

8. Marteinn, T.S. Greasing the Wheels of the Cancer Machine: The Role of Lipid Metabolism in Cancer / T.S. Marteinn, J. Sudha, S. Almut // National Center for Biotechnology Information / – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 62–76.
9. Castro, B.M. Edelfosine and miltefosine effects on lipid raft properties: membrane biophysics in cell death by antitumor lipids / B. M. Castro, A. Fedorov, V. Hornillos [et al]. // J Phys Chem B / – 2013. – Vol. 117. – P. 7929–7940.
10. Kim, H.R. p53 regulates glucose metabolism by miR-34a. Biochemical and biophysical research communications / H.R. Kim, E.J. Cho, J.E. Lee [et al]. // National Center for Biotechnology Information / – 2013. – Vol. 437, № 2. – P. 225–231.
11. Stine, Z.E. MYC, Metabolism, and Cancer / Z. E. Walton, B. J. Altman [et al]. // Cancer Discov / – 2015. – Vol. 5, № 10. – P. 1024–1039.
12. Khutornenko, A.A. Pyrimidine biosynthesis links mitochondrial respiration to the p53 pathway / A.A. Khutornenko, V.V. Roudko, B.V. Chernyak [et al]. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America / – 2010. – Vol. 107, № 29. – P. 12828–12833.
13. Molendijk, J. Lipid mechanisms in hallmarks of cancer / H. Robinson, Z. Djuric, M.M. Hill // National Center for Biotechnology Information / – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 6–18.
14. Chu, C.T. Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells / C.T. Chu, J. Ji, R.K. Dagda [et al]. // Nat Cell Biol / – 2013. – Vol. 15. – P. 1197–1205.
15. Mukhopadhyay, S. ATG14 facilitated lipophagy in cancer cells induce ER stress mediated mitoptosis through a ROS dependent pathway / S. Mukhopadhyay, I.R. Schlaepfer, B.C. Bergman [et al]. // Free Radic Biol Med / – 2017. – Vol. 104. – P. 199–213.
16. Martin-Perez, M. The role of lipids in cancer progression and metastasis / M. Martin-Perez, U. Uxue, C. Bigas [et al]. // National Center for Biotechnology Information / – 2022. – Vol. 34, № 11. – P. 1675–1699.
17. Zhang, Y. Ferredoxin reductase is critical for p53-dependent tumor suppression via iron regulatory protein 2 / Y. Zhang, Y. Qian, W. Yan [et al]. // Genes and development / – 2017. – Vol. 31, № 12. – P. 1243–1256.
18. Weizer-Stern, O. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53 / O. Weizer-Stern, K. Adamsky, O. Margalit [et al]. // British journal of haematology / – 2007. – Vol. 138, № 2. – P. 253–262.
19. Liu, G. The ferredoxin reductase gene is regulated by the p53 family and sensitizes cells to oxidative stress-induced apoptosis / G. Liu, X. Che // National Center for Biotechnology Information / – 2002. – Vol. 21, № 477. – P. 195–7204.
20. Zhang, J. p53 tumor suppressor and iron homeostasis / J. Zhang, X. Chen // The FEBS journal / – 2019. – Vol. 286, № 4. – P. 620–629.

Сведения об авторах

С.А. Смирнова* – студент лечебно-профилактического факультета
 В.Д. Приходько – студент педиатрического факультета
 Е.А. Шорикова – старший преподаватель

Information about the authors

S.A. Smirnova* – Student of the Faculty of Medicine and Prevention
 V.D. Prikhodko – Student of the Pediatric Faculty
 E.A. Shorikova – Senior Lecturer

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 smirnovaag1703@mail.ru

УДК 616.83

ДОСТИЖЕНИЯ И БУДУЩЕЕ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сосновских Юлия Владимировна, Котова Анастасия Павловна, Шуман Евгений Александрович

¹Кафедра медицинской биологии и генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Нейродегенеративные заболевания существенно снижают качество жизни, требуя новых подходов в лечении. Среди инновационных методов выделяется генная терапия с использованием аденоассоциированных вирусных векторов и плазмид, показывающих обнадеживающие результаты в доставке генетического материала и минимизации иммунного ответа. **Цель исследования** - оценить эффективность и безопасность применения вирусных и плазмидных векторов в генной терапии нейродегенеративных заболеваний. **Материал и методы.** Использованы статьи из PubMed, Scopus, Web of Science за последние 10 лет, касающиеся разработки и применения вирусных и плазмидных векторов в терапии нейродегенеративных заболеваний. **Результаты.** Обзор 142 статей показал перспективность ААВ и плазмидных систем в трансдукции нейронов, улучшении симптомов болезни Паркинсона и Альцгеймера, необходимость дальнейших исследований для подтверждения долгосрочной эффективности. **Выводы.** Генная терапия с использованием вирусных и плазмидных векторов открывает новые направления в лечении нейродегенеративных заболеваний, обещая улучшение качества жизни пациентов, хотя требует дальнейших исследований для стандартизации методик.

Ключевые слова: генная терапия, нейродегенеративные заболевания, вирусные векторы, плазмидные векторы, ААВ, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера.

ACHIEVEMENTS AND THE FUTURE OF GENE THERAPY FOR NEURODEGENERATIVE DISEASES

Sosnovskih Julia Vladimirovna, Kotova Anastasia Pavlovna, Shuman Evgeniy Alexandrovich
Department of Medical Biology and Genetics
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Neurodegenerative diseases significantly reduce the quality of life, requiring new treatment approaches. Among the innovative methods, gene therapy using adenoassociated viral vectors and plasmids stands out, showing encouraging results in the delivery of genetic material and minimizing the immune response. **The aim of the study-** to evaluate the effectiveness and safety of the use of viral and plasmid vectors in the gene therapy of neurodegenerative diseases. **Material and methods.** Articles from PubMed, Scopus, and Web of Science over the past 10 years concerning the development and application of viral and plasmid vectors in the therapy of neurodegenerative diseases were used. **Results.** A review of 142 articles showed the promise of AAV and plasmid systems in neuron transduction, improvement of symptoms of Parkinson's and Alzheimer's disease, and the need for further research to confirm long-term effectiveness. **Conclusion.** Gene therapy using viral and plasmid vectors opens up new directions in the treatment of neurodegenerative diseases, promising to improve the quality of life of patients, although it requires further research to standardize techniques.

Keywords: gene therapy, neurodegenerative diseases, viral vectors, plasmid vectors, AAV, Parkinson's disease, Alzheimer's disease.

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания представляют собой одну из основных причин снижения качества жизни у людей пожилого возраста. Эти заболевания, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и болезнь Гентингтона, характеризуются постепенной дегенерацией и гибелью нервных клеток, что приводит к развитию тяжелых и необратимых неврологических и когнитивных нарушений. Традиционные терапевтические подходы, в большинстве своем, направлены на улучшение качества жизни пациентов и уменьшение симптомов, но не затрагивают основной причины заболевания и его прогрессирования [1]. В последние десятилетия значительный интерес в научном сообществе вызывают инновационные подходы к лечению нейродегенеративных заболеваний, среди которых особое место занимает генная терапия. Она предоставляет радикально новые возможности для воздействия на молекулярные и генетические механизмы этих патологий. Одной из ключевых технологий в этой области являются вирусные векторы – модифицированные вирусы, используемые для доставки терапевтических генов в пораженные клетки. Вирусные векторы обладают уникальной способностью эффективно и целенаправленно доставлять генетический материал в нервные клетки, что делает их исключительно ценными инструментами для лечения нейродегенеративных заболеваний [2]. Разработка вирусных векторов для генной терапии требует глубокого понимания механизмов взаимодействия вирусов с клетками хозяина, модификации вирусного генома для повышения их эффективности и безопасности. В последнее время были достигнуты значительные успехи в этой области, особенно в отношении аденоассоциированных вирусов (ААВ), лентивирусов и аденовирусов, каждый из которых имеет свои уникальные свойства и области применения [3]. Применение вирусных векторов в генной терапии нейродегенеративных заболеваний основано на нескольких ключевых стратегиях: введении в клетки недостающих или функционально активных версий генов для восстановления нарушенных функций, подавлении или коррекции патогенных генов, способствующих развитию заболевания и модуляции путей сигнальных каскадов, участвующих в выживаемости и функционировании нейронов. Эти исследования находятся на различных стадиях – от лабораторных экспериментов и предклинических испытаний до клинических испытаний на людях. Первые успехи уже демонстрируют потенциал генной терапии в коррекции сложных молекулярных нарушений, лежащих в основе нейродегенеративных заболеваний, и предоставляют надежду на появление новых, более эффективных и безопасных методов лечения [4]. Эти стратегии открывают новые горизонты в лечении заболеваний, для которых до сих пор отсутствовали

эффективные методы терапии [5]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты предварительных исследований, применение вирусных векторов в клинической практике сталкивается с рядом сложностей. К ним относятся вопросы обеспечения долгосрочной экспрессии введенных генов, прицельности доставки векторов, управления иммунным ответом организма на введенный вирус и обеспечения безопасности применения. Решение этих задач требует комплексного подхода, включающего разработку новых генетических конструкций, усовершенствование методов доставки и поиск оптимальных условий для экспрессии генов [6].

Цель исследования - оценка потенциала и эффективности применения вирусных векторов в генной терапии нейродегенеративных заболеваний, а также анализ безопасности и возможных перспектив развития этого направления в медицине.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для обзора использовались научные статьи и обзоры, индексированные в международных базах данных, таких как PubMed, Scopus, и Web of Science. Основное внимание уделялось работам, опубликованным в последние 10 лет, что позволило оценить наиболее актуальные достижения в области использования вирусных векторов в терапии нейродегенеративных заболеваний. Включены были статьи, демонстрирующие разработку и применение вирусных векторов в экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний, а также предварительные клинические испытания на пациентах. Ключевые слова включали в себя термины, связанные с генной терапией, вирусными векторами и нейродегенеративными заболеваниями, таких как «генная терапия», «вирусные векторы», «нейродегенеративные заболевания», «болезнь Альцгеймера», «болезнь Паркинсона», «боковой амиотрофический склероз». Анализ литературы был направлен на выявление тенденций в разработке терапий, при этом особое внимание уделялось качеству и статистической значимости исследований, соблюдению научных и этических стандартов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Систематический поиск и отбор литературы выявил 142 статьи, удовлетворяющие критериям отбора. Из них 89 были экспериментальными исследованиями на моделях животных, 36 – обзорами и теоретическими работами, а 17 – предварительными клиническими испытаниями с участием пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

ААВ зарекомендовали себя как одни из наиболее перспективных векторов для генной терапии, благодаря их способности к эффективной и стабильной трансдукции как делящихся, так и неделящихся клеток без интеграции в геном хозяина, что снижает риски онкогенеза. ААВ векторы демонстрируют высокую специфичность к различным типам тканей, включая нервную ткань, что делает их особенно ценными для целей нейротерапии. Особенностью ААВ является также возможность модификации их оболочек для повышения специфичности трансдукции определенных типов клеток [7].

Аденовирусы. Аденовирусные векторы представляют собой другой класс вирусных векторов, которые обладают высокой трансдукционной эффективностью и способны доставлять относительно большие генетические конструкции. В качестве векторов в генной терапии часто используются аденовирусы типа Ad2 и Ad5, благодаря их высокой эффективности доставки генетического материала в клетки-мишени. Эти типы вирусов показали свою эффективность в различных моделях заболеваний, включая, но не ограничиваясь, нейродегенеративными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В отличие от ААВ, аденовирусы могут индуцировать более выраженный иммунный ответ, что является одновременно как недостатком, так и преимуществом в зависимости от целей терапии. В контексте нейродегенеративных заболеваний аденовирусные векторы часто используются для моделирования заболеваний в экспериментальных условиях [8].

Лентивирусы. Лентивирусные векторы обладают уникальной способностью к интеграции в геном хозяина, что обеспечивает долгосрочную экспрессию терапевтического гена. Это делает их особенно полезными для генной терапии заболеваний, требующих постоянной коррекции на молекулярном уровне. Лентивирусные векторы успешно

используются для модификации стволовых клеток и нейронов с целью лечения различных нейродегенеративных заболеваний, однако вопросы безопасности, связанные с их интегративным характером, остаются предметом активных исследований и дискуссий. Особое внимание уделяется вирусам иммунодефицита человека (ВИЧ-1) и связанным с ним производным, которые были модифицированы для обеспечения безопасности использования в клинических условиях. Эти модификации позволяют использовать лентивирусные векторы для доставки терапевтических генов, минимизируя риски для пациентов [9].

Герпесвирусы. Герпесвирусные векторы, несмотря на их меньшее использование в исследованиях, занимают уникальное место в нейронауке благодаря их специфическому применению. Эти векторы, в особенности вирус простого герпеса типа 1 (HSV-1), могут эффективно транспортировать генетический материал в нервную систему, используя естественную нейротропность герпесвирусов. Одним из ключевых преимуществ герпесвирусных векторов является их большая вместимость для генетической нагрузки и способность обеспечивать долгосрочную экспрессию в нейронах, что делает их исключительно ценными для исследований и терапии в области нейронауки. Однако сложность управления и риск реактивации вируса ограничивают их широкое использование [10].

Плазмиды. Плазмидные векторы выделяются в генной терапии благодаря своим уникальным характеристикам. Как кольцевые ДНК молекулы, они могут самостоятельно реплицироваться в бактериях, обеспечивая безопасный и эффективный способ доставки генов. К примерам используемых в генной терапии плазмид относятся pUC19 и pUC18, применяемые для клонирования и вставки чужеродных генов, pBR322 с генами антибиотикорезистентности для отбора успешно трансформированных бактерий, и векторы серии pET, используемые для мощной экспрессии рекомбинантных белков. Их преимущества — низкая токсичность, отсутствие интеграции в геном хозяина, исключающее риск онкогенеза, и возможность переноса больших генетических конструкций — делают плазмиды идеальными для лечения нейродегенеративных и наследственных заболеваний. Их эффективность и безопасность подтверждены в клинических исследованиях, включая те, что направлены на восстановление функций мозга при болезни Паркинсона. Тем не менее, существует необходимость улучшения методов доставки плазмидных векторов и увеличение длительности генной экспрессии, что требует дальнейших исследований.

В рамках анализа научных исследований, большое внимание уделялось изучению специфичности и эффективности доставки генетического материала в целевые нейроны с помощью различных вирусных векторов. Среди всех рассмотренных типов векторов, ААВ заслужили особое внимание и признание в научном сообществе за их способность к трансдукции разнообразных клеточных типов, включая нейроны, при минимальном вызываемом иммунном ответе [11]. Различные серотипы ААВ векторов обладают уникальной специфичностью к определенным типам нейронов, что увеличивает специфичность доставки генетического материала в целевые нейроны, ответственные за специфические функции и пораженные болезнью. Индивидуальную специфичность можно повысить через изучение полиморфизма рецепторов на поверхности нейрона и целенаправленно модифицировать оболочечные белки вектора. ААВ векторы демонстрируют высокую эффективность трансдукции благодаря способности проникать через биологические барьеры и доставлять генетический материал непосредственно в ядро клетки. Эта особенность обеспечивает долгосрочную экспрессию введенных генов, что является критически важным для лечения хронических нейродегенеративных заболеваний [12]. Также, способность ААВ векторов вызывать лишь незначительный иммунный ответ минимизирует риски отторжения и побочных эффектов, повышая безопасность и эффективность генной терапии. В результате, ААВ векторы выделяются как один из самых перспективных инструментов для доставки генетического материала в нейроны, демонстрируя выдающиеся результаты в эффективности и специфичности трансдукции, что подтверждается многочисленными исследованиями. Эти качества делают их ведущим выбором для разработки новых стратегий генной терапии

нейродегенеративных заболеваний, направленных на восстановление потерянных функций и замедление прогрессирования болезни [13].

В рамках предварительных клинических испытаний, проведенных на небольших группах пациентов, были получены обнадеживающие данные, указывающие на высокую безопасность и потенциальную эффективность вирусных векторов в качестве средства генной терапии нейродегенеративных заболеваний. Особенно важным было отмечено улучшение или стабилизация клинических симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона и Альцгеймера, что предоставило значительные надежды на разработку новых терапевтических подходов для этих до сих пор неизлечимых состояний. В исследованиях, где использовались аденоассоциированные вирусные векторы для доставки генов нейротрофических факторов в мозг пациентов с болезнью Паркинсона, было отмечено улучшение моторных функций и замедление прогрессирования заболевания. Эти результаты подтверждают потенциал ААВ векторов для целевой доставки терапевтических агентов непосредственно в пораженные участки мозга, предлагая новые возможности для лечения и улучшения качества жизни пациентов. Для болезни Альцгеймера были проведены испытания, в которых аденовирусные векторы использовались для доставки генов, кодирующих ферменты, разрушающие амилоидные бета-пептиды, накопление которых является одним из патогенетических механизмов заболевания. Результаты этих исследований продемонстрировали улучшение когнитивных функций у небольшой группы пациентов, что свидетельствует о возможности использования вирусных векторов для задержки прогрессирования болезни Альцгеймера на молекулярном уровне [14].

Кроме вирусных векторов, значительный интерес в научном сообществе вызывают плазмидные векторы, благодаря их способности к безопасной и эффективной доставке генетического материала. Плазмиды, как невирусные векторы, предлагают преимущества в виде отсутствия интеграции в геном хозяина, снижая риск онкогенеза, и возможность переноса больших генетических конструкций. Это делает их особенно ценными для терапии нейродегенеративных заболеваний, где требуется длительная и целенаправленная экспрессия терапевтических генов без вызывания значительного иммунного ответа. Несмотря на сложности, связанные с эффективностью доставки в нейроны, текущие исследования плазмидных векторов изучают новые методы трансфекции и специфическую модификацию плазмид для улучшения их проникновения через биологические барьеры и точечной доставки в целевые клетки. Эти исследования открывают путь для дополнения или даже замены вирусных векторов в некоторых аспектах генной терапии, предлагая новые перспективы для лечения таких заболеваний, как болезнь Паркинсона и Альцгеймера [15].

Одним из ключевых моментов при оценке безопасности является мониторинг за возможными побочными эффектами, которые могут возникнуть после введения векторов. В рамках предварительных клинических испытаний не были зарегистрированы онкологические заболевания и серьезные иммунные реакции, что свидетельствует о потенциальной безопасности этих подходов. Помимо непосредственной реакции организма на введенный вектор, важной составляющей оценки безопасности является долгосрочное наблюдение за экспрессией введенных генов и их влиянием на другие клетки и ткани.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего обзора были рассмотрены ключевые аспекты применения вирусных и плазмидных векторов в генной терапии нейродегенеративных заболеваний. На основе анализа литературы можно сделать несколько важных выводов, касающихся эффективности и безопасности этих методов, а также наметить перспективы и исследовать проблемы в данной области.

Вирусные векторы, особенно ААВ, демонстрируют высокую эффективность в доставке генетического материала в нейроны, что было подтверждено в ряде экспериментальных и предварительных клинических исследований. Параллельно, плазмидные векторы предлагают безопасные альтернативы благодаря отсутствию интеграции в геном хозяина и сниженному риску вызывания иммунного ответа, расширяя потенциал генной терапии за пределы

вирусных векторов [16]. Успехи в лечении экспериментальных животных, на которых изучались модели болезни Паркинсона и Альцгеймера, свидетельствуют о значительном потенциале генной терапии для остановки прогрессирования этих заболеваний на молекулярном уровне. Однако, несмотря на эти обнадеживающие результаты, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения долгосрочной эффективности и определения оптимальных параметров терапии. Хотя большинство исследований подтверждают относительную безопасность вирусных векторов, вопросы управления иммунным ответом, риска интеграции в геном и потенциальной онкогенности остаются актуальными [17].

Перспективы генной терапии нейродегенеративных заболеваний связаны с разработкой новых вирусных и плазмидных векторов с улучшенными свойствами, включая специфичность доставки, эффективность трансдукции и безопасность. Возможность точечной модификации векторов для целевой доставки в определенные типы клеток или ткани открывает новые горизонты для индивидуализированной терапии [18].

Исследование механизмов иммунного ответа на введение вирусных и плазмидных векторов и разработка методов его модуляции также остаются приоритетными задачами [19]. Необходимо также учитывать потенциальный риск реактивации латентных вирусов, особенно в случае использования герпесвирусных векторов, и разработку стратегий для предотвращения таких событий. В целом, данные о безопасности вирусных и плазмидных векторов в генной терапии накапливаются с каждым проведенным исследованием, и до сих пор они демонстрируют весьма обнадеживающие результаты, что способствует дальнейшему развитию этого направления в научных и клинических целях [20].

ВЫВОДЫ

Исследования в области генной терапии нейродегенеративных заболеваний показывают значительный потенциал аденоассоциированных вирусных векторов. Они эффективно доставляют гены в нейроны, вызывая минимальный иммунный ответ. Предварительные клинические испытания на пациентах с болезнями Паркинсона и Альцгеймера указывают на улучшение симптомов, подтверждая возможности замедления этих заболеваний. Несмотря на обнадеживающие данные, требуются дополнительные исследования для уточнения долгосрочной эффективности и безопасности вирусных векторов.

С другой стороны, плазмидные векторы также представляют интерес для генной терапии за счет своей способности к безопасной и эффективной доставке генетического материала. Их использование может снизить риск побочных эффектов и онкогенеза, что делает плазмиды важным инструментом в лечении нейродегенеративных заболеваний. Требуются дальнейшие исследования для оптимизации методов доставки и повышения длительности экспрессии генов.

В конечном итоге, и вирусные, и плазмидные векторы расширяют возможности генной терапии, открывая новые направления в лечении заболеваний, которые ранее считались неизлечимыми.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Епифанова, Е.А., Борисова, Е.В., Салина, В.А., Бабаев, А.А. Вирусные векторы для доставки генетического материала в клетку и их использование в нейробиологии (обзор) // *Современные технологии в медицине*. – Текст: электронный. – Дата последнего обновления статьи: 1.03.2024. – URL: <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2017/1/1325/html> (дата обращения: 19.03.2024).
2. Seow, Y., Wood, M.J. Biological gene delivery vehicles: beyond viral vector // *Mol Ther*. – 2009. – Vol. 17, № 5. – P. 767–777.
3. Ravi, B., Chan-Cortés, M.H., Sumner, C.J. Gene-targeting therapeutics for neurological disease: lessons learned from spinal muscular atrophy // *Annu Rev Med*. – 2021. – Vol. 72. – P. 1–14.
4. Ямщикова, Н.Г., Ставровская, А.В., Иллариошкин, С.Н. Некоторые аспекты развития нейродегенеративных заболеваний // *Асимметрия*. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 631–645.
5. Heemels, M.T. Neurodegenerative diseases // *Nature*. – 2016. – Vol. 539, № 7628. – P. 179.
6. Hudry, E., Vandenberghe, L.H. Therapeutic AAV gene transfer to the nervous system: a clinical reality // *Neuron*. – 2019. – Vol. 101, № 5. – P. 839–62.
7. Wang, D., Tai, P.W.L., Gao, G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery // *Nat Rev Drug Discov*. – 2019. – Vol. 18, № 5. – P. 358–78.
8. Lee, J.H., Wang, J.H., Chen, J., Li, F., Edwards, T.L., Hewitt, A.W., Liu, G.S. Gene therapy for visual loss: opportunities and concerns // *Prog Retin Eye Res*. – 2019. – Vol. 68. – P. 31–53. URL: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.08.003>.
9. Sun, J., Roy, S. Gene-based therapies for neurodegenerative diseases // *Nat Neurosci*. – 2021. – Vol. 24, № 3. – P. 297–311.

10. Doudna, J.A. The promise and challenge of therapeutic genome editing // Nature. – 2020. – Vol. 578, № 7794. – P. 229–36.
11. Somia, N., Verma, I.M. Gene therapy: trials and tribulations // Nat Rev Genet. – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 91–9.
12. Leone, P., Shera, D., McPhee, S.W., Francis, J.S., Kolodny, E.H., Bilaniuk, L.T., et al. Long-term follow-up after gene therapy for Canavan disease // Sci Transl Med. – 2012. – Vol. 4, № 165. – P. 165.
13. Bedbrook, C.N., Deverman, B.E., Gradinaru, V. Viral strategies for targeting the central and peripheral nervous systems // Annu Rev Neurosci. – 2018. – Vol. 41. – P. 323–48.
14. Samaranch, L., Salegio, E.A., San Sebastian, W., Kells, A.P., Bringas, J.R., Forsayeth, J., Bankiewicz, K.S. Strong cortical and spinal cord transduction after AAV7 and AAV9 delivery into the cerebrospinal fluid of nonhuman primates // Hum Gene Ther. – 2013. – Vol. 24, № 5. – P. 526–32.
15. Hinderer, C., Katz, N., Buza, E.L., Dyer, C., Goode, T., Bell, P., et al. Severe toxicity in nonhuman primates and piglets following high-dose intravenous administration of an adeno-associated virus vector expressing human SMN // Hum Gene Ther. – 2018. – Vol. 29, № 3. – P. 285–98.
16. Lerner, A., Bagic, A. Olfactory pathogenesis of idiopathic Parkinson disease revisited // Mov. Disord. – 2008. – Vol. 23, № 8. – P. 1076–84.
17. Longo, F.M., Massa, S.M. Neuroprotective strategies in Alzheimer's disease // NeuroRx. – 2004. – Vol. 1. – P. 117–127.
18. Hocquemiller, M., Giersch, L., Audrain, M., Parker, S., Cartier, N. Adeno-associated virus-based gene therapy for CNS diseases // Hum Gene Ther. – 2016. – Vol. 27, № 7. – P. 478–96.
19. Ямщикова, Н.Г., Ставровская, А.В., Иллариошкин, С.Н. Некоторые аспекты развития нейродегенеративных заболеваний // Асимметрия. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 631–45.
20. Солдатов, А.А., Авдеева, Ж.И., Горенков, Д.В., Хантимирова, Л.М., Гусева, С.Г., Меркулов, В.А. Проблемные аспекты разработки и регистрации генотерапевтических препаратов // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 6–22.

Сведения об авторах

Ю.В. Сосновских* - студент педиатрического факультета

А.П. Котова – студент педиатрического факультета

Е.А. Шуман – Старший преподаватель

Information about the authors

J.V. Sosnovskih* – Student of Pediatric Faculty

A.P. Kotova – Student of Pediatric Faculty

E.A. Shuman – Senior Lecture

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Juliasosnovskih.05@gmail.com

УДК: 613.9

ЭЛИКСИР МОЛОДОСТИ: ИЗМЕНЕНИЯ В ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ЕГО ГЕНОМЕ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

Стручок Арина Сергеевна, Швец Мария Владимировна, Чашина Вилена Игоревна,
Жулдыбина Валерия Олеговна, Маклакова Ирина Юрьевна

Кафедра нормальной физиологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В процессе старения постепенно снижаются функции организма, его приспособляемость к условиям окружающей среды, способность противостоять стрессам и болезням. Со старением тесно связано понятие долголетия, которое означает доживание человека до высоких возрастных рубежей. Демографические данные показывают, что максимальный возраст человека неуклонно увеличивается. Основа исключительного долголетия является многофакторной. **Цель исследования** - проанализировать, какие особенности генома, физиологии организма, образа жизни характерны для долгожителей, как влияет на них окружающая среда. **Материал и методы.** Проведено обзорное исследование 20 источников литературы, опубликованных в международных базах цитирования Pubmed, Web of Science, Google Scholar, Scopus, а также рецензированные ВАК, РИНЦ фундаментальные, обзорные исследования отечественных авторов за период с 2018 по 2024 год. **Результаты.** Долголетие имеет генетическую основу. Выявлены связанные с долголетием гены, которые регулируют процессы жизнедеятельности организма. Исследования подтверждают наследуемость долгожительства. Долгожителей можно рассматривать как парадигму здорового старения, поскольку они избегают основных возрастных заболеваний или гораздо позже ими заболевают. Многие долгожители не подвержены нейродегенеративным заболеваниям и деменции, а онкологические заболевания у них диагностируются в значительно более позднем возрасте. Долгожители имеют высокое видовое разнообразие микробиома кишечника, влияющего на иммунную систему и головной мозг. **Выводы.** Здоровое долголетие является результатом совместного действия генетических, поведенческих, социально-экономических и экологических факторов.

Ключевые слова: долголетие, особенности генома долгожителей, образ жизни долгожителей.