

УДК 616.892.32:611.812:611.018.73:616-072(048.8)

Для цитирования: Мельник А.А., Базарный В.В., Дик К.П., Сиденкова А.П. Значение онтогенетической общности и морфофункционального сходства гиппокампа и буккального эпителия для разработки малоинвазивных методов диагностики болезни Альцгеймера (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 109-118. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-109-118](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-109-118)

## **Значение онтогенетической общности и морфофункционального сходства гиппокампа и буккального эпителия для разработки малоинвазивных методов диагностики болезни Альцгеймера (обзор литературы)**

**Мельник А.А., Базарный В.В., Дик К.П., Сиденкова А.П.**

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 620028, Екатеринбург, ул.Репина, 3

### **РЕЗЮМЕ**

**Актуальность.** Болезнь Альцгеймера – социально значимая проблема, поскольку она является одной из ведущих причин инвалидизации пациентов, значительно снижает качество их жизни. Существует необходимость найти способ диагностики, который позволил бы выявлять мозговые морфологические нарушения на додементных этапах заболевания. Высокая вовлеченность гиппокампальных структур в альцгеймеровскую патологию детерминирует необходимость её изучения в целях ранней нейродегенеративных заболеваний. Актуальной научной задачей является поиск биологической ткани, получаемой малоинвазивно, имеющей эмбриональную общность с гиппокампом, что детерминирует структурную схожесть клеток в норме и при дегенерации. Ткань буккального эпителия (БЭ) и ЦНС имеют эктодермальное происхождение в эмбриогенезе, это позволяет рассматривать гистологическое исследование буккального эпителия как неинвазивный метод изучения дегенеративных процессов в ЦНС. **Цель:** описательный обзор онтогенетической общности и морфофункционального сходства тканей гиппокампа и буккального эпителия, их участия в генезе нейродегенеративных заболеваний для дальнейшей разработки малоинвазивных методов диагностики БА. **Материалы и методы:** описательный обзор научных работ из текстовой базы данных медицинских публикаций PubMed и научной электронной библиотеки eLibrary по ключевым словам. Поэтапный отбор информации произведен в декабре 2024 г. Объем поиска не ограничивался давностью публикации. В соответствии с критериями включения и исключения для данного обзора было отобрано 13 статей, опубликованных с 2012 по 2024 г. **Результаты и выводы.** Клеточная структура БЭ подвергнута возрастным изменениям, в условиях нейродегенерации объем признаков «старения» в клеточных структурах БЭ увеличивается. Буккальный эпителий представляет собой многообещающую периферическую ткань для выявления потенциальных маркеров БА, поскольку, подобно клеткам мозга, происходит из дифференцированной эктодермальной ткани. Метод получения клеток буккального эпителия малотравматичный, быстрый и экономичный. В диагностическом процессе необходимо учитывать исключительную важность параллельной оценки собственно когнитивных функций пациентов и результатов нейровизуализационных исследований.

**Ключевые слова:** буккальный эпителий, болезнь Альцгеймера, гиппокамп, диагностические методы.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Болезнь Альцгеймера – социально значимая проблема, характеризующаяся широким распространением, большой социальной нагрузкой, поскольку она является одной из ведущих причин инвалидизации, значительно снижает качество жизни пациентов и членов их семей. Болезнь Альцгеймера считается лидирующей причиной деменции (около 60-70% всех случаев). Ранее нами подчеркивалось, что увеличение доли пожилого населения ставит перед национальными правительствами задачу разработки механизмов по снижению экономического бремени болезней, решению социальных и психологических проблем стареющего населения и содействующих сохранению

здоровья в пожилом возрасте [1]. Нами рекомендована система обучения и адаптации пожилых к новому уровню жизни, её новым условиям, связанным с процессом старения, в виде специальных многопрофильных центров, реализующих задачи по укреплению здоровья [2]. Более 20 лет внимание ученых сосредоточено на поиске малоинвазивных методов с минимальным вмешательством для раннего выявления болезни Альцгеймера. В связи с трудностями и ограниченностью проведения прижизненного биопсийного исследования существует необходимость найти способ структурной диагностики, который позволил бы выявлять мозговые морфологические нарушения на додементных этапах заболевания.

Решение этой задачи большинством исследователей связывается с попытками изучить морфофункциональное состояние гиппокампальных структур, поскольку они тесно связаны с когнитивной функцией и нейрогенезом в мозге и оказываются одними из наиболее уязвимых локусов мозга уже на ранних этапах развития БА [3]. Были предложены различные гипотезы для понимания причины уязвимости гиппокампа, такие как агрегация белков, митохондриальный стресс, кальциевая нагрузка. Выявлено наличие аномалий в цитохромоксидазах и митохондриальной морфологии нейрона гиппокампа при БА, уменьшение числа митохондрий вызывает снижение энергетического потенциала клетки, что определяет связь митохондриальных аномалий и окислительного повреждения с развитием БА [4]. Уменьшенный объем гиппокампа рассматривается как причинный механизм риска развития БА с поздним началом. Избыточное образование или сниженное выведение бета-амилоида при БА ведет к нейрональной дегенерации гиппокампа [5]. Хотя дегенерация гиппокампа отмечается и при других нейродегенеративных заболеваниях (деменция с тельцами Леви), степень патологических изменений в гиппокампе выше при БА. При прогрессировании БА атрофия медиальной, височной и гиппокампальной областей является структурным маркером при МРТ. Отсутствие экспрессии сиртуина в нейронах гиппокампа ухудшает когнитивные функции, включая недавнюю память и пространственное обучение. Пронейрогенный образ жизни может задержать нейродегенерацию [6]. Нейропатологические аномалии при БА включают потерю нейронов и глиоз в гиппокампе [7]. Объемы слоев гиппокампа (*stratum radiatum*, *stratum lacunosum*, *stratum moleculare*, *subiculum*, *stratum pyramidale*) двусторонне утрачиваются у пациентов с БА. Потеря объема в слоях гиппокампа определяется с помощью технологии сегментации 7 T МРТ – перспективного инструмента исследования БА [8]. Хотя этиология БА до конца не изучена, патофизиология БА демонстрирует нейровоспаление, накопление пептидов Аβ и фосфорилированного тау и окислительный стресс. Накопление mAPP и Аβ вызывает митохондриальные, синаптические, ауто- и митофагические аномалии в нейронах гиппокампа, что приводит к нейрональной дисфункции [9]. На ранней стадии БА тау-белок накапливается в энторинальной коре и позже распространяется в гиппокамп, играющий главную роль в сохранении памяти [10]. Визуализация  $Ca^{2+}$  *in vivo* у мышей с дефицитом кластерных протокадгеринов (сPCDH) выявила измененную активность нейронных ансамблей. Одна из функций PCDHβ – модуляция активности нейронного ансамбля в гиппокампе для содействия различению контекста [11].

Анатомические и гистологические исследования аутопсий мозга больных БА показали, что нейродегенерация начинается во втором слое энторинальной коры и постепенно распространяется на гиппокамп, височную кору, лобно-теменную кору и подкорковые ядра. При БА нейрофибрилярные клубки сначала аккумулируются в области СА1 гиппокампа, а затем постепенно поражают регионы гиппокампа (субикюлюм, СА2, СА3 и зубчатую извилину) [12]. Тау-положительные нейроны связаны с отложениями Аβ через их аксональные проекции в мозге при БА. Отложение тау первоначально охватывает входные области гиппокампа и проекционные зоны с антероградной прогрессией через гиппокампальную схему. Распространение нарушения тау происходит через нейроанатомические пути при старении гиппокампа [13]. На более поздних стадиях заболевания наблюдается разъединение между зубчатой извилиной и субрегионами гиппокампа, что приводит к когнитивным расстройствам [7]. По мнению ряда исследователей, столь высокая заинтересованность гиппокампальных структур при БА детерминирует необходимость изучения в целях ранней нейродегенеративных заболеваний. Атрофия гиппокампа менее выражена при деменции с тельцами Леви (ДТЛ), чем при БА. Дегенерация гиппокампа и толщина коры медиальной височной доли связаны с тяжестью когнитивных симптомов, т.е. атрофия этих структур рассматривается как потенциальный показатель БА и может частично опосредовать специфические когнитивные симптомы ДТЛ [14]. Изучение морфофункциональных особенностей гиппокампа перспективно для понимания механизмов нормального и патологического старения.

Чтобы иметь более точные представления об объеме поражения гиппокампа и головного мозга, необходимо найти и исследовать такой материал, который будет доступен для изучения менее инвазивным путем и способен демонстрировать патологические преобразования, идентичные изменениям в гиппокампе. В последние годы определился интерес к исследованию буккального эпителия. Нами изучены корреляции про- и противовоспалительных факторов ротовой жидкости, цитологических изменений БЭ с результатами нейропсихологического тестирования. Полученные результаты свидетельствуют о специфичности патологических изменений в ротовой жидкости и БЭ, что позволяет использовать их исследование как диагностический маркер БА. В рамках гипотезы нейродегенеративного поражения церебральных структур нами предлагается алгоритм исследований состояния полости рта для наиболее раннего выявления и прогноза когнитивного дефицита [15, 16].

Одна из причин – ЦНС и БЭ в процессе эмбриогенеза происходят из одного зародышевого листка и имеют эктодермальное происхождение. Знание откуда и когда развивается конкретная часть нервной системы и какие морфогены задействованы, позволит идентифицировать артериовенозные мальформации и определить причинно-следственную связь [17]. Первичная эктодерма – эпибласт дифференцируется на зародышевую и внезародышевую эктодерму. Из зародышевой эктодермы образуются кожная эктодерма, нейроэктодерма, плакоды, прехордальная пластинка, материал первичной полоски и первичного узелка. Внезародышевая эктодерма является источником образования эпителиальной выстилки амниона. Меньшая часть зародышевой эктодермы, расположенная над хордой (нейроэктодерма), дает начало дифференцировке нервной трубки и нервного гребня. Кожная эктодерма запускает процесс многослойного плоского эпителия кожи (эпидермис) и её производных, эпителия органов полости рта, эмали и кутикулы зубов [18]. Сходство онтогенетического развития и строения может играть важную роль в поиске прижизненного малоинвазивного метода диагностики БА. Другая причина – доступность и неинвазивность получения БЭ для лабораторного исследования.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описательный обзор онтогенетической общности и морфофункционального сходства тканей гиппокампа и буккального эпителия, их участия в генезе нейродегенеративных заболеваний с целью дальнейшей разработки малоинвазивных методов диагностики БА.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При составлении описательного обзора тематических исследований был проведен поиск научной литературы, размещенной в текстовой базе данных медицинских публикаций PubMed и в научной электронной библиотеке eLibrary, по отобранному ключевым словам: буккальный эпителий, болезнь Альцгеймера, гиппокамп (buccal epithelium, Alzheimer's disease, hippocampus). По результатам систематического поиска было найдено 150 публикаций.

Критерии включения: полнотекстовые публикации (метаанализы, оригинальные исследования, описательные обзоры), выбранные с использованием ключевых слов. Публикации, включенные в обзор, должны были содержать описание, анализ или результаты исследований, в которых участвовали пациенты с болезнью Альцгеймера, диагностированной по критериям МКБ-10 или DSM-5.

Критерии исключения: участники, входившие в группы выборочного наблюдения, которые не были верифицированы как пациенты с диагностированной болезнью Альцгеймера в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-5.

Источники информации: поэтапный отбор информации произведен в декабре 2024 г. Найдено 150 публикаций, из них 78 полнотекстовых статей.

В соответствии с критериями включения и исключения в материалах обзора использовалось 13 публикаций (табл. 1).

Используя комбинацию вышеуказанных ключевых слов, которая обеспечивает высококачественное описание контента и повышает эффективность поиска публикаций, проведен описательный систематизированный обзор научных публикаций на основе обобщения информации, полученной из различных источников. Публикации были отобраны с использованием критериев включения. Материалами исследования были публикации, включенные в электронную поисковую систему биомедицинской литературы PubMed и российскую научную электронную библиотеку eLIBRARY. Объем поиска не ограничивался временем с момента публикации статьи, поскольку одной из задач настоящего обзора было определение онтогенетического и морфофункционального сходства гиппокампа и БЭ. В результате в список литературы включены не только работы 5-летней и менее давности, но и опубликованные 10 и более лет назад. Обзор 13 статей, опубликованных с 2012 по 2024 г. и идентифицированных в базе данных PubMed в соответствии с указанными выше ключевыми словами, представлен в разделах «Результаты» и «Обсуждение», где приводится анализ и интерпретация данных.

Т а б л и ц а 1. Процесс отбора публикаций для анализа и систематического обзора

Общее количество тематических публикаций для контент-анализа	Всего найдено 150 публикаций, из которых PubMed – 6, eLibrary – 144	Исключены 3 дублирующиеся (тождественные) публикации
Общее количество отобранных публикаций	Отобрано 78 полнотекстовых отечественных и зарубежных публикаций	Исключены не соответствующие аннотации и тематике исследования 66 публикаций
Критерий соответствия	Отобраны в соответствии с аннотацией и тематикой исследования 17 публикаций	Исключены не соответствующие критериям исследования 39 публикаций
Критерий включения	Включены в материалы литературного обзора 13 публикаций	

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Многие исследователи стремятся найти и разработать малоинвазивный, экономичный, быстрый, безопасный и информативный метод додементной диагностики БА. Особую ценность представляет диагностика, выполняемая на раннем клиническом этапе заболевания – при синдроме мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment, MCI), результатом которой является формирование групп высокого риска прогрессивного течения когнитивного расстройства. Периферические ткани эктодермального происхождения уже не одно десятилетие вызывают интерес ученых как потенциальный материал для изучения морфологических нарушений, коррелирующих с нейродегенерацией, что в перспективе позволит

положить начало интеграции лечебно-профилактических мероприятий на доклиническом этапе развития заболевания. Буккальный эпителий рассматривается большинством специалистов как доступный и информативный биоматериал для изучения и исследования. С целью оценки используются три лабораторных метода. Цитологический анализ буккальных цитогрaмм позволяет выявить кариологические и цитоплазматические аномалии. Иммуоцитохимический метод способен определить экспрессию различных регуляторных молекул в клетке и на её поверхности. Молекулярно-биологическое исследование направлено на выявление генетических аномалий, длины теломер и т.д. В таблице 2 представлены основные изменения БЭ при БА.

Т а б л и ц а 2. **Онтогенетическая общность гиппокампа и буккального эпителия**

Автор, год публикации, идентификатор цифрового объекта	Концепция авторов
François M, Leifert W, Hecker J et al., 2014 [19] <a href="https://doi.org/10.1002/cyto.a.22453">https://doi.org/10.1002/cyto.a.22453</a>	Исследование продемонстрировало значительные изменения в буккальных клетках, выделенных от обследованных, включая соотношение типов буккальных клеток, повышенное содержание ядерной ДНК, ядерную циркуляцию и соотношение содержания ДНК/нейтральных липидов у лиц с мягким когнитивным расстройством и БА по сравнению с контролем
Siddiqui MS, Francois M, Rainey-Smith S et al., 2020 [20] <a href="https://doi.org/10.3390/life10080141">https://doi.org/10.3390/life10080141</a>	Регенеративный потенциал мозга, который, как было обнаружено, изменяется при БА, может отражаться в слизистой оболочке щек. Изучение клеток слизистой оболочки щек у здоровых лиц выявило уменьшение диаметра ядра и диаметра клеток с увеличением возраста
Базарный В.В., Сиденкова А.П., Резайкин А.В. и др., 2021 [15] <a href="https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.4.007">https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.4.007</a>	Исследование связано с предположением об общности эктодермального происхождения нервной ткани и БЭ, чем могут быть обусловлены системные патологические изменения в тканях единого зародышевого эмбрионального листка. Получены результаты, свидетельствующие о специфичности патологических изменений в БЭ для БА, что позволяет использовать исследование этих материалов для получения дополнительных диагностических маркеров
Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Харитоновна М.П. и др., 2022 [16] <a href="https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.3.014">https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.3.014</a>	Клеточные структуры БЭ ротовой полости человека демонстрируют цитологическое и ядерное морфологическое строение, которое может свидетельствовать об ускоренном старении и/или нейродегенеративных расстройствах, таких как БА, при этом они доступны для исследования минимально инвазивным способом
Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Базарный В.В. и др., 2022 [22] <a href="https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-1(114)-5-36">https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-1(114)-5-36</a>	Связь деградации клеточных структур БЭ и грубого нейродегенеративного дефекта когнитивных функций соотносится с результатами зарубежных публикаций. По мнению многих авторов, это свидетельствует о снижении процессов регенерации головного мозга, т.е. регенеративного потенциала буккальных клеток при БА
Пальцев М.А., Зуев В.А., Кожевникова Е.О. и др., 2017 [23]	БЭ представляет собой многообещающую периферическую ткань для выявления потенциальных маркеров БА, поскольку, подобно клеткам мозга, происходит из дифференцированной эктодермальной ткани. В обонятельном эпителии у пациентов с БА выявлено повышение экспрессии гиперфосфорилированной формы $\tau$ -протеина и пептида А $\beta$ . В БЭ при БА показано снижение длины теломер и повышение синтеза $\tau$ -протеина
Лобзин В.Ю., Григорьев С.Г., Емелин А.Ю. и др., 2016 [24]	Способ позволяет просто, с высокой чувствительностью и специфичностью осуществить дифференциальную диагностику различных форм деменции за счет комплексной оценки оптимальных показателей клинико-нейропсихологических и ликворологических данных
Лобзин В.Ю., 2015 [25] <a href="https://doi.org/10.17116/jnevro201511511172-79">https://doi.org/10.17116/jnevro201511511172-79</a>	ПЭТ с 18-ФДГ как метод инструментальной диагностики позволяет за длительное время до манифестации выраженных когнитивных расстройств определять зоны церебрального гипометаболизма. Спектроскопические и волюметрические методики, доступные при проведении МРТ, подтверждают значимость оценки метаболических и минимальных объемных изменений поясной извилины, лобных и височных отделов мозга

Kose Ozlece H, Findik Guvendi G, Huseyinoglu N et al., 2018 [26] <a href="https://doi.org/10.2147/NDT.S157731">https://doi.org/10.2147/NDT.S157731</a>	Выявлено нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках БЭ при болезнях Альцгеймера и Паркинсона в сравнении с нормой
François M, Fenech MF, Thomas P et al., 2016 [27] <a href="https://doi.org/10.2174/1567205013666160315112151">https://doi.org/10.2174/1567205013666160315112151</a>	Уровень Аβ, измеренный по частоте встречаемости клеток, содержащих сигнал Аβ, а также по площади и интегралу сигнала Аβ, оказался значительно выше в группе лиц с БА по сравнению с контрольной группой
Mathur S, Glogowska A, McAvoy E et al., 2014 [28] <a href="https://doi.org/10.3233/JAD-130866">https://doi.org/10.3233/JAD-130866</a>	По данным трёхмерного (3D) анализа теломер в клетках слизистой оболочки полости рта у здоровых людей 3D-профили теломер значительно отличаются от профилей пациентов с лёгкой, умеренной и тяжёлой формами БА. Для групп пациентов с БА разной степени тяжести характерны свои профили. Увеличение количества теломер и их агрегация, снижение длины теломер от нормальной до тяжёлой формы БА определяют отдельные стадии заболевания
Thomas P, Hecker J, Faunt J et al., 2007 [29] <a href="https://doi.org/10.1093/mutage/gem029">https://doi.org/10.1093/mutage/gem029</a>	Обнаружены статистически значимые ( $p < 0,0001$ ) более низкие частоты базальных клеток, клеток конденсированного хроматина и кариолитических клеток у пациентов с БА
Bolognesi C, Bonassi S, Knasmueller S et al., 2015 [30] <a href="https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.07.002">https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.07.002</a>	Повышенное количество клеток БЭ с микроядрами встречается у пациентов с хроническими заболеваниями, БА и синдромом Дауна в сравнении со здоровыми добровольцами

Изложенные нами представления об эмбриональной общности БЭ и гиппокампа как о тканях эктодермального развития позволяет исследователям предположить схожесть строения клеток этих тканей и прогнозировать аналогичные структурные нарушения при дегенеративном процессе, что обуславливает возможность комбинированного диагностического подхода, оценивающего как морфологический клеточный субстрат, так и имеющийся дефицит познавательных функций [15].

#### Лабораторные результаты исследований

Возрастные изменения размера ядра и диаметра клеток слизистой оболочки щек у лиц с феноменологически нормативным старением исследователи соотносят с возраст-ассоциированным снижением регенеративного потенциала мозга. Ядерная округлость (мера нерегулярной формы ядра) была выше в ядрах буккальных клеток при БА, чем при легких когнитивных нарушениях и в контроле [20]. При патологическом ускоренном старении, примером которого является БА, изменения в буккальных клетках значимо отличаются по выраженности патологии (содержание ядерной ДНК, ядерная циркуляция, соотношение содержания ДНК и нейтральных липидов) от биоматериала субъектов с нормальным старением [19]. Вовлеченность в единый патологический процесс периферических и центральных тканей доказана вкладом идентичных биомаркеров – повышение экспрессии гиперфосфорилированной формы  $\tau$ -протеина и пептида Аβ, укорочение теломер и интенсивный синтез  $\tau$ -протеина в эпителиальных клетках. Авторы указывали на патологию гиппокампов, учитывая отклонения в результатах когнитивных тестов [15, 16, 21, 22]. Оценка концентрации Sirt1, Sirt3, Sirt6 в слюне у долгожителей может применяться как критерий ранней прижизненной молекулярной диагностики БА [23]. Изменения «белковой исто-

рии» БЭ (снижение экспрессии бета-амилоида, NF- $\kappa$ B, тау-протеина, клаудина, белка S100) соотносится с известными белковыми маркерами крови, выявляемыми при когнитивных расстройствах, что рассматривается исследователями как доказательство вовлечения БЭ в патологический процесс при нейродегенерации. Авторами научных публикаций выявлено несколько типов нарушений БЭ у пациентов с БА. К ним отнесены снижение уровня базальных, кариолитических клеток и клеток с конденсированным хроматином, рост числа клеток БЭ с микроядрами, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения, включения  $\beta$ -амилоидов в клетках БЭ у больных БА, увеличение количества теломер и их агрегация в сочетании со снижением длины теломер клеток БЭ. Типы этих патологий различаются в сопоставимых по возрасту группах здоровых пожилых, лиц с легкими когнитивными нарушениями, больных с альцгеймеровской деменцией.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на очевидную актуальность вопросов неинвазивной диагностики БА и доступность ткани БЭ для анализа, встречается мало исследований, посвященных изучению его диагностического потенциала при нейродегенерации. В единичных публикациях сопоставляются результаты буккальной цитогаммы и традиционных нейропсихологических шкал [31]. Концептуальная основа планирования таких исследований – понимание онтогенетической общности и морфофункционального сходства гиппокампа и БЭ и предположение о том, что патологические изменения в одной из этих тканей при старении совпадают с подобными изменениями в другой ткани. Это было показано, например, в совместной публикации канадских и нидерландских авторов, указавших, что характер изменения теломер в клетках БЭ отражает стадию БА [28].

Рассматривая значение исследования БЭ в диагностике БА, необходимо учитывать существующие подходы в оценке клинической ценности лабораторных тестов. Обычно для этих целей рассчитывают диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность. Для того чтобы появились основания рассматривать патологию БЭ как биомаркер БА, необходимо оценить точность предсказаний этой диагностической модели, например посредством суммарной оценки диагностической эффективности буккальной цитогаммы с применением ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic), заключающегося в построении ROC-кривой, отображающей чувствительность и специфичность модели логистической регрессии, и в определении площади под ней – AUC (Area Under Curve) [32]. Основываясь на таком подходе, следует констатировать, что диагностические характеристики параметров БЭ при БА не были определены ни в одном из обсуждаемых выше исследований.

Потенциально можно использовать и другой подход, допускающий возможность применения БЭ в диагностическом процессе при нейродегенерации, для этого необходимо подтвердить наличие уже известных биомаркеров БА в этой ткани. Отечественные авторы не только выявили наличие идентичных белковых маркеров БА в лимфоцитах крови и БЭ, но и полагают, что эти находки указывают на наличие нейрокогнитивного заболевания или на риск развития такого заболевания [24, 25]. Кроме того, следует отметить, что исследование экспрессии сигнальных молекул в периферических тканях является лишь частью диагностической процедуры БА и должно быть дополнено другими методами [14].

Исследуя БЭ, некоторые авторы задались вопросом, может ли состояние ротовой полости хотя бы косвенно указывать на вероятность развития в самое ближайшее время и/или уже присутствие легкого когнитивного нарушения в конкретном случае? В этом плане весьма интересными представляются исследования, посвященные поиску маркеров или же предикторов старения, присутствующих в полости рта, таких как состояние зубного ряда, патология пародонта. В ряде исследований подтверждены этиопатологические связи между возраст-ассоциированными заболеваниями пародонта и структурной патологией БЭ, что безусловно, требует дальнейшего изучения в свете темы настоящей статьи [33]. Ограничениями исследований, подвергнутых выполненному нами анализу, является особенность описываемых выборок, часто представленных пациентами с высокой коморбидностью различных соматических заболеваний. Это требует дифференцировки изменений в БЭ при нейродегенерации и вследствие

соматических, инфекционных и иных причин, поскольку эти факторы, в равной мере как и непосредственно фактор старения, могут приводить к структурным изменениям БЭ [34]. Изолированное использование той или иной диагностической методики, вероятнее всего, не даст целостного представления о наличии предикторов или наиболее ранних, в том числе доклинических, признаков дегенеративного процесса, что детерминирует необходимость разработки комплексного диагностического подхода [31].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Описательный анализ научных публикаций, посвященный онтогенетической общности и морфофункциональному сходству тканей гиппокампа и БЭ и их участию в генезе нейродегенеративных заболеваний, аргументированно показал, что БЭ может рассматриваться как перспективный биологический материал для использования в ранней диагностике БА. Результаты исследований выявили, что клеточная структура БЭ подвергнута возрастным изменениям, в условиях нейродегенерации объем признаков «старения» в клеточных структурах БЭ увеличивается. Соответственно БЭ представляет собой многообещающую периферическую ткань для выявления потенциальных маркеров БА, поскольку, подобно клеткам мозга, происходит из дифференцированной эктодермальной ткани. Метод получения клеток БЭ малотравматичный, быстрый и экономичный. Однако следует отметить, что до сих пор не получены доказательства эффективности использования БЭ в ранней диагностике БА. В диагностическом процессе целесообразно учитывать исключительную важность параллельной оценки собственно когнитивных функций пациентов и результатов нейровизуализационных исследований.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России.

#### **СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ**

Проведён контент-анализ научных публикаций, клиническое исследование не проводилось, в связи с чем не требовалось его рассмотрение в локальном этическом комитете.

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Хетагурова А.К., Галиулина О.В., Сиденкова А.П., Набойченко Е.С. Актуальность межведомственного взаимодействия для формирования механизмов здорового старения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2018. Т. 26, № 2. С. 68-71. Khetagurova AK, Galiulina OV, Sidenkova AP, Na-

- boychenko ES. The Actuality of inter-sectoral interaction in development of mechanisms of healthy aging. *Problems of Social Hygiene of Health Care and History of Medicine*. 2018 Mar;26(2):68-71. <https://doi.org/10.1016/0869-866X-2018-26-2-68-71>. PMID: 30184389 (in Russian).
2. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Боровкова Т.А., Березина Д.А. Медицинские, психологические, социальные и гендерные аспекты старения в современной России. *Успехи геронтологии*. 2014. Т. 27, № 2. С. 302-309. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Borovkova TA, Berezina DA. Medical, psychological, social and gender aspects of aging in modern Russia. *Advances in Gerontology*. 2014;27(2):302-9. PMID: 25306663 (in Russian).
  3. Hu K, Li Y, Yu H, Hu Y. CTBP1 confers protection for hippocampal and cortical neurons in rat models of Alzheimer's disease. *Neuroimmunomodulation*. 2019; 26(3):139-152. <https://doi.org/10.1159/000500942>. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31340205.
  4. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, Fujioka H, Russell RL, Atwood CS, Johnson AB, Kress Y, Vinters HV, Tabaton M, Shimohama S, Cash AD, Siedlak SL, Harris PL, Jones PK, Petersen RB, Perry G, Smith MA. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2001 May 1;21(9):3017-23. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-03017.2001>. PMID: 11312286; PMCID: PMC6762571.
  5. Lancaster TM, Hill MJ, Sims R, Williams J. Microglia – mediated immunity partly contributes to the genetic association between Alzheimer's disease and hippocampal volume. *Brain Behav Immun*. 2019 Jul; 79:267-273. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.02.011>. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30776473; PMCID: PMC6605284.
  6. Rao YL, Ganaraja B, Murlimanju BV, Joy T, Krishnamurthy A, Agrawal A. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech*. 2022 Feb;12(2):55. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03123-4>. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35116217; PMCID: PMC8807768.
  7. Ball MJ, Fisman M, Hachinski V, Blume W, Fox A, Kral VA, Kirshen AJ, Fox H, Merskey H. A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia. *Lancet*. 1985 Jan 5;1(8419):14-6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)90965-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)90965-1). PMID: 2856948.
  8. Boutet C, Chupin M, Lehericy S, Marrakchi-Kacem L, Epelbaum S, Poupon C, Wiggins C, Vignaud A, Hasboun D, Defontaine B, Hanon O, Dubois B, Sarazin M, Hertz-Pannier L, Colliot O. Detection of volume loss in hippocampal layers in Alzheimer's disease using 7 T MRI: a feasibility study. *NeuroimageClin*. 2014 Jul 31;5:341-8. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.07.011>. PMID: 25161900; PMCID: PMC4141975.
  9. Reddy PH, Yin X, Manczak M, Kumar S, Pradeepkiran JA, Vijayan M, Reddy AP. Mutant APP and amyloid beta-induced defective autophagy, mitophagy, mitochondrial structural and functional changes and synaptic damage in hippocampal neurons from Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 2018 Jul 15;27(14):2502-2516. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy154>. PMID: 29701781; PMCID: PMC6031001.
  10. Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol*. 2015 Dec 7; 25(23):R1116-21. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049>. PMID: 26654366.
  11. Asai H, Ohkawa N, Saitoh Y, Ghandour K, Murayama E, Nishizono H, Matsuo M, Hirayama T, Kaneko R, Muramatsu SI, Yagi T, Inokuchi K. Pcdh $\beta$  deficiency affects hippocampal CA1 ensemble activity and contextual fear discrimination. *MolBrain*. 2020 Jan 20;13(1):7. <https://doi.org/10.1186/s13041-020-0547-z>. PMID: 31959219; PMCID: PMC6971911.
  12. de Flores R, La Joie R, Chételat G. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2015 Nov 19; 309:29-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.033>. Epub 2015 Aug 22. PMID: 26306871.
  13. Lace G, Savva GM, Forster G, de Silva R, Brayne C, Matthews FE, Barclay JJ, Dakin L, Ince PG, Wharton SB; MRC-CFAS. Hippocampal tau pathology is related to neuroanatomical connections: an ageing population-based study. *Brain*. 2009 May;132(Pt5):1324-34. <https://doi.org/10.1093/brain/awp059>. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19321462.
  14. Elder GJ, Mactier K, Colloby SJ, Watson R, Blamire AM, O'Brien JT, Taylor JP. The influence of hippocampal atrophy on the cognitive phenotype of dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Nov; 32(11):1182-1189. <https://doi.org/10.1002/gps.4719>. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28425185; PMCID: PMC5655697.
  15. Базарный В.В., Сиденкова А.П., Резайкин А.В., Мякотных В.С., Боровкова Т.А., Селькина Е.О., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Ванькова Е.А. Возможность использования результатов исследования ротовой жидкости и буккального эпителия в диагностике болезни Альцгеймера. *Успехи геронтологии*. 2021. Т. 34, № 4. С. 550-557. Bazarnyi VV, Sidenkova AP, Rezaikin AV, Myakotnykh VS, Borovkova TA, Selkina EO, Polushina LG, Maximova AYU, Van'kova EA. The possibility of using the results of the study of oral fluid and buccal epithelium in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Advances in Gerontology*. 2021;34(4):550-557. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.4.007> (in Russian).
  16. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Харитоновна М.П., Мещанинов В.Н., Мельник А.А., Хиллюк Д.А. Состояние ротовой полости в ранней диагностике и прогнозировании когнитивных расстройств. *Успехи геронтологии*. 2022. Т. 35, № 3. С. 418-428. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Kharitonova MP, Meshchaninov VN, Melnik AA, Khilyuk DA. The state of the oral cavity in the early diagnosis and prediction of cognitive disorders. *Advances in Gerontology*. 2022;35(3): 418-428. <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.3.014> (in Russian).

17. de Lahunta A, Glass EN, Kent M. Embryonic development of the central nervous system. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016 Mar;46(2):193-216. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.10.011>. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26698228.
18. Haldipur P, Dang D, Millen KJ. *Embryology. Handb Clin Neurol.* 2018;154:29-44. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00002-3>. PMID: 29903446; PMCID: PMC6231496.
19. François M, Leifert W, Hecker J, Faunt J, Martins R, Thomas P, Fenech M. Altered cytological parameters in buccal cells from individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Cytometry A.* 2014 Aug;85(8):698-708. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22453>. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24616437.
20. Siddiqui MS, Francois M, Rainey-Smith S, Martins R, Masters CL, Ames D, Rowe CC, Macaulay LS, Fenech MF, Leifert WR. Evaluation of GammaH2AX in buccal cells as a molecular biomarker of DNA damage in Alzheimer's disease in the AIBL Study of Ageing. *Life (Basel).* 2020 Aug 6;10(8):141. <https://doi.org/10.3390/life10080141>. PMID: 32781776; PMCID: PMC7459751.
21. Пухальская А.Э., Линькова Н.С., Умнов Р.С., Козлов К.Л., Кветной И.М., Пальцев М.А. Сиртуины: предиктивная молекулярная диагностика болезни Альцгеймера у долгожителей. *Молекулярная медицина.* 2022. Т. 20, № 1. С. 31-34. Pukhal'skaya AE, Linkova NS, Umnov RS, Kozlov KL, Kvetnoy IM, Pal'tsev MA. Sirtuins: predictive molecular diagnostics of Alzheimer's disease in long-livers. *Molecular Medicine.* 2022;20(1):31-34. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-01-05> (in Russian).
22. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Базарный В.В., Мельник А.А., Уразаева А.Т., Хилюк Д.А. Диагностические возможности исследования буккального эпителия у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2022. № 1 (114). С. 40-45. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Bazarnyi VV, Melnik AA, Urazaeva AT, Khilyuk DA. Diagnostic possibilities of studying the buccal epithelium in the elderly with cognitive impairments. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2022;1(114):40-45. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-1\(114\)-5-36](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-1(114)-5-36) (in Russian).
23. Пальцев М.А., Зуев В.А., Кожевникова Е.О., Линькова Н.С., Кветная Т.В., Полякова В.О., Кветной И.М. Молекулярные маркеры ранней диагностики болезни Альцгеймера: перспективы исследования в периферических тканях. *Успехи геронтологии.* 2017. Т. 30, № 6. С. 809-817. Pal'tsev MA, Zuev VA, Kozhevnikova EO, Linkova NS, Kvetnaya TV, Polyakova VO, Kvetnoy IM. Molecular markers of early diagnosis of Alzheimer's disease: research prospects in peripheral tissues. *Advances in Gerontology.* 2017;30(6):809-817 (in Russian).
24. Лобзин В.Ю., Григорьев С.Г., Емелин А.Ю., Алексеева Л.А. Способ дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. RU 2578188C1. Оpubл. 2016.03.20. Lobzin VYu, Grigoriev SG, Emelin AYU, Alekseeva LA. Method of differential diagnostics of Alzheimer's disease, vascular and mixed dementia. RU 2578188C1. Publ. 2016.03.20 (in Russian).
25. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015. Т. 115, № 11. С. 72-79. Lobzin VYu. Comprehensive early diagnosis of cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(11):72-79. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511172-79> (in Russian).
26. Kose Ozlece H, Findik Guvendi G, Huseyinoglu N, Ehi Y, Kivrak Y. Cytological and cytometric analysis of oral mucosa in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 Jul 31; 14:1901-1906. <https://doi.org/10.2147/NDT.S157731>. PMID: 30104876; PMCID: PMC6074829.
27. François M, Fenech MF, Thomas P, Hor M, Rembach A, Martins RN, Rainey-Smith SR, Masters CL, Ames D, Rowe CC, Macaulay SL, Hill AF, Leifert WR, The Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study Research Group. High content, multi-parameter analyses in buccal cells to identify Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(7):787-99. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160315112151>. PMID: 26975368.
28. Mathur S, Glogowska A, McAvoy E, Righolt C, Ruthford J, Willing C, Banik U, Ruthirakuhan M, Mai S, Garcia A. Three-dimensional quantitative imaging of telomeres in buccal cells identifies mild, moderate, and severe Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2014;39(1):35-48. <https://doi.org/10.3233/JAD-130866>. PMID: 24121960.
29. Thomas P, Hecker J, Faunt J, Fenech M. Buccal micronucleus cytome biomarkers may be associated with Alzheimer's disease. *Mutagenesis.* 2007 Nov; 22(6):371-9. <https://doi.org/10.1093/mutage/gem029>. Epub 2007 Aug 20. PMID: 17709794.
30. Bolognesi C, Bonassi S, Knasmueller S, Fenech M, Bruzzone M, Lando C, Ceppi M. Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015 Oct-Dec;766:20-31. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.07.002>. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26596545.
31. Sidenkova A. Use of the results of the study of oral fluid and buccal epithelium in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Eur Psychiatry.* 2022 Sep 1; 65 (Suppl 1):S607. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.1556>. PMCID: PMC9567743.
32. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022 Feb;75(1):25-36. <https://doi.org/10.4097/kja.21209>. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35124947; PMCID: PMC8831439.

33. Yin Y, Zhang J, Guo Q, Shen C. Research and progress on the association of porphyromonas gingivalis with lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2024 Oct 20;27(10):799-804. Chinese. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2024.101.28>. PMID: 39631837; PMCID: PMC11629007.
34. Bazarnyi VV, Mandra YV, Sidenkova AP, Polushina LG, Maksimova AY, Sementsova EA, Svetlakova EN, Nasretidinova NY, Kotikova AY. Age features of buccal epithelium in practically healthy people. *Klin Lab Diagn*. 2022 Jun 20;67(6):345-349. English. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-345-349>. PMID: 35749599.
- Поступила в редакцию 20.01.2025  
Утверждена к печати 19.05.2025

Мельник Алена Александровна, ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID AGV-0537-2022. ORCID iD 0000-0002-4218-6603.

Базарный Владимир Викторович, д.м.н., проф., директор Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Author ID Scopus 57222306349, 57200609568. ResearcherID AAO-7488-2020. SPIN-код РИНЦ 4813-8710. Author ID РИНЦ 266767. ORCID iD 0000-0003-0966-9571. [vlad-bazarny@yandex.ru](mailto:vlad-bazarny@yandex.ru)

Дик Карина Павловна, ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0000-0003-3081-338X. ResearcherID HIR-6884-2022. [yareptiloid@gmail.com](mailto:yareptiloid@gmail.com)

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID AAN-7439-2020. Author ID Scopus 56468015100. SPIN-код РИНЦ 3451-5677. Author ID РИНЦ 434738. ORCID iD 0000-0001-5142-3992.

✉ Сиденкова Алёна Петровна, [sidenkovs@mail.ru](mailto:sidenkovs@mail.ru)

UDC 616.892.32:611.812:611.018.73:616-072(048.8)

For citation: Melnik A.A., Bazarnyi V.V., Dik K.P., Sidenkova A.P. The importance of ontogenetic community and morphological-functional similarity of the hippocampus and buccal epithelium for the development of minimally invasive methods for diagnosing Alzheimer's disease (literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 109-118. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-109-118](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-109-118)

## **The importance of ontogenetic community and morphological-functional similarity of the hippocampus and buccal epithelium for the development of minimally invasive methods for diagnosing Alzheimer's disease (literature review)**

**Melnik A.A., Bazarnyi V.V., Dik K.P., Sidenkova A.P.**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Repin Street 3, 620128, Yekaterinburg, Russian Federation*

### **ABSTRACT**

**Background.** Alzheimer's disease is a socially significant problem, since it is one of the leading causes of patients' disability, which significantly reduces their quality of life. There is a need to find a diagnostic method that would allow identifying brain morphological disorders at pre-dementia stages of the disease. High involvement of hippocampal structures in Alzheimer's pathology determines the need to study it for the purpose of early neurodegenerative diseases. An urgent scientific task is to search for biological tissue obtained minimally invasively, having an embryonic community with the hippocampus, which determines the structural similarity of cells in health and degeneration. Buccal epithelial

tissue and the central nervous system have an ectodermal origin in embryogenesis, which allows considering histological examination of the buccal epithelium as a non-invasive method for studying degenerative processes in the central nervous system. **Objective:** to describe ontogenetic community and morphofunctional similarity of the hippocampal and buccal epithelium tissues, their participation in the genesis of neurodegenerative diseases for the further development of minimally invasive methods for diagnosing AD. **Materials and Methods:** a descriptive review of scientific papers from the PubMed text database and the eLibrary scientific electronic library with the use of keywords. A step-by-step selection of information was carried out in December 2024. The search volume was not limited by the year of the publication. In accordance with the inclusion and exclusion criteria, 13 articles published from 2012 to 2024 were selected for this review. **Results and Conclusions.** The cellular structure of BE is subject to age-related changes; under conditions of neurodegeneration, the volume of signs of “aging” in the cellular structures of BE increases. Buccal epithelium is a promising peripheral tissue for identifying potential markers of AD, since, like brain cells, it originates from differentiated ectodermal tissue. The method for obtaining buccal epithelial cells is low-traumatizing, fast and cost-effective. In the diagnostic process, it is necessary to take into account the exceptional importance of parallel assessment of the patient's cognitive functions and the results of neuroimaging studies.

**Keywords:** buccal epithelium, Alzheimer's disease, hippocampus, diagnostic methods.

Received January 20, 2025

Accepted May 19, 2025

Melnik Alena A., assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ResearcherID AGV-0537-2022. ORCID iD 0000-0002-4218-6603.

Bazarnyi Vladimir V., D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Institute of Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. Author ID Scopus 57222306349, 57200609568. ResearcherID AAO-7488-2020. SPIN-code RSCI 4813-8710. Author ID RSCI 266767. ORCID iD 0000-0003-0966-9571. vlad-bazarny@yandex.ru

Dick Karina P., assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3081-338X. ResearcherID HIR-6884-2022. yarep-tiloid@gmail.com

Sidenkova Alena P., D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ResearcherID AAH-7439-2020. Author ID Scopus 56468015100. SPIN-code RSCI 3451-5677. Author ID RSCI 434738. ORCID iD 0000-0001-5142-3992.

✉ Sidenkova Alena P., sidenkovs@mail.ru