



Гендерные и возрастные особенности аутофагии у мужчин и женщин в условиях проведения комплексной оздоровительной программы: проспективное наблюдательное исследование

И.А. Тхакушинов¹, С.П. Лысенков¹, Н.Б. Корчажкина², Д.В. Муженя^{1,✉}, А.Р. Тугуз³

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

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Абрикосовский переулок, д. 2, г. Москва, 119435, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Адыгейский государственный университет», ул. Первомайская, д. 208, г. Майкоп, 385000, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Аутофагия — эволюционный физиологический механизм самоочищения клетки. Использование ее положительных эффектов в восстановительной и профилактической медицине требует изучения этого процесса в условиях воздействия различных оздоравливающих факторов. **Цель исследования.** Исследование влияния гендерных, возрастных и соматоморфологических факторов на процессы аутофагии при проведении комплексной оздоровительной программы по уровню экспрессии маркерного белка Beclin-1. **Методы.** Проведено проспективное наблюдательное исследование, основанное на наблюдении 107 пациентов до и после проведения комплекса оздоровительных процедур. Все принявшие участие в исследовании пациенты проходили оздоровительный курс в клинике общества с ограниченной ответственностью «Центр здоровье». Исследование проведено в периоды сентябрь — декабрь 2020 г. и январь 2021 г. Проведена оценка концентрации белка Beclin-1 в крови до и через 12 дней после проведения оздоровительных процедур. Для характеристики степени активации процесса аутофагии введен показатель «дельта-беклин-1» (разница между исходным уровнем концентрации белка Beclin-1 и уровнем определенного через 12 дней). Направленность реакции аутофагии оценивалась в сторону повышения (положительное значение дельты-беклин-1) либо снижения (отрицательное значение дельты-беклин-1). Для оценки влияния комплекса оздоровительных процедур на функциональные системы организма проанализированы данные лабораторных исследований (клинический анализ крови, определение липидного спектра), морфометрическая оценка, а также оценка компонентов состава тела импедансометрическим методом. Полученные данные обработаны с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). **Результаты.** На основании изучения концентрации белка Beclin-1 установлено, что исходная активность аутофагии снижается с возрастом и она статистически значимо ниже у лиц старше 60 лет по сравнению с лицами до 60 лет и здоровыми обследованными. У лиц с ожирением эта связь между возрастом оказалась более выражена ($r = -0,59$). Базовая активность аутофагии у мужчин на 30% ниже, чем у женщин, однако после комплекса оздоровительных процедур указанная реакция у мужчин увеличилась на 7%. Установлено, что не все пациенты реагировали на комплекс оздоровительных процедур (КОП) односторонне: из 77 пациентов у 49 человек выявлено увеличение концентрации белка Beclin-1, а у 28 — снижение. У пациентов, участвовавших в КОП, выявлена отрицательная корреляционная связь уровня экспрессии белка Beclin-1 с возрастом, а у лиц, реагирующих подъемом уровня белка Beclin-1, — с индексом массы тела, весом и жировой массой. Предполагаемым источником активности аутофагии у мужчин в возрасте до 60 лет является жировая масса, а у женщин, особенно в зрелом возрасте II периода (36–60 лет), — тощая и мышечная масса. **Заключение.** Факторами, влияющими на базовую и индуцированную комплексом оздоровительных процедур аутофагию, являются возраст, гендерная принадлежность и масса тела. Указанные факторы имеют разную значимость в различные возрастные периоды. Комплексная оздоровительная программа может служить альтернативой существующим фармакологическим методам активации аутофагии у человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутофагия, Beclin-1, оздоровительная программа

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тхакушинов И.А., Лысенков С.П., Корчажкина Н.Б., Муженя Д.В., Тугуз А.Р. Гендерные и возрастные особенности аутофагии у мужчин и женщин в условиях проведения комплексной оздоровительной программы: проспективное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(2):95–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-95-106>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1 а, г. Москва, 121359, Россия) протокол № 05-1/2020 от 08.12.2020 г.

© Тхакушинов И.А., Лысенков С.П., Корчажкина Н.Б., Муженя Д.В., Тугуз А.Р., 2024

ВКЛАД АВТОРОВ: И. А. Тхакушинов, С. П. Лысенков, Н. Б. Корчажкина, Д. В. Муженя, А. Р. Тугуз — разработка концепции и дизайна исследования; И. А. Тхакушинов — сбор данных; И. А. Тхакушинов, С. П. Лысенков, Н. Б. Корчажкина, Д. В. Муженя, А. Р. Тугуз — анализ и интерпретация результатов; И. А. Тхакушинов, Н. Б. Корчажкина, Д. В. Муженя, А. Р. Тугуз — обзор литературы, проведение статистического анализа; И. А. Тхакушинов, Д. В. Муженя — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С. П. Лысенков, Н. Б. Корчажкина, А. Р. Тугуз — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Муженя Дмитрий Витальевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и общей патологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический Университет». Адрес: ул. Первомайская, д. 191, г. Майкоп, 385000, Россия. E-mail: dmuzhenya@mail.ru

Получена: 08.06.2023 / Получена после доработки: 27.02.2024 / Принята к публикации: 18.03.2024

Gender and age peculiarities of autophagy in men and women induced by a comprehensive wellness program: a prospective observational study

Ibragim A. Tkhakushinov¹, Sergey P. Lysenkov¹, Natalia B. Korchazhkina², Dmitriy V. Muzhenya¹✉, Aminat R. Tuguz³

¹ Maykop State Technological University, Pervomayskaya str., 191, Maykop, 385000, Russia

² Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Abrikosovsky pereulok, 2, Moscow, 119435, Russia

³ Adyghe State University, Pervomayskaya str., 208, Maykop, 385000, Russia

ABSTRACT

Background. Autophagy refers to an evolutionary physiological mechanism of cell self-purification. The use of its positive effects in regenerative and preventive medicine implies this process to be investigated under the conditions of various therapeutic factors. **Objective.** To investigate the influence of gender, age and somatic-morphological factors on the autophagy processes induced by a comprehensive wellness program as expressed by the marker protein Beclin-1. **Methods.** A prospective observational study involved 107 patients to be monitored before and after comprehensive wellness procedures. All study participants underwent a wellness program in the clinic of OOO Centr Zdorovie (Maykop, Russia). The study was conducted in the periods of September–December 2020 and January 2021. The study involved measuring the concentration of Beclin-1 protein in the blood before and 12 days after the wellness procedures. In order to characterize the degree of activation of the autophagy process, the index “delta-Beclin-1” was introduced (difference between the initial level of Beclin-1 protein concentration and the level registered after 12 days). The autophagy response was evaluated in terms of its upward or downward direction (positive/negative delta-Beclin-1 value, respectively). The effect of the comprehensive wellness procedures on the functional systems of the organism was determined in accordance with the laboratory tests (complete blood count, lipid profile), morphometric evaluation, and the assessment of body composition by impedance monitoring. The obtained data were processed using SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA). **Results.** Monitoring of Beclin-1 protein concentration revealed that basic autophagy activity is age-specific and significantly lower in individuals over 60 years as compared to both individuals under 60 years and healthy persons. This correlation with age appears more pronounced in obese individuals ($r = -0.59$). The basic activity of autophagy in men was 30% lower than in women, however, after a set of wellness procedures the mentioned response in men increased by 7%. The study found that not all patients responded unidirectionally to the comprehensive wellness procedures: 49 out of 77 patients showed an increase in Beclin-1 protein concentration, while 28 — a decrease. Patients who participated in the wellness program demonstrated negative correlation between the level of Beclin-1 protein expression and age, while those responding with an increase in Beclin-1 protein level — with body mass index, weight and fat mass. The source of autophagy activity in men under 60 years can refer to fat mass, and in women — lean body mass, especially in the mature age of period II (36–60 years). **Conclusion.** The factors of basic autophagy and autophagy induced by the complex of wellness procedures include age, gender and body weight. These factors obtain different significance at different age periods. A comprehensive wellness program can serve as an alternative to existing pharmacological methods for activating autophagy in humans.

KEYWORDS: autophagy, Beclin-1, wellness program

FOR CITATION: Tkhakushinov I.A., Lysenkov S.P., Korchazhkina N.B., Muzhenya D.V., Tuguz A.R. Gender and age peculiarities of autophagy in men and women induced by a comprehensive wellness program: a prospective observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(2):95–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-95-106>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Central State Medical Academy, the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation (Marshal Timoshenko str., 19-1a, Moscow, 121359, Russia), Minutes No. 05-1/2020 of December 08, 2020.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: I.A. Tkhakushinov, S.P. Lysenkov, N.B. Korchazhkina, D.V. Muzhenya, A.R. Tuguz — concept statement and contribution to the scientific layout; I.A. Tkhakushinov — data collection; I.A. Tkhakushinov, S.P. Lysenkov, N.B. Korchazhkina,

D.V. Muzhenya, A.R. Tuguz — analysis and interpretation of the results; I.A. Tkhakushinov, N.B. Korchazhkina, D.V. Muzhenya, A.R. Tuguz — literature review, statistical analysis; I.A. Tkhakushinov, D.V. Muzhenya — drafting the manuscript and preparing its final version; S.P. Lysenkov, N.B. Korchazhkina, A.R. Tuguz — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Dmitriy V. Muzhenya, Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Physiology and General Pathology, Maykop State Technological University. Address: Pervomayskaya str., 191, Maykop, 385000, Russia. E-mail: dmuzhenya@mail.ru

Received: 08.06.2023 / **Received after revision:** 27.02.2024 / **Accepted:** 18.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Открытие молекулярно-генетических основ аутофагии [1] стимулировало рост научных исследований этой проблемы. Был выявлен целый ряд заболеваний у людей [2], в которых ведущее значение имеют нарушения процесса аутофагии [3]. Анализ научных публикаций в международных информационных базах данных о роли аутофагии в патогенезе заболеваний позволяет обосновать использование более информативных молекулярных биомаркеров аутофагии: Beclin-1, LC3 и p62, определяемых с помощью методов лабораторной диагностики (твердофазного иммуноферментного анализа — ИФА) [4–6]. Следует отметить, что наиболее интересным и перспективным среди них является Beclin-1, который взаимодействует с фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K), что приводит к формированию аутофагосомы и имеет критическое значение на ранних этапах аутофагии. [4, 7].

Принято считать, что аутофагия способствует самоочищению внутриклеточного и внеклеточного секторов, способствуя поддержанию гомеостаза клеток. Эффект особенно важен для профилактики и лечения различных заболеваний. Появились обнадеживающие сообщения о возможности использования аутофагии при неврологических заболеваниях, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона [8, 9]. Процесс аутофагии расценивается отдельными исследователями как антивозрастной механизм в стареющих нейронах [10]. Поддержание аутофагии и ее частного варианта — митофагии на должном уровне является фактором нормального функционирования органов и продления жизни [10–12]. В многочисленных экспериментах подтверждается факт увеличения продолжительности жизни млекопитающих при активации аутофагии [1–3]. Этот эффект связывают со способностью аутофагии противодействовать окислительному стрессу, играющему ведущую роль в механизмах старения [8, 9, 12]. В работах Y.A. Kimetal (2013) установлено, что аутофагия играет большую роль для сохранения мышечной массы у стареющих особей [13]. Появились сообщения о профилактическом эффекте аутофагии в отношении саркопении с помощью физических нагрузок [14]. С этих позиций аутофагия привлекает внимание врачей разных специальностей и особенно реабилитологов.

Однако для успешного использования эффектов аутофагии в оздоровительной практике необходимы знания факторов, которые оказывают влияние на ее активность. Сегодня изучение аутофагии в большинстве случаев осуществляется в экспериментах на животных либо на клеточных культурах [15]. Исследование этого процесса у человека при воздействии различных физиотерапевтических факторов вообще

не проводилось. Во многих оздоровительных программах диетотерапия является неотъемлемой частью оздоровительных комплексных программ. Особенно популярным является ограничительные по калорийности диеты либо интервальное голодание [16, 17]. К сожалению, в этом направлении целенаправленные исследования активности аутофагии были проведены в основном на животных, находящихся на различных вариантах ограничительных диет [18, 19], а единичные исследования у человека были проведены только на клетках крови [20, 21]. Анализ современной литературы показывает явный дефицит сведений по влиянию оздоровительных мероприятий на активность аутофагии.

Цель исследования — исследование влияния гендерных, возрастных и соматоморфологических факторов на процессы аутофагии при проведении комплексной оздоровительной программы по уровню экспрессии маркерного белка Beclin-1.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование, основанное на наблюдении 107 пациентов до и после проведения комплекса оздоровительных процедур.

Условия проведения исследования

Все принявшие участие в исследовании пациенты проходили оздоровительный курс (КОП — комплексная оздоровительная программа) в клинике общества с ограниченной ответственностью «Центр здоровье» (г. Майкоп) (ООО «Центр здоровье»). Исследование проведено в периоды сентябрь — декабрь 2020 г. и январь 2021 г.

Оздоровительные мероприятия проводились согласно блок-схеме 1.

Критерии соответствия

Критерии включения

В проспективное исследование включены мужчины и женщины в возрасте 18–64 лет, проживающие в различных регионах России и подписавшие официальное личное информированное согласие на участие в исследовании. В условиях лечебно-профилактических учреждений участникам КОП с избыточной массой тела, ожирением I–III степеней верифицированы диагнозы СД (сахарного диабета) 2-го типа, ГБ (гипертонической болезни) I–III степеней; без противопоказаний к проведению оздоровительных процедур. Также в исследование включались условно здоровые пациенты.

Критерии исключения

Наличие злокачественных опухолей, металлических имплантатов тела, острых инфекционных заболеваний, декомпенсированных форм сердечно-сосудистых заболеваний.

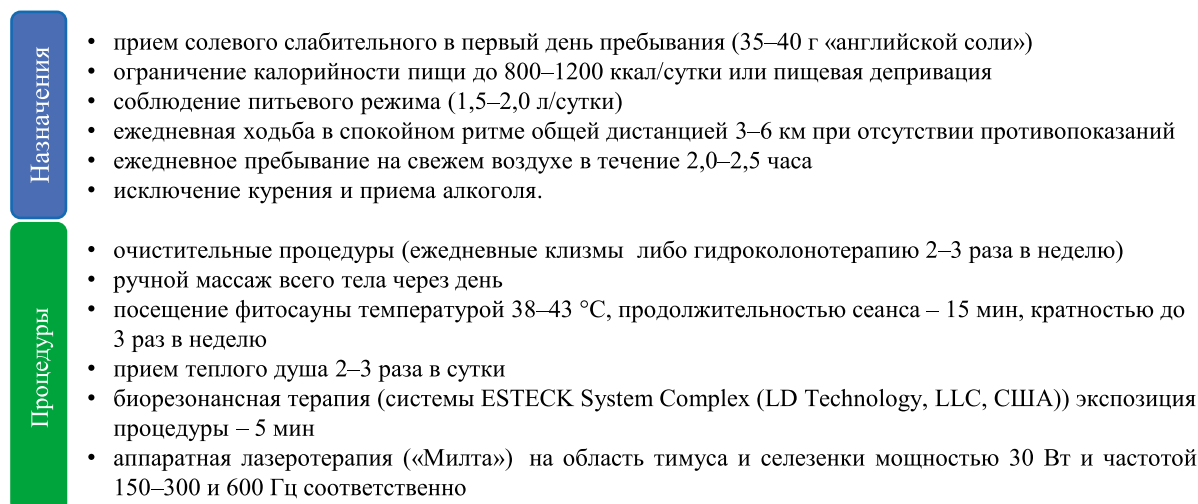


Рис. 1. Блок-схема оздоровительных методов

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 1. Schematic diagram of wellness methods

*Note: performed by the authors.***Критерии исключения**

Прерывание курса оздоровления по инициативе пациента.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Пациенты с верифицированными диагнозами согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), представленными выписками из стационарных карт и консультативных заключений специалистов.

Подбор участников в группы

Исследование проведено на 107 мужчинах ($n = 49$) и женщинах ($n = 58$) в возрасте от 18 до 64 лет. В соответствии с предложенной возрастной классификацией [22] все обследуемые были разделены на следующие возрастные группы: юношеский (17–21) ($n = 5$), зрелый I период (22–35) ($n = 32$), зрелый II период (36–60) ($n = 44$) и пожилой (61–74) ($n = 26$). Также была применена возрастная классификация ВОЗ (25–44 — молодой возраст; 44–60 — средний возраст; 60–75 — пожилой возраст; 75–90 — старческий возраст; после 90 — долгожители)¹ и деление на укрупненные группы: до 60 и после 60 лет.

Целевые показатели исследования**Основной показатель исследования**

Процессы аутофагии были оценены по уровню белка Beclin-1 в плазме крови.

Дополнительные показатели исследования

В данном исследовании не применялись.

Методы измерения целевых показателей

Методы измерения целевых показателей в процессе КОП: индексы массы тела (ИМТ — коэффициент Кетле) всем пациентам, участвующим в КОП, рассчитаны по отношению массы тела (кг) к росту (m^2); артериальное давление, пульс, температура тела измерены с использованием приборов медицинского назначения. Исследова-

ние компонентов состава тела проводили импедансометрическим методом на аппарате электросоматографии (ЭСГ) до проведения курса КОП и спустя 12 суток. Показатели общей жировой массы (Общ.Жир. М.; кг), мышечной массы (Мыш. М.; кг), тощей массы (Тощ. М.; кг), жидкости общей (Общ. Ж.; кг), содержание внутриклеточной и внеклеточной (Внут. В.; кг/Внекл. В.; кг) воды получены в автоматическом режиме на основании алгоритмов программы «DDFAO-3D» [22]. Активность процессов аутофагии в образцах сывороток участников КОП определена по уровню концентрации белка Beclin-1 (пг/мл) при помощи тест-систем «Cloud-CloneCorp» (США) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате «CLARIOstarplus» (BMG LABTECH, Германия). Рекомендуемые для определения концентрации Beclin-1 образцы сывороток получены из венозной крови участников КОП. Забор крови из локтевой вены осуществлен в утренние часы натощак, с соблюдением правил проведения лабораторных исследований в 1-й и на 12-й день исследования; разница в концентрациях между указанными точками (дельта-беклин-1), выраженная в процентах, характеризовала степень активации аутофагии. Направленность реакции аутофагии могла быть в сторону повышения (положительное значение дельта-беклина-1) либо снижения (отрицательное значение дельта-беклин-1).

Для оценки влияния КОП на функциональные системы организма проанализированы данные биохимических и клинических показателей крови (общего анализа крови, холестерина, липопротеидов низкой плотности — ЛПНП, липопротеидов высокой плотности — ЛПВП, триглицеридов и т. д.). Биохимические показатели исследованы на иммуноферментном анализаторе «Alisei» (Италия).

¹ Ahmad OB., Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new who standard. World Health Organization 2001; 31. Available: https://www.researchgate.net/publication/284696312_Age_Standardization_of_Rates_A_New_WHO_Standard

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В качестве потенциальных модификаторов изучали: индивидуальные реакции организма в ответ на гипокалорийную диету, возникновение почечной недостаточности, обострение хронических воспалительных процессов, отмену системных препаратов и инсулина.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Обработка цифровых данных осуществлялась с применением программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Для проверки нормальности распределения данных был применен критерий Колмогорова — Смирнова. Характеристики статистического ряда описывались с использованием медианы (Me) и процентилей 5–95%, или квартилей 25–75%. В зависимости от распределения статистического ряда применялись параметрические и непараметрические методы оценки различий двух независимых выборок (соответственно, критерии Стьюдента и Манна — Уитни). Корреляция оценивалась с помощью критерия Пирсона, так как каждая из сопоставляемых переменных входила в нормальное распределение статистического ряда. Различия статистически значимы при $p < 0,05$; статистически незначимы — при $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В выборку включались 107 человек из различных регионов России, поступившие на реабилитационный оздоровительный курс в клинику ООО «Центр Здоровье». Включение испытуемых осуществлялось в порядке поступления в клинику при соответствии критериям включения и не включения. Блок-схема представлена на рисунке 2.

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследование были включены мужчины ($n = 49$) и женщины ($n = 68$) в возрасте 18–64 лет ($42,37 \pm 19,57$), разделенные на группы условно здоровых пациентов и пациентов, имеющих хронические заболевания. Далее пациенты были распределены по возрасту согласно принятой возрастной классификации [22]. Средний возраст (лет) пациентов в группах составил: условно здоровые (критерий группы «условно здоровые» — отсутствие заболеваний) ($n = 20$) (мужчины) (юношеский период ($n = 5$) — $19,3 \pm 1,2$; зрелый I период ($n = 15$) — $26,6 \pm 2,7$). Пациенты, имеющие хронические заболевания: мужчины ($n = 29$) — $48,5 \pm 14,3$ (зрелый I период ($n = 6$) — $29,4 \pm 5,4$; зрелый II период ($n = 12$) — $49,8 \pm 7,8$; пожилой ($n = 11$) — $63,3 \pm 1,2$); женщины ($n = 58$) — $52,0 \pm 10,5$ (зрелый I период ($n = 11$) — $27,8 \pm 5,1$; зрелый II период ($n = 32$) — $50,5 \pm 7,0$; пожилой ($n = 15$) — $62,7 \pm 1,2$).

Основные результаты исследования

Для анализа в зависимости от гендерных и возрастных особенностей до и после КОП, а также анализа взаимосвязей активности аутофагии у лиц разного пола и возраста

до и после проведения КОП (табл. 1) из всех обследуемых группа условно здоровых пациентов была взята в полном объеме ($n = 20$). Пациенты, имеющие заболевания, а также большой разброс значений концентрации, были отобраны с учетом межквартильного диапазона (25–75%) вариационного ряда концентрации белка Beclin-1 ($n = 44$) и образованы (1–17) группы с учетом различных комбинаций пола и возраста.

Сравнивая базовую активность аутофагии мужчин (табл. 1, гр. 1) до 60 лет и женщин этой же возрастной группы (табл. 1, гр. 5), выявили, что разница в показателях уровня белка Beclin-1 оказалась статистически значимой ($p < 0,03$). При анализе показателей базового уровня белка Beclin-1 у мужчин (табл. 1, гр. 3) и у женщин (табл. 1, гр. 7) после 60 лет прослеживается аналогичная тенденция, однако различия в уровне беклина-1 оказались статистически незначимыми.

Из полученных результатов следует, что базовая активность аутофагии во всей исследуемой группе в возрасте до 60 лет значительно превосходит активность у лиц после 60 лет (табл. 1, гр. 13 и 14). Особенно эта разница выявляется в сравнении со здоровыми обследованными (табл. 1, гр. 14 и 17).

Сопоставляя показатели концентрации белка Beclin-1 у мужчин (табл. 1, гр. 9, $n = 12$) и женщин (табл. 1, гр. 11, $n = 32$) без учета возрастных характеристик, установили, что базовая активность аутофагии у женщин достоверно ($p < 0,037$) выше, чем у мужчин.

Реакции на применение комплекса физиотерапевтических процедур и ограничение калорийности питания оказались неравноценными как в возрастном аспекте, так и в гендерном.

У мужчин до 60 лет (табл. 1, гр. 1, 2) реакция на КОП сопровождалась значимым подъемом уровня белка Beclin-1, при этом концентрация белка достигала уровня, характерного для базовой активности у женщин. Аналогичная реакция отмечена у мужчин (табл. 1, гр. 3, 4) после 60 лет. В этом случае также уровень белка Beclin-1 достигал базового уровня женщин (до КОП) и в отдельных случаях превосходил его.

Реакция на КОП во всей группе женщин характеризовалась отсутствием существенных изменений в концентрации белка Beclin-1 (табл. 1, гр. 11, 12). Степень активации индуцированной аутофагии у женщин оказалась статистически значимо ниже ($p < 0,003$), чем у мужчин (табл. 1, гр. 10, 12).

Реакция на КОП у женщин в возрасте менее 60 лет по сравнению с женщинами старше 60 оказалась незначительной и без достоверных изменений в концентрации белка Beclin-1. Аналогичная реакция прослеживалась и у лиц старше 60 лет, однако абсолютные значения концентрации белка Beclin-1 в группе лиц менее 60 лет достоверно (табл. 1, гр. 6, 8) превосходили таковые у лиц старше 60 лет. Аналогичная реакция на КОП отмечена во всей группе без гендерного деления (табл. 1, гр. 15, 16).

Корреляционный анализ между возрастом и уровнем белка Beclin-1 выявил во всей группе (без учета гендерной

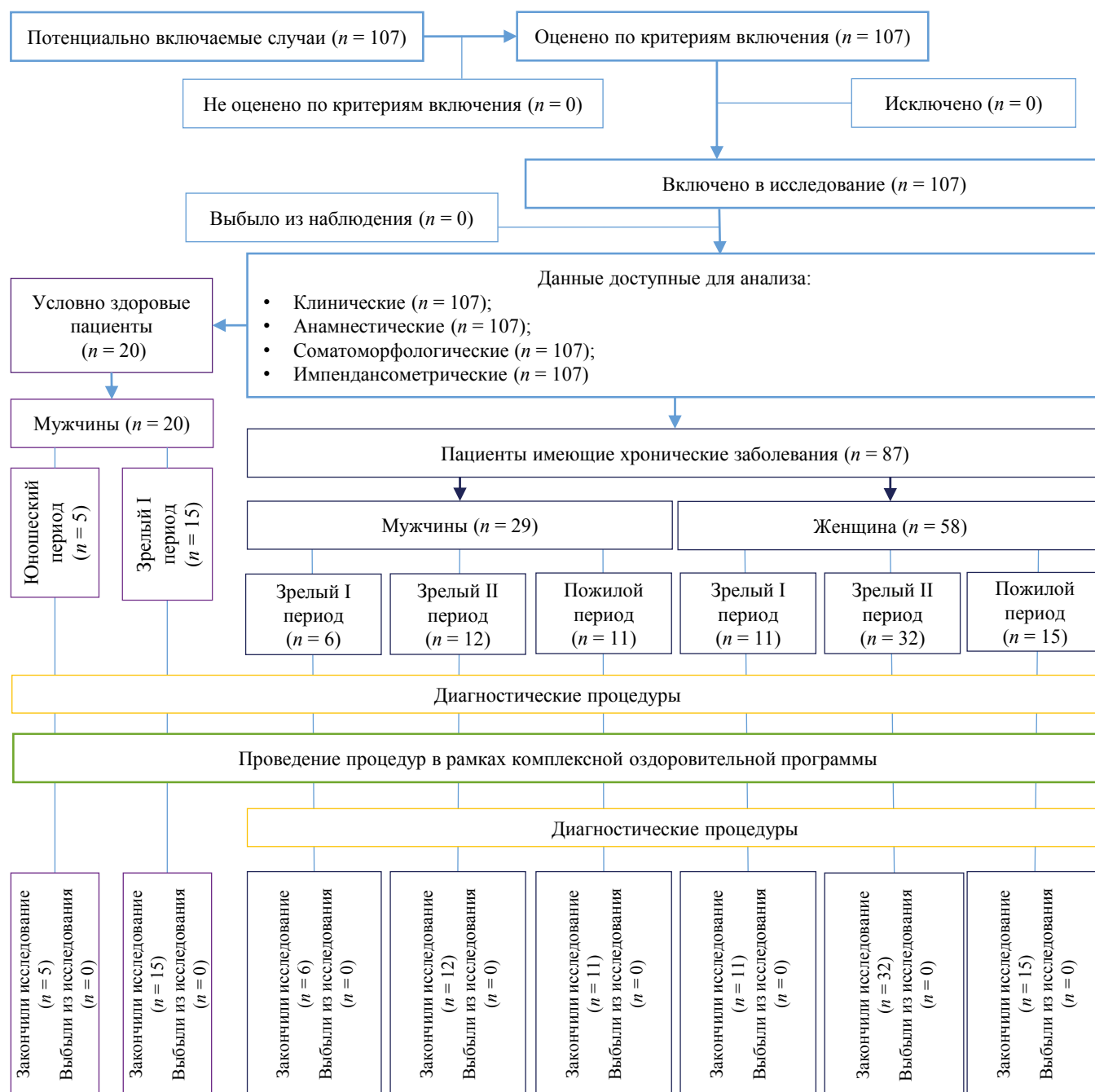


Рис. 2. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 2. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

принадлежности) у пациентов до 60 лет отрицательную корреляционную связь ($r = -0,39$; $p < 0,01$). Эта корреляционная связь указывает на факт снижения реакции аутофагии на КОП с увеличением возраста.

Проведен корреляционный анализ между соматометрическими параметрами обследуемых участников с хроническими заболеваниями до и после действия КОП и концентрацией уровня Beclin-1 как маркера эффективности аутофагии на отдельные компоненты тела. Корреляционный анализ в группе мужчин указывал на наибольший

коэффициент корреляции для жировой массы ($r = 0,62$) (табл. 2).

Интересно отметить, что из 77 обследованных пациентов с хроническими заболеваниями, которые находились в межпроцентильном интервале 5–95% вариационного ряда значений концентраций белка Beclin-1 (интервал 5–95% взят из-за большого разброса значений концентраций белка), у 49 пациентов отмечен подъем уровня белка Beclin-1 (положительная дельта-беклин-1), а у 28 пациентов отмечено снижение уровня concentra-

Таблица 1. Средние значения концентрации Beclin-1 в зависимости от гендерных и возрастных особенностей до и после проведения комплексной оздоровительной программы
Table 1. Mean values of Beclin-1 concentration depending on gender and age peculiarities before and after a comprehensive wellness program

№ группы	Пациенты групп	Возраст, лет	Концентрация белка Beclin-1, пг/мл		
			$M_{cp.}$	m_o	P
1	Мужчины до КОП ($n = 7$)	<60	34,8	8,8	$P_{1-2} = 0,032$ $P_{1-5} = 0,03$
2	Мужчины после КОП ($n = 7$)		76,3	14,1	
3	Мужчины до КОП ($n = 5$)	>60	33,8	4,0	$P_{3-4} = 0,006$
4	Мужчины после КОП ($n = 5$)		62,4	6,4	
5	Женщины до КОП ($n = 24$)	<60	56,8	4,6	$P_{5-1} = 0,03$
6	Женщины после КОП ($n = 24$)		68,8	5,7	
7	Женщины до КОП ($n = 8$)	>60	33,4	5,6	$P_{6-8} = 0,037$ $P_{7-5} = 0,008$
8	Женщины после КОП ($n = 8$)		46,7	6,2	
9	Мужчины до КОП ($n = 12$)	все	36,3	5,3	$P_{9-10} = 0,003$ $P_{9-11} = 0,037$
10	Мужчины после КОП ($n = 12$)		63,8	3,8	
11	Женщины до КОП ($n = 32$)	все	51,9	6,2	$P_{10-12} = 0,002$
12	Женщины после КОП ($n = 32$)		59,3	3,8	
13	Все мужчины и женщины до КОП ($n = 31$)	<60	53,2	4,1	$P_{13-14} = 0,012$
14	Все мужчины и женщины до КОП ($n = 13$)	>60	34,7	3,3	
15	Все мужчины и женщины после КОП ($n = 31$)	<60	68,4	5,2	$P_{15-16} = 0,04$
16	Все мужчины и женщины после КОП ($n = 13$)	>60	50,2	4,0	
17	Условно здоровые пациенты до КОП ($n = 20$)	18–36	50,9	2,3	$P_{14-17} = 0,0001$

Примечания: таблица составлена авторами; P — вероятность ошибки при сравнении средних значений между группами; P_{1-2} — цифры индекса соответствуют группам № 1 и 2 сравнения, аналогично для других групп сравнения; M — среднее арифметическое; m_o — стандартная ошибка среднего. Сокращение: КОП — комплексная оздоровительная программа.

Notes: table compiled by the authors; P — error probability when comparing mean values between groups; P_{1-2} — index figures correspond to comparison groups 1 and 2, the same for other comparison groups; M — arithmetic mean; m_o — standard error of mean. Abbreviation: КОП — comprehensive wellness program.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между концентрацией белка Beclin-1 и показателями состава тела у мужчин и женщин, имеющих хронические заболевания ($n = 87$) до и после проведения комплексной оздоровительной программы

Table 2. Correlation coefficients between Beclin-1 protein concentration and body composition indices in men and women with chronic diseases ($n = 87$) before and after a comprehensive wellness program

Группы	Коэффициент корреляции							
	Компоненты состава тела и возраст							
	Возраст	ИМТ	Тощ. М.	Жир. М.	Мыш. М.	Общ. Ж.	Внекл. В.	Внутр. В.
Мужчины								
1. До КОП ($n = 29$)	-0,23	-0,03	0,21	-0,1	0,21	0,21	0,11	0,2
2. После КОП ($n = 29$)	0,46 ^a	0,48 ^a	0,2	0,62 ^b	0,2	0,37	0,2	0,05
Женщины								
3. До КОП ($n = 58$)	0,06	-0,07	0,06	-0,08	0,06	0,06	-0,03	0,11
4. После КОП ($n = 58$)	0,05	0,03	0,01	0,04	0,01	0,01	-0,03	0,03

Примечания: таблица составлена авторами; a — уровень статистической значимости — $p < 0,05$; b — уровень статистической значимости — $p < 0,01$. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; Мыш. М. — мышечная масса; Тощ. М. — тощая масса; Жир. М. — жировая масса; Общ. Ж. — общая вода тела; Внекл. В. — внеклеточная вода; Внутр. В. — внутриклеточная вода.

Notes: table compiled by the authors; a — level of statistical significance, $p < 0.05$; b — level of statistical significance, $p < 0.01$. Abbreviations: ИМТ — body mass index; Мыш. М. — muscle mass; Тощ. М. — lean mass; Жир. М. — fat mass; Общ. Ж. — total body water; Внекл. В. — extracellular water; Внутр. В. — intracellular water.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между уровнем белка Beclin-1 в группах с положительной и отрицательной дельтой-беклин-1 и морфофизиологическими параметрами до и после проведения комплексной оздоровительной программы

Table 3. Correlation coefficients between the level of Beclin-1 protein in the groups with positive and negative delta-beklin-1 and morphophysiological parameters before and after a comprehensive wellness program

Группы	Возраст и состав тела до КОП								
	Возраст	Вес	ИМТ	Жир. М.	Мыш. М.	Тош. М.	Общ. Ж.	Внекл. В.	Внутр. В.
+ Δ ($n = 49$)	0,02	0,16	0,23	0,22	-0,16	-0,16	-0,16	-0,2	-0,12
- Δ ($n = 28$)	-0,4 ^a	0,19	-0,01	-0,01	0,35	0,35 ^a	0,35 ^a	0,48 ^b	0,23
Возраст и состав тела после КОП									
+ Δ ($n = 49$)	0,008	0,25 ^a	0,30 ^a	0,27 ^a	-0,16	-0,16	-0,14	-0,13	-0,15
- Δ ($n = 28$)	-0,35 ^a	0,05	-0,14	-0,13	0,3	0,30	0,3	0,38 ^a	0,17

Примечания: таблица составлена авторами; ^a — уровень статистической значимости — $p < 0,05$; ^b — уровень статистической значимости — $p < 0,01$. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; Мыш. М. — мышечная масса; Тош. М. — тощая масса; Жир. М. — жировая масса; Общ. Ж. — общая вода тела; Внекл. В. — внеклеточная вода; Внутр. В. — внутриклеточная вода; + Δ — положительная дельта; - Δ — отрицательная дельта.

Notes: table compiled by the authors; ^a — level of statistical significance, $p < 0.05$; ^b — level of statistical significance, $p < 0.01$. Abbreviations: ИМТ — body mass index; Мыш. М. — muscle mass; Тош. М. — lean mass; Жир. М. — fat mass; Общ. Ж. — total body water; Внекл. В. — extracellular water; Внутр. В. — intracellular water; + Δ — positive delta; - Δ — negative delta.

ции беклина-1 ниже исходного (отрицательная дельта-беклин-1) в сравнении с параметрами до и после проведения КОП (табл. 3).

В обеих вновь образованных группах с 49 и 29 пациентами исходные уровни концентрации беклина-1 значимо не различались, и предсказать направленность реакции на КОП по этому показателю не представлялось возможным. Разнонаправленность реакции аутофагии мотивировала авторов провести анализ связей показателя «дельта-беклин-12 с исходной характеристикой состава тела в этих двух группах (табл. 3).

Исходный уровень белка Beclin-1 у лиц с положительной дельтой-беклина-1 не коррелировал ни с одним из компонентов состава тела, однако у лиц с отрицательной дельтой-беклин-1 выявились положительные статистически значимые связи с мышечной, тощей массой, внеклеточной и общей жидкостью, а отрицательная связь только с возрастом.

У пациентов, отвечавших на КОП снижением уровня Beclin-1, исходно, до реализации оздоровительной программы, выявлены корреляционные связи низких сыровоточных уровней маркерного белка аутофагии с морфометрическими параметрами: положительные — с тощей и мышечной массой, общим содержанием воды, а отрицательная корреляционная связь — с возрастом пациентов. К завершению КОП у этих пациентов, реагирующих снижением уровня белка Beclin-1, выявлены положительная корреляционная связь с внеклеточной водой и отрицательная — с возрастом участников. В группе пациентов, реагировавших на КОП повышением концентрации сыровоточного Beclin-1, обнаружены статистически значимые положительные корреляционные связи уровня Beclin-1 с массой тела, ИМТ и жировой массой пациентов.

Положительные корреляционные связи продукции маркера аутофагии до и после КОП («дельтой-беклин-1») с такими параметрами, как тощая, мышечная масса и общее содержание воды, выявлены преимущественно у лиц зрелого

возраста: у мужчин до 45 лет (I период) и женщин до 60 лет (II период) (табл. 4).

У мужчин пожилого возраста наблюдается обратная зависимость между возрастом и количеством жировой массы. Этот факт может говорить о том, что жировая масса или ее избыток тормозят активность аутофагии в пожилом возрасте у мужчин в случае ограничения калорийности питания. Между показателями состава тела и Beclin-1 не установлено статистически значимых различий (табл. 4). Таким образом, предполагается, что обсуждаемые ранее корреляции в основном определяются возрастом.

Представляло интерес изучение группы пациентов, в которую вошли мужчины и женщины (4 и 6 соответственно) в возрасте от 25 до 66 лет с признаками ожирения, у которых уровень белка Beclin-1 был ниже и выше 5–95 процентиля базовых концентраций. Корреляционный анализ между концентрацией белка Beclin-1 и различными показателями выявил статистически значимые положительные корреляционные связи между Beclin-1 и весом ($r = 0,78$, $p < 0,01$), ИМТ ($r = 0,71$, $p < 0,05$), жировой массой ($r = 0,72$, $p < 0,05$) и отрицательную корреляционную связь с содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($r = -0,74$, $p < 0,05$) (табл. 5).

В группе пациентов со значениями менее 5 и более 95 % наблюдаются взаимосвязи, которые отличаются от закономерностей, обнаруженных в интервале между 5–95 % в общей группе. Это относится к показателям жировой массы и ЛПВП (табл. 5). Данные значения можно рассматривать как вариант патологии.

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Реакция аутофагии на комплексное воздействие физиотерапевтических процедур в сочетании с ограничением

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между значениями дельты концентрации белка Beclin-1 и показателями состава тела у мужчин и женщин разного возраста

Table 4. Correlation coefficients between Beclin-1 protein delta values and body composition indices in men and women of different ages

Возрастные группы	Пол	Коэффициент корреляции							
		Вес	ИМТ	Жир. М.	Мыш. М.	Тощ. М.	Общ. Ж.	Внекл. В.	Внутр. В.
Общая группа (n = 17)	М	-0,2	-0,33	-0,24	-0,18	-0,18	0,09	-0,01	-0,08
Общая группа (n = 49)	Ж	-0,13	-0,14	-0,01	0,04	0,07	0,07	-0,11	0,17
Зрелый возраст — I п. (n = 4)	М	0,27	0,27	0,07	0,96 ^a	0,96 ^a	0,96 ^a	0,86	-0,66
Зрелый возраст — I п. (n = 9)	Ж	-0,27	-0,32	0,4	0,27	0,27	0,26	-0,12	0,18
Зрелый возраст — II п. (n = 8)	М	-0,28	-0,58	-0,23	-0,57	-0,57	0,13	-0,22	-0,02
Зрелый возраст — II п. (n = 28)	Ж	0,12	0,12	0,22	0,48 ^b	0,49 ^b	0,49 ^b	-0,04	0,54 ^b
Пожилой возраст (n = 5)	М	-0,5	-0,5	-0,87 ^a	-0,79	-0,79	-0,79	-0,05	-0,23
Пожилой возраст (n = 12)	Ж	-0,65 ^a	-0,61 ^a	-0,04	-0,27	-0,2	-0,2	-0,04	-0,01

Примечания: таблица составлена авторами; ^a — уровень статистической значимости — $p < 0,05$; ^b — уровень статистической значимости — $p < 0,01$. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; Мыш. М. — мышечная масса; Тощ. М. — тощая масса; Жир. М. — жировая масса; Общ. Ж. — общая вода тела; Внекл. В. — внеклеточная вода; Внутр. В. — внутриклеточная вода.

Notes: table compiled by the authors; ^a — level of statistical significance, $p < 0.05$; ^b — level of statistical significance, $p < 0.01$. Abbreviations: ИМТ — body mass index; Мыш. М. — muscle mass; Тощ. М. — lean mass; Жир. М. — fat mass; Общ. Ж. — total body water; Внекл. В. — extracellular water; Внутр. В. — intracellular water.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между первоначальными значениями концентрации белка Beclin-1 и соматометрическими показателями для группы пациентов (n = 10) с малыми и большими значениями первоначальной концентрации

Table 5. Correlation coefficients between initial values of Beclin-1 protein concentration and somatometric parameters for a group of patients (n = 10) with low and high values of initial concentration

Исследуемые параметры	Вес	ИМТ	Жир. М.	ЛПВП
Коэффициент корреляции	0,78 ^b	0,71 ^a	0,72 ^a	-0,74 ^a

Примечания: таблица составлена авторами; ^a — уровень статистической значимости — $p < 0,05$; ^b — уровень статистической значимости — $p < 0,01$. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Notes: table compiled by the authors; ^a — level of statistical significance, $p < 0.05$; ^b — level of statistical significance, $p < 0.01$. Abbreviations: ИМТ — body mass index; ЛПВП — high-density lipoproteins.

калорийности питания оказалась неоднозначной и разнонаправленной. Это лишний раз подчеркивает сложность изучаемого процесса и необходимость его дальнейшего изучения. Полученные в исследовании данные свидетельствуют, в первую очередь, о том, что с возрастом базовая активность аутофагии снижается. Этот факт доказывается разницей в абсолютных значениях уровня Beclin-1 и статистически значимой отрицательной корреляционной зависимостью между возрастом и концентрацией Beclin-1, в особенности у лиц до 60 лет. Влияние фактора возраста на активность аутофагии описано в литературе либо у животных, либо на клеточных культурах человека [18, 19]. Наши данные подчеркивают общебиологический возрастной характер реакции аутофагии у человека. Установлен факт более высокой базовой активности и слабой реакции индуцированной аутофагии у женщин по сравнению с мужчинами. Можно предполагать, что сопутствующие заболевания могут вносить коррективы в динамику процесса аутофагии, но это требует дополнительных объемных исследований.

Ограничения исследования

Исследование ограничено временными параметрами, а также небольшим числом участников эксперимента.

Интерпретация результатов исследования

Анализ корреляции между компонентами тела и концентрацией беклина-1 показал тесную положительную связь у мужчин после КОП с ИМТ и содержанием жира. Известно, что адипоциты по сравнению с другими клетками имеют более высокую активность мРНК генов аутофагии [20, 21]. Однако в пожилом возрасте мужчин была выявлена отрицательная корреляция с жировой массой, что позволяет сделать предположение об ингибирующем влиянии жировой массы на аутофагию у пожилых мужчин. Подобных взаимосвязей у женщин выявлено не было. Тощая и мышечная масса, вероятно, являлись источником аутофагии в организме женщин зрелого возраста II периода, а «стратегический запас» жира используется минимально. Это подтверждается наличием положительных корреляционных связей. Следует отметить, что в исследованиях

[20, 23], проведенных на изолированных адипоцитах, возрастные и гендерные особенности выявлены не были.

Разнонаправленность реакции аутофагии на КОП также интересна с теоретической и практической точек зрения. Вероятнее всего, ограничение калорийности питания является основным стрессовым фактором в комплексной программе. Ограничение калорийности питания, особенно периоды полного голодания, способствуют долголетию и защите клетки от гипоксии через сиртуин-1 (SIRT-1)-зависимый процесс аутофагии [23–25]. Сиртуин-1 является представителем деацетилаз, способных увеличивать продолжительность жизни отдельных представителей млекопитающих [26]. SIRT-1 может регулировать апоптоз, глюконеогенез, окисление жирных кислот, чувствительность к инсулину и дифференцировку клеток жировой ткани через процесс ацетилирования [27]. Отдельные исследования демонстрируют важную роль гена сиртуин-1 в регуляции липидного обмена [28]. Другим биохимическим регулятором, способным оказывать влияние на процесс аутофагии, является протеинкиназа mTORC1 (механистическая мишень рапамицина в клетке) [29]. В условиях ограничения калорийности питания mTORC1 активируется, но при этом ингибирует аутофагию [30–34]. Таким образом, mTORC1 обеспечивает альтернативный путь регуляции клетки и процесса аутофагии. Степень ограничения калорийности питания может включать разные уровни регуляции процесса аутофагии и его направленность либо в сторону активации, либо в сторону инактивации.

Надо полагать, что у пациентов, реагирующих на КОП снижением активности аутофагии, исходный ее уровень обусловлен активностью в основном в мышечной и тощей массе. Об этом свидетельствуют положительные корреляционные связи. Аналогичную реакцию фиксировал [32] в мышцах при ограничении питания. Можно предположить, что при ограничении калорийности питания и отсутствия избыточной массы активность аутофагии в ответ на ограничение питания снижается, что, вероятно, является целесообразной физиологической реакцией для организма в этих условиях. У пациентов, реагирующих на КОП положительной реакцией активации, источ-

ником беклина-1, наиболее вероятно, выступает жировая масса. Особенно это проявляется у мужчин до 60 лет. У женщин в условиях проведения КОП источником активности аутофагии, вероятно, может служить комплекс органов и тканей без конкретного места преобладания активности аутофагии. Отсутствие выраженной реакции активации у женщин обусловлено тем, что у большинства из них базовая активность аутофагии до проведения КОП уже была повышена. По всей видимости, это может быть связано с овуляторными циклами и сопровождающими их процессами.

Проведенное исследование доказывает роль возраста и гендерной принадлежности как ведущих факторов в прогнозируемой реакции аутофагии в ответ на КОП. В условиях комплексного воздействия оздоравливающих факторов авторы выделили как наиболее стрессогенный и доминирующий фактор ограничения калорийности питания. Однако не исключаются триггерные влияния других отдельных оздоравливающих методов, а роль их влияния на активность аутофагии предстоит изучить. Отсутствие литературных данных по этому вопросу делает задачу еще более актуальной. Разнонаправленность реакций аутофагии диктует необходимость дополнительных критериев для их прогнозирования, что обеспечит индивидуальный подход к назначению оздоровительных программ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует, что очень высокая и очень низкая активность аутофагии в виде первоначальных значений концентрации белка Beclin-1 коррелируют с неблагоприятными сдвигами в липидном спектре пациентов. Неблагоприятным вариантом является у этой категории пациентов отрицательная корреляционная связь между уровнем беклина-1 и ЛПВП. Особенностью базовой аутофагии является более высокая активность у женщин и снижение ее с возрастом независимо от пола. Реакция индуцированной аутофагией на применение оздоровительных мероприятий проявляется как в сторону повышения активности, так и в сторону ее снижения; наиболее высокая активность проявляется у мужчин зрелого возраста I периода (22–35 лет) и у женщин зрелого возраста II периода (36–60 лет).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res.* 2014;24(1):9–23. <https://doi.org/10.1038/cr.2013.169>
2. Corti O, Blomgren K, Poletti A, Beart PM. Autophagy in neurodegeneration: New insights underpinning therapy for neurological diseases. *J Neurochem.* 2020;154(4):354–371. <https://doi.org/10.1111/jnc.15002>
3. Fleming A, Bourdenx M, Fujimaki M, Karabiyik C, Krause GJ, Lopez A, Martin-Segura A, Puri C, Scrivo A, Skidmore J, Son SM, Stamatoukou E, Wrobel L, Zhu Y, Cuervo AM, Rubinsztein DC. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration. *Neuron.* 2022;110(6):935–966. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.01.017>
4. Xu HD, Qin ZH. Beclin 1, Bcl-2 and Autophagy. *AdvExp Med Biol.* 2019;1206:109–126. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_5
5. Kong Z, Yao T. Role for autophagy-related markers Beclin-1 and LC3 in endometriosis. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):264. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01850-7>
6. Bhardwaj JK, Paliwal A, Saraf P, Sachdeva SN. Role of autophagy in follicular development and maintenance of primordial follicular pool in the ovary. *J Cell Physiol.* 2022;237(2):1157–1170. <https://doi.org/10.1002/jcp.30613>
7. Lin F, Zhu YT, Qin ZH. Biomarkers of Autophagy. *AdvExp Med Biol.* 2021;1208:265–287. https://doi.org/10.1007/978-981-16-2830-6_12
8. Mei Y, Su M, Sanishvili R, Chakravarthy S, Colbert CL, Sinha SC. Identification of BECN1 and ATG14 Coiled-Coil Interface Residues That Are Important for Starvation-Induced Autophagy. *Biochemistry.* 2016;55(30):4239–4253. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00246>
9. Nechushtai L, Frenkel D, Pinkas-Kramarski R. Autophagy in Parkinson's Disease. *Biomolecules.* 2023;13(10):1435. <https://doi.org/10.3390/biom13101435>
10. Kanno H, Handa K, Murakami T, Aizawa T, Ozawa H. Chaperone-Mediated Autophagy in Neurodegenerative Diseases and Acute Neurological Insults in the Central Nervous System. *Cells.* 2022;11(7):1205. <https://doi.org/10.3390/cells11071205>
11. Marzooq BA. Autophagy as an Anti-senescent in Aging Neurocytes. *Curr Mol Med.* 2024;24(2):182–190. <https://doi.org/10.2174/1566524023666230120102718>
12. Marzooq BA. Endothelial Cell Aging and Autophagy Dysregulation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2024;22. <https://doi.org/10.2174/0118715257275690231129101408>

13. Guo J, Chiang WC. Mitophagy in aging and longevity. *IUBMB Life*. 2022;74(4):296–316. <https://doi.org/10.1002/iub.2585>
14. Kim YA, Kim YS, Oh SL, Kim HJ, Song W. Autophagic response to exercise training in skeletal muscle with age. *J Physiol Biochem*. 2013;69(4):697–705. <https://doi.org/10.1007/s13105-013-0246-7>
15. Xie G, Jin H, Mikhail H, Pavel V, Yang G, Ji B, Lu B, Li Y. Autophagy in sarcopenia: Possible mechanisms and novel therapies. *Biomed Pharmacother*. 2023;165:115147. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115147>
16. Ferhat M, Funai K, Boudina S. Autophagy in Adipose Tissue Physiology and Pathophysiology. *Antioxid Redox Signal*. 2019;31(6):487–501. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7626>
17. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, Villareal DT, Rochon J, Roberts SB, Ravussin E, Holloszy JO, Fontana L; CALERIE Investigators. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):673–683. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30151-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30151-2)
18. Teong XT, Liu K, Vincent AD, Bensalem J, Liu B, Hattersley KJ, Zhao L, Feinle-Bisset C, Sargeant TJ, Wittert GA, Hutchison AT, Heilbronn LK. Intermittent fasting plus early time-restricted eating versus calorie restriction and standard care in adults at risk of type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nat Med*. 2023;29(4):963–972. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02287-7>
19. Lu DL, Ma Q, Wang J, Li LY, Han SL, Limbu SM, Li DL, Chen LQ, Zhang ML, Du ZY. Fasting enhances cold resistance in fish through stimulating lipid catabolism and autophagy. *J Physiol*. 2019;597(6):1585–1603. <https://doi.org/10.1113/JP277091>
20. Shabkhizan R, Haiaty S, Moslehian MS, Bazmani A, Sadeghsoltani F, Saghaei Bagheri H, Rahbarghazi R, Sakhinia E. The Beneficial and Adverse Effects of Autophagic Response to Caloric Restriction and Fasting. *Adv Nutr*. 2023;14(5):1211–1225. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.07.006>
21. Sadeghi A, Niknam M, Momeni-Moghaddam MA, Shabani M, Aria H, Bastina, Teimouri M, Meshkani R, Akbari H. Crosstalk between autophagy and insulin resistance: evidence from different tissues. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):456. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01424-9>
22. Залевская М.А. Возрастная периодизация в Российской Федерации в современных условиях. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;13-3(102):17–20. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.102.12.073>
23. Zalevskaya MA. Contemporary conditions of age groups in the Russian Federation. *Mezhdunarodnyy Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal*. 2020;13-3(102):17–20 (In Russ). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.102.12.073>
24. Nghia HL, Van Tiep N. About the Operating Principles of System DDFAO “(Dépistage et Diagnostique Fonctionnel Assisté Par Ordinateur)”. *The Third International Conference on the Development of Biomedical Engineering in Vietnam*. 2010;94–97. https://doi.org/10.1007/978-3-642-12020-6_23
25. Luévano-Martínez LA, Forni MF, Peloggia J, Watanabe IS, Kowaltowski AJ. Calorie restriction promotes cardiolipin biosynthesis and distribution between mitochondrial membranes. *Mech Ageing Dev*. 2017;162:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.02.004>
26. Barbosa MC, Grosso RA, Fader CM. Hallmarks of Aging: An Autophagic Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9:790. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00790>
27. Ding S, Jiang J, Zhang G, Bu Y, Zhang G, Zhao X. Resveratrol and caloric restriction prevent hepatic steatosis by regulating SIRT1-autophagy pathway and alleviating endoplasmic reticulum stress in high-fat diet-fed rats. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183541>
28. Yao ZQ, Zhang X, Zhen Y, He XY, Zhao S, Li XF, Yang B, Gao F, Guo FY, Fu L, Liu XZ, Duan CZ. A novel small-molecule activator of Sirtuin-1 induces autophagic cell death/mitophagy as a potential therapeutic strategy in glioblastoma. *Cell Death Dis*. 2018;9(7):767. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0799-z>
29. Lee BB, Kim Y, Kim D, Cho EY, Han J, Kim HK, Shim YM, Kim DH. Metformin and tenovin-6 synergistically induces apoptosis through LKB1-independent SIRT1 down-regulation in non-small cell lung cancer cells. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2872–2889. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14194>
30. Avenaggiato M, Barreca F, Vitiello L, Vespa S, Valente S, Rotili D, Mai A, Lotti LV, Sansone L, Russo MA, Bizzarri M, Ferretti E, Tafari M. Role of SIRT3 in Microgravity Response: A New Player in Muscle Tissue Recovery. *Cells*. 2023;12(5):691. <https://doi.org/10.3390/cells12050691>
31. Yin S, Liu L, Gan W. The Roles of Post-Translational Modifications on mTOR Signaling. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1784. <https://doi.org/10.3390/ijms22041784>
32. Ganley IG, Lam du H, Wang J, Ding X, Chen S, Jiang X. ULK1-ATG13-FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy. *J Biol Chem*. 2009;284(18):12297–12305. <https://doi.org/10.1074/jbc.M900573200>
33. Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, Kishi C, Takamura A, Miura Y, Iemura S, Natsume T, Takehana K, Yamada N, Guan JL, Oshiro N, Mizushima N. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol Biol Cell*. 2009;20(7):1981–1991. <https://doi.org/10.1091/mbc.e08-12-1248>
34. Das JK, Banskota N, Candia J, Griswold ME, Orenduff M, de Cabo R, Corcoran DL, Das SK, De S, Huffman KM, Kraus VB, Kraus WE, Martin CK, Racette SB, Redman LM, Schilling B, Belsky DW, Ferrucci L. Calorie restriction modulates the transcription of genes related to stress response and longevity in human muscle: The CALERIE study. *Aging Cell*. 2023;22(12):e13963. <https://doi.org/10.1111/acel.13963>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тхакушинов Ибрагим Аскарбиевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический университет».

<https://orcid.org/0009-0005-0279-7417>

Лысенков Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физиологии и общей патологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический университет».

<https://orcid.org/0000-0003-1179-8938>

Корчажкина Наталья Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный

центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по образовательной деятельности и реабилитации.

<https://orcid.org/0000-0001-6913-8778>

Муженя Дмитрий Витальевич — кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и общей патологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический университет».

<https://orcid.org/0000-0002-4379-0634>

Тугуз Аминат Рамазановна — доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники НИИ комплексных проблем, иммуногенетической лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Адыгейский государственный университет».

<https://orcid.org/0000-0002-7493-7192>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ibragim A. Tkhakushinov — Cand. Sci. (Med.), Senior lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Maykop State Technological University.

<https://orcid.org/0009-0005-0279-7417>

Sergey P. Lysenkov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Physiology and General Pathology, Maykop State Technological University.

<https://orcid.org/0000-0003-1179-8938>

Natalia B. Korchazhkina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Educational Activities and Rehabilitation, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-6913-8778>

Dmitriy V. Muzhenya ✉ — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Physiology and General Pathology, Maykop State Technological University.

<https://orcid.org/0000-0002-4379-0634>

Aminat R. Tuguz — Dr. Sci. (Biology), Prof., Department of Botany, Research Institute of Complex Problems, Immunogenetic Laboratory, Adyghe State University.

<https://orcid.org/0000-0002-7493-7192>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author