



УДК 612.062; 613.24; 615.874.2

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-244-12-40-50>

Гендерные и возрастные особенности реакции протеасомы 20S в условиях ограничения калорийности питания

Лысенков С.П.¹, ДаутовЮ.Ю.¹, Тхакушинов И.А.¹, Муженя Д.В.², Уракова Т.Ю.¹, Тхакушинов Р.А.¹, Тугуз А.Р.²¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический Университет», (ул. Первомайская, д. 191, г. Майкоп, 385000, Россия)² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Адыгейский государственный университет», (ул. Первомайская, д. 208, г. Майкоп, 385000, Россия)

Для цитирования: Лысенков С.П., ДаутовЮ.Ю., Тхакушинов И.А., Муженя Д.В., Уракова Т.Ю., Тхакушинов Р.А., Тугуз А.Р. Гендерные и возрастные особенности реакции протеасомы 20S в условиях ограничения калорийности питания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(12): 40–50 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-40-50

✉ Для переписки:

Муженя**Дмитрий****Витальевич**

dmuzhenya@mail.ru

Лысенков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры физиологии и общей патологии**Даутов Юрий Юнусович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедры пропедевтики внутренних болезней**Тхакушинов Ибрагим Аскарбиевич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней**Муженя Дмитрий Витальевич**, кандидат биологических наук, доцент, НИИ комплексных проблем, иммуногенетическая лаборатория, ведущий научный сотрудник**Уракова Тамара Юрьевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедры факультетской терапии**Тхакушинов Рустэм Аскарбиевич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней**Тугуз Аминат Рамазановна**, доктор биологических наук, профессор НИИ комплексных проблем, иммуногенетическая лаборатория, зав. иммуногенетической лабораторией

Резюме

Актуальность. Протеасома 20S является представителем убиквитин-протеазной системы, регулирующая как анаболические, так и катаболические процессы. Поиск путей регуляции этим процессом является актуальным.

Цель: исследовать особенности активации протеасомы 20S в условиях гипокалорийного питания и установить взаимосвязи с гендерными, возрастными и весовыми характеристиками человека.

Материалы и методы. В работе обследовано 48 пациентов в возрасте 18–75 лет (11 мужчин и 37 женщин), получавшие гипокалорийное питание (800–1200 ккал/сут), лечебное голодание, физиотерапевтические и очистительные процедуры, физическую нагрузку (Центр «Здоровье», г. Майкоп, Россия). Определяли: концентрацию 20S в крови иммуноферментным, а состав тела – импедансометрическим методом.

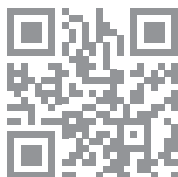
Результаты. Гендерная особенность заключалась в различиях доминирующего компонента тела, определяющего базовую активность протеасомы 20S. У женщин этим компонентом являлась жировая ткань; у мужчин доминирующий сектор не выявлялся. Оздоровительная программа сопровождалась потерей массы тела, активацией функции 20S, независимо от степени ограничения калорийности питания. У женщин до 50 лет реакция активации происходила за счет жировой массы при ингибировании ее в мышечной и тощей массе. У женщин более 50 лет, напротив, активность определялась в мышечной и тощей массе при ингибировании ее в жировой. У мужчин таких особенностей в реакции протеасомы 20S выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о разной степени активации ресинтеза, аутофагии и апоптоза. Ограничение калорийности питания является физиологическим стрессовым фактором для активации протеасомы 20S.

Заключение. Гипокалорийное питание и лечебное голодание в комплексе с физиотерапевтическими процедурами может быть альтернативным методом обновления и ресинтеза белкового пула в организме человека. При использовании этих методов следует учитывать гендерные и возрастные особенности пациентов.

Ключевые слова: протеасома 20S, гипокалорийная диета, лечебное голодание, состав тела, мужчины, женщины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: HWQYRI





Gender and age-related characteristics of 20S proteasomes response under conditions of calorie restriction

S.P. Lysenkov¹, Yu.Yu. Dautov¹, I.A.Thakushinov¹, D.V. Muzhenya², T.Yu. Urakova¹, R.A. Thakushinov¹, A.R.Tuguz²

¹ Maikop State Technological University, (191, Pervomaiskaya str., Maikop, 385000, Russia)

² Adyghe State University, (208, Pervomaiskaya str., Maikop, 385000, Russia)

For citation: Lysenkov S.P., Dautov Yu.Yu., Thakushinov I.A., Muzhenya D.V., Urakova T.Yu., Thakushinov R.A., Tuguz A.R. Gender and age-related characteristics of 20S proteasomes response under conditions of calorie restriction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(12): 40–50. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-40-50

✉ **Corresponding author:**

Dmitriy V. Muzhenya

dmuzhenya@mail.ru

Sergey P. Lysenkov, Professor of the department of physiology and general pathology, DM; ORCID: 0000-0003-1179-8938, Scopus Autor ID: 59123108200

Yuriy Y. Dautov, Medical Institute, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, DM; ORCID: 0009-0003-0732-9255

Ibragim A. Tkhakushinov, Medical Institute, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, PhD; ORCID: 0009-0005-0279-7417, Scopus Author ID: 59123108100

Dmitriy V. Muzhenya, Research Institute of Complex Problems, Immunogenetic Laboratory PhD; ORCID: 0000-0002-4379-0634; Scopus Author ID: 56556829900

Tamara Y. Urakova, Medical Institute, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, DM; ORCID: 0000-0002-6572-745X, Scopus Author ID: 57221665282

Ibragim A. Tkhakushinov, Medical Institute, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, PhD; ORCID: 0000-0001-5868-6701

Aminat R. Tuguz, Research Institute of Complex Problems, Immunogenetic Laboratory, Head of the immunogenetic laboratory, DB; ORCID: 0000-0002-7493-7192; Scopus Author ID: 57039920900

Summary

Relevance. The proteasome 20S is a representative of the ubiquitin-protease system, which regulates anabolic and catabolic processes. Searching for ways to control this process is important.

Purpose of the study. To study the activation features of the 20S proteasome under low-caloric nutrition conditions and establish relationships between human gender, age and weight characteristics.

Materials and methods. The study examined 48 subjects aged 18–75 (11 males and 37 females) received low-energy diet (800–1200 calories/day), fasting therapy, physical therapy and cleansing treatments, as well as physical activity at the Health Center in Maikop, Russia. Blood 20S concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assay, body composition by impedance method.

Results. Gender difference in dominant body component determining 20S activity. In females, adipose tissue was dominant; in males, dominant sector not identified. Wellness program led to weight loss and 20S activation regardless of calorie restriction degree. Females under 50 showed activations due to fat while inhibiting muscle and lean masses. Females over 50 had activity in muscle and lean mass while inhibiting fat. Males showed no such patterns in 20S proteasome response. Data suggest different levels of resynthesis, autophagy and apoptosis activation. Calorie restriction is physiological stressor for 20S activation.

Conclusion. Hypocaloric diet and fasting with physical therapy can be alternative method for protein pool renewal and resynthesis in humans. Gender and age characteristics should be considered when using these techniques.

Keywords: proteasome 20S, hypocaloric diet, therapeutic fasting, men, women, body composition

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Клеточный гомеостаз поддерживается сложными молекулярными механизмами, среди которых можно выделить аутофагию и апоптоз. Эти процессы

позволяют клеткам либо выживать, либо избавляться от поврежденных тканей. Одним из ключевых регуляторных молекулярных комплексов,

находящихся между этими двумя процессами, является сложный молекулярный комплекс протеасома 20S [1–4], которая может быть индикатором активности убиквитин-протеасомного пути расщепления белков при аутофагии и активности апоптоза [3, 5, 6, 7]. Установлено, что члены семейства белков Bcl-2 (B Cell Lymphoma 2), регулирующие процесс апоптоза, были идентифицированы как субстраты протеасом [5]. Этот процесс, или запрограммированная клеточная смерть, в многоклеточных организмах выполняет важные функции:

- поддержание нормального функционирования иммунной системы;
- участие в развитии эмбриона и формировании его мозга;
- защита от развития онкологических заболеваний [8, 9].

Однако, при ряде заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, постинфарктное состояние, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рак, саркома и эпилепсия, механизмы расщепления белков и апоптоза нарушаются. Это может привести к серьезным последствиям для здоровья [10, 11].

Важно отметить, что в отличие от пироптоза и некроптоза, аутофагия и апоптоз протекают без воспалительных процессов и повреждения клеточных структур, что делает их уникальным способом избавления организма от поврежденных клеток и тканей [12].

Современные данные позволяют сделать предположение о том, что между апоптозом и аутофагией имеет место важнейший механизм, способствующий аутофагии, но способный индуцировать также апоптоз. Речь идет о белковом комплексе протеасоме 20S, способной расщеплять поврежденные белки до аминокислот с последующим ресинтезом новых белков. Этот механизм обеспечивается сложной убиквитин-протеасомной системой с многочисленными молекулярными посредниками [3], которые могут способствовать процессу аутофагии или апоптозу. Можно предполагать,

что эти процессы могут протекать в клетке одновременно, но с доминированием одного из них. Многие белки, ответственные за регуляцию аутофагии и апоптоза, являются субстратами протеасом. Представленные в научной литературе обзоры по этому вопросу [13, 14] лишь подчеркивают сложность регуляции апоптоза на организменном уровне человека. Важная роль сегодня отводится апоптотическим экзосомным везикулам (ApoExos), в состав которых входят фрагменты перлекана LG3 и 20S протеасомы, обеспечивающие переключение молекулярных путей с аутофагии на апоптоз [15]. Дальнейшее изучение процессов анаболизма, катаболизма и смерти клетки, и поиск путей, регулирующих этот процесс, является актуальной задачей медицины и биологии. Исходя из современных представлений, физиологическим регулятором этих процессов гипотетически может выступать ограничение калорийности питания, эффекты которого позволяют предполагать значительное влияние на активность протеасомы 20S. В литературе появились смелые заявления о том, что с помощью голодания и специфичных микроРНК можно предотвратить пролиферацию и рост раковых клеток [16].

Эти исследования лишь подтверждают сложность регулирования апоптоза на уровне всего организма человека. В медицине и биологии сегодня остро стоит задача изучения процессов, связанных с ростом, разрушением и гибелью клеток. В частности, важно найти механизмы, которые могут регулировать этот процесс. Согласно современным представлениям, одним из возможных физиологических регуляторов может выступать ограничение калорийности питания. Этот подход уже продемонстрировал свои эффекты, и можно предположить, что он оказывает значительное влияние на активность протеасомы 20S.

Цель исследования – изучить особенности активности протеасомы 20S в условиях гипокалорийного питания и установить взаимосвязи с гендерными, возрастными и весовыми показателями человека.

Материал и методы

Проспективное исследование, основано на наблюдении 48 пациентов (мужчины (n=11) и женщины (n=37)) в возрасте 18–75 лет, страдающие сахарным диабетом 2-го типа, избыточной массой тела и ожирением I–III степени, гипертонической болезнью I–III стадии. Обследуемые были разделены на возрастные группы согласно классификации, предложенной на VII конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии и утвержденной на симпозиуме Академии педагогических наук СССР в 1965 году [17]. В отдельных фрагментах была применена возрастная классификация ВОЗ [18]. Кроме того, с учетом возможного влияния овуляторного цикла на процесс апоптоза у женщин, были выделены группы в возрасте до 50 лет и старше 50 лет. Критерии исключения из эксперимента: наличие злокачественных опухолей, металлических имплантатов в теле, острых

инфекционных заболеваний и декомпенсированных сердечно-сосудистых патологий. Обследуемые проходили оздоровительный курс в ООО «Центр Здоровье», расположенном в городе Майкоп (Российская Федерация).

После проведения обследования и биохимических анализов пациентам был назначен комплекс оздоровительных процедур (КОП), который включал гипокалорийную диету (800–1200 ккал в сутки) или лечебное голодание, массаж тела, гидроклотерапию, лазеротерапию и пешие прогулки на расстояние от 3 до 8 км.

Всем обследуемым был рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: отношение массы тела (кг) к росту (м²). Также регистрировались артериальное давление, пульс и температура тела. Исследование компонентов состава тела проводилось импедансометрическим методом на

аппарате электросоматографии (ЭСГ) «DDFAO-3D» (Франция) до начала курса КОП и через 12 дней после его завершения. Исследовались следующие показатели: общая жировая масса (О.Ж.М.; кг), мышечная масса (М.М.; кг), тощая масса (Т.М.; кг), общая жидкость (О.Ж.; кг), внутриклеточная вода (Внут.В.; кг) и внеклеточная вода (Внекл.В.; кг). Эти данные были получены автоматически на основе алгоритмов программы «DDFAO-3D».

Активность протеасомы 20S оценивалась по концентрации специального маркера – белкового комплекса 20S (пг/мл), который определялся иммуноферментным методом на приборе “CLARIOstarplus” BMG LABTECH (Германия) с помощью тест-наборов “Cloud-Clone Corp” (США). Забор крови осуществлялся утром натощак через сутки после поступления в центр и на 12-е сутки проведения КОП.

Полученные цифровые результаты обработаны с помощью программного обеспечения IBM SPSSStatistics (26.0). Для проверки нормальности распределения использован критерий Колмогорова – Смирнова. Статистический ряд

характеризовался вычислением медианы, среднего значения, ошибки средней, среднеквадратичного отклонения. Для сравнения средних применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни и параметрический t-критерий Стьюдента. 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 $p > 0,05$.

В процессе сбора и обработки исходных данных пациентов исследователи обеспечивали их конфиденциальность. Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей» в редакции 2000 года и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утверждённых приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 июня 2003 года № 266. Все участники эксперимента предоставили письменное информированное согласие на участие.

Результаты

Анализ уровня маркера 20S у пациентов показал, что этот показатель значительно варьирует – от 2,9 пг/мл до 24,0 пг/мл. Это указывает на индивидуальный уровень активности протеасомы 20S у каждого из обследованных. Можно предположить, что активность протеасомы 20S зависит от ряда факторов, таких как масса тела, возраст и пол. В рамках данного исследования были оценены все эти факторы. Согласно результатам, представленным в табл. 1, базовый уровень активности протеасомы 20S в различных группах, выделенных по возрасту, полу и массе тела, был сопоставим и достоверно не отличался.

Как показали исследования, потеря массы тела в результате проведения КОП составила ($M_{cp} \pm m_0$) – $8,0 \pm 0,30\%$, мышечной массы – $2,5 \pm 0,3\%$,

тощей массы – $2,4 \pm 0,2$, жировой массы – $11,9 \pm 0,8\%$ от исходных значений.

Ограничение калорийности питания значительно (в среднем в 2 раза) активизировало активность протеасомы 20S во всех исследуемых группах. Были получены очень высокие степени различий концентрации маркера до- и после курса ограничения калорийности питания.

Анализ активности 20S у мужчин (табл. 2) показал аналогичные результаты, что и во всей группе. Независимо от гендерных, возрастных и весовых характеристик активность апоптоза в исходном состоянии находилась на одном уровне.

Ограничение калорийности питания повышало активность 20S протеасомы во всех исследуемых категориях мужчин, что доказывалось

Таблица 1.

Концентрация протеасомы 20S во всей исследуемой группе

Примечания:

P – статистическое сравнение между группами; P1–2 – цифры означают сравнение величин между соответствующими группами; M – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; m_0 – стандартная ошибка среднего.

Table 1.

Concentration of the 20S proteasome throughout the study group

Notes:

P is a statistical comparison between groups; P1–2 – the numbers indicate a comparison of values between the respective groups; M – arithmetic mean; σ – standard deviation; m_0 – arithmetic mean error.

N	Исследуемые группы	Концентрация маркера 20S (пг/мл)			P
		M ср.	$\pm\sigma$	m_0	
До КОП					
1.	Вся группа (n=48)	8,7	4,7	0,7	
2.	Мужчины (n=11)	11,0	6,6	2,0	$P_{1-8} < 0,001$
3.	Женщины (n=37)	8,0	3,8	0,6	$P_{2-9} < 0,001$
4.	До 60 лет (n=34)	8,9	4,6	0,8	$P_{2-3} > 0,5$
5.	После 60 лет (n=14)	8,1	5,2	1,4	$P_{3-10} < 0,001$
6.	ИМТ <30 (n=19)	7,3	3,5	0,8	$P_{4-11} < 0,001$
7.	ИМТ ≥ 30 (n=29)	9,7	5,2	1,0	$P_{5-12} < 0,001$
После КОП					
8.	Вся группа (n=48)	20,7	9,1	1,3	$P_{6-13} < 0,001$
9.	Мужчины (n=11)	20,3	7,0	2,1	$P_{7-14} < 0,001$
10.	Женщины (n=37)	20,8	9,7	1,6	$P_{9-10} > 0,5$
11.	До 60 лет (n=34)	21,4	9,6	1,6	$P_{11-12} > 0,5$
12.	После 60 лет (n=14)	19,0	7,8	2,1	$P_{13-14} > 0,5$
13.	ИМТ <30 (n=19)	20,1	8,9	2,0	$P_{10-11} > 0,5$
14.	ИМТ ≥ 30 (n=29)	21,1	9,3	1,7	$P_{8-14} > 0,5$

достоверным различием в концентрации белкамаркера до – и после курса диетотерапии.

Сходным по активности с мужчинами наблюдался процесс и у женщин (табл. 3). Ограничение калорийности питания сопровождалось значительным возрастанием активности протеасомы во всех исследуемых категориях женщин, независимо от гендерной, возрастной и весовой принадлежности.

Несмотря на снижение общей массы тела, включая жировую, у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² активность 20S не зависел от этого фактора. Дальнейший анализ корреляционных связей в общей группе до проведения КОП (табл. 4) продемонстрировал положительную взаимосвязь между содержанием общей жировой массы и уровнем маркера 20S (p < 0,05) в целом. Эта связь была особенно заметна в группе женщин в возрасте до 50 лет, где наблюдалась положительная корреляция между уровнем S20 и общей жировой массой (r = 0,80; p < 0,05). В группе женщин старше 50 лет корреляции между исследуемыми параметрами не было выявлено. У мужчин же корреляционная связь уровня маркера с содержанием

внеклеточной воды (p < 0,05) была обнаружена только в возрастной группе старше 50.

Ограничение калорийности питания кардинально изменило связь между уровнем маркера и содержанием жировой массой в группе пациентов младше 50 лет. По сравнению с исходными показателями, эта связь определялась как отрицательная (r = -0,3; p < 0,05). Одновременно наблюдалась положительная корреляция с мышечной массой, тощей массой, а также общей и внеклеточной водой. В группе старше 50 лет корреляция с жировой массой стала положительной (r = 0,6; p < 0,05).

Анализ по гендерному признаку показал отсутствие корреляционных связей у мужчин между исследуемыми параметрами. В то же время, у женщин выявлен интересный факт, имеющий принципиальное значение. Так, у женщин <50 лет после проведения КОП сохранялась, но уже с высокой степенью достоверности, положительная связь концентрации маркера с содержанием жира (r = 0,8; p < 0,01), но при этом выявлялась отрицательная связь с содержанием мышечной, тощей массы, общей и внеклеточной водой. В противоположность этому у женщин более 50 лет выявлялась

Таблица 2.

Концентрация протеасомы 20S у мужчин до- и после КОП

Примечания:

P – статистическое сравнение между группами; P1–2 – цифры означают сравнение величин между соответствующими группами; M – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; m₀ – стандартная ошибка среднего.

Table 2.

The concentration of proteasomes 20S in men before and after the CHP

Notes:

P is a statistical comparison between groups; P1–2 – the numbers indicate a comparison of values between the respective groups; M – arithmetic mean; σ – standard deviation; m₀ – arithmetic mean error.

N	Исследуемые группы	Концентрация маркера 20S (пг/мл)			P
		M ср.	±σ	m ₀	
До КОП					
1.	Вся группа (n=11)	11,0	6,6	2,0	P ₁₋₆ <0,001 P ₂₋₃ >0,5
2.	До 60 лет (n=7)	10,5	5,9	2,2	
3.	После 60 лет (n=4)	11,8	8,7	4,4	
4.	ИМТ <30 (n=3)	8,8	8,6	5,0	
5.	ИМТ ≥30 (n=8)	11,8	6,3	2,2	P ₂₋₇ <0,001 P ₃₋₈ <0,001
После КОП					
6.	Вся группа (n=11)	20,3	7,0	2,1	P ₄₋₉ <0,001 P ₅₋₁₀ <0,001 P ₇₋₈ >0,5 P ₉₋₁₀ >0,5
7.	До 60 лет (n=7)	19,4	7,3	2,8	
8.	После 60 лет (n=4)	21,9	7,1	3,5	
9.	ИМТ <30 (n=3)	17,0	10,6	6,1	
10.	ИМТ ≥30 (n=8)	21,6	5,6	2,0	

Таблица 3.

Концентрация протеасомы 20S у женщин до- и после КОП

Примечания:

P – статистическое сравнение между группами; P1–2 – цифры означают сравнение величин между соответствующими группами; M – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; m₀ – стандартная ошибка среднего.

Table 3.

The concentration of proteasomes 20S in women before and after the CHP.

Notes:

P is a statistical comparison between groups; P1–2 – the numbers indicate a comparison of values between the respective groups; M – arithmetic mean; σ – standard deviation; m₀ – arithmetic mean error.

N	Исследуемые группы	Концентрация маркера 20S (пг/мл)			P
		M ср.	±σ	m ₀	
До КОП					
	Вся группа (n=37)	8,0	3,8	0,6	P ₁₋₆ <0,001 P ₂₋₇ <0,001 P ₂₋₃ >0,5
	До 60 лет (n=27)	8,5	4,2	0,8	
	После 60 лет (n=10)	6,7	2,2	0,7	
	ИМТ <30 (n=16)	7,0	2,1	0,5	
	ИМТ ≥30 (n=21)	8,9	4,6	1,0	P ₂₋₃ >0,5 P ₃₋₈ <0,001
После КОП					
	Вся группа (n=37)	20,8	9,7	1,6	P ₄₋₉ <0,001 P ₇₋₈ >0,5 P ₉₋₁₀ >0,5 P ₅₋₁₀ <0,001
	До 60 лет (n=27)	21,9	10,1	1,9	
	После 60 лет (n=10)	17,9	8,2	2,6	
	ИМТ <30 (n=16)	20,6	8,8	2,2	
	ИМТ ≥30 (n=21)	21,0	10,5	2,3	

Таблица 4.
Коэффициент корреляции между концентрацией протеасомы 20S и показателями (кг) состава тела в общей группе

N	Исследуемые группы	Коэффициент корреляции					
		До КОП					
		М.М.	Т.М.	Ж.М.	ОВТ	Внec.В.	Внут.В.
1.	Вся группа <50лет (n=15)	0,2	0,2	0,6*	0,2	0,3	0,1
2.	Вся группа ≥50лет (n=33)	0,2	0,2	-0,03	0,2	0,3*	0,2
3.	Мужчины все (n=11)	0,3	0,3	0,4	0,3	0,7*	-0,3
4.	Мужчины <50лет (n=6)	0,8	0,8	0,5	0,8	0,7	1,0**
5.	Мужчины ≥50лет (n=5)	-0,01	-0,01	0,3	-0,01	0,7	-0,6
6.	Женщины все (n=37)	0,02	0,02	0,1	0,02	-0,07	0,07
7.	Женщины <50лет (n=9)	-0,6	-0,6	0,8*	-0,6	-0,7*	-0,5
8.	Женщины ≥50лет (n=28)	0,2	0,2	-0,1	0,2	0,1	0,2
		После КОП					
9.	Вся группа <50лет (n=15)	0,3*	0,3*	-0,3*	0,3*	0,4*	0,2
10.	Вся группа ≥50лет (n=33)	-0,4	-0,4	0,6*	-0,4	-0,5	-0,3
11.	Мужчины все (n=11)	0,6	0,6	0,2	0,1	0,4	0,4
12.	Мужчины <50лет (n=6)	0,5	0,5	0,07	0,5	-0,08	0,9
13.	Мужчины ≥50лет (n=5)	0,7	0,7	0,6	-0,02	0,7	0,09
14.	Женщины все (n=37)	0,1	0,1	-0,07	0,1	0,2	0,07
15.	Женщины <50лет (n=9)	-0,8*	-0,8*	0,8**	-0,7*	-0,8*	-0,7*
16.	Женщины ≥50лет (n=28)	0,3*	0,3*	-0,4*	0,3*	0,4*	0,2

Примечания:
М.М. – мышечная масса; Т.М. – тощая масса; Ж.М. – жировая масса; О.В.Т. – общая вода тела; Внec. В. – внеклеточная вода; Внут. В. – внутриклеточная вода; * – уровень статистической значимости – p < 0,05; ** – уровень статистической значимости – p < 0,01.

Notes:
M.M. – muscle mass; L.M. – lean mass; F.M. – fat mass; T. B.W. – total body water; Ext. W. – extracellular water; Int. W. – intracellular water; * – the level of statistical significance – p < 0.05; ** – the level of statistical significance – p < 0.01.

Таблица 5.

Сравнительный анализ показателей дельта (Δ,%) протеасомы 20S у мужчин и женщин

N	Исследуемые группы	Концентрация маркера 20S (пг/мл)			P
		М ср.	±σ	m ₀	
Мужчины					
1.	Вся группа (n=11)	124,4	91,1	27,4	
2.	До 60 лет (n=7)	116,7	86,8	32,8	
3.	После 60 лет (n=4)	137,7	110,4	55,2	P ₁₋₆ = 0,20
4.	ИМТ <30 (n=3)	146,7	88,5	51,1	P ₂₋₇ = 0,24
5.	ИМТ ≥30 (n=8)	116,0	96,5	34,1	P ₃₋₈ = 0,56
Женщины					
6.	Вся группа (n=37)	192,8	170,9	28,1	P ₄₋₉ = 0,46
7.	До 60 лет (n=27)	187,3	152,5	29,3	P ₅₋₁₀ = 0,42
8.	После 60 лет (n=10)	207,6	222,1	70,2	P ₄₋₅ = 0,50
9.	ИМТ <30 (n=16)	237,9	206,7	51,7	P ₉₋₁₀ = 0,16
10.	ИМТ ≥30 (n=21)	158,4	133,0	29,0	

Примечания:

P – статистическое сравнение между группами; P1–2 – цифры означают сравнение величин между соответствующими группами; М – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; m₀ – стандартная ошибка среднего.

Table 5.

A comparative analysis of the delta (Δ%) indices of the proteasome 20S in men and women

Notes:

P is a statistical comparison between groups; P1–2 – the numbers indicate a comparison of values between the respective groups; M – arithmetic mean; σ – standard deviation; m₀ – arithmetic mean error.

отрицательная связь с жировой массой, но положительная с содержанием мышечной, тощей массы, общей, внеклеточной и внутриклеточной водой (табл. 4).

Следовательно, реакция организма и составляющих компонентов тела на ограничение питания отмечалась в основном у женщин в возрасте до – и после 50-ти лет и характеризовалась она противоположной направленностью. У мужчин, в отличие от женщин, не было обнаружено таких взаимосвязей с отдельными компонентами на фоне активации протеасомы 20S.

Чтобы оценить, насколько сильно протеасома 20S активируется в разных группах, мы использовали

показатель «дельта-20S», который показывает, насколько концентрация белка 20S увеличилась по сравнению с исходным уровнем (табл. 5). Этот показатель активности протеасомы 20S до и после курса КОП достоверно вырос во всех группах, в среднем на 158–237%. Однако возрастные и гендерные различия были незначительными. В целом, результаты оказались аналогичными тем, которые были получены при сравнении абсолютных значений концентрации белка 20S до и после КОП.

Выявленные корреляционные связи позволяют лишь предполагать направленность изменений и конкретный сегмент тела, участвующие в реакции активации 20S. Более точную информацию можно

Таблица 6.
Коэффициент корреляции между показателями дельта протеасомы 20S (%) и дельтой показателей компонентов тела(кг)

N	Исследуемые группы	Коэффициент корреляции						
		Возраст	М.М.	Т.М.	Ж.М.	ОВТ	Внек.В.	Внут.В.
1.	Вся группа <50лет (n=15)	-0,3	0,2	0,2	0,1	0,2	0,3	0,1
2.	Вся группа ≥50лет (n=33)	0,01	-0,2	-0,2	-0,3*	-0,1	0,03	-0,2
3.	Мужчины все (n=11)	0,04	0,008	0,008	-0,3	-0,3	0,05	-0,06
4.	Мужчины <50лет (n=6)	-0,5	0,1	0,1	-0,1	0,1	0,7	-0,8*
5.	Мужчины ≥50лет (n=5)	-0,5	-0,3	-0,3	-0,2	-0,3	-0,7	0,5
6.	Женщины все (n=37)	-0,05	0,05	0,05	-0,03	0,05	0,1	0,005
7.	Женщины <50лет (n=9)	-0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3
8.	Женщины ≥50лет (n=28)	0,07	-0,2	-0,2	-0,3*	-0,2	0,07	-0,2

Table 6.
The correlation coefficient between the 20S delta proteasome index (%) and the delta body component index (kg).

Примечания:
М.М. – мышечная масса; Т.М. – тощая масса; Ж.М. – жировая масса; О.В.Т. – общая вода тела; Внек. В. – внеклеточная вода; Внут. В. – внутриклеточная вода; * – уровень статистической значимости – p <0,05.

Notes:
M.M. – muscle mass; L.M. – lean mass; F.M. – fat mass; T. B.W. – total body water; Ext. W. – extracellular water; Int. W. – intracellular water; * – the level of statistical significance – p <0.05.

Таблица 7.

Сравнительная характеристика протеасомы 20S у лиц на лечебном голодании (ЛГ) и ограничительном по калорийности питании (ОКП)

N	Исследуемые группы	Концентрация маркера 20S (пг/мл)			P
		М ср.	±σ	m ₀	
До КОП					
1.	Вся группа ЛГ (n=21)	7,8	5,2	1,2	
2.	Мужчины ЛГ (n=6)	11,0	8,2	3,3	
3.	Женщины ЛГ (n=15)	7,0	2,7	0,7	P ₁₋₅ <0,001
4.	ОКП (n=27)	9,1	4,5	0,8	P ₂₋₆ <0,001 P ₃₋₇ <0,001
После ОКП					
5.	Вся группа ЛГ (n=21)	21,1	10,1	2,3	P ₄₋₈ <0,001 P ₂₋₃ >0,5
6.	Мужчины ЛГ (n=6)	20,6	8,7	3,6	P ₆₋₇ >0,5
7.	Женщины ЛГ (n=15)	20,5	8,7	2,3	
8.	ОКП (n=27)	20,9	9,6	1,8	P ₅₋₈ >0,5

Примечания:

P – статистическое сравнение между группами; P1–2 – цифры означают сравнение величин между соответствующими группами; М – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; m₀ – стандартная ошибка среднего.

Table 7.

Comparative characteristics of the 20S proteasome in individuals on therapeutic fasting (TF) and calorie-restricted diets (CHP)

Notes:

P is a statistical comparison between groups; P1–2 – the numbers indicate a comparison of values between the respective groups; M – arithmetic mean; σ – standard deviation; m₀ – arithmetic mean error.

было получить, используя корреляционный анализ между уровнем белка 20S и показателем «дельта» (процент до- и после проведения КОП) того или иного компонента тела. Такой анализ мог указать на взаимосвязь между количеством потерянной массы того или иного компонента и уровнем маркера.

В результате проведенного анализа (табл. 6) выявлена обратная слабая, но достоверная связь между степенью потери жировой массы и степенью активации протеасомы 20S в общей группе и у женщин в возрасте более 50 лет. Учитывая тот факт, что имело место закономерное повышение активности маркера во всех группах после КОП, можно предположить, что чем больше активировалась протеасома, тем меньше оказывалась потеря жировой массы. По всей вероятности, в этом возрасте активация 20S у женщин происходит преимущественно за счет других компонентов тела (вероятней всего за счет мышечной и тощей массы).

Аналогичный корреляционный анализ был проведен между показателями дельта-20S и дельта компонентами тела. В результате было выявлено наличие слабой отрицательной связи между

степенью активации 20S и потерей жировой массы во всей группе лиц старше 50 лет. Эти результаты, по всей видимости, были обусловлены показателями, полученными у женщин старше 50 лет, которые оказались такими же, как и в общей группе лиц старше 50 лет (r = -0,3; p <0,05). Логично было предположить, что более выраженные реакции можно было бы ожидать и зафиксировать при полной пищевой депривации (лечебном голодании – ЛГ). Однако у пациентов, находящихся на ЛГ, интенсивность активации протеасомы 20S возрастала до значений, сопоставимых со значениями пациентов, находящихся на гипокалорийной диете (табл. 7).

При анализе корреляционных связей у лиц в группе, планирующих голодание, выявлена достоверная связь (p <0,05) между исходным уровнем маркера и содержанием мышечной, тощей массой и общим содержанием воды. Указанное явление можно объяснить, по-видимому, тем, что активность протеасомы 20S в исходном состоянии в большей степени наблюдалась в тощей и мышечной массе. Однако в жировой массе активность оказалась минимальной, а показатели активности

не коррелировали с содержанием жира. Следует предположить, что в каждом конкретном случае интенсивность ресинтеза белка в органах и тканях разная. Однако, после проведения курса лечебного голодания корреляционные связи уже не выявлялись как в общей группе, так разделенных по гендерному признаку.

Обсуждение

Таким образом, можно предположить, что активность протеасомы 20S в исходном состоянии поддерживается, в основном, жировой массой, но преимущественно у женщин. Об этом свидетельствует наличие достоверной прямой корреляции между жировой массой и уровнем белка 20S ($r=0,8$; $p<0,05$). Базовый уровень 20S у мужчин, по всей вероятности, обусловлен активностью процесса в безжировых компонентах тела.

Результаты исследования позволяют говорить об активизирующем влиянии ограничения калорийности питания и лечебного голодания в сочетании с оздоровительными процедурами на процесс активации протеасомы 20S. Степень активации процесса у мужчин и женщин оказалась одинаковой, однако отличались наличием корреляционных связей между исследуемыми параметрами.

Возрастные особенности реакции на ограничение питания особенно проявлялись у женщин. После проведения комплексной оздоровительной программы (КОП) закономерность, отмеченная до КОП, сохранялась у женщин <50 лет, но более выраженной активацией 20S именно в жировой ткани ($r=0,8$; $p<0,01$), а не в мышечной и тощей ($r=-0,8$; $p<0,05$). Для нормального функционирования протеасомы 20S необходимы энергетические субстраты, а жировая ткань вполне могла обеспечить эту функцию. Интересно отметить, что активность 20S обратно коррелировала с содержанием воды во всех водных секторах. По всей вероятности, потеря жира клетками при голодании, одновременно активировала функцию протеасомы 20S.

Противоположная по характеру реакция на КОП наблюдалась у женщин более 50 лет. Насколько можно судить по коэффициентам корреляции, активность протеасомы 20S преимущественно наблюдалась в мышечной и тощей массе ($r=0,3$; $p<0,05$), но снижение ее в жировой ($r=-0,4$; $p<0,05$). Этот же факт подтвержден при проведении корреляционного анализа между показателями «дельта» жировой массы и «дельта» 20S.

Важно отметить тот факт, что и гипокалорийная диета и лечебное голодание в одинаковой степени активировали протеасому 20S у лиц разной массы, гендерной принадлежности и возраста. Этот вывод важен для терапевтов, реабилитологов и диетологов, использующих в своей практике ограничительные диеты. Используемые авторами сроки ограничения питания не сопровождались «запредельными» показателями активности протеасомы 20S.

Предпринятое исследование не позволило выявить доминирующего компонента тела, приводящего к общему повышению уровня маркера 20S.

Важным и интересным аспектом исследования явилось выявление взаимосвязи активности 20S с возрастом. Проведенный корреляционный анализ во всей группе не подтвердил наличие достоверной связи между исследуемыми параметрами. Это относится к периоду как до проведения оздоровительных мероприятий, так и после них.

Можно сделать предположение о том, что у мужчин общее повышение активности 20S после КОП происходит за счет разных компонентов тела без явного доминирования среди них. Это может свидетельствовать о равномерной активности протеасомы 20S и обновлении белкового пула в разных компонентах тела.

Если рассматривать полученные данные с точки зрения реабилитологии, то реакцию у женщин в возрасте до 50 лет можно считать целесообразной. Она происходит без значительных потерь мышечной и тощей массы, что, возможно, связано с активным ресинтезом белков и процессами аутофагии. Однако у женщин старше 50 лет рост активности 20S протеасомы происходит за счет мышечной и тощей массы, а активность в жировой ткани снижается. Это было подтверждено наличием отрицательной корреляционной связи ($r=-0,3$; $p<0,05$) между степенью активации протеасомы (показатель дельта 20S) и потерей жировой массы (дельта жировой массы). Учитывая особенности функционирования протеасомы 20S, можно предположить, что потеря массы этих компонентов могла быть связана с процессами апоптоза.

Исследование активности протеасомы 20S у людей выявило индивидуальные уровни активности этого сложного белкового комплекса. Протеасома играет важную роль в процессах синтеза и распада в клетках белков, определяя баланс между анаболизмом и катаболизмом. В её состав входят белки, такие как Beclin-1 и Bcl-2, которые контролируют активность аутофагии и апоптоза. Показано, что узловым соединением играющей интегративную роль, является 76-аминокислотный пептид убеквитин [19]. Эти процессы протекают в организме непрерывно и взаимосвязано. Потеря массы отдельных частей тела может указывать на преобладание апоптоза над анаболическими процессами. Выявленные корреляционные связи позволяют предположить, что у женщин в возрасте до 50 лет базовая активность протеасомы 20S поддерживается преимущественно за счет жировой ткани. Этот интересный факт может быть объяснён тем, что в эту группу вошли женщины с сохранёнными овуляторными циклами. Связь протеасомы 20S с жировой тканью может быть обусловлена гормональными изменениями в процессе цикла. Ряд авторов указывали на половые особенности апоптоза при моделировании различных заболеваний. В литературе есть сведения о различии реакции апоптоза в зависимости от пола. Например, в экспериментах на крысах, моделирующих ишемический инсульт, было установлено, что у самок активность апоптоза значительно выше, чем у самцов [20, 21].

В другом исследовании авторы также подтвердили повышенную активность апоптоза в аорте и почках крыс-самок при разных уровнях давления [22]. Половые различия могут быть связаны с различными молекулярными механизмами, обеспечивающими направленность биохимических процессов в клетке и смерть клетки. Это подтверждается данными о том, что гибель макрофагов при стрессе у женщин происходит за счет апоптоза, а у мужчин за счет некроза [23].

В отличие от женщин в представляемом исследовании поддержание базовой активности 20S у мужчин, вероятно, происходит за счет различных компонентов тела: мышечной, жировой и тощей массы. Причем, уровень активности устанавливался индивидуально у каждого из исследуемых пациентов.

Если с исследуемыми компонентами тела отдельные корреляции были установлены, то с возрастным показателем их выявлено не было; увеличение возраста не сопровождалось увеличением активности протеасомы 20S.

Потеря общей массы тела, имеющая место при гипокалорийном питании и отдельных ее компонентов предполагает преобладающую активность процесса апоптоза. Вполне логично предположить, что дефицит калорий при ограничении питания сопровождается появлением множества молекулярных сигнальных молекул, способных индуцировать активность протеасомы, аутофагии и апоптоза.

Существует множество путей и сигналов, запускающих апоптоз: гипоксия, окислительный стресс, недостаток метаболитов для обеспечения жизнедеятельности клетки, появление специфических рецепторов на поверхности клеток. Основными сигнальными молекулами при ограничении калорийности питания для активации процесса аутофагии и апоптоза в условиях целостного организма могут служить глюкоза, аминокислоты и АТФ. Снижение уровня АТФ (увеличение соотношения аденозинмонофосфата (АМФ): АТФ) приводит к активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК), которая приостанавливает деление клеток и приводит в конечном итоге к апоптозу [24]. Важным фактором функционирования большинства клеток является уровень глюкозы в среде. Это также относится к белковому комплексу 20S, для функционирования которого необходима энергия. Так, на культурах клеток показано, что недостаток глюкозы приводит к дефициту белков Вах и Вак, которые через каспазу-8 запускают апоптоз [25]. Еще один белок-Noxa, активируемый недостатком глюкозы, также способен индуцировать апоптоз [26].

Одним из ведущих интегральных модуляторов интенсивности и направленности обмена в клетке является фермент комплекса 1 млекопитающих,

чувствительного к рапамицину (mTORC1) [27]. В свою очередь, соотношение mTORC1 и АМРК определяют соотношение процесса в клетке аутофагии и апоптоза [28].

Молекула mTORC1 способна фосфорилировать белок серин/треонин-протеинкиназа (ULK1) (возможно с участием белка повторной сборки укладки Гольджи (GRASP55)) и посредством него регулировать соотношение активности 20S, аутофагии и апоптоза [27, 29]. При недостатке питания протеасомы образуют конденсаты в ядре SIPAN (скопления протеасом в ядре, вызванные голоданием) в комплексе с убиквитином (индуцированные голодом протеасомные комплексы в ядре) и, таким образом, меняют свою биохимическую активность [30]. В свою очередь, независимо откуда клетка получила сигнал - с внешней стороны или с внутренней, основу апоптоза составляют активность семейств каспаз, которые каскадно катализируются и приводят к активации проапоптотических белков [31]. Члены семейства белков Bcl-2 (B Cell Lymphoma 2), регулирующих апоптоз, идентифицированы как субстраты протеасом [13, 5].

Так, в эксперименте установлено, что при дефиците энергетического обеспечения в первую очередь изменяется функция митохондрий, что может индуцировать процесс аутофагии или апоптоза [32]. При этом важную роль в поддержании соотношения аутофагия: апоптоз принадлежит белку-регулятору Beclin-1 [33]. Этим самым устанавливается соотношение между анаболизмом, катаболизмом и апоптозом клетки. В ранее опубликованной нами работе [34] было показано, что у пациентов, находящихся на гипокалорийном питании или полной пищевой депривации к 8–10 суткам отмечается активация процесса аутофагии. Кроме того, в последних работах доказана активация процесса апоптоза у пациентов при воздержании от пищи разной продолжительности [16]. Можно предположить, что процесс ресинтеза разнообразных белков с участием 20S, аутофагия и апоптоз имеют место при ограничении калорийности питания.

Многочисленные работы, посвященные изучению механизмов ограничительных диет, подтверждают положительную их роль на многие функции организма [35, 36]. В связи с этим, выявленные особенности активации протеасомы 20S у человека можно расценивать как физиологически адекватные адаптивные реакции на недостаток поступления калорий в организм. При этом надо учитывать особенности женского организма и возраст его при назначении гипокалорийной диеты. Сам по себе лечебный подход посредством ограничения калорийности питания привлекает своей доступностью, универсальностью и малой затратностью.

Заключение

Ограничение калорийности питания является адекватным физиологическим стрессом для организма. Однако, сложность и многообразие путей активации и реализации процесса ресинтеза

белков, аутофагии и апоптоза, особенностей их молекулярных взаимодействий требует дальнейшего изучения и оценки целесообразности применения метода при том или ином конкретном заболевании.

Учитывая физиологическую роль протеасомы 20S по поддержанию тканевого гомеостаза, обновлению и ресинтезу клеточного пула белков, ограничение калорийности питания на 40–50%

в сочетании с оздоровительными практиками является действенным физиологическим и доступным методом ее активации.

Литература | References

- Coux O., Zieba B.A., Meiners S. The Proteasome System in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1233:55–100. doi: 10.1007/978-3-030-38266-7_3.
- Sahu I., Mali S.M., Sulkshane P., Xu C. et al. The 20S as a stand-alone proteasome in cells can degrade the ubiquitin tag. *Nat Commun.* 2021;12(1):6173. doi: 10.1038/s41467-021-26427-0.
- Thomas T., Salcedo-Tacuma D., Smith D.M. Structure, Function, and Allosteric Regulation of the 20S Proteasome by the 11S/PA28 Family of Proteasome Activators. *Biomolecules.* 2023 Aug 29;13(9):1326. doi: 10.3390/biom13091326.
- Zhu Y., Shigeyoshi K., Hayakawa Y., Fujiwara S. et al. Acceleration of Protein Degradation by 20S Proteasome-Binding Peptides Generated by In Vitro Artificial Evolution. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(24):17486. doi: 10.3390/ijms242417486.
- Jesenberger V., Jentsch S. Deadly encounter: ubiquitin meets apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(2):112–21. doi: 10.1038/nrm731.
- Zhang H.G., Wang J., Yang X., Hsu H.C. et al. Regulation of apoptosis proteins in cancer cells by ubiquitin. *Oncogene.* 2004;23(11):2009–15. doi: 10.1038/sj.onc.1207373.
- Yousef A.A., Suliman G.A., Mabrouk M.M. The value of correlation of serum 20S proteasome concentration and percentage of lymphocytic apoptosis in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(6): R215. doi: 10.1186/cc9340.
- Renehan A.G., Booth C., Potten C.S. What is apoptosis, and why is it important? *BMJ.* 2001;322(7301):1536–8. doi: 10.1136/bmj.322.7301.1536.
- Szondy Z., Sarang Z., Kiss B., Garabuczi É. et al. Anti-inflammatory Mechanisms Triggered by Apoptotic Cells during Their Clearance. *Front Immunol.* 2017;8:909. doi: 10.3389/fimmu.2017.00909.
- Martinez M., Reif R., Pappas D. Detection of apoptosis: A review of conventional and novel techniques. *Anal Methods.* 2010;2: 996–1004. doi: 10.1039/c0ay00247j.
- Yarovaya G.A., Peshkova E.A., Martynova E.A., Blokhina T.B. The role of proteolytic enzymes in the control of various stages of apoptosis. *Laboratory medicine.* 2011;11:39–52. (In Russ.)
Яровая Г.А., Нешкова Е.А., Мартынова Е.А., Блохина Т.Б. Роль протеолитических ферментов в контроле различных стадий апоптоза. *Лабораторная медицина.* 2011;11:39–52.
- D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int.* 2019;43(6):582–592. doi: 10.1002/cbin.11137.
- Singh R., Letai A., Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(3):175–193. doi: 10.1038/s41580-018-0089-8.
- Bhowmick T., Biswas S., Mukherjee A. Cellular response during cellular starvation: a battle forcellular survival. *Cell Biochem Funct.* 2024;42: e4101. doi: 10.1002/cbf.4101.
- Beillevaire D., Migneault F., Turgeon J., Gingras D. et al. Autolysosomes and caspase-3 control the biogenesis and release of immunogenic apoptotic exosomes. *Cell Death Dis.* 2022;13(2):145. doi: 10.1038/s41419-022-04591-5.
- Ulas M., Akbas E., Akbas S., Aktemur G. et al. Physiological aspect of apoptosis-regulating microRNAs expressions during fasting. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(6):2210–2215. doi: 10.26355/eurrev_202303_31754.
- Yakimovich E.P., Nemtsova V.V., Klyuchnikov D.A. *Vozrastnaya anatomiya, fiziologiya i gigiena: uchebnoe posobie dlya vuzov.* Vladivostok: Shkola pedagogiki. 2018. 54 p. (In Russ.)
Якимович Е.П., Немцова В.В., Ключников Д.А. *Возрастная анатомия, физиология и гигиена: учебное пособие для вузов.* Владивосток: Школа педагогики. 2018. 54 с.
- Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez A.D., Murray C.J. et al. Age standardization of rates: a new who standard. *World Health Organization.* 2001; 31. Available at: https://www.researchgate.net/publication/284696312_Age_Standardization_of_Rates_A_New_WHO_Standard
- Yu P., Hua Z. To Kill or to Be Killed: How Does the Battle between the UPS and Autophagy Maintain the Intracellular Homeostasis in Eukaryotes? *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2221. doi: 10.3390/ijms24032221.
- Li H., Pin S, Zeng Z., Wang M.M. et al. Sex differences in cell death. *Ann Neurol.* 2005 Aug;58(2):317–21. doi: 10.1002/ana.20538.
- Lang J.T., McCullough L.D. Pathways to ischemic neuronal cell death: are sex differences relevant? *J Transl Med.* 2008;6:33. doi: 10.1186/1479-5876-6-33.
- Abdelbary M., Mohamed R., Gillis E.E., Diaz-Sanders K. et al. Sex differences in apoptosis do not contribute to sex differences in blood pressure or renal T cells in spontaneously hypertensive rats. *Front Physiol.* 2022;13:1006951. doi: 10.3389/fphys.2022.1006951.
- Du L., Bayir H., Lai Y., Zhang X. et al. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *J Biol Chem.* 2004;279(37):38563–70. doi: 10.1074/jbc.M405461200.
- Villanueva-Paz M., Cotán D., Garrido-Maraver J., Oropesa-Ávila M. et al. AMPK Regulation of Cell Growth, Apoptosis, Autophagy, and Bioenergetics. *Exp Suppl.* 2016;107:45–71. doi: 10.1007/978-3-319-43589-3_3.
- Caro-Maldonado A., Tait S.W., Ramírez-Peinado S., Ricci J.E. et al. Glucose deprivation induces an atypical form of apoptosis mediated by caspase-8 in Bax-, Bak-deficient cells. *Cell Death Differ.* 2010;17(8):1335–44. doi: 10.1038/cdd.2010.21.
- Wagner M., Moore D.D. Endoplasmic reticulum stress and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(4):367–73. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834778d4.
- Fulda S., Gorman A.M., Hori O., Samali A. Cellular stress responses: cell survival and cell death. *Int J Cell Biol.* 2010;2010:214074. doi: 10.1155/2010/214074.
- Petricca S., Flati V., Celenza G., Di Gregorio J. et al. Tebuconazole and Econazole Act Synergistically in

- Mediating Mitochondrial Stress, Energy Imbalance, and Sequential Activation of Autophagy and Apoptosis in Mouse Sertoli TM4 Cells: Possible Role of AMPK/ULK1 Axis. *Toxicol Sci.* 2019 May 1;169(1):209–223. doi: 10.1093/toxsci/kfz031.
29. Nüchel J., Tauber M., Nolte J.L., Mörgelin M. et al. An mTORC1-GRASP55 signaling axis controls unconventional secretion to reshape the extracellular proteome upon stress. *Mol Cell.* 2021;81(16):3275–3293.e12. doi: 10.1016/j.molcel.2021.06.017.
30. Uriarte M., Sen Nkwe N., Tremblay R., Ahmed O. et al. Starvation-induced proteasome assemblies in the nucleus link amino acid supply to apoptosis. *Nat Commun.* 2021;12(1):6984. doi: 10.1038/s41467-021-27306-4.
31. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495–516. doi: 10.1080/01926230701320337.
32. Qi Z., Chen L. Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1206:167–177. doi: 10.1007/978-981-15-0602-4_8.
33. Mei Y., Glover K., Su M., Sinha S.C. Conformational flexibility of BECN1: Essential to its key role in autophagy and beyond. *Protein Sci.* 2016;25(10):1767–85. doi: 10.1002/pro.2984.
34. Tkhakushinov I.A., Lysenkov S.P., Korchazhkina N.B., Muzhenya D.V. et al. 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.) doi: 10.25207/1608-6228-2024-31-2-95-106.
- Тхакушинов И.А., Лысенков С.П., Корчажкина Н.Б., Муженя Д.В. с соавт. 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. doi: 10.25207/1608-6228-2024-31-2-95-106.
35. Ferhat M., Funai K., Boudina S. Autophagy in Adipose Tissue Physiology and Pathophysiology. *Antioxid Redox Signal.* 2019;31(6):487–501. doi: 10.1089/ars.2018.7626.
36. Kraus W.E., Bhapkar M., Huffman K.M., Pieper C.F. et al. 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. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2.