

Анализ экспрессии генов у пациентов в период острой церебральной недостаточности и поздней реконвалесценции после тяжелого течения нейроинфекции

Иголкина А. А.¹, Кусакин А. В.¹, Скрипченко Н. В.¹, Вильниц А. А.¹, Алексеева Л. А.¹, Бессонова Т. В.¹, Голева О. В.¹, Марченко Н. В.¹, Ирикова М. А.¹, Чухловин А. Б.², Крылов А. В.¹, Базиян Е. В.¹, Эйсмонт Ю. А.¹, Глотов О. С.^{1,3}

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Провести анализ экспрессии генов у пациентов с церебральной недостаточностью в острый период и в период поздней реконвалесценции после тяжелого течения нейроинфекции. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с инфекционными заболеваниями в возрасте от 3 лет до 17 лет, поступившие на лечение в отдел реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Пробы цельной крови были отобраны до начала терапии — «Острый период» и в периоде поздней реконвалесценции после заболевания (9, 12, 13 месяцев). Для анализа дифференциальной экспрессии генов было проведено секвенирование РНК. **Результаты.** Статистически значимые различия экспрессии в группе сравнения «Острый период» и «Поздняя реконвалесценция» выявлены у 14 генов. Так в группе «Острый период» было выявлено 12 генов с пониженной экспрессией и 2 гена с повышенной: *ANGPTL2*, кодирующий ангиопоэтин-подобный белок 2 и *PCK1* фермента фосфоэнолпируват-карбоксикиназы. Из 14 генов 5 были с неизвестными функциями и не определенными ортологами. **Заключение.** Авторы полагают, что повышенная экспрессия гена *ANGPTL2* может быть причиной воздействия гипоксии, которая сопровождает острую церебральную недостаточность при тяжелом инфекционном процессе. Повышенная экспрессия *PCK1* может свидетельствовать о повышенных потребностях головного мозга в глюкозе в процессе восстановления.

Ключевые слова: острая церебральная недостаточность, секвенирование РНК, ген *ANGPTL2*, ген *PCK1*

Analysis of gene expression in patients during acute cerebral insufficiency and late reconvalescence after severe neuroinfection

Igolkina A. A.¹, Kusakin A. V.¹, Skripchenko N. V.¹, Vil'nic A. A.¹, Alekseeva L. A.¹, Bessonova T. V.¹, Goleva O. V.¹, Marchenko N. V.¹, Irikova M. A.¹, Chuhlovina A. B.², Krylov A. V.¹, Bazian E. V.¹, Esmont Y. A.¹, Glotov O. S.^{1,3}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

³Otta Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint-Petersburg, Russia

Goal. To analyze gene expression in patients with cerebral insufficiency during the critical period and during late convalescence after severe neuroinfection.

Materials and methods. The study involved patients with infectious diseases aged from 3 to 17 years, admitted for treatment to the department of resuscitation and intensive care of the Federal State Budgetary Institution DNACIB FMBA of Russia. Whole blood samples were collected before the start of therapy — «Acute period» and during the period of late convalescence after the disease (9, 12, 13 months). RNA sequencing was performed to analyze differential gene expression. **Results.** Statistically significant differences in expression in the comparison group «Acute period» and «Late convalescence» were detected in 14 genes. Thus, in the «Acute period» group, 12 genes with decreased expression and 2 genes with increased expression were identified: *ANGPTL2*, encoding angiopoietin-like protein 2 and *PCK1* of the phosphoenolpyruvate carboxylase enzyme. Of the 14 genes, 5 had unknown functions and unidentified orthologues. **Conclusion.** The authors suggest that increased expression of the *ANGPTL2* gene may be the cause of the consequences of hypoxia, which leads to acute cerebral failure during a severe infectious process. Increased expression of *PCK1* may indicate increased brain glucose demand during recovery.

Keywords: acute cerebral insufficiency, RNA sequencing, *ANGPTL2* gene, *PCK1* gene

Для цитирования: Иголкина А.А., Кусакин А.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Голева О.В., Марченко Н.В., Ирикова М.А., Чухловин А.Б., Крылов А.В., Базиян Е.В., Эйсмонт Ю.А., Глотов О.С. Анализ экспрессии генов у пациентов в период острой церебральной недостаточности и поздней реконвалесценции после тяжелого течения нейроинфекции. Детские инфекции. 2024; 23(4):13-17.

doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-13-17

For citation: Igolkina A.A., Kusakin A.V., Skripchenko N.V., Vil'nic A.A., Alekseeva L.A., Bessonova T.V., Goleva O.V., Marchenko N.V., Irikova M.A., Chuhlovina A.B., Krylov A.V., Bazian E.V., Esmont Y.A., Glotov O.S. Analysis of gene expression in patients during acute cerebral insufficiency and late reconvalescence after severe neuroinfection. *Detskii Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):13-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-13-17

Информация об авторах:

Иголкина Александра Александровна (Igolkina A.), аспирант НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ДНКЦИБ ФМБА России; gribanova.alal@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-4310-9741>

Кусакин Алексей Викторович (Kusakin A.), лаборант-исследователь НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ДНКЦИБ ФМБА России; kusakinax@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9546-7831>

Скрипченко Наталья Викторовна (Skripchenko N.), д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ДНКЦИБ ФМБА России, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; snv@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Вильниц Алла Ароновна (Vil'nic A.), д.м.н., зав. НИО интенсивной терапии ДНКЦИБ ФМБА России, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; vilnitz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

Алексеева Лидия Аркадьевна (Alekseeva L.), д.б.н., зав. НИО клинической лабораторной диагностики ДНКЦИБ ФМБА России; kldidi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7594-1978>

Бессонова Татьяна Валерьевна (Bessonova T.), научный сотрудник НИО клинической лабораторной диагностики ДНКЦИБ ФМБА России; bioximiy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9690-0729>

Голева Ольга Владимировна (Goleva O.), к.б.н., старший научный сотрудник НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ДНКЦИБ ФМБА России; golev.ao@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3285-9699>

Марченко Наталья Викторовна (Marchenko N.), к.м.н., зав. отделением лучевой диагностики ДНКЦИБ ФМБА России; gmv2006@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2684-9980>

Ирикова Мария Алексеевна (Irikova M.), младший научный сотрудник НИО функциональных и лучевых методов диагностики ДНКЦИБ ФМБА России; dr.bedova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8924-5300>

Чухловин Алексей Борисович (Chuhlov A.), д.м.н., зав. лабораторией трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова; alexei.chukh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9449-574X>

Крылов Андрей Витальевич (Krylov A.), к.б.н., старший научный сотрудник НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ДНКЦИБ ФМБА России; an.litovchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5952-8430>

Базиян Елена Владимировна (Bazian E.), младший научный сотрудник НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ДНКЦИБ ФМБА России; waz2107gen@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7837-3315>

Эйсмонт Юрий Александрович (Esmont Y.), к.б.н., старший научный сотрудник НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ДНКЦИБ ФМБА России; y-eis@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4828-8053>

Глотов Олег Сергеевич (Glotov O.), д.б.н., зав. НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ДНКЦИБ ФМБА России; olgglotov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

В детском возрасте тяжелые инфекционные заболевания могут сопровождаться развитием критических — жизнеугрожающих состояний. Критическое состояние — это крайняя степень любой патологии, при которой наблюдаются расстройства физиологических функций и нарушения деятельности отдельных систем, которые не могут спонтанно корригироваться путем саморегуляции и требуют частичной или полной коррекции, или искусственного замещения [1]. При инфекционных заболеваниях критические состояния наиболее часто развиваются при тяжелых поражениях, как бактериальной, так и вирусной природы [2]. При критических состояниях практически у всех больных развиваются выраженные микроциркуляторные расстройства, возникают волевические нарушения, которые усугубляют вторичное поражение головного мозга и вызывают гибель других систем и органов. Прогрессирование этого комплекса приводит к недостаточности кровообращения и дыхания, и, следовательно, к развитию соответствующих форм церебральной гипоксии, клинически проявляющееся формированием ментальных нарушений, дезориентацией, нарушениями сна и бодрствования, а также когнитивной дисфункцией [3].

Особенность патогенеза церебральной гипоксии при острых инфекционных заболеваниях диктует необходимость поиска средств, способствующих купированию негативных воздействий на структуры ЦНС в остром периоде заболевания. Принимая во внимание тот факт, что в педиатрической практике крайне узок спектр препаратов, разрешенных для профилактики и лечения тяжелых проявлений заболеваний, особый интерес представляют комплексные препараты, способные воздействовать на различные звенья патогенеза острой церебральной гипоксии (ОЦГ), например содержащий Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота (Inosine + Nicotinamide + Riboflavin + Succinic acid) Цитофлавин® (CYTOFLAVIN®). Данный препарат обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антигипоксическим действием, восстанавливает митохондриальное звено энергетического обмена клетки, уменьшает продукцию свободных радикалов, повышая функциональную активность ферментов антиоксидантной защиты и дыхательной цепи митохондрий, способствует утилизации глюкозы и жирных кислот на клеточном уровне. Многолетний опыт авторов подтверждает их эффективность [4, 5].

Пристальное внимание к проблемам ОЦГ уделяется в неонатологии, однако, у детей в постнеонатальном периоде молекулярные механизмы возникновения и развития

последствий ОЦГ малоизучены. Одним из подходов для анализа таких механизмов является изучение дифференциальной экспрессии генов, с помощью секвенирования мРНК, которая в своей первичной последовательности нуклеотидов кодирует информацию о генах, которые экспрессируются в зависимости от потребности клетки. В данном исследовании авторы рассматривают РНК, как маркер оценки восстановления пациентов после инфекционного поражения головного мозга. **Цель** — анализ экспрессии генов у пациентов с церебральной недостаточностью в острый период и в период поздней реконвалесценции после тяжелого течения нейроинфекции.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации 1964 года и последующих поправок к ней. Протокол №155 от 05.04.2022

В исследовании приняли участие 3 пациента в возрасте 3 лет, 8 лет и 16 лет с тяжелым течением инфекционного заболевания, поступившие в отдел реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, получавшие лечение препаратом цитофлавин. У них были отобраны пробы цельной крови до начала терапии «Острый период» и в периоде поздней реконвалесценции заболевания (9, 12, 13 месяцев) (табл. 1). Было сформировано 2 группы сравнения: группа «Острый период» и группа «Поздняя реконвалесценция». Все образцы цельной венозной крови отбирали в пробирки с добавлением стабилизатора РНК, затем разделяли на аликваты, увеличивая повторяемость для дальнейшей оценки воспроизводимости результатов экспрессии мРНК. Всего было просеквенировано 18 образцов мРНК.

Тотальная РНК из образцов крови выделялась с использованием TRI-Reagent (пр-во Ambion), согласно инструкции производителя. Для получения матричной кДНК использовался набор MGIEasy rRNA Depletion Kit (MGI Tech, Китай). Обогащение мРНК и получение одноцепочечной кДНК осуществлялось с помощью метода обратной транскрипции (RT) и ПЦР. Двухцепочечную кДНК использовали для подготовки библиотек для секвенирования с помощью набора MGIEasy RNA Directional Library Prep Kit (MGI Tech, Китай) согласно инструкции производителя. Секвенирование проводили на платформе DNBSeq G50 (MGI Tech, Китай) путем парно-концевых чтений (2x100bp) согласно инструкции производителя, с последующей биоинформатической обработкой полученных данных секвенирования.

Таблица 1. Пациенты, включенные в исследование
Table 1. Patients included in the studies

Пол / Gender	Возраст / Age	Диагноз / Diagnosis	Лабораторные данные острого периода / Laboratory data of the acute period	Последствия инфекции к выписке из стационара / Outcomes of infection before discharge from hospital
М	3 года 2 месяца	Ветряночный менингоэнцефалит	WBC $12,1 \times 10^9$ /л; RBC $4,54 \times 10^{12}$ /л; HGB 121 г/л; PLT 2931×10^9 /л; LY (%) 36,6%; NE (%) 54,9%; LY $4,41 \times 10^9$ /л; NE $6,71 \times 10^9$ /л; МО (%) 6%; СОЭ 21 мм/час; СРБ 3,3 мг/л; КФК 40 Ед/л	ЭЭГ — диффузные нарушения биоэлектрической активности. Значительный регресс симптоматики, при выполнении координаторных проб сохранялись легкие проявления атаксии и дискоординации
Ж	8 лет 9 месяцев	Генерализованная форма менингококковой инфекции, бактериальный гнойный менингит, тяжелая форма	WBC 81×10^9 /л; RBC $4,22 \times 10^{12}$ /л; HGB 112 г/л; PLT 2101×10^9 /л; LY (%) 8,3%; NE (%) 81,6%; LY $0,71 \times 10^9$ /л; NE $6,51 \times 10^9$ /л; МО (%) 0%; СОЭ 10 мм/час; СРБ 177 мг/л; Глюкоза крови 10,2 ммоль/л; КФК 48 Ед/л	ЭЭГ — норма, проявления астено-невротического синдрома
Ж	16 лет 11 месяцев	Бактериальный гнойный менингит? тяжелая форма, отек головного мозга	WBC $5,41 \times 10^9$ /л; RBC $3,29 \times 10^{12}$ /л; HGB 101 г/л; PLT 1271×10^9 /л; LY (%) 38%; NE (%) 62,1%; LY $1,61 \times 10^9$ /л; МО (%) 1%; СОЭ 36 мм/час; СРБ 6,4 мг/л; Глюкоза крови 6,1 ммоль/л; КФК 1173 Ед/л	ЭЭГ — норма, проявления выраженного астенического синдрома, когнитивно — без особенностей

При биоинформатическом анализе для контроля качества полученных данных секвенирования РНК использовалась программа FastQC v0.11.9. Суммарный отчет по всем образцам был получен с помощью программы MultiQC v1.12. [6]. Для подсчета транскриптов генов применялась программа для псевдовывравнивания Kallisto v0.44.0 [7]. Для построения индекса для Kallisto, был использован референсный транскриптом человека из сборки GRCh38 [8].

Для дальнейшей оценки дифференциальной экспрессии генов была использована среда разработки RStudio, основанная на языке R. Транскрипты были конвертированы в гены с помощью библиотеки tximport. Затем дифференциальную экспрессию этих генов рассчитывали с помощью пакета DESeq2 (v1.42.0) [9].

Для оставшихся статистически значимых дифференциально экспрессированных генов был проведен поиск обогащений генных онтологий (Gene Ontology (GO) Enrichment Analysis). Первичная оценка была проведена с помощью gprofiler2 [10], а дальнейшее изучение было сделано с помощью пакета clusterProfiler (v4.10.0) [11]. Для тех процессов, где выявлялось обогащение, с помощью библиотеки epiRplot, были построены столбчатые диаграммы (barplot).

Результаты и их обсуждение

На основе проведенного анализа дифференциальной экспрессии генов, выполненного с помощью библиотеки DESeq2, было установлено превалирование генов со сниженной экспрессией в группе пациентов «Острый период», по сравнению с группой «Поздняя реконвалесценция».

Всего, статистически значимые различия экспрессии в группах сравнения «Острый период» и «Поздняя реконвалесценция» было выявлено у 14 генов. Из этих генов 5 были с неизвестными функциями и не определенными ортологами (их ID начинается с LOC). Также были определены 1 антимысловая РНК и 1 псевдоген.

В группе «Острый период» было обнаружено 12 генов (ANGPTL2, ARL5C, CLDN14-AS1, LOC107984974, LOC124900216-2, LOC124901241, LOC124903030, LOC124903296, OR4K13, PCK1, SLFN12, TMEM184C) с пониженной экспрессией, то есть экспрессия этих генов в период «Поздней реконвалесценции» была статистически выше. Всего 2 гена (FHL1P1, IMPACT) имели экспрессию выше в группе «Острый период», чем в группе «Поздняя реконвалесценция».

Далее нами был проведен литературный поиск с обзором функций генов, у которых в исследовании были выявлены статистически значимые различия. Наибольший интерес представляли данные по генам ANGPTL2 и PCK1, в связи с участием их в воспалительном ответе и метаболизме глюкозы.

Ген, кодирующий ангиопоэтин-подобный белок 2 (ANGPTL2), играет важную роль в гомеостазе тканей, способствуя адаптивному воспалению и последующей реконструкции тканей [12]. Кроме того, продукт данного гена является фактором роста, поскольку он увеличивает выживаемость и размножение гемопоэтических стволовых клеток и может способствовать васкулогенезу [13].

Проводимое исследование было направлено на выявление изменений в экспрессии генов у детей в период поздней реконвалесценции после перенесенной острой церебральной недостаточности с целью оценки восстановления нейронов и клеток глии, которые были под воздействием ишемии, гипоксии и токсических факторов.

Известно, что в нервной системе ангиопоэтин-подобный белок 2 играет важную роль в дифференцировке клеток. Chen с соавт. обнаружили, что ANGPTL2 связывается с миелин-ассоциированным гликопротеином (MAG) на олигодендроцитах, усиливая их дифференцировку посредством сигналов. Авторы провели эксперимент с определением

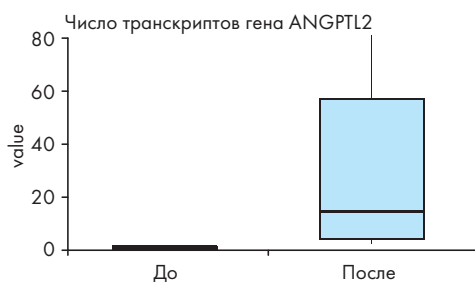


Рисунок 1. Число транскриптов гена ANGPTL2 до и после лечения

Figure 1. The number of ANGPTL2 gene transcripts before and after treatment

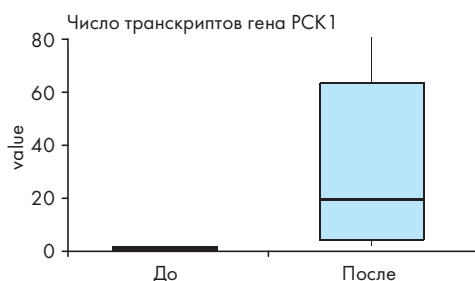


Рисунок 2. Анализ экспрессии гена PCK1 до и после лечения

Figure 2. Analysis of PCK1 gene expression before and after treatment

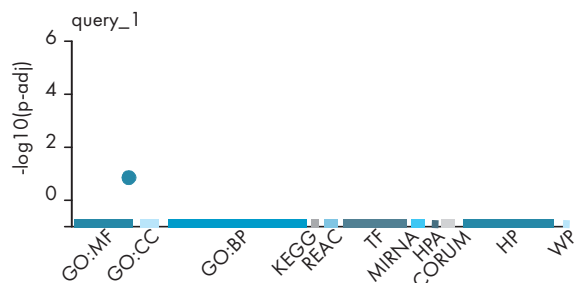


Рисунок 3. Анализ обогащений по базам данных различных биологических процессов и метаболических путей

Figure 3. Analysis of enrichment based on databases of various biological processes and metabolic pathways

нием связывания ANGPTL2 с мышинным гомологом человеческого МАГ. Установлено, что МАГ является рецептором ANGPTL2 с высоким сродством [14].

Адгезия и передача сигналов миелин-ассоциированного гликопротеина на границе миелин-аксон регулирует образование и поддержание миелинизированных аксонов, тем самым играя важную роль в развитии и функционировании нервной системы [15, 16].

В данном исследовании число транскриптов гена ANGPTL2 в группе «Поздняя реконвалесценция» было выше, чем в группе «Острый период» у всех пациентов (рис. 1). Повышенная экспрессия гена ANGPTL2 в ЦНС, после повреждения нейронов, может свидетельствовать о восстановлении клеток мозга.

Ген PCK1 фермента фосфоенолпируват-карбоксикиназы является основной контрольной точкой регуляции глюконеогенеза [17]. «Мутантные» варианты гена PCK1 могут

привести не только к нарушениям метаболических процессов с повышением лактата, аланинаминотрансферазы, фумарата [18], но и к изменениям паренхиматозной фракции головного мозга в когорте пациентов с рассеянным склерозом [19].

По результатам проводимого исследования у всех пациентов экспрессия гена PCK1 была выше в период реконвалесценции, в особенности у пациента 3 с тяжелой формой бактериального гнойного менингита, который сопровождался отеком головного мозга (рис. 2). У всех пациентов при выписке отмечались изменения, связанные с астенией, атаксией и дискоординацией. В период поздней реконвалесценции это может указывать или на начало изменений в головном мозге, или на гибель нейронов, имеющих сходство с нейродегенеративными процессами.

При проведении поиска обогащений было выявлено только одно обогащение по молекулярной функции (GO:MF) «protein serine kinase activity (using GTP as donor)» (GO:0106264) (рис. 3). Увеличение активности белковых сериновых киназ в тканях пациентов, страдающих от инфекций, может свидетельствовать о вовлеченности этих ферментов в регуляцию клеточных процессов, связанных с иммунным ответом на инфекции. Эти процессы могут включать в себя активацию и функционирование иммунных клеток (например, лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток), продукцию и высвобождение цитокинов [20].

Заключение

В ходе данного исследования был проведен дифференциальный анализ экспрессии генов в острый период и период поздней реконвалесценции у пациентов с тяжелым течением инфекционного заболевания. При помощи биоинформатического анализа библиотеки DESeq2 была установлена сниженная экспрессия 12 генов в группе «Острый период», по сравнению с группой «Поздняя реконвалесценция», однако у двух генов, напротив, повышена. Поиск «обогащений» молекулярной функции по базам генных онтологий показал активность белковой сериновой киназы, с использованием гуанозинтрифосфата в качестве донора.

При детальном описании генов, экспрессия которых была достоверно различна в группах «Острый период» и «Поздняя реконвалесценция», наибольший интерес представляли гены ANGPTL2, кодирующий ангиопоэтин-подобный белок 2, и ген PCK1 фермента фосфоенолпируват-карбоксикиназы.

По результатам проведенного исследования была установлена повышенная экспрессия гена ANGPTL2. Это может быть в результате воздействия гипоксии, которая сопровождается острой церебральной недостаточностью при тяжелом инфекционном процессе. С учетом того, что дети были выписаны с неврологическими нарушениями (астения, атаксия, дискоординация) это согласуется с полученными данными в результате анализа экспрессии генов. Не исключено, что повышенная экспрессия PCK1 может свидетельствовать, о повышенных потребностях головного мозга в глюкозе в процессе восстановления.

Таким образом, в проведенном пилотном исследовании анализа дифференциальной экспрессии генов у пациентов после тяжелой инфекции, сопровождающейся гипоксией головного мозга, установлены изменения в экспрессии генов, связанных с воспалением и метаболизмом глюкозы в

период поздней реконвалесценции, что подчеркивает целесообразность назначения нейропротективных препаратов,

таких как цитофлавин, для купирования острой церебральной гипоксии и профилактики инфекционных осложнений.

Список литературы:

1. Рябов Г.А. Логика развития интенсивной терапии критических состояний. *Анестезиология и реаниматология*. 1999; 1:10–13.
2. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Егорова Е.С., Климин А.В., Войтенков В.Б., Бедова М.А. Энцефалопатии критических состояний: проблема и пути решения. *Российский неврологический журнал*. 2020; 25(4):51–59. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-4-51-59>
3. Шустов Е.Б. Гипоксия физической нагрузки: изучение у человека и лабораторных животных. *Биомедицина*. 2014; 4:4–16.
4. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Егорова Е.С., Суровцева А.В. Эффективность цитофлавина при диссеминированных энцефаломиелитах у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2017; 117(11):67–74. DOI:10.17116/jnevro201711711267-74
5. Федин А.И., Румянцев С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Парфенов В.А., Ключева Е.Г., Шоломов И.И., Кухчевич И.И., Золкормяев И.Г., Белонегов М.А. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). *Главврач Юга России*. 2007; 1(9).
6. Ewels P, Magnusson M, Lundin S, Källér M. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics*. 2016; 32(19):3047–3048. doi:10.1093/bioinformatics/btw354
7. Bray NL, Pimentel H, Melsted P, Pachter L. Near-optimal probabilistic RNA-seq quantification. *Nat Biotechnol*. 2016; 34(5):525–527. doi:10.1038/nbt.3519
8. Schneider VA, Graves-Lindsay T, Howe K, et al. Evaluation of GRCh38 and de novo haploid genome assemblies demonstrates the enduring quality of the reference assembly. *Genome Res*. 2017; 27(5):849–864. doi:10.1101/gr.213611.116
9. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol*. 2014; 15(12):550. doi:10.1186/s13059-014-0550-8
10. Kolberg L, Raudvere U, Kuzmin I, Vilo J, Peterson H. gprofiler2 — an R package for gene list functional enrichment analysis and namespace conversion toolset g:Profiler. *F1000Res*. 2020; 9:ELIXIR-709. doi:10.12688/f1000research.24956.2
11. Wu T, Hu E, Xu S, et al. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *Innovation (Camb)*. 2021; 2(3):100141. doi:10.1016/j.xinn.2021.100141
12. Kadomatsu T, Endo M, Miyata K, Oike Y. Diverse roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25(5):245–254. doi:10.1016/j.tem.2014.03.012
13. Thorin-Trescases N, Thorin E. Angiopoietin-like-2: a multifaceted protein with physiological and pathophysiological properties. *Expert Rev Mol Med*. 2014; 16:e17. doi:10.1017/erm.2014.19
14. Chen L, Yu Z, Xie L, et al. ANGPTL2 binds MAG to efficiently enhance oligodendrocyte differentiation. *Cell Biosci*. 2023; 13(1):42. doi:10.1186/s13578-023-00970-3
15. Quarles RH. Myelin-associated glycoprotein (MAG): past, present and beyond. *J Neurochem*. 2007; 100(6):1431–1448. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04319.x
16. Lopez PH. Role of myelin-associated glycoprotein (siglec-4a) in the nervous system. *Adv Neurobiol*. 2014; 9:245–262. doi:10.1007/978-1-4939-1154-7_11
17. Li Z, Yue M, Heng BC, Liu Y, Zhang P, Zhou Y. Metformin can mitigate skeletal dysplasia caused by Pck2 deficiency. *Int J Oral Sci*. 2022; 14(1):54. doi:10.1038/s41368-022-00204-1
18. Vieira P, Cameron J, Rahikkala E, et al. Novel homozygous PCK1 mutation causing cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency presenting as childhood hypoglycemia, an abnormal pattern of urine metabolites and liver dysfunction. *Mol Genet Metab*. 2017; 120(4):337–341. doi:10.1016/j.ymgme.2017.02.003
19. Xia Z, Chibnik LB, Glanz BL, et al. A putative Alzheimer's disease risk allele in PCK1 influences brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2010; 5(11):e14169. doi:10.1371/journal.pone.0014169
20. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021; 24(4):334–341. <https://doi.org/10.14341/DM12746>

References:

1. Ryabov G.A. Logika razvitiya intensivnoy terapii kriticheskikh sostoyanij. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 1999; 1:10–13. (in Russ.)
2. Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Egorova E.S., Klimkin A.V., Voitenkov V.B., Bedova M.A. Encephalopathies of Critical Conditions: Problem and Solutions. *Russian Neurological Journal*. 2020; 25(4):51–59. doi:10.30629/2658-7947-2020-25-4-51-59 (in Russ.)
3. Shustov E.B. Gipoksiya fizicheskoy nagruzki: izuchenie u cheloveka i laboratornykh zhivotnykh. *Biomedicina*. 2014; 4:4–16. (in Russ.)
4. Skripchenko NV, Ivanova GP, Skripchenko EY, Egorova ES, Surovtseva AV. Cytoflavin efficacy in the treatment of disseminated encephalomyelitis in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117(11-2):67-74. doi:10.17116/jnevro201711711267-74. (in Russ.)
5. Fedin A.I., Romyanceva S.A., Piradov M.A., Skoromec A.A., Parfenov V.A., Klocheva E.G., Sholomov I.I., Kuhchevich I.I., Zolkormyayev I.G., Belonogov M.A. Effektivnost' nejrometabolicheskogo protektora citoflavina pri infarktakh mozga (mnogocentrovoye randomizirovannoye issledovaniye). *Glavvrach YUGa Rossii*. 2007; 1(9). (in Russ.)
6. Ewels P, Magnusson M, Lundin S, Källér M. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics*. 2016; 32(19):3047–3048. doi:10.1093/bioinformatics/btw354
7. Bray NL, Pimentel H, Melsted P, Pachter L. Near-optimal probabilistic RNA-seq quantification. *Nat Biotechnol*. 2016; 34(5):525–527. doi:10.1038/nbt.3519
8. Schneider VA, Graves-Lindsay T, Howe K, et al. Evaluation of GRCh38 and de novo haploid genome assemblies demonstrates the enduring quality of the reference assembly. *Genome Res*. 2017; 27(5):849–864. doi:10.1101/gr.213611.116
9. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol*. 2014; 15(12):550. doi:10.1186/s13059-014-0550-8
10. Kolberg L, Raudvere U, Kuzmin I, Vilo J, Peterson H. gprofiler2 — an R package for gene list functional enrichment analysis and namespace conversion toolset g:Profiler. *F1000Res*. 2020; 9:ELIXIR-709. doi:10.12688/f1000research.24956.2
11. Wu T, Hu E, Xu S, et al. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *Innovation (Camb)*. 2021; 2(3):100141. doi:10.1016/j.xinn.2021.100141
12. Kadomatsu T, Endo M, Miyata K, Oike Y. Diverse roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25(5):245–254. doi:10.1016/j.tem.2014.03.012
13. Thorin-Trescases N, Thorin E. Angiopoietin-like-2: a multifaceted protein with physiological and pathophysiological properties. *Expert Rev Mol Med*. 2014; 16:e17. doi:10.1017/erm.2014.19
14. Chen L, Yu Z, Xie L, et al. ANGPTL2 binds MAG to efficiently enhance oligodendrocyte differentiation. *Cell Biosci*. 2023; 13(1):42. doi:10.1186/s13578-023-00970-3
15. Quarles RH. Myelin-associated glycoprotein (MAG): past, present and beyond. *J Neurochem*. 2007; 100(6):1431–1448. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04319.x
16. Lopez PH. Role of myelin-associated glycoprotein (siglec-4a) in the nervous system. *Adv Neurobiol*. 2014; 9:245–262. doi:10.1007/978-1-4939-1154-7_11
17. Li Z, Yue M, Heng BC, Liu Y, Zhang P, Zhou Y. Metformin can mitigate skeletal dysplasia caused by Pck2 deficiency. *Int J Oral Sci*. 2022; 14(1):54. doi:10.1038/s41368-022-00204-1
18. Vieira P, Cameron J, Rahikkala E, et al. Novel homozygous PCK1 mutation causing cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency presenting as childhood hypoglycemia, an abnormal pattern of urine metabolites and liver dysfunction. *Mol Genet Metab*. 2017; 120(4):337–341. doi:10.1016/j.ymgme.2017.02.003
19. Xia Z, Chibnik LB, Glanz BL, et al. A putative Alzheimer's disease risk allele in PCK1 influences brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2010; 5(11):e14169. doi:10.1371/journal.pone.0014169
20. Bochkareva L.A., Nedosugova L.V., Petunina N.A., Telnova M.E., Goncharova E.V. Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021; 24(4):334–341. doi:10.14341/DM12746. (in Russ.)

Статья поступила 03.08.24

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported