

©М.М. Танашян, К.В. Антонова, Н.Е. Спрышков, А.А. Панина, 2024

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

М.М. ТАНАШЯН, К.В. АНТОНОВА, Н.Е. СПРЫШКОВ, А.А. ПАНИНА

ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва



Аннотация. В статье обсуждаются чрезвычайно актуальные в свете пандемического роста заболеваемости ожирением (ОЖ) и сахарным диабетом (СД) аспекты взаимосвязи цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и метаболических нарушений. Число инсультов в мире и бремя связанных с ними медицинских и социальных последствий постоянно растут. Проблема эффективной первичной профилактики ЦВЗ не решена, что определяет необходимость стратификации лиц повышенного риска и ранней диагностики сосудистой патологии мозга. Показано влияние широкого спектра биологически активных молекул, ассоциированных с ОЖ и СД, на развитие сосудистой патологии головного мозга, установлены провоспалительные, проатерогенные и протромбогенные эффекты метаболических расстройств. Определение биомаркерной панели цереброметаболической патологии может стать значимой вехой в разработке стратегий профилактики и лечения сосудистых заболеваний мозга.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, ожирение, сахарный диабет, биомаркеры, атеросклероз.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: М.М. Танашян, К.В. Антонова, Н.Е. Спрышков, А.А. Панина. Метаболические маркеры цереброваскулярной патологии.

Терапия. 2024; 10(5): 84–92.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.5.84-92>

84

METABOLIC MARKERS OF CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

TANASHYAN M.M., ANTONOVA K.V., SPRYSHKOV N.E., PANINA A.A.

Scientific Center of Neurology, Moscow

Abstract. Aspects of correlation between cerebrovascular diseases (CVD) and metabolic disorders that are extremely actual due to the pandemic increase of the incidence of obesity (OB) and diabetes mellitus (DM) are discussed in the article. The number of brain strokes in the world and problems of associated medical and social consequences are constantly increasing. The problem of effective primary prevention of CVD has not been solved, which determines the need for stratification of high-risk individuals and early diagnosis of vascular cerebral pathology. Influence of a wide range of biologically active molecules associated with obesity and diabetes mellitus at the development of cerebral vascular pathology has been shown; pro-inflammatory, pro-atherogenic and pro-thrombogenic effects of metabolic disorders have been fixed. Determining a biomarker panel of cerebrometabolic pathology may become a significant milestone in the development of strategies for the prevention and treatment of cerebrovascular diseases.

Key words: cerebrovascular diseases, obesity, diabetes mellitus, biomarkers, atherosclerosis.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Tanashyan M.M., Antonova K.V., Spryshkov N.E., Panina A.A. Metabolic markers of cerebrovascular pathology.

Therapy. 2024; 10(5): 84–92.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.5.84-92>

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые заболевания головного мозга, или цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), являются важной проблемой современного здравоохранения с неуклонно возрастающими масштабами и значительными медицинскими и социально-экономическими последствиями. Так, наличие ЦВЗ значительно снижает качество жизни и вызывает ограничения функционирования и жизнедеятельности пациентов [1]. Бремя цереброваскулярной патологии возрастает с каждым годом на фоне увеличения распространенности в популяции сердечно-сосудистых факторов риска, в числе которых артериальная гипертензия (АГ), ожирение (ОЖ), сахарный диабет (СД), дислипидемия [2].

Атеросклероз артерий брахиоцефального ствола — одна из ведущих причин гетерогенных ишемических инсультов [3]. ОЖ и СД значительно влияют на риск развития ЦВЗ, активируя патофизиологические процессы атерогенеза и генерируя различные поражения мозга [4]. Воспаление, неоваскуляризация, гипоксия и микрокальцификация могут способствовать формированию и активации протромбогенности атеросклеротических бляшек, приводя к инсульту [5].

Решения о тактике ведения пациентов с атеросклеротическим поражением церебральной артерии основаны на связи с недавним клиническим событием (симптоматическим/бессимптомным стенозом и степенью стеноза). Эти параметры, возможно, не являются наиболее полными предикторами риска инсульта, поскольку включают лишь структурные изменения экстракраниальных сосудов. Это требует поиска биомаркеров ЦВЗ, позволяющих стратифицировать пациентов цереброваскулярного риска.

Чрезвычайно важным аспектом ангионеврологии являются когнитивные нарушения (КН), часто сопровождающие СД 2-го типа (СД 2). Механизмы, определяющие связь между СД 2 и когнитивной дисфункцией, остаются не в полной мере уточненными. В связи с этим не существует диагностических и терапевтических инструментов для адекватной коррекции когнитивного снижения при СД 2. Некоторые из предполагаемых патофизиологических механизмов, лежащих в основе постепенного снижения когнитивных функций у пациентов с диабетом, включают гипергликемию, инсулинорезистентность (ИР) и нарушение инсулинового сигналинга, нейровоспаление, церебральное сосудистое повреждение, а также накопление β -амилоида и тау-белков [6]. Частота постинсультных КН у больных с СД 2 повышается в 5,8 раза (отношение шансов (ОШ) 5,825; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,068–16,412) [7]. В качестве биомаркеров риска постинсультных КН выступают гликированный гемоглобин (HbA1c),

вариабельность гликемии, а также рецептор конечных продуктов гликирования (КПГ) [8].

Распространенность ОЖ в мире быстро растет, кроме того, в последние десятилетия наблюдается экспоненциальный рост заболеваемости СД 2. Проблема тесной взаимосвязи между пандемическим распространением ОЖ и СД, которую отражает предложенный более двух десятилетий назад термин «диаожирение» (diabesity), не теряет своей актуальности [9, 10].

Учитывая стремительное увеличение частоты встречаемости этих метаболических расстройств, существует острая необходимость в обнаружении новых биомаркеров для определения будущих диагностических и лечебных подходов к ведению соответствующих пациентов. Данный обзор посвящен представлению как уже изученных, так и перспективных лабораторных параметров, ассоциированных с развитием сосудистой патологии головного мозга у больных с СД 2 и ОЖ.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что СД служит независимым фактором риска развития инсульта [11]. Для течения СД 2 характерен агрессивный атерогенез с более высокой частотой окклюзии и гемодинамически значимого стеноза не только экстракраниальных отделов церебральных артерий, но и интракраниальных артерий, т. е. тандемные стенозы. Показано, что в группах пациентов с СД 2 и без него степень выраженности стеноза артерий мозга составляла в основном менее 50%, однако количество атеросклеротических бляшек, определяющих стенозы артерий на 50% и более, было почти в 4 раза большим в группе с СД 2. При этом атеростенозы просветов экстракраниальных и интракраниальных артерий 50% и более также в 2 раза чаще регистрировались у больных СД 2 [4]. Для таких пациентов типичны трехсосудистое вовлечение артериальных бассейнов, диффузное дистальное атеросклеротическое поражение сосудов с большей кальцификацией и меньшим развитием коллатералей, а также большая распространенность атеросклеротических поражений с неадекватным компенсаторным ремоделированием сосудистой стенки [12]. Атеросклеротические бляшки при СД 2 характеризуются большим объемом липидного ядра и воспалительной инфильтрацией, увеличением количества трещин, изъязвлений, что способствует реализации повышенного риска ишемических событий [13]. ИР, хроническая гипергликемия и дислипидемия влекут за собой целый ряд изменений, включая образование атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), КПГ и активацию провоспалительных сигналов, которые воздействуют на артериальную стенку, провоцируя и потенцируя атеросклеротическое поражение [14].

МАРКЕРЫ, СВЯЗАННЫЕ С УГЛЕВОДНЫМ ОБМЕНОМ

В качестве потенциально значимых маркеров церебрального атеросклероза при СД могут выступать молекулы, связанные с углеводным обменом. К ним можно отнести КППГ, их рецепторы (рКППГ) и другие (галектин-3, глюкагоноподобный пептид-1).

Вещества, называемые КППГ, образуются при взаимодействии белков, нуклеиновых кислот и аминокислот с редуцирующими сахарами или активными карбонильными соединениями. Они приводят к повышенной проницаемости сосудов, увеличению артериального давления (АД), ингибируют вызванную оксидом азота (NO) сосудистую дилатацию, запускают процесс окисления ЛПНП в стенках артерий, связываются с эндотелиальными и мезангиальными клетками и вызывают секрецию цитокинов, усиливают влияние оксидативного стресса на клетку [15].

В качестве специфических рКППГ рассматриваются различные мембранные белки суперсемейства иммуноглобулинов, которые выполняют функцию рецепторов для гликозилированных молекул. Ускоренное гликирование белков и накопление КППГ играют важную роль в развитии повреждении сосудистой стенки, нейродегенерации, канцерогенезе, амилоидозах и др. [16]. Уровни КППГ в сыворотке были повышены у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, причем этот рост был обратно связан с общими когнитивными характеристиками и ассоциирован с увеличением риска умеренных когнитивных расстройств на 72% у пациентов с СД 2. В то же время для рКППГ указанная связь имела противоположный характер [17]. В настоящее время изучается потенциал уровней КППГ и их рецепторов в сыворотке крови в качестве прогностических биомаркеров снижения когнитивных функций, связанного с СД.

Эндотелиальные клетки, регулирующие тромбоз, воспаление, ангиогенез, а также баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, уязвимы для высокого уровня глюкозы и ее модифицированных продуктов, таких как КППГ, что приводит к двусторонней активации провоспалительных и эпигенетических механизмов в эндотелиоцитах, опосредуя хроническое воспаление и сосудистые осложнения. Клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали, что, несмотря на терапевтическую нормализацию уровня глюкозы, у пациентов с СД 2 наблюдаются сосудистые осложнения в результате «метаболической памяти», которая обусловлена значительным эпигенетическим перепрограммированием эндотелиальных клеток. В физиологических условиях эндотелиальные клетки сосудов находятся в состоянии покоя, в ответ на физиологический или патологический стимул они подвергаются пролиферации.

При СД 2 метилирование ДНК, метки гистонов и некодирующие РНК, формирующие эпигенетический ландшафт, нарушаются и активируют покоящиеся эндотелиальные клетки, вызывая развитие эндотелиальной дисфункции [18].

В исследовании The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) было подтверждено, что ИР служит независимым предиктором повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц без СД (в течение периода наблюдения 6,9 года после поправки на курение, АД, индекс массы тела и наличие толерантности к глюкозе). Клинико-лабораторные проявления ИР включают нарушение углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, СД), центральное ОЖ с дислипидемией (повышение уровня триглицеридов, ЛПНП), снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), АД, увеличение концентрации компонентов свертывающей системы крови, а также индукцию ускоренного атеросклеротического процесса и ассоциированной с ним сердечно-сосудистой патологии.

Нарушение чувствительности к инсулину требует лабораторной оценки. Разработан целый ряд методов оценки ИР, наиболее широкое применение в клинической практике получила модель НОМА (Homeostasis Model Assessment) [19]. Однако все большее значение в прогнозировании ССЗ и церебрального атеросклероза приобретает индекс «триглицериды — глюкоза» (ИТГ), показавший свою предикторную роль при прогнозировании стеноза сонных артерий [20]. Наряду с этим установлена связь ИТГ с ЦВЗ. Согласно результатам метаанализа, включившего 18 исследований и 592 635 пациентов, более высокий ИТГ был связан с повышенным риском ишемического инсульта (ОШ 1,37; 95% ДИ: 1,22–1,54) [21].

Известно, что воспаление имеет ключевое значение в развитии атеросклеротических бляшек, а СД 2 — состояние, которое как раз характеризуется хроническим вялотекущим воспалением [22]. Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) — чувствительного маркера системного воспаления — может служить одним из возможных маркеров прогрессирования СД 2. Понимание связи между инсулином и воспалением может быть полезным при формировании новых клинических подходов [6].

К биомаркерам, связанным с углеводным обменом, можно отнести и галектин-3, обладающий провоспалительным эффектом и влияющий на течение и прогноз кардиальной патологии [23, 24]. Галектин-3 широко распространен по всему организму: его экспрессия обнаружена в макрофагах, эозинофилах, нейтрофилах, тучных клетках, эпителии, эндотелии, сенсорных нейронах и других типах клеток. Также галектин-3 экспрессируется в эпидимальных клетках и астроцитах субвентрикуляр-

ной зоны, играет роль в миграции нейробластов. Было показано, что экспрессия галектина-3 увеличивается после перенесенного инсульта, прежде всего в микроглии, в олигодендроцитах и астроцитах [25]. Из возможных клеточных и молекулярных эффектов галектина-3, потенциально промотирующих церебральную ишемию, можно выделить провоспалительное действие, активацию микроглии, влияние на ангиогенез и миграцию нейронов [25]. Галектин-3 связывает КППГ и конечные продукты липоксидации, которые аккумулируются и оказывают токсическое действие, запуская провоспалительные и прооксидантные пути.

Еще одним потенциально весьма значимым биомаркером для ЦВЗ может быть инкретин глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), синтезируемый L-клетками слизистой оболочки подвздошной кишки и в меньшей степени нейронами головного мозга [26]. Рецепторы ГПП-1 представлены не только в β -клетках поджелудочной железы, но и в структурах головного мозга, сердца, сосудов и других органов. Обнаружено, что агонисты рецепторов ГПП-1 обладают свойствами церебропротекции [27].

Вопрос о метаболических маркерах КН при СД недостаточно изучен. Убедительные научные исследования, в которых предпринимались попытки найти конкретные биомаркеры, ограничены. Возраст, качество гликемического контроля и гипогликемия, депрессия и сосудистые осложнения ассоциированы с повышенным риском развития деменции. Однако наиболее частые сообщения в таких исследованиях связаны с С-реактивным белком, тау-белком, BDNF, КППГ, HbA1c и адипокинами [6].

ОЖИРЕНИЕ

ОЖ, в свою очередь, может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции в результате метаболических воздействий, включающих нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, рост-стимулирующими и ингибирующими, проатерогенными и антиатерогенными, а также прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами [11].

Абдоминальный фенотип распределения жировой ткани при ОЖ вносит значительный вклад в прогрессирование атеросклероза, увеличивая вероятность инсульта. Повышенный риск нарушения мозгового кровообращения связан с наличием висцерального ОЖ (увеличением окружности талии) и метаболических расстройств (2 или более из перечисленных ниже): АГ, снижения уровня ЛПВП, увеличения содержания триглицеридов, а также повышения значений глюкозы крови или наличия СД 2 [28].

Жировая ткань – крупный биохимически активный секреторный орган. При энергетическом балансе гуморальная и метаболическая активность

жировой ткани определяет нормальную функцию многих органов.

Белая жировая ткань, преобладающая у человека, разделяется на подкожную и висцеральную. Это своеобразный эндокринный орган, где вырабатывается множество веществ (медиаторов, цитокинов, хемокинов и др.), действующих как паракринно, так и эндокринно. К регуляторным субстанциям, продуцируемым висцеральной жировой тканью, относят гормоны (лептин, адипонектин, резистин, висфатин), цитокины (интерлейкины 1b, 6, 18, фактор некроза опухоли-альфа), С-реактивный белок. Провоспалительные факторы (такие как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин 1b) способны модулировать функции различных гомеостатических механизмов, включая активацию липолиза, ингибирование глюконеогенеза и повышение проницаемости сосудов [29]. Избыточный адипогенез сопровождается вялотекущим воспалением и иммунным ответом, секрецией адипокинов и высвобождением жирных кислот, которые могут поддерживать активацию иммунных клеток [30]. В ряде исследований подтверждена связь абдоминального ОЖ с прогрессированием атеросклеротического стеноза как экстракраниальных, так и интракраниальных артерий [31, 32].

ГОРМОНЫ БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Адипонектин в норме оказывает инсулиносенсибилизирующее и противовоспалительное действие, выступает ингибитором фактора роста, тормозит индуцированную фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- α) адгезию моноцитов к эндотелию, фагоцитоз и продукцию макрофагов, образование пенистых клеток в стенке артерий и атерогенез. Потенциально важной является эндотелиопротекция адипонектина, осуществляемая за счет стимуляции продукции оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках. В отличие от других адипокинов, уровень адипонектина в крови обратно пропорционален ОЖ и ИР [33].

Резистин – провоспалительный адипоцитокин, который продуцируется мононуклеарными клетками (адипоцитами и макрофагами) и рассматривается как посредник между жировой тканью, воспалением и иммунитетом. Уровни резистина коррелируют с молекулами клеточной адгезии и положительно связаны с другими маркерами воспаления, такими как липопротеин-ассоциированная фосфолипаза и растворимый рецептор ФНО. Так, повышение уровня резистина ассоциировано с развитием ИР, дисфункцией эндотелия, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов и воспалением артерий, способствует ангиогенезу, стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов, а также снижает выработку NO эндотелиального происхождения (eNOS), приводя в конечном итоге к проатерогенным изменениям [34].

Итак, изменение уровней адипокинов при ОЖ влечет за собой развитие хронического воспаления и повреждение эндотелия, прогрессирование атеросклеротического поражения артерий, а также снижает гемостатический баланс в сторону повышения свертывания крови, увеличивая риск атеротромбоза [34].

Помимо этого, адипокины могут быть связаны с различными векторами риска инсульта и перспективами клинических исходов. Данные метаанализа 52 исследований (62 428 пациентов) показали разнонаправленное влияние гормонов белой жировой ткани на риск инсульта: большие значения адипонектина сопровождалось снижением этого риска (скорректированное отношение шансов (сОШ/аOR) 0,48; ДИ: 0,30–0,77, $p < 0,01$), тогда как высокие уровни лептина (сОШ/аOR 1,10; ДИ: 1,01–1,20, $p = 0,04$) и резистина (сОШ/аOR 1,06; ДИ: 1,04–1,08, $p < 0,01$) – его повышением. Белок, связывающий жирные кислоты -4 (FABP-4), независимо предсказывал худшие функциональные результаты в течение 6 мес. у пациентов с инсультом (скорректированный коэффициент риска (сКР/аHR) 1,09; ДИ: 1,06–1,12; $p < 0,01$), при этом как FABP-4 (сКР/аHR 1,17; ДИ: 1,03–1,34; $p = 0,01$), так и висфатин (сКР/аHR 1,24; ДИ: 1,00–1,55; $p = 0,05$) были предикторами повышения 6-месячной летальности [35].

ОЖ вызывает не только метаболические осложнения в органах, связанных с энергетическим обменом, но и невыраженное хроническое воспаление во всем организме, включая центральную нервную систему (ЦНС). Показана роль адипокинов в прогрессировании когнитивных расстройств. Дисфункция жировой ткани сопряжена с изменением метаболизма головного мозга, нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нейровоспалением, дисфункцией нейронов, атрофией мозга, нарушением настроения и снижением когнитивных функций [36]. В условиях хронического воспаления повышенный выброс провоспалительных адипокинов/цитокинов в кровоток может располагать к инфильтрации лейкоцитов в ЦНС через ГЭБ, способствуя нейродегенерации [37]. У пациентов с СД 2 и когнитивными нарушениями отмечались более высокие уровни лептина (лептинорезистентность) и низкие концентрации адипонектина [6].

Установлена связь жировой ткани (адипокинов) и сосудистой системы посредством их влияния на регуляцию ренин-ангиотензиноген-альдостероновой системы. Жировая ткань модулирует эту систему в нескольких точках (в частности, продукция ангиотензиногена и альдостерона), что приводит к развитию негативных эффектов, включая эндотелиальную дисфункцию, повышение жесткости сосудов и АД [38–40]. Следовательно, опосредованное ОЖ повреждение сосудов можно рассматривать как терапевтическую мишень не только при метаболических, но и неврологических заболеваниях.

ГОРМОНЫ БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ (БАТОКИНЫ)

Бурая жировая ткань содержит адипоциты с большим количеством митохондрий. Кроме роли в адаптивном термогенезе, бурые адипоциты секретируют сигнальные молекулы – батокины, которые имеют большое значение в регуляции метаболизма всего организма посредством паракринного и эндокринного действия.

Фактор роста фибробластов-21 (ФРФ21), благодаря своей слабой аффинности связывания с гепарином, потенциально является единственным из известных факторов роста фибробластов, который способен преодолевать ГЭБ. Эффекты ФРФ21 могут быть обусловлены его противовоспалительными свойствами, опосредованием сосудистого гомеостаза, энергетического метаболизма и окислительного стресса, а также восстановления поврежденных тканей [41].

Еще одним батокином является нейрегулин 4 (НРГ4), влияющий на прогрессирование атеросклеротического процесса. Нейрегулин 4 – член семейства внеклеточных лигандов эпидермального фактора роста (EGF). Экспрессия НРГ4 снижается в жировой ткани при ОЖ [42]. Есть указания на связь содержания нейрегулина-4 с АГ и СД 2 [43].

Норадренергический цАМФ-опосредованный термогенез в бурой жировой ткани увеличивает экспрессию и высвобождение гена фактора роста/дифференцировки 15 (ФРД15). Этот фактор роста оказывает защитную функцию, поддерживая функционирование эндотелия и участвуя в восстановлении тканей, уменьшает окислительный стресс и ингибирует накопление активных форм кислорода. Кроме того, ФРД15 может подавлять воспаление, ингибируя опосредованный конечными продуктами гликирования воспалительный сигнальный путь. По некоторым данным, уровень батокина ФРД15, являющегося эндотелиопротективным цитокином, повышается при эндотелиальной дисфункции и ССЗ; есть и указания на его связь с поражением вещества мозга [44].

Провоспалительные факторы, ассоциированные с СД и ОЖ – интерлейкины 1b и 6, ФНО- α , С-реактивный белок, способны модулировать функции гомеостаза, включая активацию липолиза, ингибирование глюконеогенеза и повышение проницаемости сосудов. Воспаление вызывает увеличение выработки прокоагулянтных факторов, способствует экспрессии тканевого фактора на лейкоцитах и эндотелиоцитах. При ОЖ усиливается активация тромбоцитов и экспрессируется тканевой фактор, что создает условия для протромботических изменений [45]; гипертрофические и гиперплазированные адипоциты рекрутируют и поляризуют провоспалительные иммунные клетки (нейтрофилы, лимфоциты ТН1 и ТН17 и макрофаги М1), которые секретируют провоспалительные адипокины [46].

Воспалительные маркеры также могут быть ассоциированы с метаболизмом глюкозы при СД 2. Воспалительные медиаторы могут играть роль в развитии эндотелиальной дисфункции и ускоренном прогрессировании атеросклеротического поражения артерий у пациентов с СД 2 [47].

Микроглия, резидентные макрофаги ЦНС играют большую роль в физиологических и патологических процессах. Изменения фенотипов микроглии отражаются на их морфологии, мембранных маркерах и секретируемых веществах, стимулирующих глияльные клетки и управляющих их ответами на контрольные позывы. ОЖ как хроническое воспалительное состояние низкой интенсивности, которое постепенно поражает ЦНС, располагает к развитию нейровоспаления. Жировая ткань в норме секретирует гомеостатические адипокины, в том числе адипонектин, сохраняющие неактивный фенотип микроглии. Пациенты с ОЖ могут иметь худший прогноз церебрального инфаркта за счет активации микроглиальных клеток и промотирования их нейротоксической реакции [46].

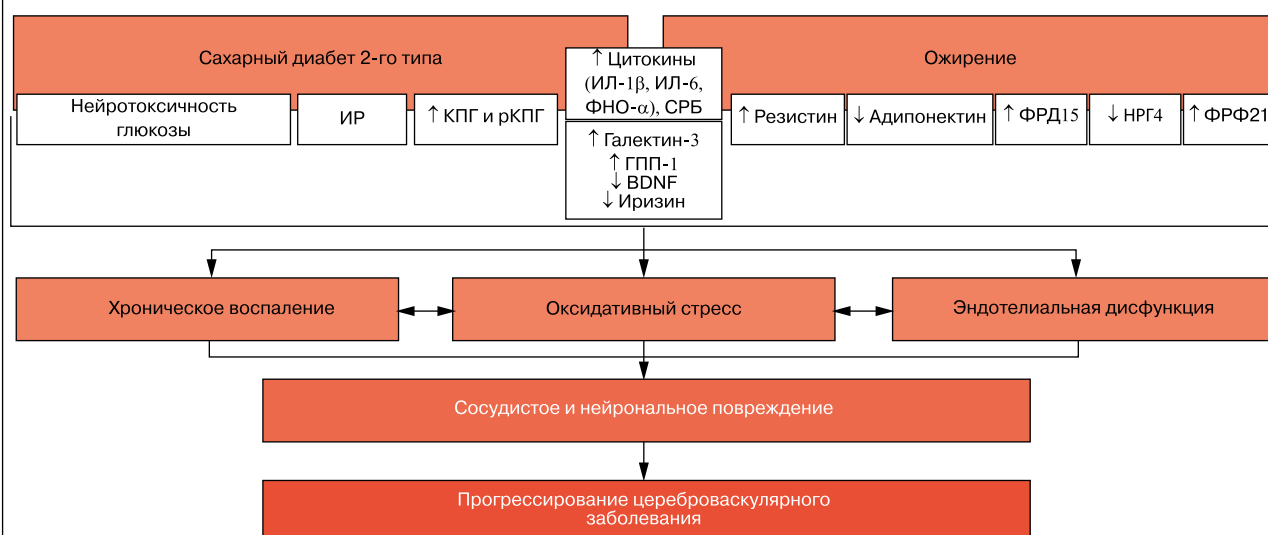
МОЗГОВЫЕ, СОСУДИСТЫЕ И МЫШЕЧНЫЕ ФАКТОРЫ

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) участвует в дифференцировке, созревании нейронов, их защите от ишемии, нормальном функционировании, формировании синапсов и взаимодействии между собой, а также выполняет функцию нейропротектора. Понижение уровня

BDNF в крови указывает на повреждение нервной ткани и позволяет дать прижизненную оценку состояния ЦНС. Так, в исследовании Bi C. et al. было выявлено, что экспрессия BDNF инактивировала путь STAT3 (сигнальный белок и активатор транскрипции, участвующий в процессе воспаления и клеточной трансформации) и способствовала поляризации макрофагов, в конечном итоге подавляя прогрессирование атеросклероза. Уменьшение содержания BDNF оказывало обратный эффект за счет активации процессов воспаления, тем самым обеспечивая прогрессирование атеросклеротического процесса [48]. Необходимо подчеркнуть, что уровни BDNF в сыворотке взаимосвязаны с углеводным обменом, его значения ниже у пациентов с СД 2, при этом данные изменения ассоциированы с депрессией и микрососудистыми диабетическими осложнениями [49].

В ряде исследований [50] описана роль иризина (полипептидного гормона мышечной ткани — миокина), синтез и секреция которого возрастают на фоне физических нагрузок. Он участвует в ингибировании окислительного стресса, улучшении показателей липидного обмена, реализации противовоспалительного эффекта, уменьшении повреждения клеток и восстановлении эндотелиальной функции. Кроме того, иризин может выступать не только биомаркером ССЗ, связанного с ОЖ и кардиометаболическими расстройствами, но и потенциальной терапевтической мишенью при церебральном атеросклерозе [51, 52].

Рис. Биомаркеры, ассоциированные с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением; механизмы прогрессирования цереброваскулярных заболеваний



Примечание: ИР – инсулинорезистентность; КПГ – конечные продукты гликирования; рКПГ – рецепторы конечных продуктов гликирования; ИЛ-1β – интерлейкин 1b; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа; СРБ – С-реактивный белок; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; BDNF – нейротрофический фактор мозга; ФРД15 – фактор роста/дифференцировки 15; НРГ4 – нейрегулин 4; ФРФ21 – фактор роста фибробластов 21.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы попытались подытожить сложные взаимосвязи в новом концептуальном поле научных исследований — в мультидисциплинарной области церебromетаболического здоровья. На *рисунке* приведены биомаркеры, ассоциированные с СД и ОЖ, а также механизмы, через которые они могут приводить к прогрессированию ЦВЗ.

ОЖ и СД влияют на развитие сосудистой патологии мозга через общие механизмы, что подчеркивает их потенциал в качестве модифицируемых факторов риска ЦВЗ. Биомаркерный профиль

пациентов представляет собой перспективный специфичный инструмент для своевременного выявления ассоциированных церебromетаболических расстройств. Его оценка может не только дать характеристику сосудистых и нейрональных процессов, но и помочь в их ранней диагностике. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования сложной взаимосвязи между ОЖ, СД и сосудистым повреждением головного мозга. Совместные усилия в этой области обещают разработку инновационных стратегий для решения задачи поиска эффективных методов профилактики и лечения церебromетаболических нарушений.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пирадов М.А., Танамян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. М.: МЕДпресс-информ. 2018; 360 с. [Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. Stroke: Modern technologies of diagnosis and treatment. Moscow: MEDpress-inform. 2018; 360 pp. (In Russ.).] ISBN 978-5-00-030622-2. EDN: YSAJRZ.
2. Feigin V., Brainin M., Norrving B. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. Int J Stroke. 2022; 17(1): 18–29. <https://doi.org/10.1177/174749302111065917>. PMID: 34986727.
3. Ануфриев П.Л., Танамян М.М., Гулевская Т.С., Евдокименко А.Н. Морфологические маркеры основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018; 12(4): 16–22. [Anufriev P.L., Tanashyan M.M., Gulevskaya T.S., Evdokimenko A.N. Morphological markers of basic pathogenic variants of ischemic strokes in cerebral atherosclerosis. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2018; 12(4): 16–22 (In Russ.).] <https://doi.org/10.25692/acen.2018.4.2>. EDN: HKATMT.
4. Ануфриев П.Л., Танамян М.М., Гулевская Т.С. с соавт. Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2-го типа. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9(3): 4–9. [Anufriev P.L., Tanashyan M.M., Gulevskaya T.S. et al. Features of atherosclerosis of the cerebral arteries and pathomorphology of cerebral infarctions in patients with type 2 diabetes mellitus. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2015; 9(3): 4–9 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/psaic143>. EDN: TGYJUJ.
5. Танамян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Шабалина А.А. Решенные и нерешенные вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2021; 15(3): 5–14. [Tanashyan M.M., Antonova K.V., Lagoda O.V., Shabalina A.A. Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2021; 15(3): 5–14 (In Russ.).] <https://doi.org/10.54101/acen.2021.3.1>. EDN: CVCVOF.
6. Ehtewish H., Arredouani A., El-Agnaf O. Diagnostic, prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline. Int J Mol Sci. 2022; 23(11): 6144. <https://doi.org/10.3390/ijms23116144>. PMID: 35682821. PMCID: PMC9181591.
7. Swardfager W., MacIntosh B.J. Depression, type 2 diabetes, and poststroke cognitive impairment. Neurorehabil Neural Repair. 2017; 31(1): 48–55. <https://doi.org/10.1177/1545968316656054>. PMID: 27364648.
8. Lee K., Chen J., Wang C. Association between diabetes mellitus and post-stroke cognitive impairment. J Diabetes Investig. 2023; 14(1): 6–11. <https://doi.org/10.1111/jdi.13914>. PMID: 36181402. PMCID: PMC9807143.
9. Michaelidou M., Pappachan J.M., Jeeyavudeen M.S. Management of diabetes: Current concepts. World J Diabetes. 2023; 14(4): 396–411. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i4.396>. PMID: 37122433. PMCID: PMC10130896.
10. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001; 414(6865): 782–87. <https://doi.org/10.1038/414782a>. PMID: 11742409.
11. Mosenzon O., Cheng A.Y., Rabinstein A.A., Sacco S. Diabetes and stroke: What are the connections? J Stroke. 2023; 25(1): 26–38. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.02306>. PMID: 36592968. PMCID: PMC9911852.
12. He C., Yang Z.G., Chu Z.G. et al. Carotid and cerebrovascular disease in symptomatic patients with type 2 diabetes: Assessment of prevalence and plaque morphology by dual-source computed tomography angiography. Cardiovasc Diabetol. 2010; 9: 91. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-91>. PMID: 21167061. PMCID: PMC3022609.
13. Танамян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром. Монография. М.: АСТ 345. 2019; 376 с. [Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. Cerebrovascular pathology and metabolic syndrome. Monograph. Moscow: AST 345. 2019; 376 pp. (In Russ.).] ISBN: 978-5-6041430-2-5. <https://doi.org/10.3390/978-5-6041430-2-5-2019-1-370>. EDN: SBMYLF.
14. Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P. et al. The diabetes mellitus – atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. Int J Mol Sci. 2020; 21(5): 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>. PMID: 32155866. PMCID: PMC7084712.
15. Nedosugova L.V., Lankin V.Z., Balabolkin M.I. et al. Interrelation between compensation of carbohydrate metabolism and severity of manifestations of oxidative stress in type II diabetes mellitus. Bull Exp Biol Med. 2003; 136(2): 132–34. <https://doi.org/10.1023/a:1026302520288>. PMID: 14631491.
16. Khan M.I., Ashfaq F., Alsayegh A.A. et al. Advanced glycation end product signaling and metabolic complications: Dietary approach. World J Diabetes. 2023; 14(7): 995–1012. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i7.995>. PMID: 37547584. PMCID: PMC10401445.

17. Wang P., Huang R., Lu S. et al. RAGE and AGEs in mild cognitive impairment of diabetic patients: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0145521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145521>. PMID: 26745632. PMCID: PMC4706319.
18. Dhawan P., Vasishta S., Balakrishnan A., Joshi M.B. Mechanistic insights into glucose induced vascular epigenetic reprogramming in type 2 diabetes. *Life Sci*. 2022; 298: 120490. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120490>. PMID: 35331720.
19. Ramya C.M., Rajalakshmi R., Uma V., Bhanukumar M. Role of glycemic status and insulin resistance indices on cognition. *Biomedicine*. 2023; 43(2): 718–21. <https://doi.org/10.51248/v43i02.2235>.
20. Танашян М.М., Антонова К.В., Раскуражев А.А. с соавт. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14(1): 17–24. [Tanashyan M.M., Antonova K.V., Raskurazhev A.A. et al. Cerebrovascular disorders and glucolipotoxicity. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020. 14(1): 17–24 [In Russ.]]. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.2>. EDN: BBQBEC.
21. Yang Y., Huang X., Wang Y. et al. The impact of triglyceride-glucose index on ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2023; 22(1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01732-0>. PMID: 36609319. PMCID: PMC9825038.
22. Sharif S., Van der Graaf Y., Cramer M.J. et al. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 220. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01409-0>. PMID: 34753497. PMCID: PMC8579639.
23. Procyk G., Czapla A., Jatocha K. et al. The role of galectin-3 in atrial fibrillation. *J Mol Med (Berl)*. 2023; 101(12): 1481–92. <https://doi.org/10.1007/s00109-023-02378-5>. PMID: 37773454. PMCID: PMC10698102.
24. Zaborska B., Sygitowicz G., Smarż K. Galectin-3 is related to right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced ejection fraction and may affect exercise capacity. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 16682. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73634-8>. PMID: 33028850. PMCID: PMC7542167.
25. Venkatraman A., Hardas S., Patel N. et al. Galectin-3: An emerging biomarker in stroke and cerebrovascular diseases. *Eur J Neurol*. 2018; 25(2): 238–46. <https://doi.org/10.1111/ene.13496>. PMID: 29053903.
26. Gupta T., Kaur M., Shekhawat D. et al. Investigating the glucagon-like peptide-1 and its receptor in human brain: distribution of expression, functional implications, age-related changes and species specific characteristics. *Basic Clin Neurosci*. 2023; 14(3): 341–53. <https://doi.org/10.32598/bcn.2021.2554.2>. PMID: 38077175. PMCID: PMC10700809.
27. Kong F., Wu T., Dai J. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists in experimental Alzheimer's disease models: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1205207. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1205207>. PMID: 37771725. PMCID: PMC10525376.
28. Horn J.W., Feng T., Mørkedal B. et al. Obesity and risk for first ischemic stroke depends on metabolic syndrome: The HUNT study. *Stroke*. 2021; 52(11): 3555–61. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.033016>. PMID: 34281375.
29. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(4): 3–17. [Romantsova T.I., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Ozhireniye i metabolizm* = *Obesity and Metabolism*. 2019; 16(4): 3–17 [In Russ.]]. <https://doi.org/10.14341/omet12218>. EDN: GIFRWJ.
30. Maurizi G., Della Guardia L., Maurizi A., Poloni A. Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation. *J Cell Physiol*. 2018; 233(1): 88–97. <https://doi.org/10.1002/jcp.25855>. PMID: 28181253.
31. Sun J., Meng X., Huang H. et al. Higher visceral adiposity index and lipid accumulation product in relation to increased risk of atherosclerotic burden in community-dwelling older adults. *Exp Gerontol*. 2023; 174: 112115. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112115>. PMID: 36758647.
32. Li R., Li Q., Cui M. et al. Visceral adiposity index, lipid accumulation product and intracranial atherosclerotic stenosis in middle-aged and elderly Chinese. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 7951. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07811-7>. PMID: 28801558. PMCID: PMC5554161.
33. Abdali M.R., Hamzah E.F., Neama E.D. et al. Investigation of the PON1[C>T rs705379] SNP and its correlation with physiological adiponectin levels in insulin resistance t2d patients induced by obesity. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*. 2023; 23(1): 314–19.
34. Pezzino S., Luca T., Castorina M. et al. Role of perturbed hemostasis in MASLD and its correlation with adipokines. *Life*. 2024; 14(1): 93. <https://doi.org/10.3390/life14010093>. PMID: 38255708. PMCID: PMC10820028.
35. Agbaedeng T.A., Iroga P.E., Rathnasekara V.M., Zacharia A.L. Adipokines and stroke: A systematic review and meta-analysis of disease risk and patient outcomes. *Obes Rev*. 2024; 25(4): e13684. <https://doi.org/10.1111/obr.13684>. PMID: 38291816.
36. Arshad N., Lin T.S., Yahaya M.F. Metabolic syndrome and its effect on the brain: Possible mechanism. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018; 17(8): 595–603. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180724143258>. PMID: 30047340.
37. Davanzo G.G., Castro G., Monteiro L.B. et al. Obesity increases blood-brain barrier permeability and aggravates the mouse model of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2023; 72: 104605. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104605>. PMID: 36907120.
38. Galley J.C., Singh S., Awata W.M.C. et al. Adipokines: Deciphering the cardiovascular signature of adipose tissue. *Biochem Pharmacol*. 2022; 206: 115324. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115324>. PMID: 36309078. PMCID: PMC10509780.
39. Opatrilova R., Caprnda M., Kubatka P. et al. Adipokines in neurovascular diseases. *Biomed Pharmacother*. 2018; 98: 424–32. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.074>. PMID: 29278852.
40. Vliora M., Ravelli C., Grillo E. et al. The impact of adipokines on vascular networks in adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2023; 69: 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.07.008>. PMID: 35953434.
41. Shen M., Zhang M., Mao N. et al. Batokine in central nervous system diseases. *Mol Neurobiol*. 2023; 60(12): 7021–31. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03490-w>. PMID: 37526894.
42. AlZaim I., Kalucka J. Batokine neuregulin 4 promotes atherosclerotic resolution. *Nat Metab*. 2022; 4(11): 1440–41. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00669-8>. PMID: 36400934.

43. Вульф М.А., Сафиуллина Л.А., Газатова Н.Д. с соавт. Повышение нейрегулина-4 в крови связано с СД 2-го типа и гипертонической болезнью у больных ожирением. Российский иммунологический журнал. 2022; 25(4): 411–418. [Vulf M.A., Safiullina L.A., Gazatova N.D. et al. Increase of blood neuregulin 4 is associated with type 2 diabetes mellitus and hypertension in obese patients. Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology. 2022; 25(4): 411–418 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1207-IOB>. EDN: HJXCOS.
44. Ha G., De Torres F., Arouche N. et al. GDF15 secreted by senescent endothelial cells improves vascular progenitor cell functions. PLoS One. 2019; 14(5): e0216602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216602>. PMID: 31075112. PMCID: PMC6510423.
45. Vilahur G., Ben-Aicha S., Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. Cardiovasc Res. 2017; 113(9): 1046–54. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx086>. PMID: 28472252.
46. Ramírez-Carreto R.J., Rodríguez-Cortés Y.M., Torres-Guerrero H., Chavarría A. Possible implications of obesity-primed microglia that could contribute to stroke-associated damage. Cell Mol Neurobiol. 2023; 43(6): 2473–90. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01329-5>. PMID: 36935429. PMCID: PMC10025068.
47. Gorska-Ciebiada M., Saryusz-Wolska M., Borkowska A. et al. Adhesion molecules and markers of systemic inflammation in elderly diabetic patients with mild cognitive impairment and depressive symptoms. Biomed Res Int. 2015; 2015: 826180. <https://doi.org/10.1155/2015/826180>. PMID: 26167502. PMCID: PMC4488515.
48. Bi C., Fu Y., Li B. Brain-derived neurotrophic factor alleviates diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis by promoting M2 polarization of macrophages through repressing the STAT3 pathway. Cell Signal. 2020; 70: 109569. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109569>. PMID: 32061924.
49. Moosaie F., Mohammadi S., Saghaideh A. et al. Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023; 18(2): e0268816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268816>. PMID: 36787304. PMCID: PMC9928073.
50. Bi J., Zhang J., Ren Y. et al. Irisin reverses intestinal epithelial barrier dysfunction during intestinal injury via binding to the integrin αVβ5 receptor. J Cell Mol Med. 2020; 24(1): 996–1009. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14811>. PMID: 31701659. PMCID: PMC6933384.
51. Cheng Z.B., Huang L., Xiao X. et al. Irisin in atherosclerosis. Clin Chim Acta. 2021; 522: 158–66. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.022>. PMID: 34425103.
52. Pinho-Jr. J.D.S., Camacho F.A., Cavararo C.D.S. et al. Irisin and cardiometabolic disorders in obesity: A systematic review. Int J Inflam. 2023; 2023: 5810157. <https://doi.org/10.1155/2023/5810157>. PMID: 37900979. PMCID: PMC10602702.

Поступила/Received: 12.02.2024

Принята в печать/Accepted: 30.05.2024

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Маринэ Мовсесовна Танашян, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии». Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

E-mail: mtanashyan@neurology.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>. Researcher ID: F-8483-2014. Scopus Author ID: 6506228066. eLibrary SPIN: 7191-1163

Ксения Валентиновна Антонова, д. м. н., ведущий научный сотрудник, врач-эндокринолог ФГБНУ «Научный центр неврологии». Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

E-mail: kseniya.antonova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>. Researcher ID: J-9971-2016. Scopus Author ID: 7004672742. eLibrary SPIN: 7737-4712

Никита Евгеньевич Спрышков, аспирант 1-го года обучения, врач-невролог ФГБНУ «Научный центр неврологии». Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

E-mail: nikita_spryskov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2934-5462>. eLibrary SPIN: 4604-7589

Анастасия Андреевна Панина, аспирантка 1-го года обучения, врач-невролог ФГБНУ «Научный центр неврологии». Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

E-mail: nastena.panina.98@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8652-2947>**ABOUT THE AUTHORS:**

Marine M. Tanashyan, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor, corresponding member of RAS, deputy director for scientific work, head of the 1st Neurological Department, Scientific Center of Neurology. Address: 125367, Moscow, 80 Volokolamskoe Highway.

E-mail: mtanashyan@neurology.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>. Researcher ID: F-8483-2014. Scopus Author ID: 6506228066. eLibrary SPIN: 7191-1163

Ksenia V. Antonova, MD, Dr. Sci. (Medicine), leading researcher, endocrinologist of Scientific Center of Neurology. Address: 125367, Moscow, 80 Volokolamskoe Highway.

E-mail: kseniya.antonova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>. Researcher ID: J-9971-2016. Scopus Author ID: 7004672742. eLibrary SPIN: 7737-4712

Nikita E. Spryskov, MD, 1st year postgraduate student, neurologist at of Scientific Center of Neurology. Address: 125367, Moscow, 80 Volokolamskoe Highway.

E-mail: nikita_spryskov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2934-5462>. eLibrary SPIN: 4604-7589

Anastasia A. Panina, MD, 1st year postgraduate student, neurologist at of Scientific Center of Neurology. Address: 125367, Moscow, 80 Volokolamskoe Highway.

E-mail: nastena.panina.98@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8652-2947>