участвует в снижении агрегации тромбоцитов, окислении тканей и воспалении, а также активации тромбогенных факторов; и влияет на рост, пролиферацию и миграцию клеток [59] (Рис. 1). Более того, он поддерживает метаболический гомеостаз, так как снижает содержание триглицеридов и стеатоз, увеличивает синтез инсулина, клиренс глюкозы и эффективность митохондрий



[60]. Однако при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гиперлипидемия, гипертензия, курение или диабет, продукция NO снижается вследствие повышенного окислительного стресса, который обычно связан с этими патологиями [57, 61]. Окислительный стресс способствует синтезу проатерогенных цитокинов (TNF- $\alpha$  и интерлейкинов IL-1 и IL-6), молекул адгезии (VCAM-I и ICAM-I) и хемокинов (MCP-1) посредством активации NF-kB белками теплового шока (HSP-60). Эти медиаторы ингибируют активность eNOS

и, следовательно, продукцию NO [52] (Рис. 1). Фактически, исследования, проведенные у пациентов с гиперхолестеринемией, продемонстрировали нарушение эндотелийзависимой вазодилатации из-за дефекта биодоступности NO [13, 52]. У пациентов с артериальной гипертензией также обнаруживается дефект эндотелиальной NO-системы, что может объяснять нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при сердечно-сосудистой патологии [13, 61].

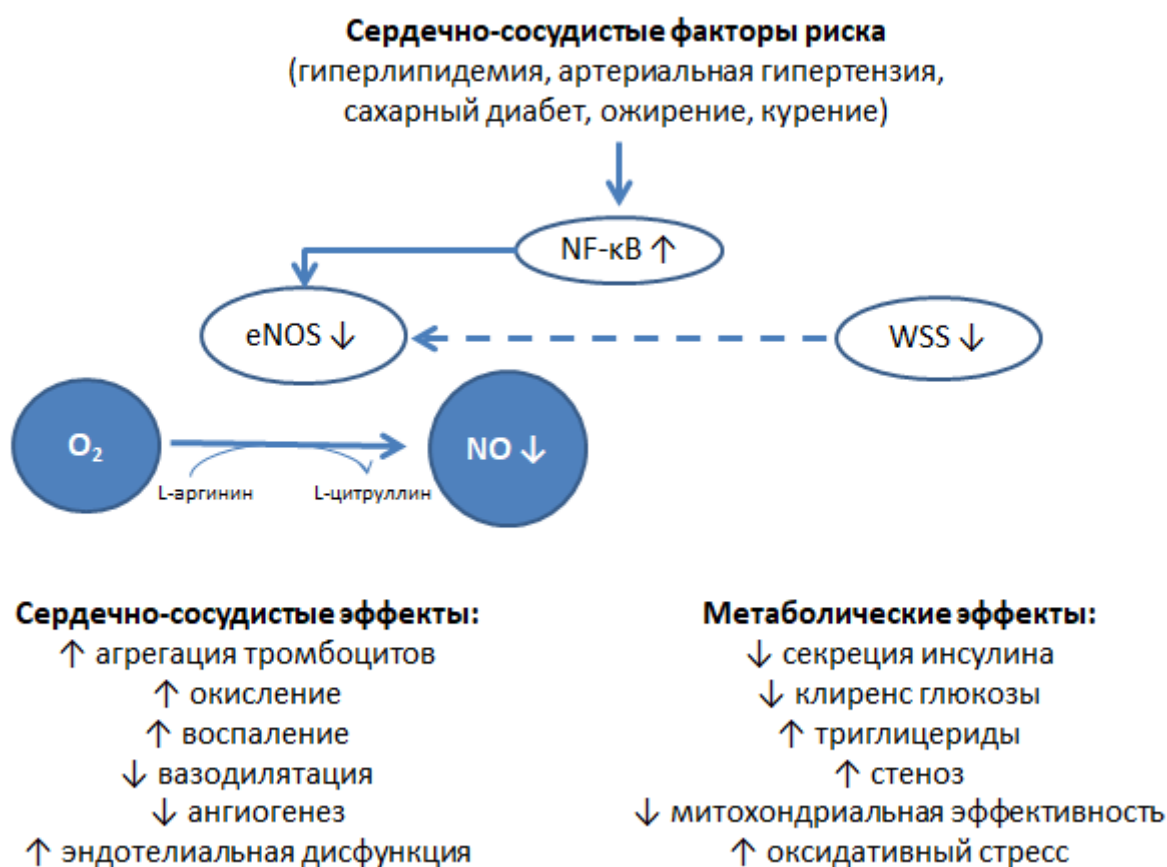


Рис. 1. Роль нарушения образования оксида азота в развитии атеросклероза при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (модификация Jebari-Benslaïman S. et al., 2022)

Примечание: eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, NF-kB – транскрипционный фактор, WSS – удлинение и напряжение сдвига стенки сосуда.

Fig. 1. The role of impaired nitric oxide formation in the development of atherosclerosis in the presence of risk factors for cardiovascular diseases (modified by Jebari-Benslaïman S. et al., 2022)

Note: eNOS – endothelial nitric oxide synthases, NF-kB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, WSS – elongation and wall shear stress.

## 6. Сосудистая инфильтрация липопротеидов и формирование жировой полоски

Накопление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме способствует трансэндотелиальной инфильтрации циркулирующих ЛПНП в интиму. Хотя традиционно считалось, что ЛПНП проходят эндотелий путем диффузии или парацеллюлярно [53], в настоящее время признано, что транцитоз играет важную роль в трансэндотелиальном транспорте ЛПНП [62]. В частности, было показано, что транцитоз ЛПНП опосредуется рецептором-мусорщиком В1 (SR-B1) и рецептором, подобным рецептору активина А типа 1 (ALK1) эндотелия, что отличается от классического пути эндоцитоза ЛПНП, опосредованного LDLR [62]. Рецепторы SR-B1 и ALK1 локализуются совместно с caveолами, что указывает на то, что транцитоз ЛПНП с помощью SRB1 и ALK1 опосредуется зависимым от caveол механизмом [53]. Кроме того, отсутствие caveолина-1, основного структурного белка caveол в ЭК, значительно ухудшает транспорт и удержание ЛПНП в артериальной стенке [62], а повышенные уровни caveолина-1 были обнаружены при атеросклеротических поражениях [63]. Несмотря на то, что для выяснения специфического транспортного механизма обоих рецепторов считают необходимым проведение дополнительных экспериментов, эти данные весьма убедительно свидетельствуют о том, что зависимое от caveол поглощение ЛПНП играет значимую роль в транцитозе ЛПНП [64]. Таким образом, обобщая роль ЭК в инфильтрации ЛПНП, важно отметить, что следует учитывать и другие факторы, такие как гликокаликс, перициты, субэндотелиальный внеклеточный матрикс и роль напряжения сдвига [13, 65].

Оказавшись в субэндотелиальном пространстве, захваченные частицы ЛПНП окисляются, чему способствует отсутствие защитных антиоксидантов плазмы, таких как токоферол, аскорбат, ураты, аполипопротеины или сывороточный

альбумин [64]. Окисленные ЛПНП являются ключевыми воспалительными компонентами, которые способствуют развитию атеросклеротических бляшек, поскольку они содержат окисленные липиды и продукты их деградации, принимающие активное участие в механизмах развития заболевания [13, 62]. ЛПНП окисляются свободными радикалами, присутствующими во внеклеточной среде, такими как супероксид ( $O_2^{\bullet-}$ ), гидроксильные радикалы ( $\bullet OH$ ) и другие, такие как  $HOCl$ , продуцируемые окружающими клетками [61]. Кроме того, ЛПНП могут быть непосредственно окислены ферментативной активностью фосфолипаз и липоксигеназ [57]. Таким образом, липоксигеназный путь был выделен для объяснения инициации окисления ЛПНП. Интересно, что белок, связанный с рецептором ЛПНП (LRP), участвует в привлечении ЛПНП, а липоксигеназа 12/15 перемещается к мембране, где происходит окисление эфиров холестерина ЛПНП [13, 57].

Независимо от механизма, вовлеченного в иницирование окисления ЛПНП, этот процесс сопровождается снижением уровня антиоксидантов, включая альфа-токоферол и каротиноиды [13]. Далее происходит деградация полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), в основном арахидоновой и линолевой кислот, которые окисляются до гидропероксидов. Последнее приводит к образованию сопряженных диенов и при дальнейшем окислении короткоцепочечных альдегидов [13, 61]. АпоВ-100, основной белок ЛПНП, также подвергается различным модификациям вследствие воздействия окислительной среды. Например, альдегиды, образующиеся при окислении липидов, образуют соединения с лизиновыми остатками апоВ-100. Вместо этого апоВ-100 может быть непосредственно модифицирован преимущественно по остаткам тирозина с помощью окисляющих агентов [61]. Эти модификации

ингибируют распознавание ЛПНП соответствующими рецепторами, тем самым увеличивая захват частиц липопротеинов через нерегулируемые рецепторы [13, 61].

В зависимости от уровня окисления окисленные ЛПНП классифицируются как минимально модифицированные ЛПНП (ммЛПНП) или экстенсивно окисленные ЛПНП (оксЛПНП) [61]. Мм-ЛПНП химически отличаются от немодифицированных ЛПНП, но все же распознаются рецепторами-ЛПНП и, следовательно, интернализируются через регулируемые пути. Однако модифицированные липиды внутри этих частиц действуют как биологически активные молекулы, придающие другие биологические активности, не проявляющиеся в немодифицированных ЛПНП [61]. Эти биоактивные липиды могут вызывать провоспалительный ответ в ЭК и макрофагах [66]. С другой стороны, когда ЛПНП сильно модифицированы, они становятся неузнаваемыми рецепторами-ЛПНП, в то же время позволяя распознавать ряд рецепторов-мусорщиков [67]. Окислительные модификации апоВ-100 лежат в основе отсутствия сродства к рецепторам-ЛПНП и повышения сродства к рецепторам-мусорщикам. Более того, оксЛПНП способны ускользать от задержки протеогликанов, что способствует их нерегулируемому поглощению рецепторами-мусорщиками [66]. После интернализации продукты, полученные из оксЛПНП, запускают экспрессию молекул воспаления в макрофагах, о чём отдельно будет изложено ниже. Необходимо также отметить, что, хотя окисление ЛПНП является наиболее распространенной модификацией, ряд модификаций ЛПНП, способствующих развитию атеросклероза, таких как гликозилирование, ацетилирование и агрегация также описан в ряде других работ [68].

Особое значение в развитии атеросклероза играет стимуляция эндотелия, также известная как активация

эндотелия I типа, происходит, когда воспалительные агенты вызывают изменение тонуса микрососудов, их проницаемости или диапедеза лейкоцитов [67]. Это явление представляет собой острую реакцию с кратковременными функциональными и морфологическими изменениями и не требует синтеза белка *de novo* или активации генов [68]. Однако в ответ на некоторые провоспалительные агенты, такие как ИЛ-1, ФНО, эндотоксины, модифицированные липопротеины и конечные продукты гликозилирования (AGE), а также на биомеханическую стимуляцию, вызванную нарушением кровотока, эндотелий может подвергаться устойчивой фенотипической модуляции, известной как активация эндотелия II типа [67, 68]. Эта активация приводит к сложному воспалительному ответу, который начинается с увеличения продукции NF- $\kappa$ B в ЭК в ответ на вышеупомянутый стимул. NF- $\kappa$ B повышает экспрессию молекул адгезии лейкоцитов, таких как VCAM-1 и ICAM-1; секретируемые хемокины, такие как MCP-1 и ИЛ-8 [69]; и протромботические медиаторы, такие как ингибитор активатора плазминогена или тканевой фактор. Активированные ЭК индуцируют избирательное привлечение моноцитов в интиму. Этот процесс был визуализирован *in vitro* [70], и его представляют как последовательную смену роллинга, адгезии, активации и трансмиграции моноцитов, как было отмечено в целом ряде работ [13, 68, 71]. Привлечение моноцитов начинается с захвата и перемещения их по эндотелию, что в основном опосредуется Р-селектином [67, 69]. Роллинг моноцитов затем снижается, и моноциты остаются прочно прикрепленными к эндотелию, что опосредовано связыванием интегринов моноцитов с VCAM-I и ICAM-I ЭК [13, 70]. Кроме того, при качении по эндотелию моноциты активируются связанными с поверхностью эндотелия хемокинами, такими как CXCL1, CXCL2, CXCL4 и CCL5, что увеличивает адгезивность

моноцитов [71]. После этого моноциты трансмигрируют в пространство интимы. Это движение включает пересечение барьера ЭК, его базальной мембраны и слоя перицитов [70, 71]. Процесс миграции поддерживается хемокинами, которые ранее секретировались в ответ на провоспалительные сигналы.

В настоящее время наиболее частым хемокином, опосредующим трансмиграцию моноцитов является MCP-1 (также называемый CCL2), однако также было изучено влияние других хемокинов, таких как CCL3, CCL4 и CCL5 [72]. MCP-1 продуцируется в основном эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками, моноцитами и макрофагами интимы, и его экспрессия повышается после провоспалительного стимула или повреждения ткани, способствуя трансэндотелиальной миграции циркулирующих моноцитов из плазмы в интиму [72]. Этот процесс опосредован парацеллюлярным и трансцеллюлярным путями [65]. При парацеллюлярном пути миграция моноцитов происходит преимущественно через соединения ЭК из-за перераспределения соединительных молекул в воспаленном эндотелии [71]. Кроме того, некоторые молекулы эндотелиального соединения активно опосредуют этот тип миграции [68]. С другой стороны, при трансцеллюлярном пути клетки мигрируют через тело ЭК, однако этот тип трансмиграции наблюдался только в 10–30% событий *in vitro* [64]. Считается, что новые достижения в визуализации живых клеток могут прояснить эту проблему [13, 70]. Наконец, моноциты пересекают базальную мембрану ЭК, которая состоит из сети ламинина и коллагена, и оболочки перицитов, которая обнаруживается в большинстве венул [70]. Оказавшись в интиме, моноциты дифференцируются в макрофаги, которые могут быть поляризованы по фенотипу M1 (провоспалительный) или M2 (противовоспалительный) [73]. Тем не менее, макрофаги проявляют

чувствительность к изменениям воспалительной среды и в ответ на новые сигналы способны переключать свой фенотип с провоспалительного на противовоспалительный [73]. Пластичность макрофагов имеет основополагающее значение для успешного ответа с преобладанием M1 при прогрессировании заболевания и M2 при регрессии [73, 74]. Макрофаги M1 высвобождают воспалительные цитокины и хемокины и продуцируют NO и активные формы кислорода (АФК), которые способствуют привлечению моноцитов и дальнейшему распространению воспалительной реакции [74].

Необходимо отметить, что макрофаги также экспрессируют ряд рецепторов, которые опосредуют интернализацию модифицированных и немодифицированных ЛПНП. Как упоминалось ранее, липопroteины, оставшиеся в интиме, подвержены модификациям из-за воспалительной среды, что позволяет им интернализироваться через рецепторы-ловушки CD36, SRA-1 и LOX-I [67]. Важно подчеркнуть, что экспрессия этих рецепторов не подавляется поглощением холестерина. Таким образом, в контексте атеросклероза, когда содержание оксЛПНП значительно повышено, клетки интернализуют большее количество оксЛПНП. Внутри клеток оксЛПНП расщепляются в лизосомах, а холестерин, содержащийся в липопroteинах, этерифицируется ацил-КоА-холестеролацилтрансферазой (АСАТ) в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР). Эфиры холестерина хранятся в виде капель липидов, расположенных как в цитоплазме, так и связанных с ЭР [75]. Гидролиз этих упакованных эфиров холестерина, опосредованный гидролазами нейтральных эфиров холестерина, такими как nСЕН и NCECH1, приводит к образованию свободного холестерина, который переносится из макрофагов в апоА1 или ЛПВП (липопротеины высокой плотности), что является важным шагом для удаления избытка холестерина из периферических



тканей [75]. Этот процесс опосредован АТФ-связывающими кассетными транспортерами ABCA1 и ABCG1 и переносчиками холестерина SR-B1, которые играют важную роль в обеспечении оттока холестерина из клеток и предотвращении образования пенистых клеток [67]. Однако провоспалительная микросреда атеросклеротических поражений нарушает систему оттока ABCA1 как в макрофагах M1, так и в макрофагах M2 и способствует накоплению пенистых клеток, как показано в экспериментах с мышинными макрофагами, способствующими развитию бляшек [13, 67].

Кроме того, избыточное поглощение липидов макрофагами поддерживает воспалительную реакцию, а оксЛПНП индуцируют сигнальные каскады, которые активируют мишени NF- $\kappa$ B, поддерживающие активацию ЭК, привлечение моноцитов и образование пенистых клеток [74, 75]. Поглощение оксЛПНП макрофагами можно рассматривать как защитный механизм, поскольку они удаляют цитотоксические элементы из интимы. Однако повышенная миграция моноцитов в интиму и последующая дифференцировка в макрофаги приводят к большому количеству пенистых клеток, индуцирующих рост атеросклеротического поражения [74]. Поэтому накопление холестерина считается признаком атеросклеротических поражений [67, 75].

Накопление холестерина в субэндотелиальном компартменте также способствует образованию кристаллов холестерина как внутри, так и вне клеток и способствует развитию атеросклеротических бляшек [74, 75]. Этот процесс наблюдали как снаружи, так и внутри клеток, в макрофагах, инкубированных с оксЛПНП [76]. Хотя кристаллы холестерина являются общим признаком прогрессирующих атеросклеротических поражений, они присутствуют также в ранних бляшках и могут использоваться в качестве маркера

раннего развития атеросклероза [76]. Кристаллы холестерина в бляшке активируют инфламмасому NLRP3 в макрофагах, что приводит к активации провоспалительных путей. Инфламмасы представляют собой цитозольные мультипротеиновые комплексы врожденного иммунитета, ответственные за активацию воспалительных путей [77]. Хотя активация и сборка NLRP3 до конца не изучены, известно, что она приводит к запуску каспазы-1. Каспаза-1 впоследствии расщепляет провоспалительное семейство цитокинов ИЛ-1 на их биоактивные формы, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, способствуя воспалению [77]. Было высказано предположение, что поглощение оксЛПНП, опосредованное рецептором CD36, ответственно за активацию NLRP3 [77]. По-видимому, рецептор-мусорщик CD36 вместе с TLR4-TLR6 поглощает оксЛПНП, что приводит к образованию внутриклеточных кристаллов холестерина. Эти кристаллы вызывают дестабилизацию лизосом, индуцируя высвобождение лизосомального содержимого, такого как катепсины или активные формы кислорода, что приводит к сборке инфламмасы NLRP3 и последующей активации каспазы-1 [77].

В настоящее время считается, что ГМКС, расположенные в интиме, также способны поглощать оксЛПНП нерегулируемым образом через различные рецепторы-мусорщики, такие как SR-A, CD36 и LOX-1 [68, 77]. Действительно, их вклад в общую популяцию пенистых клеток в бляшке значителен [53]. Кроме того, ГМКС интимы экспрессируют меньше транспортеров ABCA1, чем транспортеры средней оболочки [64, 68]. Следовательно, баланс между входом и выходом холестерина смещается в пользу накопления холестерина и образования пенистых клеток. Кроме того, по крайней мере, 50% пенистых клеток в интиме коронарных артерий человека происходят из ГМКС, а не из моноцитов, что определяет значимость роли ГМКС в развитии атеросклероза [13, 64, 68].

## 7. Эволюция фиброзной сосудистой бляшки

Во время развития фиброзного процесса атеромные бляшки претерпевают переход от жировой полосы к росту интимы, это этап, характеризующийся образованием бесклеточной и богатой липидами области, известной как некротическое ядро. Чтобы стабилизировать бляшку, некротическая сердцевина покрывается волокнами, образуя фиброзную покрывку. Некротическое ядро и фиброзная покрывка являются отличительной чертой прогрессирующего атеросклероза, и считается маловероятным, что на этой стадии может произойти регресс атероматозных бляшек [76].

Фиброзная шапочка (или покрывка бляшки) представляет собой субэндотелиальный барьер между просветом сосуда и атеросклеротическим некротическим ядром, состоящим из ГМКС, мигрировавших на просветную сторону артерии, и внеклеточного матрикса (ВКМ), полученного из ГМКС [78]. Фиброзная покрывка служит структурной опорой, чтобы избежать обнажения протромботического материала ядра, что в случае нарушения её целостности могло бы вызвать тромбоз [78]. В обычных физиологических условиях дифференцированные ГМКС средней оболочки (медии) проявляют сократительный фенотип, который регулирует диаметр кровеносных сосудов и кровотоков [76, 78]. Однако, в ответ на повреждение ГМКС меняют свой фенотип на синтетический, в котором преобладают миграционная и пролиферативная активность [79]. С этой целью соседние клетки активируют процесс заживления, вырабатывая несколько факторов роста, в том числе эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [79]. При развитии атеросклероза в

ответ на факторы роста, продуцируемые пенистыми клетками (полученными из ГМКС или макрофагов) или ЭК интимы, ГМКС из медии оболочки мигрируют в интиму [78]. Более того, ИЛ-1, продуцируемый макрофагами, усиливает эндогенную продукцию PDGF ГМКС и, попав в интиму, аутокринно приводит к их пролиферации [79]. В дополнение к миграции и последующей пролиферации ГМКС с синтетическим фенотипом также увеличивают продукцию компонентов ВКМ, таких как интерстициальный коллаген, эластин и протеогликаны [80]. Эти пролиферирующие ГМКС, наряду с продукцией ВКМ, создают фиброзный колпачок, который покрывает развивающуюся атеросклеротическую бляшку, таким образом, окружая поражение и предотвращая её разрыв [80]. Интересно, что, если продукция митогена не прекращается, ГМКС не переключаются обратно на сократительный фенотип [79, 80], что способствует развитию поражения. Характеристики фиброзной покрывки, такие как толщина, клеточность, состав матрикса и содержание коллагена, являются важными факторами, определяющими стабильность бляшки [78].

Некротическое ядро занимает центральную часть атеросклеротических бляшек. Это ядро, покрытое фиброзной оболочкой, состоит из нагруженной липидами гипоцеллюлярной области с редуцированным поддерживающим коллагеном [79]. По мере развития атеросклеротических бляшек некротическое ядро увеличивается в размерах главным образом вследствие двух факторов: гибели макрофагов и нарушения эффероцитоза – процесса, удаляющего апоптотические клетки. Оба события вносят вклад в воспалительное микроокружение, окислительный стресс и тромбогенность, а также способствуют гибели соседних клеток, таких как ГМКС, повышая уязвимость бляшек [81].

На ранних стадиях атеросклероза апоптоз макрофагов программируется через координированную систему каспаз,

что приводит к гибели клеток и эффероцитозу [81]. Однако при развитии атеросклероза в макрофагах и ГМКС усиливается апоптоз из-за повышенного окислительного стресса, активации рецепторов, участвующих в передаче сигналов смерти, ингибирования путей выживания и лишения питательных веществ [82]. На этом этапе фагоцитарная активность макрофагов не способна справиться с накоплением апоптотических клеток, которые подвергаются вторичной некротической гибели с сопутствующим высвобождением внутриклеточных окислительных и воспалительных компонентов. Эта ситуация усугубляет воспаление и усиливает гибель соседних клеток [81, 82]. Эффероцитоз также становится дефектным при прогрессирующем атеросклерозе из-за нарушения активности нескольких рецепторов, которые опосредуют этот процесс, таких как MerTK, LRP1, CD36 и SR-B1 [82]. Кроме того, окисленные фосфолипиды и оксЛПНП, присутствующие в прогрессирующих атеросклеротических бляшках, ингибируют распознавание апоптотических клеток эффероцитарными рецепторами [82]. Нарушение эффероцитоза в запущенных бляшках также способствует накоплению кристаллов холестерина из апоптотических клеток [82]. В физиологических условиях мелкие кристаллы холестерина быстро секвестрируются из интерстициального пространства клетками-фагоцитами; однако по мере прогрессирования поражения фагоцитирующие клетки не могут удалить избыток кристаллов, которые в конечном итоге увеличиваются в размерах и остаются в субэндотелиальном пространстве [83]. Этот процесс активируется комплементом и увеличивает провоспалительное состояние бляшки. Более того, поскольку фагоцитирующие клетки не способны поглощать крупные кристаллы холестерина рецепторами-мусорщиками, их лизосомальное содержимое секретируется

непосредственно в интерстициальное пространство, способствуя более интенсивному иммунному ответу [84]. Эти события способствуют накоплению мертвых клеток и росту некротического ядра. Кроме того, металлопротеиназы, высвобождаемые после гибели клеток, уменьшают размер фиброзной покрышки и повышают уязвимость бляшек [13, 84]. Наконец, апоптотические и некротизированные клетки высвобождают тканевый фактор (TF), который вместе с окисленными липидами увеличивает тромбогенность некротического ядра [13, 81].

Обызвествление бляшек атеромы является еще одним признаком запущенного атеросклероза. Он существует в виде костеподобного образования внутри бляшки и инициируется в воспалительных областях с локальным уменьшением коллагеновых волокон [85]. Высвобождение матриксных везикул после гибели макрофагов и синтетических ГМКС инициирует процесс кальцификации бляшки [74]. В местах образования ядра накапливается ортофосфат кальция, который превращается в аморфный фосфат кальция и, наконец, в кристаллические структуры [85]. Кроме того, процессу кальцификации способствуют и другие факторы, в том числе сниженный уровень ингибиторов минерализации или усиление остеогенной трансдифференцировки [85]. В частности, перициты и ГМКС трансдифференцируются в остеобластоподобные фенотипы во время развития атеросклероза, приобретая способность генерировать минерализованный матрикс и приводя к отложениям кальция, как это происходит в костной ткани [13, 78, 85]. В совокупности это способствует микрокальцификации, ранней стадии каскада сосудистой кальцификации как в интимае, так и в меди [85]. Затем микрокальцинаты превращаются в более крупные кальцинаты, которые распространяются от дна некротического ядра до окружающего матрикса [86]. Хотя кальцификация

является отличительной чертой прогрессирующего атеросклероза (она очень хорошо коррелирует с размером бляшки), количество и размер отложений кальция не коррелируют с уязвимостью бляшки, которая скорее связана с другими особенностями, такими как расположение, тип кальцификации или окружающая среда [85, 86].

Как отмечено выше, атеросклеротические бляшки обычно развиваются в разветвленных участках, где WSS ниже. В этих областях низкое напряжение сдвига способствует локальной эндотелиальной дисфункции и эксцентрическому накоплению бляшек. Первоначально сужение просвета предотвращается ремоделированием сосудов наружу для поддержания нормального просвета и восстановления распределения напряжения сдвига. Однако это продлевает локальные, неблагоприятные условия с низким WSS и усугубляет эксцентрический рост бляшки. Эксцентрические бляшки в сохраненных местах просвета испытывают повышенную нагрузку растяжением на свои «плечи», превращая атеросклеротическое изменение в сосудистое поражение, склонное к разрыву [85]. Бляшка считается уязвимой, когда такое поражение имеет большое некротическое ядро, тонкую фиброзную покрывку и повышенную воспалительную реакцию из-за постоянного воздействия проатерогенной среды [86]. Фиброзная «шапочка» отделяет тромбогенно-некротическое ядро от циркулирующих факторов свертывания крови и тромбоцитов, а её толщина коррелирует с уязвимостью бляшки [78, 79]. В результате гибели ГМКС продукция ВКМ снижается, а количество высвобождаемых матриксных металлопротеиназ (ММП) увеличивается, что делает фиброзную покрывку более слабой [78, 87].

Как упоминалось ранее, воспаление способствует развитию бляшки на всех стадиях от возникновения до разрыва бляшки. Действительно, на этой последней стадии его значение существенно

возрастает, так как оно способствует нестабильности фиброзной покрывки [87]. Некоторые провоспалительные цитокины, такие как IFN- $\gamma$ , могут ингибировать выработку коллагена в ГМКС. Кроме того, медиаторы воспаления, обычно обнаруживаемые в атероме, такие как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и лиганд CD40 (CD154), могут повышать экспрессию ММП в ГМКС, что наблюдается *in vitro* [13, 88]. Эта воспалительная стадия обычно наблюдается в «шапочке» и «плечах» бляшки вместо генерализованного воспаления [81]. В совокупности данные показывают, что, когда преобладает воспаление, сохранение прочной и жесткой фиброзной покрывки снижается, что делает такую покрывку нестабильной и восприимчивой к разрыву при воздействии гемодинамических сил, что является наиболее распространенным механизмом разрыва бляшки [81, 88].

Известно, что в момент, когда бляшка изъязвляется или разрывается, субэндотелиальное пространство подвергается воздействию крови, запуская процесс коагуляции, чтобы покрыть рану [88]. Первоначально тромбоциты прилипают к субэндотелиальному коллагену и активируются, а затем вовлекаются и агрегируются дополнительные тромбоциты в этой области, чтобы инициировать заживление раны [89]. Одновременно высвобождаются протромботические элементы липидного ядра, которые вступают в контакт с факторами коагуляции плазмы. Более конкретно, тканевой фактор липидного ядра реагирует с фактором VII плазмы, активируя каскад гемокоагуляции, который приводит к продукции тромбина, необходимого промежуточного продукта для образования фибрина [81]. Фибрин представляет собой нерастворимый белок, который образует сети фибриновых нитей и вместе с тромбоцитами покрывает очаг поражения, образуя стабильную и хорошо организованную структуру. Это структурное образование известно как тромб [13, 89]. Хотя целью этого процесса



является заживление ран, запуск биохимического каскада способствует расширению интимы в просветную сторону сосуда. Например, активированные тромбоциты высвобождают TGF- $\beta$ , который, как указывалось ранее, способствует выработке интерстициального коллагена и, следовательно, утолщению фиброзной покрышки [89]. Следовательно, атеросклеротическое поражение расширяется, что приводит к сужению просвета. Все это предполагает отсутствие клинических осложнений.

Развитие тромба запускает ряд реакций, которые делают поражение более фиброзным и стабильным и, следовательно, менее склонным к разрыву. Однако из-за роста бляшек возрастает риск закупорки сосудов. Следовательно, кровоток в коронарных артериях снижается, вызывая ишемические проявления, такие, например, как ишемическая болезнь сердца (стенокардия) и, впоследствии, сердечная недостаточность [87]. Более того, если обтурация полная или почти полная, это приводит к инфаркту миокарда или инсульту [88]. При отделении тромба от артериальной стенки образуется сгусток, известный как эмбол, который способен циркулировать в сердечно-сосудистой системе. В конце концов, эмбол может остановиться в дистальных артериях, где он препятствует кровотоку, что приводит к локальной ишемии, дисфункции органов или потенциальному инфаркту [87]. Однако, если воспалительная реакция прекращается вовремя, например, из-за гипوليлипидемической терапии, может формироваться стабильная бляшка с достаточным просветом для правильного кровообращения [86].

#### **8. Влияние регуляторных РНК на эволюцию атеросклеротических бляшек**

По данным ряда исследований показано, что искаженная экспрессия и функция некодирующей РНК (нкРНК) вовлечены в развитие атеросклеротического процесса. В частности, микроРНК (миРНК) и длинные некодирующие РНК (днРНК) были

определены как важные регуляторы развития атеросклеротических бляшек [13, 90, 91]. В то время как миРНК, как известно, регулируют экспрессию генов посттранскрипционно, в основном посредством деградации мРНК, днРНК-опосредованная регуляция менее известна, в основном из-за ее низкой консервативности последовательности и низкой экспрессии [90]. Однако днРНК может активировать и репрессировать гены с помощью различных механизмов, как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции, и ее значение в развитии атеросклероза было впоследствии обновлено [13, 91]. В настоящее время признано, что они играют решающую роль в развитии атеросклероза [90, 91].

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что микроРНК (miR) являются важными молекулами для поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза [90]. Действительно, многие исследования последних лет показали, что нарушение регуляции экспрессии микроРНК влияет на клеточные и молекулярные процессы, которые способствуют атеросклерозу [92, 93]. Патологическая основа образования и развития атеросклеротических бляшек связана с уровнями экспрессии соответствующих микроРНК (Таблица). В атеросклеротически измененных коронарных артериях выявлены повышенные уровни miR-29, miR-100, miR-155, miR-199, miR-221, miR-363, miR-497, miR-508 и miR-181; напротив, было обнаружено, что miR-1273, miR-490, miR-24 и miR-1284 подавляются [92, 93]. В случае локализации атеросклероза в зонах аорты, бедренных и сонных артерий в атеросклеротических бляшках обнаруживаются повышенные уровни miR-21, miR-34, miR-146 и miR-210 [92, 94]. Кроме того, исследования, проведенные в каротидных бляшках, показали активацию miR-15, miR-26, miR-30, miR-98, miR-125, miR-152, miR-181, miR-100, miR-127, miR-133, miR-145 и miR-422 и подавление miR-520 и miR-105 [94].

Таблица

**Дифференциальные уровни экспрессии микроРНК в артериях, поражённых атеросклерозом и роль микроРНК в инициации и прогрессировании атеросклероза**  
(адаптировано из Jebari-Benslaiman S. et al., 2022)

Table

**Differential levels of miRNA expression in arteries, affected by atherosclerosis and the role of miRNAs in the initiation and progression of atherosclerosis**  
(adapted from Jebari-Benslaiman S. et al., 2022)

| Локализация                              | Повышенная регуляция                                                                                                                                                                                          | Пониженная регуляция                                                              |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Коронарные артерии                       | miR-29<br>miR-100<br>miR-155<br>miR-181<br>miR-199<br>miR-221<br>miR-363<br>miR-497<br>miR-508                                                                                                                | miR-24<br>miR-490<br>miR-1273<br>miR-1284                                         |
| Аорта, бедренная артерия, сонные артерии | miR-21<br>miR-34<br>miR-146<br>miR-210<br><u>Только в каротидных бляшках:</u><br>miR-15<br>miR-26<br>miR-30<br>miR-98<br>miR-100<br>miR-125<br>miR-127<br>miR-133<br>miR-145<br>miR-152<br>miR-181<br>miR-422 | <u>Только в каротидных бляшках:</u><br>miR-105<br>miR-520                         |
| Клеточная линия                          | Анти-атерогенный                                                                                                                                                                                              | Про-атерогенный                                                                   |
| Эндотелиальные клетки (ЭК)               | miR-10a<br>miR-17-3p<br>miR-31<br>miR-92a<br>miR-146a<br>miR-155<br>miR-181b<br>miR-let-7g                                                                                                                    | miR-216a                                                                          |
| Макрофаги                                | miR-125a<br>miR-146a<br>miR-223                                                                                                                                                                               | miR-33<br>miR-125b<br>miR-342-p                                                   |
| Гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС)     | miR-21<br>miR-26a<br>miR-221<br>miR-222<br>miR-663                                                                                                                                                            | miR-1<br>miR-15b<br>miR-16<br>miR-29a<br>miR-24<br>miR-133a<br>miR-143<br>miR-145 |

Первые этапы в развитии атеросклероза включают эндотелиальную дисфункцию, за которой следует воспалительная реакция и образование пенистых клеток. Существует обширный список миРНК, регулирующих функцию эндотелия, таких как miR-221, miR-503, miR-217, miR-34a, miR-181b, miR-155, miR-126, miR-1, miR-223, miR-145, miR-146a, miR-92a или miR10a (Табл. 1). Так, известно, что экспрессия miR-155 индуцирует подавление эндотелина-1 и рецептора ангиотензина II типа I, указывая на роль в защите эндотелия [95]. Более того, miR-10a проявляет атеропротективную роль за счет репрессии передачи сигналов GATA6/VCAM1 внутри ЭК [13, 94]. Известно, что miR-10a, miR-31 и miR-17-3p регулируют воспаление, модулируя экспрессию молекул адгезии в ЭК [13, 92]. Кроме того, miR-126, одна из наиболее изученных миРНК, играет роль в профилактике атеросклероза, регулируя путь метаболизма фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибируя проницаемость эндотелия [13, 92]. Другим регулятором эндотелиального воспалительного ответа является miR-181b, который регулирует путь NF- $\kappa$ B [13, 92]. MiR-146a не только снижает поглощение липидов макрофагами, что указывает на атеропротективную роль, но также ингибирует активацию эндотелия, способствуя экспрессии eNOS [92, 94]. При этом, miR-125a также снижает поглощение липидов посредством стимулированных макрофагов [92]. Экспрессия miR-223 негативно регулирует синтез холестерина и оказывает противовоспалительное действие за счет ослабления продукции провоспалительных цитокинов [96]. Напротив, miR-92a, миРНК, которая уменьшает эндотелиальное воспаление и размер атеросклеротических бляшек, активируется в бляшках посредством регуляции Kruppel-подобного фактора 2 (KLF2) [96]. Некоторые миРНК также модулируют старение ЭК. Так, miR-let-7g ингибирует клеточное старение, регулируя антивозрастной ген сиртуин 1 (SIRT1) и

путь метаболизма инсулинового фактора роста 1 (IGF1) [97], в то время как miR-126a, как было обнаружено, индуцирует старение ЭК посредством сигнальной активации NF- $\kappa$ B [98].

Известно, что микроРНК также регулируют воспалительную реакцию макрофагов при развитии атеросклероза. К ним относятся, в первую очередь, miR-155, miR-222, miR-424, miR-503, miR-146a/b и miR-147. Сверхэкспрессия miR-125b индуцирует активацию макрофагов путем подавления интерферон-регуляторного фактора 4 (IRF4) [96]. Кроме того, было обнаружено, что miR-342-p усиливает провоспалительные макрофагальные факторы, такие как ИЛ-6. На животных моделях показано, что ингибирование miR-342-p уменьшает образование атером, в то время как ингибирование miR-33, регулятора ABCA1 и ABCG1, уменьшает отток холестерина в ЛПВП в макрофагах и способствует развитию атеросклеротических бляшек у мышей [13, 99].

Изменение пролиферации ГМКС также регулируется микроРНК. Сверхэкспрессия miR-21 индуцирует переключение ГМКС в сторону синтетического фенотипа, связанного с пролиферацией и продукцией ECM [100]. Сходным образом ингибирование miR-221 и miR-222 снижает скорость пролиферации ГМКС посредством ингибирования c-Kit, p27 (Kip1) и p57 (Kip2) [13, 96]. Синтетический фенотип ГМКС также индуцируется miR-26a посредством модуляции сигнального пути TGF- $\beta$  [13, 96]. Напротив, miR-143, miR-145 и miR-1 также играют роль в предотвращении фенотипического переключения ГМКС через Kruppel-подобный фактор 4 (KLF4), KLF5 и/или миокардин. Миокардин также способствует контрактильному фенотипу посредством ингибирования PDGF- $\beta$  miR-29a и miR-24 [13, 96]. Сходным образом miR-133a способствует сократительному фенотипу в ГМКС, и ее уровни снижаются при атеросклерозе [96]. Кроме того, дифференцировка ГМКС также

индуцируется miR-663, которая способствует экспрессии фактора транскрипции JunB и легкой цепи 9 миозина. Также, нацеливание miR-15b и miR-16 на онкогенный yes-ассоциированный белок (YAP) индуцирует более сократительный фенотип в ГМКС. Наконец, несколько других микроРНК ассоциированы с контрактильным и синтетическим фенотипом в ГМКС. Таким образом, микроРНК, ассоциированные с контрактильным фенотипом, включают miR195, miR-638, miR-7d, miR-100, miR-10a, miR-204, miR-199a и miR-424; ассоциированные с синтетическим фенотипом микроРНК включают miR146a, miR-208 и miR-31. Однако, микроРНК, относящиеся к синтетическому фенотипу, обоснованно относят к антиатерогенным [13, 101].

Механизмы, участвующие в разрыве бляшки, до конца не изучены, но уязвимость бляшки связана с толщиной фиброзной покрышки, развитием некротического ядра и воспалительной реакцией. Однако появляется все больше доказательств того, что микроРНК играют роль в процессах, ведущих к разрыву бляшек. MiR-322 активируется в уязвимых бляшках по сравнению со стабильными бляшками, и ее ингибирование приводит к подавлению провоспалительного цитокина ИЛ-6 [101]. MiR-712 также приводит к разрыву бляшки, так как активирует дезинтегрин и металлопротеиназу с тромбоспондиновыми мотивами 4 (ADAMST4) [13, 101]. Как упоминалось ранее, толщина фиброзной покрышки зависит от синтеза и деградации ВКМ и связана с уязвимостью бляшек. ВКМ состоит в основном из коллагенов, которые расщепляются MMP, и было показано, что некоторые микроРНК нацелены на MMP (т.е. miR-24 и miR-133a) [93, 102]. MiR-494, которая экспрессируется в атеросклеротических бляшках, подавляет TIMP3 и снижает содержание коллагена в бляшках [96]. Более того, miR-29 помогает поддерживать целостность фиброзной покрышки, нацеливаясь на IFN- $\gamma$ , который активирует гены проколлагена в ГМКС

[92]. Ингибирование генов, которые продуцируют белки ВКМ, с помощью miR-29 может привести к разрыву бляшки [96]. Что касается воспаления в некротическом ядре, было показано, что miR-21 способствует эффероцитозу и подавляет врожденный иммунный ответ. Кроме того, miR-223 как негативный регулятор инфламмасы NLRP3 предотвращает связанный с ней воспалительный ответ [96]. MiR-155 также способствует формированию некротического ядра при атеросклерозе, что приводит к образованию уязвимых бляшек за счет индукции апоптоза [96, 103]. Кроме того, miR-365 индуцирует эндотелиальный апоптоз, способствуя разрыву бляшек [103]. Несмотря на то, что некоторые микроРНК считаются ключевыми молекулами при атеросклерозе, необходимы их дополнительные исследования, чтобы выяснить точную потенциальную роль микроРНК в качестве мишеней для терапии.

Считается, что расшифровка роли различных микроРНК как прямых или непрямых посттранскрипционных регуляторов функции ГМКС и ЭК представляет собой серьезную проблему в области патофизиологии гладких мышц и сосудов [13, 103]. Открытие того, что экспрессия miR-143/145 имеет решающее значение для поддержания сократительного фенотипа ГМКС [31, 103], выявило роль бицистриновой единицы, кодирующей miR-143 и miR-145, в регуляции физиологии гладких мышц [103]. Роль miR-143/145 была продемонстрирована на мышцах с генетическим дефицитом miR-143/145, у которых снижен сосудистый тонус и контроль артериального давления [13, 31]. Кроме того, функциональная значимость miR-143/145 в патологии сосудов человека была подтверждена наблюдаемым подавлением кластера miR-143/145 в аневризмах аорты человека по сравнению с нормальной тканью аорты [13, 31, 96].

Несколько исследований показали, что клетки могут высвобождать микроРНК, которые затем могут проявлять свои



специфические эффекты, модулируя процессы в клетках-реципиентах. Так, было показано, что ГМКС связываются с ЭК через miR-143/145 [104]. Межклеточный контакт ГМКС/ЭК индуцирует транскрипцию miR-143/145 в ГМКС, способствуя переносу этих миРНК в эндотелий [104]. В частности, ГМКС могут доставлять miR-143/145 в ЭК через мембранные нанотрубки или туннельные нанотрубки [104]. При этом, перенос miR-143/145 из ГМКС в ЭК стимулируется TGF- $\beta$ , секретируемым ЭК. Кроме того, miR-143/145, полученная из ГМКС, снижает ангиогенный потенциал ЭК путем репрессии гексокиназы II и интегрина  $\beta$ 8 [104]. С другой стороны, miR-126 действует как межклеточный мессенджер, в основном высвобождаемый ЭК и интернализируемый главным образом моноцитами и ГМКС [92, 96]. Не вызывает сомнений, что miR-126 играет критическую роль в модуляции развития сосудов и гомеостаза, нацеливаясь на специфические мРНК, включая белок 1, родственник Sprouty (SPRED-1), CXCL12, SDF-1 и регуляторную субъединицу киназы 2 фосфоинозитол-3 (PIK3R2). Кроме того, miR-126 также связана с эндотелиальной дисфункцией, связанной с развитием диабета и его осложнений [13, 105].

Прогресс, достигнутый технологиями секвенирования нового поколения, выявил увеличение количества днРНК, связанных с патогенезом атеросклероза [13, 106]. Несколько днРНК, идентифицированных в тканях бляшек, играют защитную роль при сосудистых заболеваниях. Так, днРНК *MeXis* (LXR-индуцированная последовательность, экспрессируемая макрофагами) участвует в транспорте холестерина. Животные модели, лишённые *MeXis*, показали повышенную атеросклеротическую нагрузку и сниженную экспрессию атерозащитного белка ABCA1 в атеромных бляшках [106]. Снижение экспрессии днРНК *MALAT1* (транскрипт 1 метастаз-ассоциированной аденокарциномы легкого) также было связано с развитием атеромных бляшек

[107]. Нокдаун *MALAT1* способствует поглощению липидов пенистыми клетками, индуцируя транскрипцию рецептора-мусорщика CD36 [13, 106]. Кроме того, lncRNA *CHROME* (регулятор гомеостаза холестерина экспрессии микроРНК) защищает от атеросклероза, стимулируя отток холестерина, путем ингибирования микроРНК, таких как miR-33 [108]. Однако лишь немногие днРНК проявляют атеропротективные эффекты путем ингибирования апоптоза и старения. В частности, днРНК *CERNA1* способствует стабилизации бляшек вследствие ингибирования клеточного апоптоза за счет индукции экспрессии API5, а днРНК *SNHG12* в бляшках атером свиней и человека ингибирует повреждение ДНК и старение [108]. В атеросклеротических бляшках сонных артерий человека отмечены пониженные уровни днРНК *NEXN-AS1* и днРНК *MANTIS* [109, 110]. *NEXN-AS1* активирует экспрессию *NEXN*, гена, который оказывает атеропротективное действие в ГМКС и ЭК [109]. Кроме того, одна днРНК, называемая *SENCR* (гладкомышечная и ЭК-обогащенная миграция/дифференциация-ассоциированная длинная некодирующая РНК), играет роль в развитии атеросклероза, защищая эндотелиальный слой [111]. Так, Boulberda et al. обнаружили измененные уровни днРНК *SENCR* в сосудистой ткани [112]. Установлено, что недавно идентифицированная днРНК *RP11-714G18.1* также подавляется в атеросклеротических бляшках. Эта днРНК ингибирует миграцию ГМКС и ЭК путем подавления экспрессии MMP1, ингибируя прогрессирование атеросклероза. Кроме того, *RP11-714G18.1* ингибирует адгезию моноцитов к ЭК [13, 111].

Недавнее исследование подчеркнуло значимую роль днРНК *SMILR* в атеросклерозе и показало, что ее экспрессия значительно выше в нестабильных бляшках, чем в стабильных бляшках, и увеличивает пролиферацию ГМКС путем регуляции экспрессии проксимального гена HAS2 [113]. Более

того, днРНК *SMILR* напрямую связывается с мРНК митотического белка *CENPF* (центромерный белок F), управляя пролиферацией гладкомышечных клеток [113]. Аберрантная пролиферация и миграция ГМКС являются критическими факторами в формировании атеросклеротических бляшек, и несколько молекулярных механизмов, которые включают днРНК, контролируют эти процессы. Среди днРНК, подавляющих миграцию ГМКС, днРНК *RP11-714G18.1* действует путем прямого нацеливания на ЛПНП-родственный рецептор 2, связывающий белок (LRP2BP) при атеросклерозе [13, 111]. Совсем недавно было обнаружено, что днРНК *ZNF800*, которая в высокой степени экспрессируется в тканях атеросклеротических бляшек человека и преимущественно в ГМКС, подавляет пролиферацию и миграцию ГМКС через сигнальный путь АКТ/mTOR/HIF-1 $\alpha$  путем активации PTEN [114]. Другое исследование показало, что экспрессия днРНК *RNCR3* значительно выше при атеросклеротических поражениях, что приводит к снижению пролиферации и миграции ГМКС через регуляторную сеть *RNCR3/Kruppel*-подобного фактора 2/miR-185-5p [115]. Более того, днРНК *RP11-714G18.1* нарушает миграцию ГМКС при атеросклерозе посредством LRP2BP-опосредованного подавления MMP1 [13, 111]. Экспрессия днРНК *p21* также снижена в атеросклеротических бляшках, и она подавляет пролиферацию ГМКС и атеросклероз за счет усиления активности TP53, тем самым играя атеропротективную роль при развитии атеросклероза [13, 116].

Аналогичным образом днРНК *CCL2* активируется в нестабильных атеросклеротических бляшках по сравнению со стабильными атеросклеротическими бляшками. Более того, днРНК *CCL2* модифицирует уровни мРНК провоспалительного хемокина *CCL2* (или MCP-1) путем взаимодействия с РНК-связывающими белками (HNRNPU и IGF2BP2) [117]. В последнее время днРНК

*GAS5* (специфическая задержка роста 5) привлекла внимание как потенциальный биомаркер атеросклероза [118]. Уровни *GAS5* были повышены в атеросклеротических бляшках, а *GAS5* связывает и подавляет микроРНК miR-221, увеличивая продукцию MMP и провоспалительных молекул в атеросклеротических бляшках [119]. Arslan и др. выявили повышенную регуляцию днРНК *MIAT* (транскрипт, ассоциированный с инфарктом миокарда) в атеросклеротических бляшках [107]. *MIAT* увеличивает пролиферацию ГМКС путем связывания и подавления miR-181b [120]. Другой днРНК, оказывающей влияние на пролиферацию и миграцию ГМКС, является *BANCR* (*BRAF*-регулируемая днРНК 1) [121]. Наконец, днРНК *ANRIL* (антисмысловая некодирующая РНК в локусе *INK4*) также является важной молекулой в атерогенезе, так как она влияет на несколько типов клеток в атеросклеротических бляшках, где ее экспрессия активируется и прямо коррелирует с тяжестью атеросклероза [122]. Недавно были выявлены кольцевые формы *ANRIL* (*circANRIL*), противоположные линейной форме и включающие разные экзоны. И наоборот, *circANRIL* обратно коррелирует с риском атеросклероза [123]. *CircANRIL* был обнаружен в сосудистой ткани, гладкомышечных клетках и макрофагах, где он проявляет атеропротективную функцию [122].

МикроРНК регулируют пролиферацию клеток, старение клеток и апоптоз несколькими путями. Митогены, такие как PDGF, индуцируют активацию miR-21, miR-221 и miR-222, что приводит к выживанию клеток (посредством Bcl2 и гомолога фосфатазы и тензина [PTEN]) и пролиферации клеток посредством ингибирования p27kip1 [124]. В конечном итоге это может способствовать пролиферации ГМКС, например, при раннем атеросклерозе или при восстановлении сосудов. Напротив, ГМКС из старых сосудов в атеросклеротических

бляшках демонстрируют сниженный ответ на митогены, сопровождающийся активацией сигнальных путей TGFβ. Увеличение TGFβ на поздних стадиях атеросклероза усиливает экспрессию miR-143/145, которая впоследствии ингибирует Kruppel-подобный фактор-4/5 (KLF4/5) и, следовательно, запрещает пролиферацию ГМКС [124]. Ускоренная остановка клеточного цикла и старение в ГМКС могут

стимулировать miR-133, которая дополнительно подавляет пролиферативный фенотип ГМКС и образует петлю обратной связи. Таким образом, происходит ингибирование пролиферации ГМКС, что способствует клеточному старению, признаки, которые, по прогнозам, будут способствовать разрыву бляшки и/или угнетать восстановление бляшек (Рис. 2).

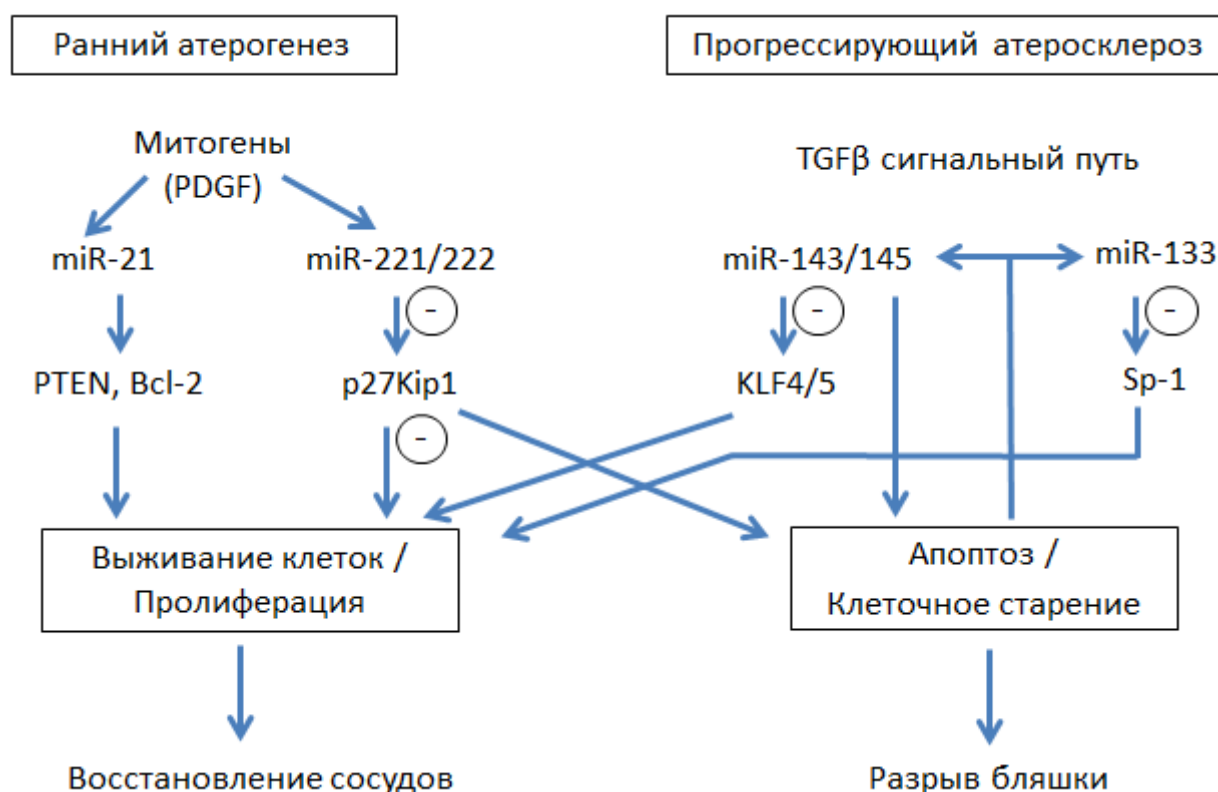


Рис. 2. Роль микроРНК в регуляции старения клеток при атеросклерозе  
(модификация Wang J.C. et al., 2012)

Примечание: PDGF – фактор роста тромбоцитов, PTEN – гомолог фосфатазы и тензина, Bcl2 – внутриклеточный белковый фактор-регулятор апоптоза, p27Kip1 – ингибитор циклин-зависимой киназы 1B, TGFβ – трансформирующий фактор роста бета, KLF4/5 – Kruppel-подобный фактор-4/5, Sp-1 – фактор транскрипции человека.

Fig. 2. The role of microRNAs in the regulation of cell aging in atherosclerosis  
(modified by Wang J.C. et al., 2012)

Note: PDGF – platelet-derived growth factor, PTEN – phosphatase and tensin homolog, Bcl2 – B-cell lymphoma-2, p27Kip1 – cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, TGFβ – transforming growth factor beta, KLF4/5 – Kruppel-like factor 4/5, Sp-1 – transcription factor Sp1.

Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют о том, что днРНК играет решающую роль в развитии атеросклеротических бляшек, в т.ч. в периоде старения. Полученные знания и

продолжающиеся исследования функций некодирующих РНК в развитии бляшек показывают, что микроРНК и длинные некодирующие РНК могут изменять транскрипцию генов, вовлеченных в

развитие атеросклероза. Однако для большинства из них специфический механизм действия до конца не ясен, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять сложную роль регуляторных РНК при атеросклерозе.

#### **9. Возрастазависимые аспекты эволюции атеросклеротических бляшек**

Во всем мире вклад сердечно-сосудистых заболеваний в заболеваемость и смертность пожилых людей (в возрасте старше 65 лет) неуклонно растет [16, 125]. Большое значение в этом играют особенности питания и образа жизни, однако с возрастом изменяются также многие физиологические процессы, увеличивающие сердечно-сосудистые риски. В этой связи у пожилых людей менее эффективными могут быть методы лечения таких заболеваний. Понимание механизмов, с помощью которых старение способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклеротическими изменениями, может иметь фундаментальное значение для разработки новых методов лечения возрастных пациентов.

На сегодняшний день принято считать, что старение клеток связано с необратимой потерей их пролиферативной способности. Обычно старение клеток обусловлено истощением репликативного потенциала, например, укорочением теломер, однако, этот процесс может развиваться и как реакция на стресс – так называемое «стрессиндуцированное преждевременное старение» [126]. Оба типа старения характеризуются выходом из клеточного цикла и рядом маркеров, включая активацию ингибитора циклин-зависимой киназы p16<sup>ink4a</sup> и секрецию ряда цитокинов как часть «секреторного фенотипа, связанного со старением» (SASP) [126, 127]. Так, показано, что атеросклеротические бляшки мышей с нулевым рецептором ЛПНП содержат клетки с активностью рН-чувствительного лизосомального фермента β-галактозидазы (SAβG), связанного со старением, а также мРНК, кодирующей образование

цитокинов SASP [126, 127]. SAβG-положительные клетки имели некоторые ультраструктурные особенности эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС), макрофагов и присутствовали в высоких концентрациях при запущенных поражениях, а также были обнаружены в областях, предрасположенных к атеросклерозу всего 9 дней спустя после жировой диеты. В этих исследованиях использовали трансгенных мышей, содержащих репортерные и/или «суицидальные» гены, необходимые для идентификации и смерти клетки на основании активности промотора p16<sup>ink4a</sup> [127]. При этом, удаление клеток с активностью промотора p16<sup>ink4a</sup> уменьшало как образование, так и прогрессирование бляшек, а также способствовало развитию некоторых признаков стабильных бляшек [127].

Ряд исследований наглядно продемонстрировал, что зрелые атеросклеротические бляшки человека имеют признаки старения, включая укорочение теломер и активность SAβG [127], и что индукцию старения в ГМКС человека опосредует IL-1α-зависимый SASP [128]. Однако SAβG не специфичен для стареющих клеток мышей и людей, поскольку он также может быть свойственен макрофагам [129]. Действительно, большинство SAβG-положительных клеток в бляшках человека, по-видимому, представляют собой макрофаги в ядре поражения, с очень редкими интенсивно-положительными ГМКС в фиброзной «шапочке», которые также обнаруживают другие маркеры старения, такие как p16<sup>ink4a</sup>, но не имеют признаков старения в срединной оболочке [127, 128]. Кроме того, компоненты SASP, используемые исследователями в качестве маркеров старения, такие как матриксные металлопротеиназы, фактор некроза опухоли и IL-1α, все хорошо экспрессируются макрофагами [127]. Промотор p16<sup>ink4a</sup> экспрессируется в резидентных и воспалительных макрофагах, включая богатые макрофагами



области атеросклеротических бляшек человека, а также активируется в момент дифференцировки моноцитов в макрофаги, что происходит при развитии атеросклероза, а также может регулировать поляризацию и способствовать передаче воспалительных сигналов в макрофагах [126, 130]. Существует предположение, что макрофаги определённо способствуют проявлению SA $\beta$ G и могут быть уничтожены с помощью «суицидных» генов, управляемых промоторами p16<sup>ink4a</sup> [129]. Вместе с тем, считается, что точную частоту, происхождение и функциональные последствия старения клеток при атеросклерозе еще предстоит определить [126].

Старение в костном мозге искажает дифференцировку гемопоэтических клеток в сторону миелоидных клеток, а также способствует образованию клонов кроветворных клеток без явного развития гемобластозов или других известных клональных нарушений – феномен, известный как клональное кроветворение неопределенного потенциала (СНП) [131, 132]. Клинические исследования последнего десятилетия показали, что наличие СНП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [131, 133]. Важно отметить, что размер клона СНП, определяемый как частота варианта аллеля (VAF), коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний [133]. В частности, у лиц с клоном СНП с VAF более 10% риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 12 раз по сравнению с лицами без мутаций, тогда как риск сердечно-сосудистых заболеваний существенно не увеличивается у носителей СНП с VAF менее 10% [132]. Мутации *DNMT3A* и *TET2* являются самыми распространенными соматическими мутациями, связанными с СНП [133]. Так, известно, что дефицит *TET2*, специфичный для миелоидных клеток, увеличивает размер атеросклеротических бляшек [131]. Примечательно, что дефицит *TET2* в макрофагах костномозгового происхождения приводит к повышенной

секреции IL-6 и IL-1 $\beta$  в ответ на различные стимулы (ЛПНП, ЛПС и IFN $\gamma$ ) [133]. Таким образом, вследствие выявленной связи между IL-6 и СНП, появилось предположение, что активация воспалительных заболеваний является механизмом, с помощью которого СНП способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний [133].

По некоторым данным блокада IL-1 $\beta$  снижает риск повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов в возрасте старше 60 лет [134]. При этом необходимо отметить, что наибольшая польза от блокады IL-1 $\beta$  наблюдалась у пациентов с низкими уровнями IL-6 в плазме [135]. Результаты этого клинического исследования показывают, что хроническое воспаление является основным фактором возрастного атеросклероза потенциально через передачу сигналов IL-6 [135]. Учитывая этот факт, существует гипотеза, что усиление атеросклероза с возрастом может быть результатом синергии между миелоидными клетками иммунной системы и сосудистой сетью посредством передачи сигналов IL-6 [133].

Отдельный интерес в механизмах развития атеросклероза при старении в ряде исследований представляет повреждение митохондрий [133, 136]. Этот процесс приводит к высвобождению митохондриальных компонентов, известных как молекулярные паттерны, связанные с повреждением митохондрий (mtDAMP), включая митохондриальные ДНК, которые, находясь в цитоплазме, могут активировать внутриклеточные сигнальные пути врожденного иммунитета, такие как ДНК-чувствительный рецептор циклической ГМФ-АМФ-синтазы и инфламасомы, а также особый воспалительный путь TLR9 [136]. Митохондрии также содержат N-формимовые пептиды, способные повышать хемоаттрактивность нейтрофилов, высвобождать АФК и повреждать артерии [137]. Кроме того, компонент митохондриальных мембран – кардиолипид, тоже может напрямую

связываться с NLRP3 и активировать инфламмасому [133]. При хронической активации все эти пути могут способствовать старению сосудов, а также снижать функцию митохондрий, что открывает перспективы дальнейших исследований в этом направлении.

Наконец, существует предположение, что в трансигнальном пути растворимый IL-6R также может вовлекать IL-6 в кровообращение и активировать более широкий спектр клеток, чем в классическом пути, посредством мембранной активации gp130 [133]. Было показано, что ингибирование трансигнализации IL-6 снижает риск развития атеросклероза, подтверждая её возможную патогенную роль в этом процессе [133].

Таким образом, биологическое старение сосудов ускоряется факторами сердечно-сосудистого риска, такими как генетическая предрасположенность. Это приводит к истощению теломер, накоплению повреждений ДНК, увеличению окислительного стресса и эпигенетическим модификациям [124]. Кроме того, наследственные дефекты ферментов репарации ДНК или ламина способствуют ускорению этого процесса. Эпигенетические изменения вызывают транскрипционные изменения, которые могут изменить функцию клеток. Активация реакции на повреждение ДНК (DDR) является одним из наиболее распространенных результатов этих изменений. Сенсоры DDR, такие как ATM и H2AX, фосфорилируются и связываются с поврежденными участками ДНК. Затем добавляются различные белки DDR, такие как MRE11 и NBS1. Эти сигнальные пути запускают ряд нижестоящих эффекторов, таких как p53 и Chk2, что задерживает рост, чтобы восстановить поврежденную ДНК. После успешной репарации клетки могут продолжать пролиферацию и восстанавливать поврежденные сосуды. С другой стороны, неудачная репарация ДНК приводит к накоплению повреждений ядерной и митохондриальной ДНК,

зависимому от теломерному и независимому от теломерному старению и апоптозу, а также секретированию провоспалительных цитокинов в рамках секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP). Потеря нормальной клеточной функции, а также усиление воспаления при старении и образование атеросклеротических бляшек — все это последствия этих процессов. В результате клеточной дисфункции белки внеклеточного матрикса меняются, что приводит к жесткости и потере эластичности сосудов, а провоспалительные факторы способствуют атеросклерозу. Поскольку восстановление сосудов может способствовать репликативному старению, а провоспалительное состояние и активные формы кислорода (АФК) способствуют преждевременному старению, вызванному стрессом (SIPS), атеросклероз также может напрямую способствовать ускорению старения сосудов (Рис. 3).

Кроме того, существует программная генетическая теория, которая утверждает, что причиной старения являются точечные мутации в генах, которые определяют продолжительность жизни. Так, генами, потенциально влияющими на скорость старения и связанными с развитием атеросклероза, считают такие гены, как APOE, CHRNA3, WRN, PON1, APOC3, KLOTNO [138]. Но наличие какого-либо аллеля или точечной мутации гена не всегда означает фенотипические проявления вне менделевского наследования. В отсутствие мутаций также существует огромное количество вариантов экспрессии определенных генов. Эпигенетические факторы или «надстройки», регулирующие синтез белка с определенных участков ДНК, являются основной причиной этого. Механизмы Хорвата и Ханнума — одни из самых известных эпигенетических возрастных механизмов, в основе которых лежит метилирование ДНК, биологический процесс, непосредственно связанный со старением. Авторы считают, что в будущем

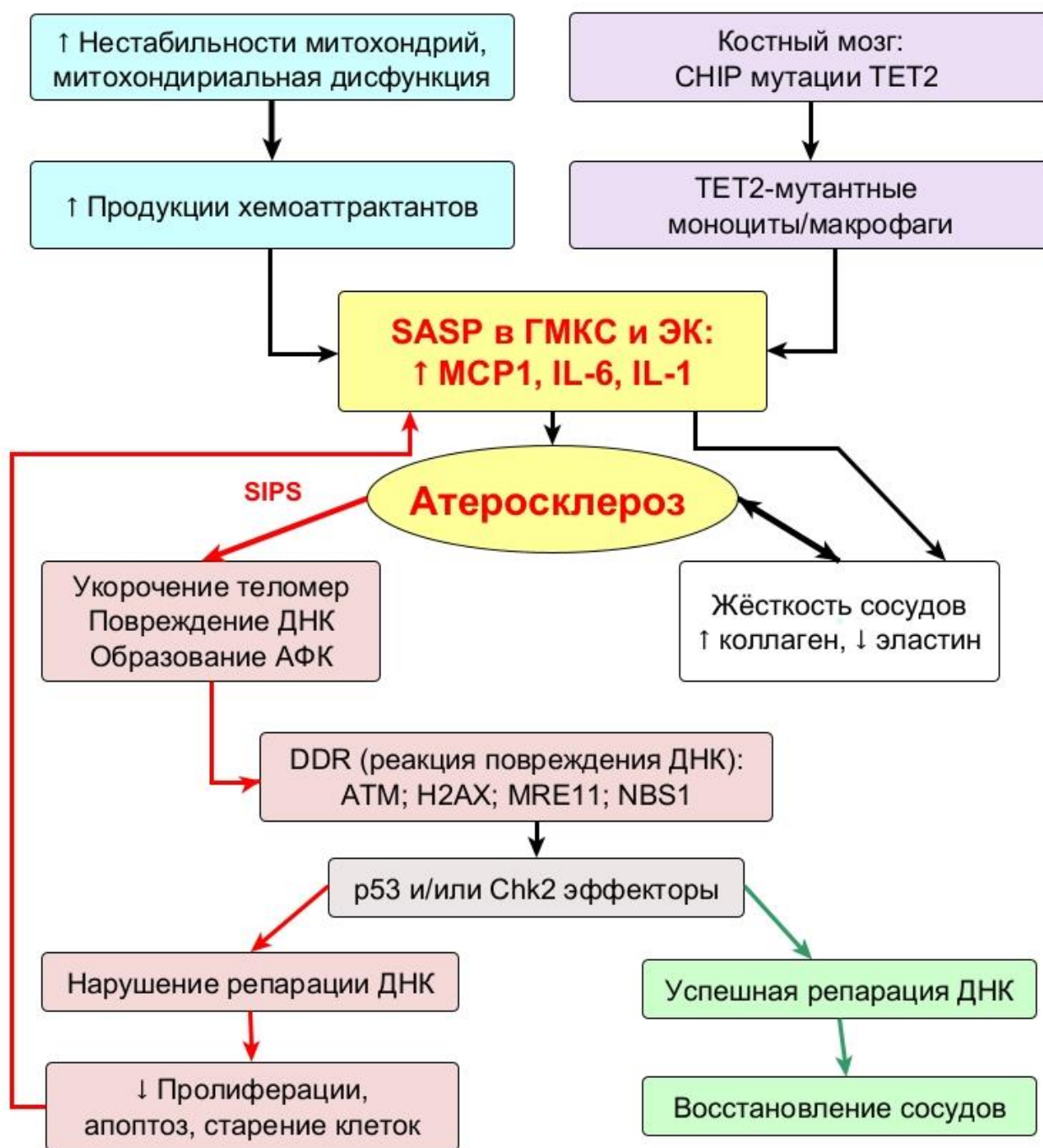


Рис. 3. Концепция старения клеток при атеросклерозе (адаптировано из Wang J.C. et al., 2012 и Tyrrell D.J. et al., 2021)

Примечание: CHIP – клональное кроветворение неопределенного потенциала; SASP – секреторный фенотип, связанный со старением; ГМКС – гладкомышечные клетки сосудов; ЭК – эндотелиальные клетки; MCP1 – хемоаттрактантный белок моноцитов 1; АФК – активные формы кислорода; SIPS – преждевременное старение, вызванное стрессом; DDR – реакция повреждения ДНК; ATM – сенсорный белок атаксии-телеангиэктазии; H2AX – сенсорный белок Х гистона 2А; MRE11 – сенсорный белок репарации двойных разрывов нитей ДНК; NBS1 – сенсорный белок хромосомной нестабильности Неймегена; p53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл; Chk2 – чек-пойнт 2 протеинкиназа.

Fig. 3. The concept of cell aging in atherosclerosis (adapted from Wang J.C. et al., 2012 and Tyrrell D.J. et al., 2021)

Note: CHIP – clonal haematopoiesis of indeterminate potential; SASP – senescence-associated secretory phenotype; VSMC – vascular smooth muscle cells; EC – endothelial cells; MCP1 – monocyte chemoattractant protein 1, ROS – reactive oxygen species; SIPS – stress-induced premature senescence; DDR – DNA damage response; ATM – ataxia telangiectasia mutated; H2AX – histone 2A protein X; MRE11 – meiotic recombination 11, NBS1 – Nijmegen breakage syndrome-1; p53 – transformation-related protein 53; Chk2 – Checkpoint kinase 2.

эпигенетические калькуляторы, основанные на часах Ханнума и Хорвата, станут важным инструментом для создания прогностических моделей функционирования клеток, тканей, органов и всего организма [138].

Подводя итог, на данный момент времени можно сделать заключение, что старение влияет на атерогенез несколькими сложными путями, и представляется очевидным, что далеко не один единственный фактор в будущем станет доминирующим патофизиологическим механизмом развития атеросклероза в геронтологии.

**Заключение.** В течение последних десятилетий наблюдается увеличение встречаемости атеросклеротических поражений сосудов, что способствует риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые становятся глобальной эпидемией. Изучение клеточных и молекулярно-биологических механизмов атеросклероза позволило лучше понять процессы, приводящие к развитию атеромы, и клинические проявления этого заболевания. Развитие атеросклероза характеризуется накоплением липидов, фиброзных элементов и кальцификацией в крупных артериях, в основе которого лежит активация эндотелия, с последующей вазоконстрикцией и активацией воспалительных механизмов, приводящих в итоге к образованию атеросклеротических бляшек.

Полученные знания и продолжающиеся исследования функций некодирующих РНК в развитии бляшек показывают, что миРНК и днРНК могут изменять транскрипцию генов, вовлеченных в развитие атеросклероза, в т.ч. при клеточном старении. Кроме того, в последнее время появились данные, что микробиота также может быть связана с патогенезом атеросклероза, т.к. выявлены микробные экосистемы в различных средах обитания человека, которые способствуют метаболическим и сердечно-сосудистым нарушениям. Роль микробиоты в развитии

атеросклероза подтверждается растущим числом механистических доказательств, однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы полнее понять вклад микробиоты в развитие атеросклероза. Наконец, важность анализа половых и возрастных различий как факторов риска, связанных с атеросклерозом, значима для индивидуальных стратегий управления рисками в целях предотвращения развития и прогрессирования атеросклероза. Неуклонный прогресс в понимании механизмов, ведущих к развитию атеросклероза, несомненно, позволит в будущем разработать адекватные методы лечения тяжелых форм течения процесса с постоянным возрастающим риском и, в конечном итоге, улучшит диагностику и прогноз заболевания.

#### **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. Глущенко ВА, Иркиенко ЕК. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56-63.
2. Сергиенко ИВ, Аншелес АА, Кухарчук ВВ. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. М.: ООО ПатиСС; 2018.
3. Пыхтеев ВС, Лашевич КА, Богдан АП, и др. Особенности коронарного атеросклероза. Кардиология. 2017;57(7):61-65. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.7.10007>
4. Рябова ЕА, Рагино ЮИ. Провоспалительные адипокины и цитокины



при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и патологии почек. Атеросклероз. 2021;17(4):101-110. DOI: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110>

5. Бадейникова КК, Мамедов МН. Ранние маркеры атеросклероза: предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений. Профилактическая медицина. 2023;26(1):103-108. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed202326011103>

6. Трошина МС, Рябиков АН, Палехина ЮЮ, и др. Эндотелиальная функция и структурные маркеры атеросклероза: оценка связи в пожилом и старческом возрасте. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):19-25. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4614>

7. Багери ЕМ, Сухоруков ВН, Маркин АМ, и др. Роль стресса эндоплазматического ретикулума в атеросклерозе. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4):88-94. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-4-88-94>

8. Слепцов АА, Назаренко МС, Зайцева АВ, и др. Соматический мозаицизм и структурная вариабельность гена GBP3 при атеросклерозе. Атеросклероз. 2019;15(4):46-51. DOI: <https://doi.org/10.15372/ATER20190404>

9. Шарифуллина ДМ, Поздеев ОК, Хайруллин РН. Микробиом крови пациентов с атеросклерозом. Атеросклероз. 2022;18(1):56-67. DOI: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2022-18-1-56-67>

10. Bonacina F, Di Costanzo A, Genkel V, et al. The heterogeneous cellular landscape of atherosclerosis: Implications for future research and therapies. A collaborative review from the EAS young fellows. Atherosclerosis. 2023 May;372:48-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.021>. Epub 2023 Apr 1. PMID: 37030081.

11. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(9):7910. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24097910>

12. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari-Benslaiman S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(17):6275. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

13. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(6):3346. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>

14. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles, and next steps. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2018;11(2):e004437. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437>

15. Okunrintemi V, Tibuakuu M, Virani SS, et al. Sex differences in the age of diagnosis for cardiovascular disease and its risk factors among us adults: trends from 2008 to 2017, the medical expenditure panel survey. Journal of the American Heart Association. 2020;9(24):e018764. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018764>

16. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. American Heart Association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2020;141(9):e139-e596. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>

17. Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a biological variable in atherosclerosis. Circulation Research. 2020;126(9):1297-1319. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315930>

18. Lu HS, Schmidt AM, Hegele RA, et al. Annual report on sex in preclinical studies: arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology publications in 2018. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2020;40(1):e1-e9. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.31355>

19. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. Nature Reviews. Disease Primers. 2019;5(1):56. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>

20. Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, et al. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary syndromes. JACC: Cardiovascular Imaging. 2012;5(3 Suppl):S62-S72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.02.003>

21. Kataoka Y, Puri R, Hammadah M, et al. Sex differences in nonculprit coronary plaque microstructures on frequency-domain optical coherence tomography in acute coronary syndromes and stable coronary artery disease.

- Circulation: Cardiovascular Imaging. 2016;9(8):e004506. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004506>
22. Jia H, Kubo T, Akasaka T, et al. Optical coherence tomography guidance in management of acute coronary syndrome caused by plaque erosion. *Circulation Journal*. 2018;82(2):302-308. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1373>
23. Sato T, Minami Y, Asakura K, et al. Age- and gender-related differences in coronary lesion plaque composition on optical coherence tomography. *Circulation Journal*. 2020;84(3):463-470. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0859>
24. Maejima N, Hibi K, Saka K, et al. Relationship between thickness of calcium on optical coherence tomography and crack formation after balloon dilatation in calcified plaque requiring rotational atherectomy. *Circulation Journal*. 2016;80(6):1413-9. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1059>
25. Kubo T, Shimamura K, Ino Y, et al. Superficial calcium fracture after PCI as assessed by OCT. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(10):1228-1229. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.11.012>
26. Kim Y, Wilkens LR, Park SY, et al. Association between various sedentary behaviours and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: the multiethnic cohort study. *International Journal of Epidemiology*. 2013;42(4):1040-1056. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyt108>
27. Gambardella J, Sardu C, Sacra C, et al. Quit smoking to outsmart atherogenesis: molecular mechanisms underlying clinical evidence. *Atherosclerosis*. 2017;257:242-245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.010>
28. Cheezum MK, Kim A, Bittencourt MS, et al. Association of tobacco use and cessation with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2017;257:201-207. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.016>
29. Stein JH, Smith SS, Hansen KM, et al. Longitudinal effects of smoking cessation on carotid artery atherosclerosis in contemporary smokers: The Wisconsin smokers health study. *Atherosclerosis*. 2020;315:62-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.010>
30. Wang CN, Yang GH, Wang ZQ, et al. Role of perivascular adipose tissue in nicotine-induced endothelial cell inflammatory responses. *Molecular Medicine Reports*. 2016;14(6):5713-5718. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5934>
31. Santulli G, Wronska A, Uryu K, et al. A selective microRNA-based strategy inhibits restenosis while preserving endothelial function. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(9):4102-14. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI76069>
32. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nature Reviews Cardiology*. 2013;10(4):219-230. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.8>
33. Yokoyama Y, Mise N, Suzuki Y, et al. MicroRNAs as potential mediators for cigarette smoking induced atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(4):1097. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19041097>
34. Bala S, Csak T, Saha B, et al. The pro-inflammatory effects of miR-155 promote liver fibrosis and alcohol-induced steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1378-1387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.035>
35. Cerutti C, Soblecherro-Martin P, Wu D, et al. MicroRNA-155 contributes to shear-resistant leukocyte adhesion to human brain endothelium in vitro. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2016;13(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12987-016-0032-3>
36. Liu Y, Pan Q, Zhao Y, et al. MicroRNA-155 regulates ROS production, NO generation, apoptosis and multiple functions of human brain microvessel endothelial cells under physiological and pathological conditions. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2015;116(12):2870-2881. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.25234>
37. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56-64. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature18846>
38. Gilbert JA, Quinn RA, Debelius J, et al. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. *Nature*. 2016;535(7610):94-103. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature18850>
39. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(2):79-87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.183>

40. Shen X, Li L, Sun Z, et al. Gut microbiota and atherosclerosis-focusing on the plaque stability. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:668532. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.668532>
41. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research*. 2017;120(7):1183-1196. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
42. Eshghjoo S, Jayaraman A, Sun Y, et al. Microbiota-mediated immune regulation in atherosclerosis. *Molecules*. 2021;26(1):179. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26010179>
43. Sun X, Jiao X, Ma Y, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;481(1-2):63-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.017>
44. Fåk F, Tremaroli V, Bergström G, et al. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):573-578. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.097>
45. Pietiäinen M, Liljestrand JM, Kopra E, et al. Mediators between oral dysbiosis and cardiovascular diseases. *European Journal of Oral Sciences*. 2018;126(S1):26-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/eos.12423>
46. Meiliana A, Dewi NM, Wijaya A. Advanced in molecular mechanisms of atherosclerosis: from lipids to inflammation. *Indonesian Biomedical Journal*. 2018;10(2):104-122. DOI: <https://doi.org/10.18585/inabj.v10i2.479>
47. Rhoads JP, Lukens JR, Wilhelm AJ, et al. Oxidized low-density lipoprotein immune complex priming of the Nlrp3 inflammasome involves TLR and FcγR cooperation and is dependent on CARD9. *Journal of Immunology*. 2017;198(5):2105-2114. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601563>
48. Bezsonov E, Khotina V, Glanz V, et al. Lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Biomedicines*. 2023;11(5):1424. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051424>
49. Akhmedov A, Sawamura T, Chen CH, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2021;42(18):1797-1807. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa770>
50. Zhang B, Gu J, Qian M, et al. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries. *BioMedical Engineering Online*. 2017;16(1):137. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12938-017-0425-9>
51. Campinho P, Vilfan A, Vermot J. Blood flow forces in shaping the vascular system: a focus on endothelial cell behavior. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:552. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00552>
52. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology*. 2013;22(1):9-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.06.006>
53. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovascular Research*. 2018;114(1):35-52. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx226>
54. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, et al. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;10:1568. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568>
55. Berenji Ardestani S, Eftedal I, Pedersen M, et al. Endothelial dysfunction in small arteries and early signs of atherosclerosis in ApoE knockout rats. *Scientific Reports*. 2020;10(1):15296. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72338-3>
56. Gordon E, Schimmel L, Frye M. The importance of mechanical forces for in vitro endothelial cell biology. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:684. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00684>
57. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):620-636. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
58. Souilhol C, Serbanovic-Canic J, Fragiadaki M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(1):52-63. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0239-5>
59. Chen JY, Ye ZX, Wang XF, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomedicine and*

- Pharmacotherapy. 2018;97:423-428. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.122>
60. Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(9):575-590. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00429-z>
61. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2017;120(4):713-735. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309326>
62. Jang E, Robert J, Rohrer L, et al. Transendothelial transport of lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2020;315:111-125. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.020>
63. Wang DX, Pan YQ, Liu B, et al. Cav-1 promotes atherosclerosis by activating JNK-associated signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;503(2):513-520. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.036>
64. Zhang X, Fernández-Hernando C. Transport of LDLs into the arterial wall: impact in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2020;31(5):279-285. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000701>
65. Ziegler T, Abdel Rahman F, Jurisch V, et al. Atherosclerosis and the capillary network; pathophysiology and potential therapeutic strategies. *Cells*. 2019;9(1):50. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9010050>
66. Kraaijenhof JM, Hovingh GK, Stoes ESG, et al. The iterative lipid impact on inflammation in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2021;32(5):286-292. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000779>
67. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2016;20(1):17-28. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12689>
68. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524-533. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
69. Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2017;2:17023. DOI: <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
70. Ropraz P, Imhof BA, Matthes T, et al. Simultaneous study of the recruitment of monocyte subpopulations under flow in vitro. *Journal of Visualized Experiments*. 2018;141:e58509. DOI: <https://doi.org/10.3791/58509>
71. Teh YC, Ding JL, Ng LG, et al. Capturing the fantastic voyage of monocytes through time and space. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:834. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00834>
72. Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(28):4580-4588. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612820666140522115801>
73. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(9):6425-6440. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
74. Peled M, Fisher EA. Dynamic aspects of macrophage polarization during atherosclerosis progression and regression. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:579. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00579>
75. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport. *Circulation Research*. 2019;124(10):1505-1518. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.312617>
76. Baumer Y, Mehta NN, Dey AK, et al. Cholesterol crystals and atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2020;41(24):2236-2239. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa505>
77. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*. 2015;21(7):677-687. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3893>
78. Watson MG, Byrne HM, Macaskill C, et al. A two-phase model of early fibrous cap formation in atherosclerosis. *Journal of Theoretical Biology*. 2018;456:123-136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.08.010>
79. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):692-702. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>
80. Sorokin V, Vickneson K, Kofidis T, et al. Role of vascular smooth muscle cell plasticity and interactions in vessel wall inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:599415. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599415>
81. Cabrera JTO, Makino A. Efferocytosis of vascular cells in cardiovascular disease. *Pharmacological Reviews*. 2022;229:107919.



DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107919>

82. Wanke F, Gutbier S, Rummelin A, et al. Ligand-dependent kinase activity of MERTK drives efferocytosis in human iPSC-derived macrophages. *Cell Death and Disease*. 2021;12(6):538. DOI:

<https://doi.org/10.1038/s41419-021-03770-0>

83. Mulay SR, Anders HJ. Crystallopathies. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(25):2465-2476. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1601611>

84. Nidorf SM, Fiolet A, Abela GS. Viewing atherosclerosis through a crystal lens: How the evolving structure of cholesterol crystals in atherosclerotic plaque alters its stability. *Journal of Clinical Lipidology*. 2020;14(5):619-630. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.07.003>

85. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, et al. Coronary artery calcification: from mechanism to molecular imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(5):582-593. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.03.005>

86. Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, et al. Coronary atherosclerotic vulnerable plaque: current perspectives. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(3):e005543. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005543>

87. Sodhi N, Brown DL. Pathophysiology of acute coronary syndromes. In: Brown DL, editor. *Cardiac intensive care*. Philadelphia: Cardiac Intensive Care-E-Book, 2018.

88. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic plaque healing. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):846-857. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr2000317>

89. Yun SH, Sim EH, Goh RY, et al. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *BioMed Research International*. 2016;2016:9060143. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/9060143>

90. Haemmig S, Simion V, Yang D, et al. Long noncoding RNAs in cardiovascular disease, diagnosis, and therapy. *Current Opinion in Cardiology*. 2017;32(6):776-783. DOI: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000454>

91. Freedman JE, Miano JM. Challenges and opportunities in linking long noncoding RNAs to cardiovascular, lung, and blood diseases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(1):21-25. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308513>

92. Wang R, Dong LD, Meng XB, et al. Unique microRNA signatures associated with early

coronary atherosclerotic plaques. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;464(2):574-579. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.07.010>

93. Di Gregoli K, Jenkins N, Salter R, et al. MicroRNA-24 regulates macrophage behavior and retards atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(9):1990-2000. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304088>

94. Cipollone F, Felicioni L, Sarzani R, et al. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans. *Stroke*. 2011;42(9):2556-63. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.597575>

95. Zhu N, Zhang D, Chen S, et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):286-293. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.024>

96. Andreou I, Sun X, Stone PH, et al. MiRNAs in atherosclerotic plaque initiation, progression, and rupture. *Trends in Molecular Medicine*. 2015;21(5):307-318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.02.003>

97. Hsu PY, Lin WY, Lin RT, et al. MicroRNA let-7g inhibits angiotensin II-induced endothelial senescence via the LOX-1-independent mechanism. *International Journal of Molecular Medicine*. 2018;41(4):2243-2251. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3416>

98. Yang S, Mi X, Chen Y, et al. MicroRNA-216a induces endothelial senescence and inflammation via Smad3/I $\kappa$ B $\alpha$  pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22(5):2739-2749. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13567>

99. Price NL, Goedeke L, Suárez Y, et al. MiR-33 in cardiometabolic diseases: lessons learned from novel animal models and approaches. *EMBO Molecular Medicine*. 2021;13(5):e12606. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202012606>

100. Alshanwani AR, Riches-Suman K, O'Regan DJ, et al. MicroRNA-21 drives the switch to a synthetic phenotype in human saphenous vein smooth muscle cells. *IUBMB Life*. 2018;70(7):649-657. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.1751>

101. Chen YC, Bui AV, Diesch J, et al. A novel mouse model of atherosclerotic plaque instability for drug testing and

mechanistic/therapeutic discoveries using gene and microRNA expression profiling. *Circulation Research*. 2013;113(3):252-65. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301562>

102. Shi L, Yu C, Tian X, et al. Effect of microRNA-133a-3p/matrix metalloproteinase-9 axis on the growth of atherosclerotic vascular smooth muscle cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;18(6):4356-4362. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8070>

103. Gao Y, Peng J, Ren Z, et al. Functional regulatory roles of microRNAs in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*. 2016;460:164-171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.06.044>

104. Climent M, Quintavalle M, Miragoli M, et al. TGF $\beta$  triggers miR-143/145 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells, thereby modulating vessel stabilization. *Circulation Research*. 2015;116(11):1753-1764. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305178>

105. Feng X, Tan W, Cheng S, et al. Upregulation of microRNA-126 in hepatic stellate cells may affect pathogenesis of liver fibrosis through the NF- $\kappa$ B pathway. *DNA and Cell Biology*. 2015;34(7):470-480. DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2014.2760>

106. Sallam T, Jones M, Thomas BJ, et al. Transcriptional regulation of macrophage cholesterol efflux and atherogenesis by a long noncoding RNA. *Nature Medicine*. 2018;24(3):304-312. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4479>

107. Arslan S, Berkan Ö, Lalem T, et al. Long non-coding RNAs in the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2017;266:176-181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.012>

108. Hennessy EJ. LncRNAs and cardiovascular disease. In: Carpenter S, editor. *Long Noncoding RNA*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer, Cham. 2022. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-92034-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-92034-0_5)

109. Hu YW, Guo FX, Xu YJ, et al. Long noncoding RNA NEXN-AS1 mitigates atherosclerosis by regulating the actin-binding protein NEXN. *Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(3):1115-1128. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI98230>

110. Leisegang MS, Bibli SI, Günther S, et al. Pleiotropic effects of laminar flow and statins depend on the Krüppel-like factor-induced

lncRNA MANTIS. *European Heart Journal*. 2019;40(30):2523-2533. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz393>

111. Bell RD, Long X, Lin M, et al. Identification and initial functional characterization of a human vascular cell-enriched long noncoding RNA. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(6):1249-1259. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303240>

112. Boulberdaa M, Scott E, Ballantyne M, et al. A role for the long noncoding RNA SENCER in commitment and function of endothelial cells. *Molecular Therapy*. 2016;24(5):978-990. DOI: <https://doi.org/10.1038/mt.2016.41>

113. Ballantyne MD, Pinel K, Dakin R, et al. Smooth muscle enriched long noncoding RNA (SMILR) regulates cell proliferation. *Circulation*. 2016;133(21):2050-2065. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021019>

114. Lu YB, Shi C, Yang B, et al. Long noncoding RNA ZNF800 suppresses proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by upregulating PTEN and inhibiting AKT/mTOR/HIF-1 $\alpha$  signaling. *Atherosclerosis*. 2020;312:43-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.007>

115. Shan K, Jiang Q, Wang XQ, et al. Role of long non-coding RNA-RNCR3 in atherosclerosis-related vascular dysfunction. *Cell Death and Disease*. 2016;7(6):e2248. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.145>

116. Wu G, Cai J, Han Y, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*. 2014;130(17):1452-1465. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675>

117. Khyzha N, Khor M, DiStefano PV, et al. Regulation of CCL2 expression in human vascular endothelial cells by a neighboring divergently transcribed long noncoding RNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019;116(33):16410-16419. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1904108116>

118. Weber DG, Casjens S, Brik A, et al. Circulating long non-coding RNA GAS5 (growth arrest-specific transcript 5) as a complement marker for the detection of malignant mesothelioma using liquid biopsies. *Biomarker*

- Research. 2020;8:15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00194-4>
119. Ye J, Wang C, Wang D, et al. LncRBA GSA5, up-regulated by ox-LDL, aggravates inflammatory response and MMP expression in THP-1 macrophages by acting like a sponge for miR-221. *Experimental Cell Research*. 2018;369(2):348-355. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.05.039>
120. Zhong X, Ma X, Zhang L, et al. MIAT promotes proliferation and hinders apoptosis by modulating miR-181b/STAT3 axis in ox-LDL-induced atherosclerosis cell models. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018;97:1078-1085. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.052>
121. Li H, Liu X, Zhang L, et al. LncRNA BANCR facilitates vascular smooth muscle cell proliferation and migration through JNK pathway. *Oncotarget*. 2017;8(70):114568-114575. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21603>
122. Holdt LM, Teupser D. Long noncoding RNA *ANRIL*: Inc-ing genetic variation at the chromosome 9p21 locus to molecular mechanisms of atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:145. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00145>
123. Holdt LM, Stahringer A, Sass K, et al. Circular non-coding RNA *ANRIL* modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans. *Nature Communications*. 2016;7:12429. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms12429>
124. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circulation Research*. 2012;111(2):245-259. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261388>
125. Sturlaugsdottir R, Aspelund T, Bjornsdottir G, et al. Prevalence and determinants of carotid plaque in the cross-sectional REFINE-Reykjavik study. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012457. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012457>
126. Bennett MR, Clarke MC. Basic research: Killing the old: cell senescence in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;14(1):8-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.195>
127. Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, et al. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science*. 2016;354(6311):472-477. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaf6659>
128. Gardner SE, Humphry M, Bennett MR, et al. Senescent vascular smooth muscle cells drive inflammation through an interleukin-1 $\alpha$ -dependent senescence-associated secretory phenotype. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(9):1963-74. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305896>
129. Hall BM, Balan V, Gleiberman AS, et al. Aging of mice is associated with p16(Ink4a)- and  $\beta$ -galactosidase-positive macrophage accumulation that can be induced in young mice by senescent cells. *Aging (Albany NY)*. 2016;8:1294-1315. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.100991>
130. Holdt LM, Sass K, Gäbel G, et al. Expression of Chr9p21 genes *CDKN2B* (p15(INK4b)), *CDKN2A* (p16(INK4a), p14(ARF)) and *MTAP* in human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):264-270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.029>
131. Fuster JJ, Walsh K. Somatic mutations and clonal hematopoiesis: unexpected potential new drivers of age-related cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2018;122(3):523-532. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312115>
132. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):111-121. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701719>
133. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(1):58-68. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0431-7>
134. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119-1131. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
135. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *European Heart Journal*. 2018;39(38):3499-3507. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy310>
136. Huang LS, Hong Z, Wu W, et al. mtDNA activates cGAS signaling and suppresses the YAP-mediated endothelial cell proliferation

program to promote inflammatory injury. *Immunity*. 2020;52(3):475-486. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.02.002>

137. Wenceslau CF, McCarthy CG, Szasz T, et al. Mitochondrial N-formyl peptides induce cardiovascular collapse and sepsis-like syndrome. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2015;308(7):H768-777. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00779.2014>

138. Михеев РК, Андреева ЕН, Григорян ОР, и др. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления (обзор литературы). *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(5):45-54. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13278>

### References

1. Glushchenko VA, Irkliencko EK. Cardiovascular morbidity — one of the most vital problems of modern health care. *Medicine and Organization of Health Care*. 2019;4(1):56-63. Russian.

2. Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease: current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. Moscow: LLC PatiSS; 2018. Russian.

3. Pykhteev VS, Lashevich KA, Bogdan AP, et al. Specific Characteristics of Coronary Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2017;57(7):61-65. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.7.10007>

4. Ryabova EA, Ragino YuI. Proinflammatory adipokins and cytokines in abdominal obesity as a factor in the development of atherosclerosis and renal pathology. *Atherosclerosis*. 2021;17(4):101-110. Russian. DOI: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110>

5. Badeinikova KK, Mamedov MN. Early markers of atherosclerosis: predictors of cardiovascular events. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(1):103-108. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed202326011103>

6. Troshina MS, Ryabikov AN, Palekhina YuYu, et al. Endothelial function and structural markers of atherosclerosis: relation ship in old and senile age. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):19-25. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4614>

7. Bagheri EM, Sukhorukov VN, Markin AM, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis. *Complex Issues of*

*Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4):88-94. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-4-88-94>

8. Sleptsov AA, Nazarenko MS, Zaitseva AV, et al. Somatic mosaicism and structural variability of GBP3 gene in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2019;15(4):46-51. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15372/ATER20190404>

9. Sharifullina DM, Pozdeev OK, Khayrullin RN. Blood microbiome of patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2022;18(1):56-67. Russian. DOI: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2022-18-1-56-67>

10. Bonacina F, Di Costanzo A, Genkel V, et al. The heterogeneous cellular landscape of atherosclerosis: Implications for future research and therapies. A collaborative review from the EAS young fellows. *Atherosclerosis*. 2023 May;372:48-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.021>. Epub 2023 Apr 1. PMID: 37030081.

11. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(9):7910. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24097910>

12. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari-Benslaiman S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6275. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

13. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3346. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>

14. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles, and next steps. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018;11(2):e004437. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437>

15. Okunrintemi V, Tibuakuu M, Virani SS, et al. Sex differences in the age of diagnosis for cardiovascular disease and its risk factors among us adults: trends from 2008 to 2017, the medical expenditure panel survey. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(24):e018764. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018764>

16. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. American Heart Association council on epidemiology and prevention statistics committee



and stroke statistics subcommittee. heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>

17. Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a biological variable in atherosclerosis. *Circulation Research*. 2020;126(9):1297-1319. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315930>

18. Lu HS, Schmidt AM, Hegele RA, et al. Annual report on sex in preclinical studies: arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology publications in 2018. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(1):e1-e9. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.31355>

19. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2019;5(1):56. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>

20. Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, et al. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary syndromes. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(3 Suppl):S62-S72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.02.003>

21. Kataoka Y, Puri R, Hammad M, et al. Sex differences in nonculprit coronary plaque microstructures on frequency-domain optical coherence tomography in acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(8):e004506. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004506>

22. Jia H, Kubo T, Akasaka T, et al. Optical coherence tomography guidance in management of acute coronary syndrome caused by plaque erosion. *Circulation Journal*. 2018;82(2):302-308. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1373>

23. Sato T, Minami Y, Asakura K, et al. Age- and gender-related differences in coronary lesion plaque composition on optical coherence tomography. *Circulation Journal*. 2020;84(3):463-470. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0859>

24. Maejima N, Hibi K, Saka K, et al. Relationship between thickness of calcium on optical coherence tomography and crack formation after balloon dilatation in calcified plaque requiring rotational atherectomy. *Circulation Journal*. 2016;80(6):1413-9. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1059>

25. Kubo T, Shimamura K, Ino Y, et al. Superficial calcium fracture after PCI as assessed by OCT. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(10):1228-1229. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.11.012>

26. Kim Y, Wilkens LR, Park SY, et al. Association between various sedentary behaviours and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: the multiethnic cohort study. *International Journal of Epidemiology*. 2013;42(4):1040-1056. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyt108>

27. Gambardella J, Sardu C, Sacra C, et al. Quit smoking to outsmart atherogenesis: molecular mechanisms underlying clinical evidence. *Atherosclerosis*. 2017;257:242-245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.010>

28. Cheezum MK, Kim A, Bittencourt MS, et al. Association of tobacco use and cessation with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2017;257:201-207. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.016>

29. Stein JH, Smith SS, Hansen KM, et al. Longitudinal effects of smoking cessation on carotid artery atherosclerosis in contemporary smokers: The Wisconsin smokers health study. *Atherosclerosis*. 2020;315:62-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.010>

30. Wang CN, Yang GH, Wang ZQ, et al. Role of perivascular adipose tissue in nicotine-induced endothelial cell inflammatory responses. *Molecular Medicine Reports*. 2016;14(6):5713-5718. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5934>

31. Santulli G, Wronska A, Uryu K, et al. A selective microRNA-based strategy inhibits restenosis while preserving endothelial function. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(9):4102-14. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI76069>

32. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nature Reviews Cardiology*. 2013;10(4):219-230. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.8>

33. Yokoyama Y, Mise N, Suzuki Y, et al. MicroRNAs as potential mediators for cigarette smoking induced atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(4):1097. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19041097>

34. Bala S, Csak T, Saha B, et al. The pro-inflammatory effects of miR-155 promote liver fibrosis and alcohol-induced steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1378-1387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.035>
35. Cerutti C, Soblechero-Martin P, Wu D, et al. MicroRNA-155 contributes to shear-resistant leukocyte adhesion to human brain endothelium in vitro. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2016;13(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12987-016-0032-3>
36. Liu Y, Pan Q, Zhao Y, et al. MicroRNA-155 regulates ROS production, NO generation, apoptosis and multiple functions of human brain microvessel endothelial cells under physiological and pathological conditions. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2015;116(12):2870-2881. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.25234>
37. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56-64. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature18846>
38. Gilbert JA, Quinn RA, Debelius J, et al. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. *Nature*. 2016;535(7610):94-103. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature18850>
39. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(2):79-87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.183>
40. Shen X, Li L, Sun Z, et al. Gut microbiota and atherosclerosis-focusing on the plaque stability. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:668532. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.668532>
41. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research*. 2017;120(7):1183-1196. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
42. Eshghjoo S, Jayaraman A, Sun Y, et al. Microbiota-mediated immune regulation in atherosclerosis. *Molecules*. 2021;26(1):179. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26010179>
43. Sun X, Jiao X, Ma Y, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;481(1-2):63-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.017>
44. Fåk F, Tremaroli V, Bergström G, et al. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):573-578. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.097>
45. Pietiäinen M, Liljeström JM, Kopra E, et al. Mediators between oral dysbiosis and cardiovascular diseases. *European Journal of Oral Sciences*. 2018;126(S1):26-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/eos.12423>
46. Meiliana A, Dewi NM, Wijaya A. Advanced in molecular mechanisms of atherosclerosis: from lipids to inflammation. *Indonesian Biomedical Journal*. 2018;10(2):104-122. DOI: <https://doi.org/10.18585/inabj.v10i2.479>
47. Rhoads JP, Lukens JR, Wilhelm AJ, et al. Oxidized low-density lipoprotein immune complex priming of the Nlrp3 inflammasome involves TLR and FcγR cooperation and is dependent on CARD9. *Journal of Immunology*. 2017;198(5):2105-2114. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601563>
48. Bezsonov E, Khotina V, Glanz V, et al. Lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Biomedicines*. 2023;11(5):1424. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051424>
49. Akhmedov A, Sawamura T, Chen CH, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2021;42(18):1797-1807. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa770>
50. Zhang B, Gu J, Qian M, et al. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries. *BioMedical Engineering Online*. 2017;16(1):137. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12938-017-0425-9>
51. Campinho P, Vilfan A, Vermot J. Blood flow forces in shaping the vascular system: a focus on endothelial cell behavior. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:552. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00552>
52. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology*. 2013;22(1):9-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.06.006>
53. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovascular Research*. 2018;114(1):35-52. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx226>

54. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, et al. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;10:1568. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568>
55. Berenji Ardestani S, Eftedal I, Pedersen M, et al. Endothelial dysfunction in small arteries and early signs of atherosclerosis in ApoE knockout rats. *Scientific Reports*. 2020;10(1):15296. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72338-3>
56. Gordon E, Schimmel L, Frye M. The importance of mechanical forces for in vitro endothelial cell biology. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:684. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00684>
57. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):620-636. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
58. Souilhol C, Serbanovic-Canic J, Fragiadaki M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(1):52-63. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0239-5>
59. Chen JY, Ye ZX, Wang XF, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018;97:423-428. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.122>
60. Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(9):575-590. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00429-z>
61. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2017;120(4):713-735. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309326>
62. Jang E, Robert J, Rohrer L, et al. Transendothelial transport of lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2020;315:111-125. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.020>
63. Wang DX, Pan YQ, Liu B, et al. Cav-1 promotes atherosclerosis by activating JNK-associated signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;503(2):513-520. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.036>
64. Zhang X, Fernández-Hernando C. Transport of LDLs into the arterial wall: impact in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2020;31(5):279-285. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000701>
65. Ziegler T, Abdel Rahman F, Jurisch V, et al. Atherosclerosis and the capillary network; pathophysiology and potential therapeutic strategies. *Cells*. 2019;9(1):50. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9010050>
66. Kraaijenhof JM, Hovingh GK, Stroes ESG, et al. The iterative lipid impact on inflammation in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2021;32(5):286-292. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000779>
67. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2016;20(1):17-28. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12689>
68. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524-533. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
69. Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2017;2:17023. DOI: <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
70. Ropraz P, Imhof BA, Matthes T, et al. Simultaneous study of the recruitment of monocyte subpopulations under flow in vitro. *Journal of Visualized Experiments*. 2018;141:e58509. DOI: <https://doi.org/10.3791/58509>
71. Teh YC, Ding JL, Ng LG, et al. Capturing the fantastic voyage of monocytes through time and space. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:834. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00834>
72. Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(28):4580-4588. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612820666140522115801>
73. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(9):6425-6440. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
74. Peled M, Fisher EA. Dynamic aspects of macrophage polarization during atherosclerosis progression and regression. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:579. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00579>

75. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport. *Circulation Research*. 2019;124(10):1505-1518. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.312617>
76. Baumer Y, Mehta NN, Dey AK, et al. Cholesterol crystals and atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2020;41(24):2236-2239. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa505>
77. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*. 2015;21(7):677-687. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3893>
78. Watson MG, Byrne HM, Macaskill C, et al. A two-phase model of early fibrous cap formation in atherosclerosis. *Journal of Theoretical Biology*. 2018;456:123-136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.08.010>
79. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):692-702. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>
80. Sorokin V, Vickneson K, Kofidis T, et al. Role of vascular smooth muscle cell plasticity and interactions in vessel wall inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:599415. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599415>
81. Cabrera JTO, Makino A. Efferocytosis of vascular cells in cardiovascular disease. *Pharmacological Reviews*. 2022;229:107919. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107919>
82. Wanke F, Gutbier S, Rummelin A, et al. Ligand-dependent kinase activity of MERTK drives efferocytosis in human iPSC-derived macrophages. *Cell Death and Disease*. 2021;12(6):538. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03770-0>
83. Mulay SR, Anders HJ. Crystallopathies. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(25):2465-2476. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1601611>
84. Nidorf SM, Fiolet A, Abela GS. Viewing atherosclerosis through a crystal lens: How the evolving structure of cholesterol crystals in atherosclerotic plaque alters its stability. *Journal of Clinical Lipidology*. 2020;14(5):619-630. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.07.003>
85. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, et al. Coronary artery calcification: from mechanism to molecular imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(5):582-593. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.03.005>
86. Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, et al. Coronary atherosclerotic vulnerable plaque: current perspectives. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(3):e005543. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005543>
87. Sodhi N, Brown DL. Pathophysiology of acute coronary syndromes. In: Brown DL, editor. *Cardiac intensive care*. Philadelphia: Cardiac Intensive Care-E-Book, 2018.
88. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic plaque healing. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):846-857. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2000317>
89. Yun SH, Sim EH, Goh RY, et al. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *BioMed Research International*. 2016;2016:9060143. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/9060143>
90. Haemmig S, Simion V, Yang D, et al. Long noncoding RNAs in cardiovascular disease, diagnosis, and therapy. *Current Opinion in Cardiology*. 2017;32(6):776-783. DOI: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000454>
91. Freedman JE, Miano JM. Challenges and opportunities in linking long noncoding RNAs to cardiovascular, lung, and blood diseases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(1):21-25. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308513>
92. Wang R, Dong LD, Meng XB, et al. Unique microRNA signatures associated with early coronary atherosclerotic plaques. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;464(2):574-579. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.07.010>
93. Di Gregoli K, Jenkins N, Salter R, et al. MicroRNA-24 regulates macrophage behavior and retards atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(9):1990-2000. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304088>
94. Cipollone F, Felicioni L, Sarzani R, et al. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans. *Stroke*. 2011;42(9):2556-63. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.597575>
95. Zhu N, Zhang D, Chen S, et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):286-293. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.005>



<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.024>

96. Andreou I, Sun X, Stone PH, et al. MiRNAs in atherosclerotic plaque initiation, progression, and rupture. *Trends in Molecular Medicine*. 2015;21(5):307-318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.02.003>

97. Hsu PY, Lin WY, Lin RT, et al. MicroRNA let-7g inhibits angiotensin II-induced endothelial senescence via the LOX-1-independent mechanism. *International Journal of Molecular Medicine*. 2018;41(4):2243-2251. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3416>

98. Yang S, Mi X, Chen Y, et al. MicroRNA-216a induces endothelial senescence and inflammation via Smad3/I $\kappa$ B $\alpha$  pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22(5):2739-2749. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13567>

99. Price NL, Goedeke L, Suárez Y, et al. MiR-33 in cardiometabolic diseases: lessons learned from novel animal models and approaches. *EMBO Molecular Medicine*. 2021;13(5):e12606. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202012606>

100. Alshanwani AR, Riches-Suman K, O'Regan DJ, et al. MicroRNA-21 drives the switch to a synthetic phenotype in human saphenous vein smooth muscle cells. *IUBMB Life*. 2018;70(7):649-657. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.1751>

101. Chen YC, Bui AV, Diesch J, et al. A novel mouse model of atherosclerotic plaque instability for drug testing and mechanistic/therapeutic discoveries using gene and microRNA expression profiling. *Circulation Research*. 2013;113(3):252-65. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301562>

102. Shi L, Yu C, Tian X, et al. Effect of microRNA-133a-3p/matrix metalloproteinase-9 axis on the growth of atherosclerotic vascular smooth muscle cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;18(6):4356-4362. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8070>

103. Gao Y, Peng J, Ren Z, et al. Functional regulatory roles of microRNAs in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*. 2016;460:164-171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.06.044>

104. Climent M, Quintavalle M, Miragoli M, et al. TGF $\beta$  triggers miR-143/145 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells, thereby modulating vessel stabilization. *Circulation Research*. 2015;116(11):1753-1764. DOI:

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305178>

105. Feng X, Tan W, Cheng S, et al. Upregulation of microRNA-126 in hepatic stellate cells may affect pathogenesis of liver fibrosis through the NF- $\kappa$ B pathway. *DNA and Cell Biology*. 2015;34(7):470-480. DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2014.2760>

106. Sallam T, Jones M, Thomas BJ, et al. Transcriptional regulation of macrophage cholesterol efflux and atherogenesis by a long noncoding RNA. *Nature Medicine*. 2018;24(3):304-312. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4479>

107. Arslan S, Berkan Ö, Lalem T, et al. Long non-coding RNAs in the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2017;266:176-181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.012>

108. Hennessy EJ. LncRNAs and cardiovascular disease. In: Carpenter S, editor. *Long Noncoding RNA. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, Cham. 2022. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-92034-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-92034-0_5)

109. Hu YW, Guo FX, Xu YJ, et al. Long noncoding RNA NEXN-AS1 mitigates atherosclerosis by regulating the actin-binding protein NEXN. *Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(3):1115-1128. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI98230>

110. Leisegang MS, Bibli SI, Günther S, et al. Pleiotropic effects of laminar flow and statins depend on the Krüppel-like factor-induced lncRNA MANTIS. *European Heart Journal*. 2019;40(30):2523-2533. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz393>

111. Bell RD, Long X, Lin M, et al. Identification and initial functional characterization of a human vascular cell-enriched long noncoding RNA. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(6):1249-1259. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303240>

112. Boulberdaa M, Scott E, Ballantyne M, et al. A role for the long noncoding RNA SENCN in commitment and function of endothelial cells. *Molecular Therapy*. 2016;24(5):978-990. DOI: <https://doi.org/10.1038/mt.2016.41>

113. Ballantyne MD, Pinel K, Dakin R, et al. Smooth muscle enriched long noncoding RNA (SMILR) regulates cell proliferation. *Circulation*. 2016;133(21):2050-2065. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021019>

114. Lu YB, Shi C, Yang B, et al. Long noncoding RNA ZNF800 suppresses proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by upregulating PTEN and inhibiting AKT/mTOR/HIF-1 $\alpha$  signaling. *Atherosclerosis*. 2020;312:43-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.007>
115. Shan K, Jiang Q, Wang XQ, et al. Role of long non-coding RNA-RNCR3 in atherosclerosis-related vascular dysfunction. *Cell Death and Disease*. 2016;7(6):e2248. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.145>
116. Wu G, Cai J, Han Y, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*. 2014;130(17):1452-1465. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675>
117. Khyzha N, Khor M, DiStefano PV, et al. Regulation of *CCL2* expression in human vascular endothelial cells by a neighboring divergently transcribed long noncoding RNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019;116(33):16410-16419. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1904108116>
118. Weber DG, Casjens S, Brik A, et al. Circulating long non-coding RNA GAS5 (growth arrest-specific transcript 5) as a complement marker for the detection of malignant mesothelioma using liquid biopsies. *Biomarker Research*. 2020;8:15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00194-4>
119. Ye J, Wang C, Wang D, et al. LncRBA GSA5, up-regulated by ox-LDL, aggravates inflammatory response and MMP expression in THP-1 macrophages by acting like a sponge for miR-221. *Experimental Cell Research*. 2018;369(2):348-355. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.05.039>
120. Zhong X, Ma X, Zhang L, et al. MIAT promotes proliferation and hinders apoptosis by modulating miR-181b/STAT3 axis in ox-LDL-induced atherosclerosis cell models. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018;97:1078-1085. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.052>
121. Li H, Liu X, Zhang L, et al. LncRNA BANCR facilitates vascular smooth muscle cell proliferation and migration through JNK pathway. *Oncotarget*. 2017;8(70):114568-114575. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21603>
122. Holdt LM, Teupser D. Long noncoding RNA *ANRIL*: Inc-ing genetic variation at the chromosome 9p21 locus to molecular mechanisms of atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:145. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00145>
123. Holdt LM, Stahnger A, Sass K, et al. Circular non-coding RNA *ANRIL* modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans. *Nature Communications*. 2016;7:12429. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms12429>
124. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circulation Research*. 2012;111(2):245-259. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261388>
125. Sturlaugsdottir R, Aspelund T, Bjornsdottir G, et al. Prevalence and determinants of carotid plaque in the cross-sectional REFINEReykjavik study. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012457. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012457>
126. Bennett MR, Clarke MC. Basic research: Killing the old: cell senescence in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;14(1):8-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.195>
127. Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, et al. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science*. 2016;354(6311):472-477. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaf6659>
128. Gardner SE, Humphry M, Bennett MR, et al. Senescent vascular smooth muscle cells drive inflammation through an interleukin-1 $\alpha$ -dependent senescence-associated secretory phenotype. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(9):1963-74. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305896>
129. Hall BM, Balan V, Gleiberman AS, et al. Aging of mice is associated with p16(Ink4a)- and  $\beta$ -galactosidase-positive macrophage accumulation that can be induced in young mice by senescent cells. *Aging (Albany NY)*. 2016;8:1294-1315. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.100991>
130. Holdt LM, Sass K, Gäbel G, et al. Expression of Chr9p21 genes CDKN2B (p15(INK4b)), CDKN2A (p16(INK4a), p14(ARF)) and MTAP in human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):264-270. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.029>

131. Fuster JJ, Walsh K. Somatic mutations and clonal hematopoiesis: unexpected potential new drivers of age-related cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2018;122(3):523-532. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312115>

132. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):111-121. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701719>

133. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(1):58-68. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0431-7>

134. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119-1131. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>

135. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *European Heart Journal*. 2018;39(38):3499-3507. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy310>

136. Huang LS, Hong Z, Wu W, et al. mtDNA activates cGAS signaling and suppresses the YAP-mediated endothelial cell proliferation program to promote inflammatory injury. *Immunity*. 2020;52(3):475-486. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.02.002>

137. Wenceslau CF, McCarthy CG, Szasz T, et al. Mitochondrial N-formyl peptides induce cardiovascular collapse and sepsis-like syndrome. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2015;308(7):H768-777. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00779.2014>

138. Mikheev RK, Andreeva EN, Grigoryan OR, et al. Molecular and cellular mechanisms of ageing: modern knowledge (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):45-54. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13278>

Статья поступила в редакцию 13 декабря 2023 г.

Поступила после доработки 16 февраля 2024 г.  
Принята к печати 4 августа 2024 г.

Received 13 December 2023

Revised 16 February 2024

Accepted 4 August 2024

### Информация об авторах

**Максим Евгеньевич Долгинцев**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: makdol@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0923-0166>.

**Алексей Валерьевич Полоников**, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: polonikov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-247X>.

**Игорь Иванович Бобынцев**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: bobig@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7745-2599>.

### Information about the authors

**Maxim E. Dolgintsev**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pathophysiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: makdol@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0923-0166>.

**Alexey V. Polonikov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Professor at the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: polonikov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-247X>.

**Igor I. Bobyntsev**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Head of the Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: bobig@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7745-2599>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-1-0

УДК 617.75+612.12-008.331.1+612.67

# Влияние нарушения зрительной функции и артериальной гипертензии на распространённость гериатрических синдромов у пожилых пациентов

А.Л. Арьев<sup>1</sup> , Н.В. Воронина<sup>2</sup> , Ю.А. Парфенов<sup>3</sup> , И.Л. Кляритская<sup>4</sup> ,  
В.Н. Белов<sup>5</sup> , Ш.Ф. Одинаев<sup>6</sup> , Г.Ш. Сафуанова<sup>7</sup> , С.Н. Толстов<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет  
имени И.М. Мечникова»,

ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Дальневосточный государственный медицинский университет»,

ул. Муравьева-Амурского, д. 35, г. Хабаровск, 680000, Российская Федерация

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Межрегиональное бюро судебных  
экспертиз»,

Семеновская пл., д. 7, г. Москва, 105318, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего  
образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,  
просп. Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь, 295007, Российская Федерация

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,  
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

<sup>6</sup> Государственное образовательное учреждение «Таджикский государственный  
медицинский университет имени Абуали ибни Сино»,

ул. Сино, д. 29-31, г. Душанбе, 734003, Республика Таджикистан

<sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Башкирский государственный медицинский университет»,

ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

<sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет  
имени В.И. Разумовского»,

ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012, Российская Федерация

Автор для переписки: А.Л. Арьев (alex.l.aryev@gmail.com)

## Резюме

**Актуальность:** Артериальная гипертензия и нарушения зрительной функции вследствие различной офтальмопатологии представляют распространённые возраст-ассоциированные заболевания, но их сочетанное влияние на гериатрический профиль пациентов практически не анализировалось. **Цель исследования:** Анализ влияния нарушения зрительной функции и артериальной гипертензии на распространённость гериатрических синдромов у пожилых



пациентов. **Материалы и методы:** В соответствии с избранными критериями сформированы две клинические группы – контрольная в количестве 380 человек с нарушением зрительной функции вследствие катаракты, глаукомы или возрастной макулярной дегенерации; основная группа в количестве 385 человек с нарушением зрительной функции вследствие вышеперечисленных офтальмологических заболеваний и артериальной гипертензией. Всем пациентам проводилась комплексная гериатрическая оценка для выявления функциональных дефицитов. Ассоциация функциональных дефицитов выполнена на основе расчетов показателей относительного риска по общепринятой формуле с определением 95% доверительных интервалов. **Результаты:** Наибольшие различия в распространённости функциональных дефицитов между пациентами с нарушением зрительной функции и пациентами с нарушением зрительной функции и артериальной гипертензией установлены для синдрома падений ( $53,9 \pm 2,9$  и  $68,0 \pm 3,6$  на 100 человек соответственно,  $p < 0,01$ ), саркопении ( $27,1 \pm 1,6$  и  $42,1 \pm 2,2$  на 100 человек соответственно,  $p < 0,001$ ), депрессии ( $31,8 \pm 1,9$  и  $46,0 \pm 2,2$  на 100 человек соответственно,  $p < 0,001$ ), нарушения сна ( $28,9 \pm 2,0$  и  $40,5 \pm 1,9$  на 100 человек соответственно,  $p < 0,01$ ). Не выявлено статистически значимых различий в сравниваемых группах по распространённости синдрома тревоги, синдрома гипомобильности и мальнутриции. Оценка сопряжённости функциональных дефицитов среди пожилых пациентов с нарушением зрительной функции и артериальной гипертензией выявила максимальную ассоциацию с когнитивной дисфункцией ( $OR=2,012$ , 95% ДИ 1,975-2,248,  $p < 0,001$ ). Значимое влияние артериальной гипертензии и нарушения зрительной функции на развитие функциональных дефицитов установлено также для депрессии ( $OR=1,835$ , 95% ДИ 1,642-2,104,  $p < 0,001$ ), синдрома падений ( $OR=1,817$ , 95% ДИ 1,724-1,948,  $p < 0,001$ ), саркопении ( $OR=1,956$ , 95% ДИ 1,804-2,237,  $p < 0,001$ ). **Заключение:** Нарушение зрительной функции и артериальная гипертензия повышает распространённость гериатрических синдромов у пациентов пожилого возраста и риск синдрома падений, когнитивных нарушений, саркопении, депрессии в среднем на 18-20%, что следует учитывать при реализации геронтопрофилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** нарушения зрения; катаракта; глаукома; возрастная макулярная дегенерация; артериальная гипертензия; гериатрические синдромы; комплексная гериатрическая оценка

**Для цитирования:** Арьев АЛ, Воронина НВ, Парфенов ЮА, и др. Влияние нарушения зрительной функции и артериальной гипертензии на распространённость гериатрических синдромов у пожилых пациентов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(2):376-395. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-1-0

## Effect of visual impairment and arterial hypertension on the prevalence of geriatric syndromes in elderly patients

Alexander L. Aryev<sup>1</sup> , Natalia V. Voronina<sup>2</sup> , Yuri A. Parfenov<sup>3</sup> ,  
Irina L. Klaritskaya<sup>4</sup> , Vladislav N. Belov<sup>5</sup> , Shukhrat F. Odinaev<sup>6</sup> ,  
Guzyal Sh. Safuanova<sup>7</sup> , Valentina I. Nikulicheva<sup>7</sup> , Sergey N. Tolstov<sup>8</sup> 

<sup>1</sup> I.M. Mechnikov Northwestern State Medical University,  
41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

<sup>2</sup> Far Eastern State Medical University,  
35 Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia

<sup>3</sup> Interregional Bureau of Forensic Examinations,  
7 Semenovskaya Sq., Moscow, 105318, Russia

<sup>4</sup> Vernadsky Crimean Federal University,  
4 Prospekt Vernadskogo, Simferopol, 295007, Russia

<sup>4</sup> Burdenko Voronezh State Medical University,  
10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

<sup>5</sup> Belarusian State Medical University,  
83 Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220083, Belarus

<sup>6</sup> Avicenna Tajik State Medical University,  
29-31 Sino St., Dushanbe, 734003, Tajikistan

<sup>7</sup> Bashkir State Medical University,  
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

<sup>8</sup> Saratov State Medical University,  
112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

*Corresponding author: Alexander L. Aryev (alex.l.aryev@gmail.com)*

## Abstract

**Background:** Arterial hypertension and visual impairment due to various ophthalmopathologies are common age-related diseases, but their combined effect on the geriatric profile of patients has not been practically analyzed. **The aim of the study:** To analyse the effect of visual impairment and arterial hypertension on the prevalence of geriatric syndromes in elderly patients. **Materials and methods:** In accordance with the selected criteria, two clinical groups were formed: control group of 380 people with visual impairment due to cataracts, glaucoma or age-related macular degeneration; main group of 385 people with visual impairment due to the above-mentioned ophthalmological diseases and arterial hypertension. All patients underwent a comprehensive geriatric assessment to identify functional deficiencies. The association of functional deficits was performed on the basis of calculations of relative risk indicators according to a generally accepted formula with the determination of 95% confidence intervals. **Results:** The greatest differences in the prevalence of functional deficits between patients with visual impairment and patients with visual impairment and hypertension were found for falls syndrome ( $53.9 \pm 2.9$  and  $68.0 \pm 3.6$  per 100 people, respectively,  $p < 0.01$ ), sarcopenia ( $27.1 \pm 1.6$  and  $42.1 \pm 2.2$  per 100 people, respectively,  $p < 0.001$ ), depression ( $31.8 \pm 1.9$  and  $46.0 \pm 2.2$  per 100 people, respectively,  $p < 0.001$ ), sleep disorders ( $28.9 \pm 2.0$  and  $40.5 \pm 1.9$  per 100 people, respectively,  $p < 0.01$ ). There were no statistically significant differences in the compared groups in the prevalence of anxiety syndrome, hypomobility syndrome and malnutrition. Evaluation of the conjugation of functional deficits in elderly patients with visual impairment and arterial hypertension showed the strongest association with cognitive dysfunction (OR=2.012, 95% CI 1.975-2.248,  $p < 0.001$ ). A significant effect of hypertension and visual impairment on the development of functional deficits was also found for depression (OR=1.835, 95% CI 1.642-2.104,  $p < 0.001$ ), falls syndrome (OR=1.817, 95% CI 1.724-1.948,  $p < 0.001$ ), sarcopenia (OR=1.956, 95% CI 1.804-2.237,  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** Visual impairment and hypertension increase the prevalence of geriatric syndromes in elderly patients and the risk of falls, cognitive impairment, sarcopenia, and depression by an average of 18-20%, which should be taken into account when implementing gerontoprophylactic measures.

**Keywords:** visual impairment; cataract; glaucoma; age-related macular degeneration; hypertension; geriatric syndromes; comprehensive geriatric assessment

**For citation:** Aryev AL, Voronina NV, Parfenov YuA, et al. Effect of visual impairment and hypertension on the prevalence of geriatric syndromes in elderly patients. Research Results in Biomedicine. 2025;11(2):376-395. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-1-0

**Введение.** Возраст-ассоциированная патология органа зрения среди пожилого и старческого контингента, увеличение доли которой наблюдается повсеместно в настоящее время во многих индустриальных и развивающихся государствах, сопряжена с огромными финансовыми затратами на лечение и диагностику данных заболеваний и реабилитацию пациентов [1-4]. Так, в 2020г. основными причинами умеренного и тяжёлого нарушения зрительной функции во всём мире выступали: неисправленные аномалии рефракции (157,49 миллионов человек), старческая катаракта (83,48 миллионов человек), возрастная макулярная дегенерация (6,23 миллионов человек), глаукома (4,14 миллионов человек) и диабетическая ретинопатия (3,28 миллионов человек) [5]. Поэтому, катаракта, глаукома, возрастная дегенерация жёлтого пятна и диабетическая ретинопатия определяют большинство глобальных причин нарушения зрительной функции.

Увеличение возраста является основной причиной развития катаракты [6], а возрастная катаракта является наиболее распространенной офтальмопатологией, и существует ряд сложных молекулярных механизмов, включая снижение активности глутатиона и накопление белков хрусталика при окислительном стрессе [7]. Катаракта занимает второе место в пятерке основных причин инвалидности среди пожилых китайцев, вызывает симптомы депрессии у пожилых людей и может быть связана с когнитивной дисфункцией [8]. После операции по удалению катаракты уровень тревоги и депрессии снижается. С 1990 по 2019 год бремя катаракты продолжало расти, в основном это связано с продолжающимся ростом населения в этот период и все более серьезными проблемами старения. Общая распространенность и показатели по катаракте увеличивались с возрастом, но после 74 лет количество случаев заболевания уменьшилось, возможной причиной было то, что показатели смертности пожилых людей

выросли после 74 лет и население сократилось [9].

Глаукома описывает группу глазных заболеваний, характеризующихся дефектами поля зрения и атрофией зрительного нерва, и является одной из основных причин необратимой слепоты во всем мире [10]. Течение развития глаукомы тесно связано с устойчивостью зрительного нерва к давлению, что серьезно влияет на качество жизни и социальные функции пациентов после перенесенного заболевания. Сообщается, что во всём мире у людей в возрасте 40 лет и старше средняя стандартизированная распространенность глаукомы составляет 3-5%, однако к 2040 году из-за быстрых темпов старения населения планеты ожидается увеличение заболеваемости до 112 миллионов человек [11]. В Российской Федерации распространённость глаукомы в 2019 году составляла 1146,6 случаев на 100 000 населения и к 2035 году прогнозируется увеличение распространённости глаукомы до 1199,8 случаев на 100 000 населения [12]. Распространённость диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа в одном из областных регионов (Тамбовская область) в 2021г. достигала 4546,9 случаев на 100 000 населения с прогнозируемым ростом до 5467,6 случаев на 100 000 населения в 2026-2027 годах [4].

Среди соматических заболеваний артериальная гипертензия наиболее часто сочетается с нарушением зрительной функции [13]. Обзор различных современных исследований причин потери зрения выявил сильную корреляционную связь артериальной гипертензии с офтальмологическими заболеваниями, приводящих к нарушению зрительной функции и полной слепоте. При повышенном артериальном давлении могут развиваться различные микрососудистые изменения сетчатки, называемые гипертензивной ретинопатией. Исследования показали, что примерно у 10% взрослого населения, не страдающих сахарным диабетом, наблюдаются признаки легкой

гипертензивной ретинопатии. Признаки гипертензивной ретинопатии связывают также с инсультом, застойной сердечной недостаточностью, нарушением функции почек и могут быть ключевым маркером риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия является одним из факторов риска диабетической ретинопатии. В некоторых исследованиях рекомендуется проводить контроль артериального давления для профилактики и предотвращения данной офтальмопатологии. Кроме того, с артериальной гипертензией и повышенным артериальным давлением могут быть связаны такие офтальмологические заболевания как окклюзия сосудов сетчатки, ишемическая оптическая нейропатия, возрастная макулярная дегенерация. Однако при вышеперечисленных офтальмопатологиях исследование артериальной гипертензии не проводилось и нет прямых доказательств того, как лечение гипертонии влияет на предотвращение потери зрения.

Показано, что нагрузка на общественное здравоохранение из-за нарушений зрительной функции существенна и сопоставима с нагрузкой на другие основные заболевания при оценке качества жизни, связанного со здоровьем. За последние десятилетия темп снижения количества предотвратимых случаев нарушения зрительной функции существенно не изменился [5]. Кроме того, данные популяционных исследований свидетельствуют о том, что значительная доля нарушения зрительной функции обусловлена диабетической ретинопатией в течение первых двух десятилетий развития сахарного диабета [13]. В 2010 году в Южной Азии, по данным исследования, основанном на глобальном бремени болезней по всему миру, более 40% случаев слепоты и 20% нарушения зрительной функции были вызваны катарактой. О других хронических заболеваниях, таких как болезни сердца, инсульт и депрессия, чаще сообщали люди с нарушениями зрительной функции, чем те, у кого их не

было, и они были связаны с самооценкой плохого состояния здоровья [14].

Повышение распространённости возрастных заболеваний глаза одновременно сопровождается ухудшением гериатрического статуса пациентов с развитием различных функциональных дефицитов, снижением функциональной активности, но названные изменения индивидуальной жизнеспособности таких пациентов с нарушением зрительной функции анализируется редко [2, 3], равно как и механизмы формирования дефицитарных синдромов. Кроме того, в различных исследованиях показано ухудшение гериатрического статуса пациентов пожилого возраста без нарушения зрительной функции с артериальной гипертензией. Так, артериальная гипертензия связана с когнитивной дисфункцией [15, 16, 17], саркопенией [18, 19, 20], синдромом падений [21, 22] и другими функциональными дефицитами. Вместе с тем влияние сочетанного нарушения зрительной функции при возрастной офтальмопатологии и артериальной гипертензии практически не анализировалось.

**Цель исследования.** Анализ влияния нарушения зрительной функции и артериальной гипертензии на распространённость гериатрических синдромов у пожилых пациентов.

**Материалы и методы исследования.** Настоящее исследование проведено в офтальмологическом отделении многопрофильной больницы в 2023-2024 годах среди пациентов 60-74 лет с нарушением зрительной функции вследствие возрастной патологии органа зрения – катаракты, глаукомы и возрастной макулярной дегенерации, – сочетанной с артериальной гипертензией.

Критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов 60-74 лет, наличие глаукомы, наличие возрастной старческой катаракты в одном или двух глазах, наличие возрастной макулярной дегенерации, артериальная



гипертензия 1-2 степени, степень сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE 1-2, компенсированная сочетанная соматическая патология, отсутствие злокачественных новообразований терминальной стадии, отсутствие острого нарушения мозгового кровообращения за последние полгода, отсутствие перенесенной новой коронавирусной инфекции за последние полгода, отсутствие синдрома старческой астении, письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст пациентов менее 60 и старше 74 лет, отсутствие глаукомы, отсутствие возрастной старческой катаракты в одном или двух глазах, отсутствие возрастной макулярной дегенерации, артериальной гипертензии, соматические заболевания в стадии декомпенсации, наличие злокачественных новообразований терминальной стадии, наличие острого нарушения мозгового кровообращения в последние полгода, наличие новой коронавирусной инфекции за последние полгода, синдром старческой астении, отказ от участия в исследовании.

Критерии исключения: отсутствие полной информации о соматической патологии пациентов в медицинской документации, отказ от участия в исследовании на любом сроке (этапе) исследования.

На основании вышеназванных критериев включения, невключения и исключения из исследования сформированы две рандомизированные клинические группы: контрольная – пациенты с нарушением зрительной функции вследствие возрастной макулярной дегенерации, глаукомы и старческой катаракты в количестве 380 человек и основная группа – пациенты с нарушением зрительной функции

вследствие перечисленных офтальмологических заболеваний, сочетанных с артериальной гипертензией в количестве 385 человек. Нарушением зрительной функции считалось снижение остроты зрения без коррекции до 0,2-0,4 и максимальной корригированной остроты зрения до 0,6 и менее.

Для оценки гериатрического статуса проведена в соответствии с методическими указаниями, разработанным под руководством О.Н. Ткачевой [23]. Тревожно-депрессивный синдром определяется по шкале госпитальной тревоги и депрессии, синдром нарушения сна. Питтсбургскому индексу качества сна, когнитивные нарушения – Mini-Mental State Examination, синдром падений – по медицинской документации, риск синдрома падений – по шкале Морса, синдром саркопении – по опроснику SARC-F, мальнутриции по шкале – по опроснику MNA, гипомобильности – по тесту шестиминутной ходьбы. Диагностики артериальной гипертензии и проведена в соответствии с критериями 2020 г. [24].

Диагностика артериальной гипертензии осуществлялась с учётом Клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» [25].

Основные медико-социальные характеристики пациентов сравниваемых групп представлены в таблице 1.

Пациенты сравниваемых групп не анализировались по фармакотерапии, так как это не входило в задачи настоящего исследования.

В результате анализа основных медико-социальных характеристик среди участников основной и контрольной групп пациентов статистически значимых различий не выявлено, что свидетельствует об отсутствии возможного их влияния на частоту гериатрических состояний обследованных пациентов.

Таблица 1

Основные медико-социальные характеристики пациентов сравниваемых групп

Table 1

Major medical and social characteristics of the patients in the compared groups

| Рассматриваемый критерий                   | Пациенты 60-74 лет с нарушением зрительной функции | Пациенты 60-74 лет с нарушением зрительной функции и артериальной гипертензией | p     |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Количество пациентов                       | 380                                                | 385                                                                            | -     |
| Мужчины, абс.ч./%                          | 180/47,3±2,6                                       | 190/49,3±3,5                                                                   | >0,05 |
| Женщины, абс.ч./%                          | 200/52,7±3,7                                       | 195/50,7±3,9                                                                   | >0,05 |
| Средний возраст, лет                       | 68,5±2,8                                           | 69,8±2,7                                                                       | >0,05 |
| Острота зрения без коррекции               | 0,42±0,08                                          | 0,45±0,09                                                                      | >0,05 |
| Сахарный диабет, абс.ч./%                  | 71/18,6±2,7                                        | 82/21,2±2,8                                                                    | >0,05 |
| Ишемическая болезнь сердца, абс.ч./%       | 44/11,5±2,5                                        | 63/16,3±2,6                                                                    | >0,05 |
| Проживание в городской местности, абс.ч./% | 174/45,7±3,0                                       | 205/53,2±3,1                                                                   | >0,05 |
| Проживание в сельской местности, абс.ч./%  | 206/54,3±2,9                                       | 180/46,8±2,8                                                                   | >0,05 |
| Злокачественные новообразования, абс.ч./%  | 32/8,4±0,5                                         | 39/10,1±0,6                                                                    | >0,05 |
| Инвалидность, абс.ч./%                     | 24/6,3±0,5                                         | 32/8,3±0,5                                                                     | >0,05 |

Для оценки ассоциации функциональных дефицитов с нарушением зрительной функции и артериальной гипертензией применялся показатель относительного риска, который рассчитывался по общепринятой формуле [25]:

$$OR = (A \times D) / (B \times C),$$

где А – наличие признака в основной группе;

В – отсутствие этого признака в основной группе;

С – наличие признака в контрольной группе;

Д – отсутствие этого признака в контрольной группе.

Для оценки статистической значимости показателей относительного риска рассчитывались 95% доверительные интервалы по формулам:

$$e^{\ln(OR) + 1,96 * \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \text{ для верхней границы 95\% ДИ;}$$

$$e^{\ln(OR) - 1,96 * \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \text{ для нижней границы 95\% ДИ.}$$

Непрерывные переменные были суммированы с использованием средних значений и стандартных отклонений. Категориальные переменные были представлены с использованием абсолютных значений и процентов. Модель обобщенного оценочного уравнения, предполагающая независимую рабочую структуру корреляции, использовалась для изучения ассоциаций социальной изоляции у пожилых людей в течение периода наблюдения. Рассчитывались величины относительного риска (OR) и 95% доверительные интервалы с поправкой на

все выявленные факторы. Кроме того, при анализе чувствительности рассматривалась социальная изоляция как непрерывная переменная для оценки надежности взаимосвязи между неоперированной катарактой и социальной изоляцией. При оценке статистической значимости различий применялся непараметрический критерий  $\chi^2$  при заданном числе степеней свободы, а достоверность различий принималась при  $p < 0,05$ .

Исследование проводилось с соблюдением общепринятых норм и принципов, изложенных в Хельсинской

декларации и после получения письменного информирования согласия пациентов.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты выполненной комплексной гериатрической оценки пациентов пожилого возраста, имеющих нарушение зрительной функции, свидетельствуют, что их индивидуальная жизнеспособность снижена преимущественно вследствие синдрома саркопении, синдрома падений, когнитивного дефицита и депрессии

(Табл. 2). Распространенность указанных гериатрических синдромов среди пациентов 60-74 лет является доминирующей и высокой, причем наиболее часто среди обследованных наблюдался синдром падений, а также синдром когнитивной дисфункции. Обращает внимание и высокая распространенность синдрома депрессии в данной клинической группе, встречавшегося в более трети случаев.

Таблица 2

**Распространенность основных функциональных дефицитов среди пациентов с нарушением зрительной функции, сочетанной с артериальной гипертензией на 100 человек (P±SD)**

Table 2

**Prevalence of major functional deficits among patients with visual impairment combined with hypertension per 100 people (P±SD)**

| Название функционального дефицита               | Пациенты 60-74 лет с нарушением зрительной функции | Пациенты 60-74 лет с нарушением зрительной функции и артериальной гипертензией | p      |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Синдром тревоги                                 | 37,9±2,1                                           | 40,8±2,8                                                                       | >0,05  |
| Синдром депрессии                               | 31,8±1,9                                           | 46,0±2,2                                                                       | <0,001 |
| Нарушение сна                                   | 28,9±2,0                                           | 40,5±1,9                                                                       | <0,01  |
| Когнитивные нарушения                           | 46,8±3,2                                           | 63,9±3,3                                                                       | <0,01  |
| Синдром гипомобильности                         | 58,9±3,1                                           | 62,8±3,1                                                                       | >0,05  |
| Синдром нарушения общей двигательной активности | 30,5±2,2                                           | 39,4±1,7                                                                       | <0,01  |
| Синдром падений                                 | 53,9±2,9                                           | 68,0±3,6                                                                       | <0,01  |
| Риск синдрома падений                           | 63,9±3,4                                           | 71,9±3,4                                                                       | <0,01  |
| Синдром саркопении                              | 27,1±1,6                                           | 42,1±2,2                                                                       | <0,001 |
| Синдром мальнутриции                            | 33,9±1,9                                           | 35,1±1,8                                                                       | >0,05  |

Распространенность других функциональных дефицитов у пожилых представителей с нарушением зрительной функции статистически значимо ниже, хотя между собой их распространенность существенно не различается. Сказанное относится к синдрому общей двигательной активности, синдрому нарушения сна, мальнутриции и тревоги.

Отягощенность соматического статуса пожилых пациентов с нарушением зрительной функции артериальной гипертензией в большей степени снижает индивидуальную жизнеспособность пациентов. Распространенность подавляющего числа гериатрических синдромов среди пациентов 60-74 лет с

нарушением зрительной функции и артериальной гипертензией статистически значимо выше относительно обследованных только с нарушением зрительной функции, за исключением депрессии, синдрома тревоги, нарушения общей двигательной активности и синдрома мальнутриции, что указывает на отсутствие значимого влияния на увеличение их распространенности из-за наличия артериальной гипертензии у пациентов с нарушением зрительной функции. Вместе с тем среди пациентов 60-74 лет с нарушением зрительной функции и артериальной гипертензией, как и у пациентов с нарушением зрительной функции без артериальной гипертензии,

преобладает синдром падений с достоверным превышением в основной группе ( $p < 0,01$ ).

Однако по сравнению с предыдущей клинической группой (пациенты с нарушением зрительной функции) среди пациентов с нарушением зрительной функции и артериальной гипертензией статистически значимо встречается синдром падений, тогда как у пациентов с нарушением зрительной функции на данной второй ранговой позиции находился синдром гипомобильности. Индивидуальная жизнеспособность пациентов с нарушением зрительной функции и артериальной гипертензией далее также различается по сравнению с пациентами с нарушением зрения без артериальной гипертензии, поскольку третьим по распространенности у лиц с нарушением зрения и артериальной гипертензией являются когнитивные нарушения, тогда как у пациентов с

нарушением зрительной функции – синдром падений. Распространенность синдрома гипомобильности среди двух групп пациентов статистически значимых различий не имеет ( $p > 0,05$ ). Следует отметить более высокую распространенность среди пациентов 60-74 лет с нарушениями зрительной функции, сочетанным с артериальной гипертензией синдрома саркопении, депрессии и нарушения сна.

Оценка степени сопряженности функциональных дефицитов среди пациентов пожилого возраста с нарушением зрительной функции, сочетанным с артериальной гипертензией, по показателям относительного риска выявила максимальную ассоциацию с когнитивной дисфункцией (Табл. 3). Иначе говоря, наличие артериальной гипертензии у пациентов с нарушением зрительной функции на 20,1% повышает риск развития когнитивной дисфункции.

Таблица 3

**Показатели относительного риска для влияния артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста, сочетанной с нарушением зрения, на формирование функциональных дефицитов**

Table 3

**Indicators of relative risk for the effect of arterial hypertension in elderly patients, combined with visual impairment, on the formation of functional deficits**

| Функциональный дефицит  | Показатель относительного риска | 95% доверительный интервал | p        |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------|
| Тревога                 | 1,129                           | 0,915-1,248                | $>0,05$  |
| Депрессия               | 1,835                           | 1,642-2,104                | $<0,001$ |
| Нарушение сна           | 1,675                           | 1,513-1,827                | $<0,001$ |
| Когнитивные нарушения   | 2,012                           | 1,975-2,248                | $<0,001$ |
| Гипомобильность         | 1,178                           | 1,008-1,346                | $<0,05$  |
| Двигательная активность | 1,482                           | 1,289-1,673                | $<0,01$  |
| Синдром падений         | 1,817                           | 1,724-1,948                | $<0,001$ |
| Риск синдрома падений   | 1,446                           | 1,282-1,679                | $<0,001$ |
| Саркопения              | 1,956                           | 1,804-2,237                | $<0,001$ |
| Мальнутриция            | 1,061                           | 0,928-1,204                | $>0,05$  |

Весомым является влияние артериальной гипертензии у пациентов с нарушением зрительной функции на риск развития синдрома саркопении, вероятность которой повышается на 19,6% при наличии обсуждаемой кардиологической патологии.

Наличие артериальной гипертензии у пожилых пациентов с нарушением зрительной функции статистически значимо и существенно увеличивает риск развития депрессии на 18,4% и возникновение синдрома падений на 18,2% ( $p < 0,01$ ). Сочетание артериальной



гипертензии с нарушением зрительной функции при возрастной офтальмопатологии существенно повышает риск возникновения синдрома нарушения сна. В меньшей степени влияет сочетание артериальной гипертензии и нарушения зрительной функции на изменение двигательной активности и частоты риска синдрома падений, хотя формирование каждого названного функционального дефицита повышается в среднем на 15,0% с достоверными 95% доверительными интервалами. Крайне низкими являются влияния сочетания артериальной гипертензии с нарушением зрительной функции на формирование таких функциональных дефицитов как синдром тревоги, гипомобильности и мальнутриции.

Показано, что артериальная гипертензия существенно влияет на развитие деменции. Исследования последовательно связывают гипертонию среднего возраста со снижением когнитивных способностей, легкими когнитивными нарушениями и деменцией, но результаты у пожилых людей различаются. В то время как некоторые исследования предполагают, что артериальная гипертензия в пожилом возрасте ускоряет снижение когнитивных функций и риск развития деменции, другие предполагают защитный эффект [15]. Влияние артериальной гипертензии на когнитивные способности различается в разных возрастных группах, начиная с зрелого возраста и заканчивая старческим возрастом. Высокое артериальное давление в среднем и раннем возрасте неизменно предсказывает ухудшение когнитивных результатов. Исполнительная функция, внимание и моторная скорость – когнитивные области, на которые гипертония влияет в наибольшей степени, особенно при подкорковых заболеваниях. Нарушения памяти при деменции, связанной с артериальной гипертензией, являются сложными и часто накладываются на другие причины [15].

Тем не менее, связь между повышенным артериальным давлением и риском развития деменции у пожилых людей проявляется по-разному. В некоторых исследованиях показано, что ускоренное снижение когнитивных функций у пожилых людей связано с более высоким артериальным давлением, потенциально повышающее риск развития деменции по мере взросления [15]. И наоборот, дополнительные обсервационные исследования с участием отдельных лиц показали, что артериальная гипертензия в пожилом возрасте связана с замедлением когнитивных нарушений и снижением риска развития деменции.

Исследование, проведенное в Соединенном Королевстве [24], посвященное изучению артериального давления и деменции/сосудистых когнитивных нарушений, показало различные результаты в двух разных когортах. В наборе данных Clinical Practice Research Datalink связь между повышенным систолическим артериальным давлением и повышенным риском диастолического артериального давления уменьшается с возрастом. Тем не менее, более высокое систолическое артериальное давление предсказывало более высокий риск развития деменции от всех причин в течение пятилетнего периода, при этом данные Оксфордского сосудистого исследования не указывали на неблагоприятную связь в пожилом возрасте.

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что артериальная гипертензия среднего возраста была достоверно связана с повышенной частотой снижения когнитивных функций и более высоким риском развития деменции в дальнейшей жизни [16]. Артериальная гипертензия среднего возраста, определяемая как артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст., была связана с 1,55-кратным превышением глобального риска снижения когнитивных функций и 1,20-кратным повышением риска развития деменции в соответствии с

систематическим обзором проспективных исследований [25]. Доказано, что снижение артериального давления снижает риск когнитивных нарушений или деменции среди пациентов с артериальной гипертензией. Но большинство предыдущих исследований связи между артериальной гипертензией и снижением когнитивных функций были основаны на общепринятом определении артериальной гипертензии как артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст. [25]. Связь пограничной артериальной гипертензии с артериальным давлением между 130/80 и 140/90 мм рт. ст. и снижением когнитивных функций остается не выясненной. Более того, роль долгосрочного артериального давления в снижении когнитивных функций исследовалась редко.

Механизмами влияния артериальной гипертензии на развитие когнитивной дисфункции выступают нарушение структурной и функциональной целостности церебральной микроциркуляции, способствующие разрежению микрососудов, церебромикроваскулярной эндотелиальной дисфункции и разобщению сосудов нервной системы, что ухудшает кровоснабжение мозга [17]. Кроме того, гипертония разрушает гематоэнцефалический барьер, способствуя нейровоспалению и обострению амилоидных патологий. Эти механизмы способствуют развитию рассматриваемой нами офтальмопатологии. Старение характеризуется многогранной гомеостатической дисфункцией и нарушением устойчивости клеток к стрессу, которые усугубляют пагубные церебромикроваскулярные эффекты гипертонии. Использование фармацевтических препаратов и вмешательств в образ жизни, снижающих артериальное давление, в сочетании с методами лечения, способствующими здоровью микрососудов, потенциально может предотвратить или отсрочить патогенез сосудистых когнитивных

нарушений у пациентов с артериальной гипертензией [17].

Кроме того, высокое артериальное давление вызывает сложные патологические изменения микрососудов сетчатки, включая повреждение и дисфункцию эндотелия, липогиалиноз, фибриноидный некроз, повреждение перицитов, патологическое ремоделирование внеклеточного матрикса, микроаневризмы, расширение периваскулярных пространств, периваскулярный отек, воспаление и изменения паренхимы, такие как микрогеморрагии, лакунарные инфаркты и поражения белого вещества [17]. Достижения в области компьютерной и магнитно-резонансной томографии позволили выявить маркеры заболевания мелких сосудов головного мозга. Эти маркеры связывают с развитием когнитивного дефицита, однако существует необходимость в дальнейших исследованиях, которые исследуют связи между выявленными маркерами заболеваний мелких сосудов головного мозга и их гистопатологическими особенностями [26].

Однако в данных публикациях, в отличие от нашего исследования, как и в рассматриваемых ниже, влияние артериальной гипертензии анализировалось без нарушения зрения. Артериальная гипертензия оказывает влияние также на увеличение частоты синдрома падений. Так, распространенность падений среди пожилых людей с сахарным диабетом и проживающих по месту жительства была ниже по сравнению с пожилыми людьми с артериальной гипертензией (32,2%) [21]. Также распространенность падений среди пожилых людей с артериальной гипертензией была эквивалентна распространенности падений среди пожилых людей с раком [27]. Для сравнения в обсервационном исследовании 598 пожилых людей с артериальной гипертензией в Бостоне, штат Массачусетс, отмечалось, что распространенность

падений среди пожилых людей с артериальной гипертензией составляет 44,64% в течение одного года наблюдения. Однако высокая распространенность падений была обусловлена более высоким средним возрастом пациентов с большим количеством падений [27]. Другое исследование, в котором приняли участие 170 пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной клинике Университетской больницы Неаполя, показало меньшую распространенность падений: 20% обследованных сообщили о падениях в течение трех месяцев наблюдения [27]. Это продемонстрировало, что пожилые люди с артериальной гипертензией требуют особого внимания, когда дело доходит до падений.

Показано, что ортостатическая гипотензия не была значимым фактором риска падений среди пожилых людей с артериальной гипертензией. И распространенность ортостатической гипотензии была очень низкой среди участников, сообщивших о частых падениях за год, которая составила 6,7% ( $p=0,734$ ). Это противоречит многочисленным исследованиям, которые пришли к выводу, что ортостатическая гипотензия связана с падениями [21]. Согласно исследованиям, увеличение дозы существующих антигипертензивных препаратов или добавление новых антигипертензивных препаратов с большей вероятностью вызовут чрезмерную постуральную гипотензию. У пациентов с артериальной гипертензией возникновение ортостатической гипотензии постулируется как прямой эффект применения антигипертензивных средств. Антигипертензивные комбинации, включающие  $\alpha$ -адреноблокаторы, препараты центрального действия, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и диуретики, связаны с ортостатической гипотензией [21]. В исследовании SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), в котором изучалась связь между ортостатической гипотензией и сердечно-сосудистыми и

другими нежелательными явлениями, 8792 участника были случайным образом распределены на интенсивное или стандартное лечение артериальной гипертензии. Примечательно, что это исследование показало отсутствие связи между ортостатической гипотензией и повышенным риском падений. Однако исследователи исключили участников с постоянным АД менее 110 мм рт. ст. [28]. В других исследованиях также сделан вывод, что доказательства ортостатической гипотензии и падений, вызванных антигипертензивными средствами, слабы. Многие исследования также показали, что контролируемое систолическое артериальное давление снижает риск ортостатической гипотензии, которая впоследствии вызывает падение [21, 28].

Анализ большой разнообразной когорты амбулаторных женщин, проживающих по месту жительства, со средним возрастом 79 лет не выявил связи артериальной гипертензии или лечения гипертензии с падениями, которые оценивались проспективно ежемесячно в течение примерно одного года [22]. Уровень систолического артериального давления не был связан со снижением ни в общей выборке, ни у женщин, получавших антигипертензивные препараты. У женщин, получавших антигипертензивные препараты, более высокое диастолическое артериальное давление было связано с более низким риском падений в нескорректированной модели и в модели, скорректированной с учетом демографических данных, употребления алкоголя, индекса массы тела, хронических заболеваний, зрения и телесной боли. Анализ также показал повышенный риск падений у женщин с диастолическим артериальным давлением  $<70$  мм рт. ст. Бета-блокаторы были единственным классом антигипертензивных препаратов, который был связан с повышенным риском падений по сравнению со всеми другими типами антигипертензивных

препаратов. Повышенный риск был снижен после поправки на факторы риска падений и стал несущественным после поправки на физическую функцию нижних конечностей, предполагая, что ассоциация может быть связана с дифференцированным использованием бета-блокаторов среди женщин с факторами риска падений [22].

Учитывая отсутствие доказательств связи длительного антигипертензивного лечения с падениями, клиницисты обычно ссылаются на риск падений как на причину отказа от лечения для снижения целевого уровня артериального давления у пожилых людей. В отличие от слабой обратной связи диастолического артериального давления в положении сидя с самооценкой падений среди женщин, получавших лечение по поводу артериальной гипертензии, в исследовании Bromfield S.G. et al [29] не выявлено связи между измерением систолического или диастолического артериального давления в положении сидя с травмами и падениями. Необходимо дальнейшее изучение того, связаны ли низкие уровни диастолического артериального давления во время лечения с повышенным риском падений.

Показано, что использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и нитроглицерина у пациентов с артериальной гипертензией в дооперационном периоде позитивно влияет на результаты хирургического лечения первичной глаукомы [30, 31, 32]. Недостаточное или неэффективное лечение артериальной гипертензии представляет значимый фактор риска плохого ответа на антиангиогенную терапию при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации [33] и развития открытоугольной глаукомы [34].

Исследование Quan Y. et al [18], как и проведенное нами, выявило существенную корреляцию между артериальной гипертензией и саркопенией у пожилых пациентов без нарушения зрения (OR=1,39; 95% ДИ: 1,15-1,67;  $p<0,01$ ). Другие исследования также показали, что

саркопения имеет существенную связь с артериальной гипертензией [19, 35]. Однако в исследовании [19], проведенном с участием 4252 взрослых мужчин в Англии, не удалось обнаружить значимой связи между саркопенией и артериальной гипертензией. Исследователи отметили, что не было выявлено существенной связи между саркопенией и саркопеническим ожирением с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Аналогичным образом, другое когортное исследование, проведенное с участием 3366 пожилых людей в Соединенных Штатах, показало, что саркопеническое ожирение, идентифицированное на основе мышечной массы, не было существенно связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тем не менее, некоторые исследования показали, что саркопения и саркопеническое ожирение имеют значительную связь с артериальной гипертензией [35]. Ожирение в значительной степени связано с артериальной гипертензией, и противоречивые данные о связи между лицами с саркопеническим ожирением и риском развития артериальной гипертензии могут быть связаны с различиями в исследуемых группах населения и отсутствием единого диагностического метода или различных инструментов оценки состава тела, которые использовались для диагностики саркопенического ожирения [19].

Саркопения связана с развитием артериальной гипертензии посредством различных потенциальных механизмов, таких как недостаточное потребление белка, резистентность к инсулину, снижение физической активности, резистентность к инсулину и хроническое воспаление [18]. Хроническое воспаление, особенно выработка катаболических цитокинов, широко изучалось как основной механизм развития саркопении и возрастных хронических заболеваний, включая гипертонию. Воспалительная реакция может вызвать высвобождение



цитокинов, которые способствуют расщеплению мышечного белка и ускоряют прогрессирование саркопении. Эти воспалительные факторы также могут влиять на симпатическую нервную систему и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, приводя к повышению артериального давления. Кроме того, появляется все больше доказательств связи резистентности к инсулину с саркопенией [18]. Резистентность к инсулину не только усугубляет потерю мышечной силы, но и увеличивает риск артериальной гипертензии за счет различных механизмов, включая повышенную активность ангиотензина II и альдостерона [36]. Gu Y. et al. [37] обнаружили, что мышечная сила служит прогностическим фактором возникновения артериальной гипертензии у лиц среднего и пожилого возраста. Независимая роль мышечной силы в профилактике хронических заболеваний получает все большее признание. Было показано, что мышечная сила и тренировки на выносливость повышают чувствительность к инсулину, что является ключевым механизмом развития артериальной гипертензии [37].

Развитие саркопении при артериальной гипертензии, помимо названных выше механизмов, связано с резистентностью к инсулину, которая усугубляет потерю мышечной силы [38]. Резистентность к инсулину способствует развитию гипертензии через несколько механизмов, среди которых усиление активности тканевого ангиотензина II и альдостерона, повышенная активность симпатической нервной системы, окислительный стресс, и новое явление, известное как «эндотелиальная инсулинорезистентность». Показано, что подавление зависимых от активных форм кислорода путей в эндотелии восстанавливает доставку инсулина к периферическим органам за счет сохранения доступности оксида азота. Согласно этой точке зрения, в основе

артериальной гипертензии лежит резистентность к инсулину [39].

**Заключение.** Функциональными дефицитами, ухудшающими индивидуальную жизнеспособность пожилых пациентов с нарушением зрительной функции, сочетанным с артериальной гипертензией, являются синдром падений, когнитивных нарушений, саркопении, депрессии и нарушения сна, частота которых значительно превышает частоту среди пациентов, имеющих нарушение зрительной функции.

Сочетание артериальной гипертензии с нарушением зрительной функции у пожилых пациентов пожилого возраста повышает риск развития преимущественно когнитивных нарушений, саркопении, депрессии и синдрома падений на 18-20%, но не влияет на формирование синдрома тревоги и мальнутриции, что следует учитывать при реализации геронтопрофилактических мероприятий среди данного контингента. Поэтому терапевтам, кардиологам и офтальмологам необходимо стремиться к раннему выявлению артериальной гипертензии и нарушения зрительной функции, их коррекции для профилактики функциональных дефицитов.

#### **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. Агарков НМ, Чухраев АЕ, Яблокова НВ. Диагностика и прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы по уровню местных цитокинов. Медицинская

иммунология. 2019;21(6):1163-1168. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1163-1168>

2. Агарков НМ, Лев ИВ, Ярошевич ЕА. Анализ уровней и корреляционных связей интерлейкинов крови у больных диабетической ретинопатией с легкими и умеренными когнитивными нарушениями. Медицинская иммунология. 2022;24(6):1171-1178. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOB-2531>

3. Агарков НМ, Яблоков ММ, Коняев ДА, и др. Влияние ультразвуковой фактоэмульсификации на качество жизни пожилых пациентов с ядерно-кортикальной катарактой. Офтальмология. 2021;18(2):325-330. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-325-330>

4. Лев ИВ, Агарков НМ, Стародубцева ЛВ. Гериатрическая тактика ведения пациентов с диабетической ретинопатией. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):129-141. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-9>

5. Steinmetz JD, Bourne RR, Briant PS, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet Global Health. 2021;9(2):e144-e160. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30489-7)

6. Zhu Z, Wang L, Scheetz J, et al. Age-related cataract and 10-year mortality: the Liwan Eye Study. Acta Ophthalmologica. 2020;98(3):e328-e332. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.14258>

7. Hugosson M, Ekstrom C. Prevalence and risk factors for age-related cataract in Sweden. Upsala Journal of Medical Sciences. 2020;125(4):311-315. DOI: <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1802375>

8. Wu TH, Jiang B, Liu WM, et al. Time trends and gender disparities of Chinese cataract burden and their predictions. International Journal of Ophthalmology. 2023;16(9):1527-1534. DOI: <https://doi.org/10.18240/ijo.2023.09.21>

9. Li X, Lin J, Chen Z, et al. The Impact of Cataract Surgery on Vision-Related Quality of Life and Psychological Distress in Monocular Patients. Journal of Ophthalmology. 2021;2021:4694577. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/4694577>

10. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in adults-screening, diagnosis, and

management: A review. Journal of the American Medical Association. 2021;325(2):164-174. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21899>

11. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma. The Lancet. 2017;390(10108):2183-2193. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31469-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31469-1)

12. Мовсисян АБ, Куроедов АВ, Архаров МА. и др. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Клиническая офтальмология. 2022;22(1):3-10. DOI: <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10>

13. Muhamad T, Drishti D, Srivastava S. Prevalence and correlates of vision impairment and its association with cognitive impairment among older adults in India: a cross-sectional study. BMJ Open. 2022;12(5):e054230. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054230>

14. Crews JE, Chou CF, Sekar S, et al. The Prevalence of Chronic Conditions and Poor Health Among People With and Without Vision Impairment, Aged  $\geq 65$  Years, 2010-2014. American Journal of Ophthalmology. 2017;182:18-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.06.038>

15. Salazar GZ, Zuniga D, Balasubramanian S, et al. The Relation Between Arterial Hypertension and Cognitive Impairment: A Literature Review. Cureus. 2024;16(1):e52782. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.52782>

16. Ma Y, Hua R, Yang Z, et al. Different hypertension thresholds and cognitive decline: a pooled analysis of three ageing cohorts. BMC Medicine. 2021;19(1):287. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02165-4>

17. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. Nature Reviews Nephrology. 2021;17(10):639-654. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>

18. Quan Y, Wang C, Wang L, et al. Geriatric sarcopenia is associated with hypertension: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Hypertension. 2023;25(9):808-816. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.14714>

19. Pasdar Y, Darbandi M, Rezaeian S, et al. Association of Obesity, Sarcopenia, and Sarcopenic Obesity With Hypertension in Adults: A Cross-Sectional Study From Ravansar, Iran During 2014-2017. Frontiers in Public Health.

- 2022;9:705055. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.705055>
20. Шевченко ЮФ, Горелик СГ, Ильницкий АН, и др. Диагностические маркеры динапении и саркопении у женщин с артериальной гипертензией. Молодежный инновационный вестник. 2023;12(S2):197-198.
21. Abu Bakar AAZ, Kadir AA, Idris NS, et al. Older Adults with Hypertension: Prevalence of Falls and Their Associated Factors. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021;18(16):8257. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18168257>
22. Margolis KL, Buchner DM, LaMonte MJ, et al. Hypertension Treatment and Control and Risk of Falls in Older Women. Journal of the American Geriatrics Society. 2019;67(4):726-733. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.15732>
23. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК, и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации Геронтологов и Гериатров. Кардиология. 2021;61(5):71-78. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1349>
24. Айвазян СА. Прикладная статистика. Основы эконометрики. М.: Юнити; 2001.
25. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». М.: Российское кардиологическое общество; 2020.
26. Jorgensen DR, Shaaban CE, Wiley CA, et al. A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. 2018;314(6):H1117-H1136. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00535.2017>
27. Ha VAT, Nguyen TN, Nguyen TX, et al. Prevalence and Factors Associated with Falls among Older Outpatients. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021;18(8):4041. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18084041>
28. Juraschek SP, Taylor AA, Wright JT, et al. Orthostatic Hypotension, Cardiovascular Outcomes, and Adverse Events: Results From SPRINT. Hypertension. 2020;75(3):660-667. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.119.14309>
29. Bromfield SG, Ngameni CA, Colantonio LD, et al. Blood Pressure, Antihypertensive Polypharmacy, Frailty, and Risk for Serious Fall Injuries Among Older Treated Adults With Hypertension. Hypertension. 2017;70(2):259-266. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.116.09390>
30. Макогон СИ, Иванова ДИ, Онищенко АЛ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: вопросы взаимодействия у пациентов с глаукомой и артериальной гипертензией. Обзор. Офтальмология. 2023;20(4):641-646. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-641-646>
31. Мясникова ВВ, Романов АВ, Дереза СВ, и др. Эффективность применения нитроглицерина для коррекции артериальной гипертензии при оперативном лечении катаракты: рандомизированное исследование. Евразийский союз учёных. Серия: Медицинские, биологические и химические науки. 2023;12:12-20. DOI: <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.113.1948>
32. Шофотихов АФ, Билалов ЭН, Нарзикулова КИ. Ингибиторы АПФ в дооперационной подготовке больных с артериальной гипертензией в хирургии глаукомы. Университетская наука. 2020;1:476-480.
33. Лихванцева ВГ, Геворкян АС, Капкова СГ, и др. Системная артериальная гипертензия и офтальмогипертензия как независимые факторы риска плохого ответа на антиангиогенную терапию препаратами 1-й линии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Офтальмология. 2024;21(1):117-127. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-117-127>
34. Чентиев РБ. Роль системной артериальной гипертензии в формировании риска развития открытоугольной глаукомы. Medicus. 2024;6:36-39.
35. Yin T, Zhang JX, Wang FX, et al. The association between sarcopenic obesity and hypertension, diabetes, and abnormal lipid metabolism in Chinese adults. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2021;14:1963-1973. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S308387>
36. Mancusi C, Izzo R, Gioia G, et al. Insulin resistance the hinge between hypertension and type 2 diabetes. High Blood Pressure and

Cardiovascular Prevention. 2020;27(6):515-526. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00408-8>

37. Gu Y, Dong J, Meng G, et al. Handgrip strength as a predictor of incident hypertension in the middle-aged and older population: The TCLSIH cohort study. *Maturitas*. 2021;150:7-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.06.002>

38. Xing E, Wan C. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among elderly individuals with hypertension. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(7):3000605221110490. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060522111049>

39. Li S, Wang X, Zhao L, et al. The characteristics of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and its relationship with cardiovascular target organ damage in Chinese Han patients with concomitant type 2 diabetes and hypertension. *Blood Pressure Monitoring*. 2019;24(4):167-173. DOI: <https://doi.org/10.1097/mbp.0000000000000389>

## References

1. Agarkov NM, Chukhraev AE, Yablokova NV. Diagnosis and prognosis of primary open-angle glaucoma by the level of local cytokines. *Medical immunology*. 2019;21(6):1163-1168. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1163-1168>

2. Agarkov NM, Lev IV, Yaroshevich EA. Analysis of blood interleukin levels and correlations in patients with diabetic retinopathy with mild and moderate cognitive impairment. *Medical immunology*. 2022;24(6):1171-1178. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOB-2531>

3. Agarkov NM, Yablokov MM, Konyaev DA, et al. Effect of Ultrasonic Phacoemulsification on the Quality of Life of Patients with Nuclear-Cortical Cataract. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):325-330. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-325-330>

4. Lev IV, Agarkov NM, Starodubtseva LV. Geriatric management tactics for patients with diabetic retinopathy. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):129-141. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-325-330>

5. Steinmetz JD, Bourne RR, Briant PS, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of

avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health*. 2021;9(2):e144-e160. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30489-7)

6. Zhu Z, Wang L, Scheetz J, et al. Age-related cataract and 10-year mortality: the Liwan Eye Study. *Acta Ophthalmologica*. 2020;98(3):e328-e332. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.14258>

7. Hugosson M, Ekstrom C. Prevalence and risk factors for age-related cataract in Sweden. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2020;125(4):311-315. DOI: <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1802375>

8. Wu TH, Jiang B, Liu WM, et al. Time trends and gender disparities of Chinese cataract burden and their predictions. *International Journal of Ophthalmology*. 2023;16(9):1527-1534. DOI: <https://doi.org/10.18240/ijo.2023.09.21>

9. Li X, Lin J, Chen Z, et al. The Impact of Cataract Surgery on Vision-Related Quality of Life and Psychological Distress in Monocular Patients. *Journal of Ophthalmology*. 2021;2021:4694577. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/4694577>

10. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in adults-screening, diagnosis, and management: A review. *Journal of the American Medical Association*. 2021;325(2):164-174. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21899>

11. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma. *The Lancet*. 2017;390(10108):2183-2193. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31469-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31469-1)

12. Movsisyan AB, Kuroedov AV, Arkharov MA, et al. Epidemiological analysis primary open-angle glaucoma incidence and prevalence in Russia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(1):3-10. Russian. DOI: <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10>

13. Muhamad T, Drishti D, Srivastava S. Prevalence and correlates of vision impairment and its association with cognitive impairment among older adults in India: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2022;12(5):e054230. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054230>

14. Crews JE, Chou CF, Sekar S, et al. The Prevalence of Chronic Conditions and Poor Health Among People With and Without Vision Impairment, Aged  $\geq 65$  Years, 2010-2014. *American Journal of Ophthalmology*.



- 2017;182:18-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.06.038>
15. Salazar GZ, Zuniga D, Balasubramanian S, et al. The Relation Between Arterial Hypertension and Cognitive Impairment: A Literature Review. *Cureus*. 2024;16(1):e52782. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.52782>
16. Ma Y, Hua R, Yang Z, et al. Different hypertension thresholds and cognitive decline: a pooled analysis of three ageing cohorts. *BMC Medicine*. 2021;19(1):287. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02165-4>
17. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(10):639-654. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>
18. Quan Y, Wang C, Wang L, et al. Geriatric sarcopenia is associated with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension*. 2023;25(9):808-816. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.14714>
19. Pashar Y, Darbandi M, Rezaeian S, et al. Association of Obesity, Sarcopenia, and Sarcopenic Obesity With Hypertension in Adults: A Cross-Sectional Study From Ravansar, Iran During 2014-2017. *Frontiers in Public Health*. 2022;9:705055. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.705055>
20. Shevchenko YuF, Gorelik SG, Ilnitsky AN, et al. Diagnostic markers of dinapenia and sarcopenia in women with arterial hypertension. *Youth Innovation Bulletin*. 2023;12(S2):197-198. Russian.
21. Abu Bakar AAZ, Kadir AA, Idris NS, et al. Older Adults with Hypertension: Prevalence of Falls and Their Associated Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(16):8257. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18168257>
22. Margolis KL, Buchner DM, LaMonte MJ, et al. Hypertension Treatment and Control and Risk of Falls in Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(4):726-733. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.15732>
23. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runihina NK, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly and senile patients with cardiovascular diseases. Expert opinion of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Kardiologiya*. 2021;61(5):71-78. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1349>
24. Ayvazyan SA. Applied statistics. Fundamentals of econometrics. Moscow: Unity; 2001. Russian.
25. Clinical recommendations "Arterial hypertension in adults". Moscow: Rossiyskoe kardiologicheskoe obshchestvo; 2020. Russian.
26. Jorgensen DR, Shaaban CE, Wiley CA, et al. A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2018;314(6):H1117-H1136. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00535.2017>
27. Ha VAT, Nguyen TN, Nguyen TX, et al. Prevalence and Factors Associated with Falls among Older Outpatients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(8):4041. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18084041>
28. Juraschek SP, Taylor AA, Wright JT, et al. Orthostatic Hypotension, Cardiovascular Outcomes, and Adverse Events: Results From SPRINT. *Hypertension*. 2020;75(3):660-667. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.119.14309>
29. Bromfield SG, Ngameni CA, Colantonio LD, et al. Blood Pressure, Antihypertensive Polypharmacy, Frailty, and Risk for Serious Fall Injuries Among Older Treated Adults With Hypertension. *Hypertension*. 2017;70(2):259-266. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.09390>
30. Makogon SI, Ivanova DI, Onishchenko AL. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Interaction Issues in Patients with Glaucoma and Arterial Hypertension. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):641-646. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-641-646>
31. Myasnikova VV, Romanov AV, Dereza SV, et al. The effectiveness of nitroglycerin for the correction of arterial hypertension in the surgical treatment of cataracts: a randomized trial. *Eurasian Union of Scientists. Series: medical, biological and chemical sciences*. 2023;12:12-20. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.113.1948>
32. Shofotikhov AF, Bilalov EN, Narzikulova KI. ACE inhibitors in preoperative preparation of patients with arterial hypertension in glaucoma surgery. *University science*. 2020;1:476-480. Russian.

33. Likhvantseva VG, Gevorkyan AS, Kapkova SG, et al. Systemic arterial hypertension and ophthalmohypertension as independent risk factors for poor response to 1st-line antiangiogenic drug therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2024;21(1):117-127. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-117-127>

34. Chentiev RB. The role of systemic arterial hypertension in the formation of the risk of open-angle glaucoma. *Medicus*. 2024;6:36-39. Russian.

35. Yin T, Zhang JX, Wang FX, et al. The association between sarcopenic obesity and hypertension, diabetes, and abnormal lipid metabolism in Chinese adults. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2021;14:1963-1973. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S308387>

36. Mancusi C, Izzo R, Gioia G, et al. Insulin resistance the hinge between hypertension and type 2 diabetes. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*. 2020;27(6):515-526. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00408-8>

37. Gu Y, Dong J, Meng G, et al. Handgrip strength as a predictor of incident hypertension in the middle-aged and older population: The TCLSIH cohort study. *Maturitas*. 2021;150:7-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.06.002>

38. Xing E, Wan C. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among elderly individuals with hypertension. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(7):3000605221110490. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060522111049>

39. Li S, Wang X, Zhao L, et al. The characteristics of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and its relationship with cardiovascular target organ damage in Chinese Han patients with concomitant type 2 diabetes and hypertension. *Blood Pressure Monitoring*. 2019;24(4):167-173. DOI: <https://doi.org/10.1097/mbp.0000000000000389>

Статья поступила в редакцию 18 сентября 2024 г.

Поступила после доработки 12 февраля 2025 г.

Принята к печати 26 февраля 2025 г.

Received 18 September 2024

Revised 12 February 2025

Accepted 26 February 2025

### Информация об авторах

**Александр Леонидович Арьев**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности имени Э.С. Пушкин ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.М. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: [alex.l.aryev@gmail.com](mailto:alex.l.aryev@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8754-2870>.

**Наталья Владимировна Воронина**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, гериатрии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск, Российская Федерация, E-mail: [mdvoronina@yandex.ru](mailto:mdvoronina@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-6031>.

**Юрий Александрович Парфенов**, доктор медицинских наук, профессор, судмедэксперт ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [sav@expertsud.ru](mailto:sav@expertsud.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8450-4529>.

**Ирина Львовна Клярская**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация, E-mail: [klira3@yandex.ru](mailto:klira3@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3791-4052>.

**Владислав Николаевич Белов**, доктор медицинских наук, профессор кафедры физической и реабилитационной медицины, гериатрии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: [ovp.idpo@vrngmu.ru](mailto:ovp.idpo@vrngmu.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5212-6372>.

**Шухрат Фарходович Одинаев**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ГОУ

«Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино», г. Душанбе, Республика Таджикистан, E-mail: nnnn70@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4188-5955>.

**Гузяль Шагбановна Сафуанова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: safuanova@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>.

**Валентина Ивановна Никуличева**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: an7521@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2958-2625>.

**Сергей Николаевич Толстов**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», г. Саратов, Российская Федерация, E-mail: therapydpo@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4546-9449>.

#### Information about the authors

**Alexander L. Aryev**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Geriatrics, Propaedeutics and Management in Nursing named after E.S. Pushkova, I.M. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia, E-mail: alex.l.aryev@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8754-2870>.

**Natalia V. Voronina**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Geriatrics and Instrumental Diagnostics, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, E-mail: mdvoronina@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-6031>.

**Yuri A. Parfenov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Forensic expert, Interregional Bureau of Forensic Examinations, Moscow, Russia, E-mail: sav@expertsud.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8450-4529>.

**Irina L. Klaritskaya**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Medical Staff Training for Higher Qualification and Further Professional Education, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, E-mail: klira3@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3791-4052>.

**Vladislav N. Belov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Geriatrics, Institute of Further Professional Education, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: ovp.idpo@vrngmu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5212-6372>.

**Shukhrat F. Odinaev**, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine №1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan, E-mail: nnnn70@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4188-5955>.

**Guzyal Sh. Safuanova**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Therapy and General Medical Practice with a Course in Geriatrics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: safuanova@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>.

**Valentina I. Nikulicheva**, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Therapy and General Medical Practice with a Course in Geriatrics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: an7521@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2958-2625>.

**Sergey N. Tolstov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University, Saratov, Russia, E-mail: therapydpo@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4546-9449>.