

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА MEDICINE



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-7

УДК 597.5:616-053.9

# Использование рыб зебраданио (*Zebrafish*) в качестве модельных объектов для изучения возраст-ассоциированных заболеваний (обзор)

Л.И. Лашенова<sup>1</sup> , В.Н. Перфилова<sup>1</sup> , Г.Л. Снигур<sup>1</sup> , А.В. Калуев<sup>2,3</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет», площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-технологический университет «Сириус», Олимпийский просп., д. 1, п.г.т. Сириус, 354340, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7-9, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

Автор для переписки: Л.И. Лашенова (*mih-li@mail.ru*)

### Резюме

**Актуальность:** Старение – эволюционно детерминированный длительный биологический процесс, приводящий к снижению функциональных возможностей организма. С увеличением количества людей старшего возраста в популяции приоритетным направлением здравоохранения становится изучение механизмов возраст-ассоциированных заболеваний и поиск лекарственных средств для их коррекции с целью улучшения качества жизни. В ряде экспериментов было показано, что у рыб зебраданио (*Danio rerio*, *Zebrafish*) развиваются девять известных признаков естественного старения организма, свойственных человеку. Хотя геном этих рыб всего на 70% гомологичен человеческому, он обнаруживает более 80% ортологов генов его болезней. Рыбы не требуют высоких затрат в содержании, их изучение возможно с раннего эмбриогенеза до глубокой старости, и живут в лаборатории они гораздо дольше, чем, например, мыши. И несмотря на ограничения, включающие 10-15% различий с человеком в таргетах, дубликацию 25% генов, отличную от теплокровных фармакокинетику, актуальным является использование зебраданио в качестве объекта для моделирования возраст-ассоциированных заболеваний и исследования на них фармакологической активности ряда веществ, способных корректировать возникающие отклонения. **Цель исследования:** Провести анализ литературных данных о возможностях использования модельного объекта зебраданио для изучения возраст-ассоциированных заболеваний. **Материалы и методы:** Были проанализированы научные работы, находящиеся в открытом доступе в базах данных PubMed, Web of Science, Elibrary и Google Scholar. Преимущественно изучались публикации на

английском языке и размещенные в течение последних 5 лет, особое внимание уделялось оригинальным статьям. **Результаты:** В обзоре представлены данные об изучении на зебраданио таких заболеваний как сахарный диабет 2 типа, катаракта, возрастная макулярная дегенерация, атеросклероз, фиброз клапанов сердца, нарушение сердечной деятельности, остеопороз, саркопения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассмотрены возможные фармакологические и генетические модели, а также описаны результаты экспериментов изучения ряда веществ, используемых для коррекции указанных патологий. **Заключение:** Зебраданио находит широкое применение в качестве модельного объекта для изучения заболеваний органа зрения, обмена веществ, сердечно-сосудистой, нервной и опорно-двигательной систем, ассоциированных с возрастом. Описанные модели являются валидными, так как обнаруживают сходство с проявлениями болезни у человека и успешно подвергаются фармакологической коррекции.

**Ключевые слова:** Данио рерио; сахарный диабет; катаракта; атеросклероз; остеопороз; нейродегенеративные заболевания

**Для цитирования:** Лашенова ЛИ, Перфилова ВН, Снигур ГЛ, и др. Использование рыб зебраданио (*Zebrafish*) в качестве модельных объектов для изучения возраст-ассоциированных заболеваний (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(1):120-141. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-7

## The use of *Zebrafish* (*Danio rerio*) as model subjects for the study of age-associated diseases (review)

Lyudmila I. Lashhenova<sup>1</sup> , Valentina N. Perfilova<sup>1</sup> , Grigorij L. Snigur<sup>1</sup> ,  
Alan V. Kalueff<sup>2,3</sup> 

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University,  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

<sup>2</sup> Sirius University of Science and Technology,  
1 Olimpiyskiy Ave., Sirius, 354340, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University,  
7-9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia  
Corresponding author: Lyudmila I. Lashhenova (*mih-li@mail.ru*)

### Abstract

**Background:** Ageing is an evolutionary long-term biological process that leads to a decline in the functional capacity of the human body. As the number of elderly people in the population increases, the priority direction in health care is to study the mechanisms of age-related diseases and to search for drugs to correct these pathologies in order to improve the quality of life. Experiments have shown that zebrafish (*Danio rerio*) develop nine known signs of ageing that are characteristic of humans. Although the genome of these fish is only 70% homologous to the human genome, they have more than 80% of the orthologs of the genes involved in the diseases. These fish do not require high maintenance costs, can be studied from early embryogenesis to old age, and live much longer in the laboratory than mice, for example. Despite the limitations, including 10-15% differences from humans in target genes, duplication of 25% of genes, and different pharmacokinetics from warm-blooded animals, it is relevant to use zebrafish as an object for modelling age-related diseases and

studying the pharmacological activity of a number of substances capable of correcting emerging deviations in them. **The aim of the study:** To analyze the literature data on the possibilities of using the zebrafish model object for the study of age-related pathologies. **Materials and methods:** The scientific works that are publicly available in the databases PubMed, Web of Science, eLibrary and Google Scholar were analyzed. Publications in English and published within the last 5 years were mainly examined, with particular attention paid to original articles. **Results:** This review presents data on the study of pathologies such as type 2 diabetes mellitus, cataracts, age-related macular degeneration, atherosclerosis, fibrosis of the heart valves, cardiac dysfunction, osteoporosis, sarcopenia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease on zebrafish, discusses possible pharmacological and genetic models, and describes the results of experiments studying a number of substances used to correct these pathologies. **Conclusion:** The zebrafish is widely used as a model organism to study age-related diseases of the visual, metabolic, cardiovascular, nervous and musculoskeletal systems. The models described are valid because they show similarities to the manifestations of the disease in humans and can be successfully corrected pharmacologically. **Keywords:** Zebrafish; diabetes mellitus; cataract; atherosclerosis; osteoporosis; neurodegenerative diseases

**For citation:** Lashhenova LI, Perfilova VN, Snigur GL, et al. The use of *Zebrafish* (*Danio rerio*) as model subjects for the study of age-associated diseases (review). Research Results in Biomedicine. 2025;11(1):120-141. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-7

**Введение.** Старение – эволюционно детерминированный длительный биологический процесс, приводящий к снижению функциональных возможностей организма [1]. Существует две принципиально отличных концепции для обоснования всего множества теорий старения: 1) накопление стохастических повреждений жизненно-важных молекул ДНК, РНК, протеинов и общее изнашивание организма, либо 2) наличие генетически детерминированной программы, неизбежно приводящей к возрастным изменениям и смерти [2]. С увеличением продолжительности жизни в обществе повышается количество хронических заболеваний. Наиболее распространенными являются болезни системы кровообращения, обусловленные изменением архитектоники стенок артерий и формированием атеросклеротических бляшек; органов зрения (развитие катаракты, глаукомы, нарушений рефракции); нервной системы и психические расстройства, особенно возникающие в результате нейродегенерации; опорно-двигательного аппарата, связанные с уменьшением плотности костной ткани и снижением

мышечной массы; органов пищеварения; новообразования, а также нарушения обмена веществ, в частности сахарный диабет [3].

В ряде экспериментов было показано, что у небольшой пресноводной тропической рыбы зебраданио (*Danio rerio*, *Zebrafish*) развиваются девять известных для человека признаков физиологического старения организма: нестабильность генома, укорочение теломер, эпигенетические нарушения, изменение протеостаза, снижение чувствительности к питательным веществам, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации [4]. В последнее время зебраданио все чаще используется как объект для проведения доклинических испытаний [5]. Половозрелость особей наступает в 5-8 месяцев, срок жизни этих рыб в лабораторных условиях по разным данным составляет от 3 до 5 лет. Животные неприхотливы, для их содержания требуются минимальные затраты. Области исследования данного модельного объекта чрезвычайно разнообразны, в том числе определение острой токсичности на

эмбрионах и взрослых особях [6, 7], скрининг нейроспецифических химических веществ [8, 9, 10], модели для создания транспортных лекарственных систем [11], генетические исследования [12], а также изучение возрастных заболеваний [13, 14, 15]. Согласно концепции «3R» многие страны снижают интенсивность тестирования химических субстанций на приматах и грызунах. Применение в доклинических исследованиях лекарственных средств рыб позволяет заменить высокоорганизованных животных более низкоорганизованными при этом существенно снизить затраты. За рубежом зебраданию в качестве модельных объектов используют достаточно давно, в последние годы отмечается интенсивное внедрение данной биомодели с целью оптимизации доклинических исследований и в России [16-19]. Ограничениями в использовании зебраданию могут являться 10-15% различий в таргетах и только 70% генетической гомологии с человеком, дупликация 25% генов, иная, в отличие от теплокровных, фармакокинетика, относительно небольшой исторический опыт применения рыб в биомедицине.

**Цель исследования.** Провести анализ литературных данных о возможности и валидности использования модельного объекта зебраданию для изучения возраст-ассоциированных заболеваний.

**Материалы и методы исследования.** Были проанализированы научные работы, находящиеся в открытом доступе в базах данных PubMed, Web of Science, Elibrary и Google Scholar. Преимущественно изучались публикации на английском языке и размещенные в течение последних 5 лет, особое внимание уделялось оригинальным статьям.

### Результаты и их обсуждение

#### Старение и сахарный диабет

С возрастом у людей повышается риск развития сахарного диабета второго типа (СД2). Как осложнение СД2, часто обнаруживается нарушение функции почек, микроциркуляторные патологии, приводящие к инфарктам и инсультам,

изменение когнитивных функций, возможно возникновение гипогликемических состояний [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Использование зебраданию для моделирования сахарного диабета обусловлено сходством с млекопитающими строения поджелудочной железы, механизмом регуляции уровня глюкозы в крови [21]. При этом у всех костистых рыб обнаружены  $\beta$ -клетки, которые сходятся в центральной области поджелудочной железы, соответствующей островку Лангерганса человека, а также инсулин, который гомологичен человеческому и вырабатывается в количествах, эквивалентных таковым у людей [22].

Недорогими и широкодоступными являются методы экспериментального моделирования сахарного диабета у зебраданию, например, с помощью добавления моногидрата глюкозы в аквариум с рыбами. В результате экспериментов у рыб, обработанных глюкозой, обнаружено повышение концентрации сахара в крови натощак и резистентности к инсулину, повышался индекс массы тела, увеличивался уровень аспаратаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, уменьшался диаметр ворсинок кишечника. Коррекция метформином и силимарином показывала положительный эффект [23]. В ряде других исследований с модификацией концентрации глюкозы и длительности погружения рыб в резервуар с углеводом также были обнаружены признаки гипергликемии, нарушение функции зрительного анализатора и когнитивные расстройства [24-27].

При введении стрептозотоцина взрослым рыбам внутрибрюшинно наблюдалось устойчивое гипергликемическое состояние (повышение уровня глюкозы натощак, увеличение содержания гликированных белков сыворотки крови). Микроскопическое исследование поджелудочной железы показало снижение сигнала инсулина у зебраданию с гипергликемией при

иммуногистохимическом окрашивании. Также были отмечены ранние признаки ретинопатии (истончение сетчатки) и нефропатии (утолщение гломерулярной базальной мембраны). При ампутации хвостового плавника наблюдались серьезные нарушения регенерации в группе животных с гипергликемией по сравнению с контролем [28]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**

Известно, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) работают в единой системе, регулирующей метаболизм, процессы роста и дифференцировки клеток. Низкая концентрация ИФР в крови может являться одной из причин прогрессирования диабетической кардиомиопатии, развития артериальной гипертензии, нарушения процессов регенерации [29]. У старых рыб во всех трех генах, связанных с путями передачи сигнала от инсулиноподобного фактора роста (IGF); *IGF1*, *IGF2BP3* и *IGFBP2A*, исследователи наблюдали значительное снижение экспрессии, причем у самцов она была наиболее выражена у гена *IGF1* [30].

По сравнению с фармакологическими моделями, генетические методы моделирования заболевания являются более точными и специфичными. Например, ген, кодирующий фактор транскрипции, участвующий в развитии поджелудочной железы (*PDX1*, по-другому - фактор-промотор инсулина 1, *IPF1*) играет важную роль как в процессе ее формирования, так и при функционировании зрелых бета-клеток. Мутации с частичной потерей функции увеличивают риск развития СД2. У зебраданио *PDX1* экспрессируется в клетках-предшественниках поджелудочной железы и в зрелых бета-клетках поддерживается его экспрессия. Гомозиготы с нулевой мутацией в *PDX1* доживают до зрелого возраста, но показывают сниженную жизнеспособность и маленький размер по сравнению с рыбами дикого типа. При анализе фенотипа поджелудочной железы отмечается

снижение количества бета-клеток и уровня инсулина, дифференцировка ацинусов нарушается. Отмечается, что стойко повышенный уровень глюкозы у мутантов *PDX1* реагирует на лечение противодиабетическими препаратами [31].

### Возрастные заболевания глаз

Среди офтальмологических заболеваний у людей престарелого возраста наиболее широко распространены аномалии рефракции, возрастная макулярная дегенерация, катаракта, глаукома, диабетическая ретинопатия, в основе которых лежит множество молекулярных и клеточных механизмов [32]. Размер глаз рыбы достаточно велик относительно ее небольшого тела, что позволяет манипулировать их зачатками уже на ранних стадиях эмбриогенеза. Хотя сеть трабекул и динамика изменения водянистой влаги у зебраданио сильно отличаются от человеческой, общее сходство в среднем внутриглазном давлении и структуре тканей, обеспечивающих отток водянистой влаги, делает их отличной моделью для исследования генетики глаукомы человека. Остроту зрения рыб обычно оценивают в поведенческих тестах, исследуется оптокинети́ческая реакция и оптомоторный эффект [33].

С клинической точки зрения, различают возрастную и врожденную катаракту. Использование модели данного заболевания у зебраданио в основном фокусируется на врожденной форме, однако их можно использовать как инструмент для исследования механизмов возраст-ассоциированной катаракты, связанной с нарушением содержания кристаллинов – основных белков, входящих в состав хрусталика. Выявлено, что к помутнению хрусталика, вызванному активацией передачи сигналов глюкокортикоидными рецепторами, приводит мутация гена *CRYAB*, кодирующего  $\alpha$ В-кристаллин. В экспериментах использовали мутантные линии зебраданио с потерей функции гена,

полученные при помощи системы CRISPR/Cas9 [34]. Показано, что мутация в гене *CRYGC* (кодирует  $\gamma$ C-кристаллин), вызванная заменой глицина цистеином в кодоне 129 у рыб зебрэданио, снижает термостабильность  $\gamma$ C-кристаллина и повышает риск помутнения хрусталика при воздействии высоких температур и УФ-излучения, что в конечном итоге приводит к катаракте [35].

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – заболевание, вызывающее потерю зрения у людей старше 50 лет за счет дегенеративных изменений центрального отдела сетчатки. Одна из форм – сухая макулодистрофия, для которой характерно накопление продуктов обмена в области макулы и медленное развитие атрофии пигментного эпителия без признаков отека. Другая форма возникает, когда наряду с атрофией в слое хориокапилляров продолжается ангиогенез, она носит название «влажная» или неоваскулярная ВМД [36]. Трансгенная сверхэкспрессия человеческого *HTRA1* – гена сериновой протеазы, определяющей степень васкуляризации тканей при взаимодействии с трансформирующим фактором роста бета, у зебрэданио демонстрирует определенные морфологические изменения пигментного эпителия сетчатки, гибель фоторецепторных клеток и накопление липофусцина, которые являются признаками ранней макулодистрофии [37]. В ряде исследований представлена модель ретинопатии у зебрэданио, вызванная гипоксией (содержание в резервуаре с низким уровнем кислорода в течение 3-10 дней), которую можно использовать для изучения «влажной» формы ВМД [38, 39]. Мутантная линия *RP1L1*, полученная редактированием генома рыб системой CRISPR/Cas9, используется для моделирования дегенерации фоторецепторов с отложениями субретиальных продуктов метаболизма клеток пигментного эпителия, что является отличительным признаком сухой формы макулодистрофии [14].

Мутанты *PDX1* у рыб зебрэданио представляют собой единственную известную модель для изучения ангиогенеза сетчатки, индуцированного экспериментальной гипергликемией [13]. Мутанты *PDX1* имеют не только сосудистые, но и нейроретинальные нарушения, проявляющиеся дисфункцией и потерей фоторецепторов, сходные с диабетической ретинопатией человека [40].

### Сердечно-сосудистые заболевания

Основными причинами смертности и инвалидизации людей после 60 лет являются болезни системы кровообращения (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, аритмии, и др.) [41]. Работа двухкамерного сердца рыб аналогичная таковой у млекопитающих, структура может быть легко визуализирована, манипуляции возможны *in vivo* (у развивающихся эмбрионов) и *in situ* (в изолированных сердцах) [42]. Исследование микроструктуры сердца у зебрэданио проводится с использованием стандартных методик гистологического окрашивания препаратов. Функциональная диагностика сердечно-сосудистой системы осуществляется с помощью ЭХО-кардиографического исследования [43] и регистрации ЭКГ у особей, анестезированных метансульфонат трикаином [44].

У пожилых зебрэданио были описаны гипертрофия кардиомиоцитов, увеличение плотности миокарда желудочков с одновременным увеличением содержания коллагена, фиброзное поражение клапанов, отек перикарда и сокращение коронарной сосудистой сети [45]. В экспериментах показано, что у старых рыб отмечается увеличение толщины и плотности миокарда желудочка, содержания коллагена и фиброзной ткани; уменьшение диаметра просвета эпикардальных сосудов (что является свидетельством снижения перфузии ткани миокарда); увеличение конечных диастолических размеров желудочка; удлинение времени изоволюмического расслабления миокарда;

увеличение времени деполяризации предсердий и атриовентрикулярного узла (на что указывает увеличение интервала PR на ЭКГ); снижение скорости кровотока через желудочек. Гиперэкспрессия сердечных фетальных генов натрийуретического фактора – *NPPA* и *NPPB*, обнаруженных с помощью анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР), наблюдалась у рыб старшего возраста по сравнению с младшей группой [15].

Экспериментально установлено, что у зебраданио при физиологическом старении частота сердечных сокращений, реакция на стимуляцию блуждающего нерва снижены по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о возрастных изменениях функции синоатриального узла. Эти изменения сопровождаются различиями во внутрисердечной иннервации, обусловленные возрастом, при этом общее количество и доля холинергических нейронов выше у пожилых животных [46].

Анализ длины теломер в сердечной ткани старых рыб после стрессового воздействия с использованием количественной ПЦР в реальном времени показал снижение длины теломер у животных с высокой стресс-реактивностью вне зависимости от пола. К возможному механизму, объясняющему это явление, можно отнести повышенную реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у старых зебраданио [47].

Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови является одним из главных факторов риска развития атеросклероза, приводящих к патологиям сердца и сосудов [48]. Нокаут гена рецептора ЛПНП у зебраданио приводит к гиперхолестеринемии, накоплению отложений липидов в сосудах, показатели повышаются при добавлении в рацион рыб корма с высоким содержанием холестерина. Использование ломитапида – ингибитора микросомального белка-транспортера триглицеридов – приводит к снижению количества холестериновых

бляшек на стенках сосудов у нокаутных рыб [49]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**

### **Изменения опорно-двигательного аппарата, связанные с возрастом**

Наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательной системы у пожилых людей является остеопороз, приводящий к высокому риску переломов и деформации костей в связи с уменьшением количества костной ткани [50].

Взрослая рыба зебраданио представляет собой новый и легкодоступный ресурс для изучения регуляторных механизмов метаболизма костей взрослого человека на клеточном и молекулярном уровнях, а также патогенеза заболеваний костей или костных осложнений болезней человека. При общей морфологической оценке рыб при физиологическом старении отмечено прогрессирующее увеличение частоты и тяжести искривлений позвоночника. Рентгенографическое исследование в местах смещения позвоночного столба выявило частичный или полный вывих позвонка и очаговое утолщение кости по периферии сустава. Микроскопическое исследование скелета трехлетних рыб показало широко распространенные морфологические признаки эрозии кости, образования складок и ремоделирования ткани внутри позвонков; однако при оценке минеральной плотности кости не наблюдалось проявлений остеопороза [51]. Фенотип, подобный остеопорозу, связан с метаболическими изменениями, что позволяет предположить, что костные осложнения имеют одни и те же механизмы у людей и рыб [52].

Чешуя и плавники зебраданио являются частью кожного скелета, они содержат минерализованный матрикс и могут быть использованы для быстрой оценки формирования костей и отложений минеральных веществ [53]. Кроме того, эти элементы обладают способностью к регенерации, что позволяет определить

молекулярный профиль остеобластов при восстановлении структуры [54].

Имеются данные, что избыточное накопление железа может нарушить баланс костного метаболизма и вызвать дефекты в процессе формирования кости [55]. Разработана также модель остеопороза на эмбрионах и взрослых рыбах с применением цитрата аммиачного железа (ferric ammonium citrate, FAC) путем добавления его в аквариум в концентрации 500 мкг/мл. Были исследованы такие параметры, как кальцификация костей (окрашивание ализариновым красным), развитие хрящей (окраска препаратов ацилановым синим) и уровни экспрессии генов, связанных с остеобластами. Обнаружено, что ускоренное старение, вызванное FAC, индуцирует фенотип остеопороза, о чем свидетельствует снижение минерализации, а также плотности костной ткани, развитие дефектов хрящей. Патологические изменения поддаются коррекции аллендронатом. Также было обнаружено снижение уровня мРНК генов, специфически экспрессируемых в остеобластах и хрящах [56].

У людей рецессивные мутации, приводящие к потере функции гена *LRP5*, трансмембранного липопротеинового рецептора, корцептора сигнального пути Wnt, вызывают синдром остеопороза-псевдоглиомы, обусловленный нарушением дифференцировки остеобластов [57]. Кроме того, в исследовании ассоциаций на уровне всего генома *LRP5* был идентифицирован как основной локус риска фенотипов, связанных с остеопорозом [58]. Личинки зебраданио с нокаутом *LRP5* в раннем эмбриогенезе проявляют сниженную минерализацию хорды и пороки развития головного хряща. У взрослых особей мутантной линии наблюдается снижение сигнальной активности Wnt при регенерации плавников [59].

Деформация костей в концевых пластинах позвоночника зебраданио во время естественного старения может

привести к ложному повышению минеральной плотности костной ткани, что наблюдается у людей с дегенеративными изменениями поясничного отдела позвоночника. Были проведены эксперименты по изучению заболевания межпозвоночных дисков на зебраданио, которые моделировались путем мутации в генах *SP7* (остерикс, связан с остеодифференцировкой) и *CTSK* (кодирует цистеиновую протеазу, участвующую в ремоделировании костей и их деградации), что приводило к низкой и высокой минеральной плотности костной ткани соответственно. В результате было выявлено, что элементы дисков повторяли симптомы болезни межпозвоночных дисков, обнаруживаемые у людей: в межпозвоночной связке (эквивалент фиброзного кольца человека) обнаружены дезорганизованные коллагеновые волокна и грыжа, тогда как в центре диска (эквивалент пульпозного ядра) наблюдалась дегидратация и клеточные аномалии. В экспериментах использовалось 3D-изображение с высоким разрешением (<0,1 мкм, синхротронное излучение), при этом была определена роль транскрипционного фактора *SP7* в управлении 3D-профилем лакун остецитов [60].

У рыб при физиологическом старении наблюдается повышенное число спонтанных переломов плавников, которые легко обнаружить по наличию мозолей. В исследованиях общегеномных ассоциаций человека показано, что белок Wnt16 связан с хрупкостью костей и остеопорозом. Проводились эксперименты по динамическому изучению его влияния на кости мутантных особей зебраданио, лишенных Wnt16 (*wnt16* -/-), которые демонстрируют переменную минеральную плотность тканей и были подвержены спонтанным переломам в лепидотрихиях хвостовых плавников и накоплению костных мозолей в раннем возрасте. Минерализация кости и рекрутирование остеобластов во время заживления

переломов также значительно замедлены у мутантов *Wnt16* [61].

У пожилых людей снижение физической работоспособности можно объяснить развитием саркопении. Уменьшение мышечной массы, силы приводит к снижению функциональных возможностей, частым падениям, инвалидизации [62]. В качестве способа коррекции данной патологии возможно применение физических упражнений. Эксперименты по изучению влияния двигательной нагрузки на скелетно-мышечную систему зебраданио с помощью теста интенсивного принудительного плавания – по 6 часов в день 5 дней в неделю в течение 2 недель, затем по 2-3 часа в день 5 дней в неделю в течение 2 недель показали, что принудительные физические нагрузки у рыб увеличивают массу скелетных мышц в зависимости от количества упражнений. Наблюдалась гипертрофия соматической мускулатуры без повышения массы тела, причем масса красных мышечных волокон росла при малом количестве упражнений, а белых - по мере роста интенсивности нагрузки. При увеличении количества упражнений отмечалось повышение уровня экспрессии генов *PGC1 $\alpha$* , *NRF1* и *CS*, это является свидетельством возможности стимуляции физическими нагрузками защитных сил против старения на суборганизменном уровне [63]. Применение повышенных физических нагрузок при плавании зебраданио в тоннеле стимулирует рост костеобразующих остеобластов, объема кости и минерализации [64].

При протеомном исследовании хронологического старения мышц у женщин в постменопаузе выявлено три дифференциально регулируемых белка: карбоангидраза 2 (*CA2*), регуляторная легкая цепь миозина 2 (*MYL2*) и селенсвязывающий белок 1 (*SELENBP1*). В экспериментах изучались характеристики, пространственно-временные и возрастные профили экспрессии этих генов на разных стадиях жизни зебраданио. Гены *CA2* в основном экспрессируется в глазу,

головном мозге, кишечнике и жабрах, *MYL2A* и *MYL2B*, главным образом, в мышцах, жабрах, глазу и сердце, и *SELENBP1* наиболее интенсивно экспрессируются в печени. Показано, что профиль их экспрессии изменяется с возрастом и может быть использован в качестве биомаркеров старения [65].

#### Нейродегенеративные заболевания

Подавляющее большинство нейродегенеративных заболеваний у человека обусловлены возрастом. Они возникают в результате прогрессирующей дегенерации и гибели нейронов, входящих в определенные структуры головного мозга, при этом нарушается взаимодействие между отделами ЦНС, связанное с дисбалансом конкретных нейромедиаторов и, как следствие, наблюдаются когнитивные отклонения, дефекты речи и т.д. [66]

Зебраданио традиционно используются для изучения нейродегенеративных заболеваний и процессов старения мозга. При проведении иммуноблоттинга экстрактов ткани мозга у зебраданио разного возраста с определением содержания белков, участвующих в синаптической передаче и являющихся маркерами целостности возбуждающих и тормозных синапсов: синаптофизина (*SYP*), белка *PSD-95* и гефирина (*GEP*), было обнаружено, что *PSD-95* значительно повышался у пожилых самок при физиологическом старении, *SYP* существенно снижался у самцов, а содержание *GEP* не изменялось [67]. Гены *ACHE* (ацетилхолинэстераза), *PPARGC1B* (коактиватор 1 $\alpha$  рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом типа b) демонстрируют значительное снижение при физиологическом старении. Предполагается, что во время старения снижается активность холинергической системы, поэтому снижается экспрессия гена *ACHE*, наблюдается нарушение когнитивных функций [30].

Болезнь Альцгеймера (БА) – хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся

деменцией, дезориентацией, перепадами настроения, спутанной речью и неспособностью к координации движений; при этом отмечается высокий риск развития остеопороза и мышечной атрофии [6868]. Одним из важных факторов развития деменции, является неумеренное снижение уровня ацетилхолина (ACh), гидролизуемого ацетилхолинэстеразой в головном мозге пациентов с БА [69]. В большинстве случаев БА обусловлена мутациями в белке-предшественнике  $\beta$ -амилоида (APP) и в пресенилинах 1 и 2, которые усиливают образование  $\beta$ -амилоида, обычно откладывающегося в виде сенильных бляшек в паренхиме головного мозга и церебральных сосудов. Другим важным морфологическим признаком БА является отложения нейрофибриллярных клубков из гиперфосфорилированного тау-белка, которые приводят к потере синаптических и нейронных связей [70, 71]. Моделирование БА у рыб осуществлялось в условиях ускоренного старения, вызванного омега-3-жирными кислотами (ОЖК). Ее Na-соль растворяли в 95% спирте и разбавляли до конечной концентрации, использовали несколько вариантов: 10 Нм, 100 Нм, 500 Нм или 1 мкМ. Рыб помещали в раствор заданной концентрации. Были зафиксированы основные морфологические признаки исследуемой патологии в мозге: скопления  $\beta$ -амилоида, тау-белка и микрокровоотечения, возникающие на поздних стадиях БА. Изменения также были связаны с дефицитом обучения и памяти, которые изучали в различных тестах через 9 дней после помещения в раствор с ОЖК [72].

Изучалось влияние ройфолина – флавонового гликозида, относящегося к семейству апигенинов, на когнитивные функции зебрании с экспериментальной БА. Моделирование осуществлялось с использованием скополамина, который может вызывать нарушение памяти и когнитивных функций за счет блокады мускариновых ацетилхолиновых рецепторов. Раствор вещества

концентрацией 100  $\mu$ М готовили в 2 л дистиллированной воды. За 30 мин до проведения поведенческих тестов рыбу помещали в стакан объемом 0,5 л на 30 минут. Изучали характер плавания рыб, поведение в Y-образном лабиринте, производительность памяти в тесте на распознавание объектов. В гомогенате мозга оценивали концентрацию ацетилхолинэстеразы, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, а также уровня карбониллов белков и малонового диальдегида. Применение скополамина вызывало устойчивый анксиогенный ответ у рыб в поведенческих тестах и амнезию, биохимический анализ гомогенатов головного мозга показал высокую концентрацию маркеров окислительного стресса. В группах животных, получавших препарат, отмечался антиоксидантный, анксиолитический эффекты, снижение дефицита памяти [73].

У зебрании обнаружены гены ортологи и коортологи человека, которые играют важную роль в патогенезе БА. Так, известны *psen1*, *psen2* ортологи человеческих *PSEN1* и *PSEN2*; *bace1* и *bace2* -*BACE1* и *BACE2* ( $\beta$ -секретазы) соответственно. Гены *appa* и *appb* являются “коортологами” человеческого *APP* (ген белка-предшественника бета-амилоида), а *mapta* и *maptb* -тау-белка, ассоциированного с микротрубочками (*MAPT*). Также выявлены ортологические компоненты гамма-секретазного комплекса *PSENEN*, *NCTN*, *APH1b* [74].

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, характеризующееся дегенерацией и гибелью дофаминергических нейронов nigrostriарной системы, агрегацией нерастворимых SNCA-фибрилл гена синуклеина (*SNCA*) и образованием телец Леви в черной субстанции, приводящее к нарушению функционирования базальных ганглиев. Заболевание может быть, как спорадическим, так и семейным и

клинически проявляет себя по-разному [75, 76].

Патогенез спорадической БП связывают с нейротоксинами, такими как 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) и пестицидами - ротеноном, паракватом.

МРТР превращается в 1-метил-4-фенилпиридиний (МРР+) моноаминоксидазой В в головном мозге, и этот метаболит приводит к гибели дофаминергических нейронов Substantia nigra путем ингибирования комплекса I дыхательной цепи митохондрий, что в конечном итоге приводит к гибели клетки [77]. Проводились исследования на зебраданио по моделированию болезни Паркинсона с применением указанного токсина. Перед введением МРТР взрослых рыб анестезировали 0,1% триканом внутривенно, далее вводили МРТР внутривенно одну или две дозы раздельно: 1 доза (50 г) и 2 дозы (2×50 г) МРТР в 5 л стерильной воды. Временной интервал между двумя дозами составлял 24 часа. Контрольным рыбам вводили физиологический раствор. Обработанные МРТР зебрафиш демонстрировали снижение подвижности при плавании, увеличение эпизодов замирания, что соответствует фенотипу болезни. Понижающая регуляция белков NEFL (легкие цепи нейрофиламентов) в мозге зебраданио, обработанных МРТР, связана с сигнализацией рецептора ГАМК-В в пресинаптических нервных окончаниях, участвует в ингибировании секреции нейромедиатора в пресинаптических глутаматергических и ГАМКергических нервных окончаниях. На основании вестерн-блот-анализа было обнаружено, что экспрессия гена *SNCGA/B* (ортолог человеческого синуклеина гамма 1 и 2) незначительно повышалась при лечении двойной дозой МРТР. Аналогично на основе иммунофлуоресцентного анализа в области тектума зрительного нерва, высокий уровень экспрессии гена *SNCGA/B* наблюдался у зебраданио, обработанных МРТР [78].

При воздействии МРТР у рыб происходит нарушение двигательных функций, выражающееся в снижении скорости плавания, и аберрантное поведение, что похоже на симптомы брадикинезии у человека. Также рыбы проводят больше времени на дне аквариума, и увеличивается количество эпизодов замирания, что свидетельствует о значительном снижении двигательной активности. Кроме того, МРТР ослабляет сенсорную чувствительность [79].

Ротенон (ROT) – изофлавоноид растительного происхождения является антагонистом дофаминергических нейронов, способен проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в органоидах, преимущественно в митохондриях. Он уменьшает продукцию АТФ и повышает образование активных форм кислорода за счет ингибирования комплекса I митохондриальной цепи переноса электронов [80]. ROT вызывает активацию микроглии, отражающуюся нейровоспалением, и агрегацию  $\alpha$ -синуклеина, приводящую к отложению телец Леви [81]. В экспериментах зебраданио подвергали хроническому воздействию ROT в течение 32 дней. Оценивали уровень агрессии и социальное поведение при вращении против часовой стрелки, в Т-образном лабиринте. Ротенон в эмпирически подобранной дозе 2,5 мкг/л растворяли в дистиллированной воде и вводили внутрь перед кормлением с использованием герметичного баллона объемом 100 мл. В результате выявили, что ротенон приводит к нарушению социального поведения и аномальному вращению против часовой стрелки [82].

Еще одна популярная модель БП обусловлена применением 6-гидроксидофамина (6-OHDA), который вызывает ускоренное старение, инициируя массовую антероградную дегенерацию клеток нигростриатальной системы мозга. Нейроны начинают отмирать в течение первых 12 ч после инъекции, выраженное поражение полосатых дофаминергических

окончаний, сопровождающееся истощением дофамина, устанавливается в течение 2-3 дней [83]. В экспериментах по изучению влияния метанольного экстракта рожкового дерева (*Ceratonia siliqua*) на ухудшение памяти и окислительный стресс у зебраданио моделирование БП осуществлялось при помещении рыб на 60 минут в аквариум, содержащий 160 мМ 6-ОНДА. Отмечалось предотвращение дефицита кратковременной памяти в экспериментальной группе и антиоксидантный эффект [84]. Также в исследованиях используется аналогичная модель с модификацией концентрации 6-ОНДА 250 мМ [85].

Другой способ введения 6-гидроксидофамина – интрацеребровентрикулярная микроинъекция 99,96 мМ нейротоксина рыбам через вентральную часть промежуточного мозга. В результате иммунофлуоресцентного анализа было выявлено, что 85% дофаминэргических нейронов погибло, полное восстановление происходило на 30-й день после вмешательства. После инъекции у зебраданио отмечалось нарушение локомоции, выражающееся в снижении скорости и пройденного расстояния в аквариуме [86].

**Заключение.** Старение – закономерный физиологический процесс, создающий предпосылки для развития заболеваний, ассоциированных с возрастом. Рыбы зебраданио являются универсальным модельным объектом для изучения таких заболеваний человека и тестирования потенциальных терапевтических средств. Содержание малозатратно, половой зрелости достигают быстро, а в лаборатории могут прожить от 3 до 5 лет. Постепенно ученые перестают проводить эксперименты на грызунах, следуя концепции «3R». Применение рыб в качестве модельных объектов заменяет

более высокоорганизованных млекопитающих. Исследователи используют как фармакологические, так и генетические модели, полученные путем нокаута конкретного гена, его сверхэкспрессии или мутации. В экспериментах на рыбах исследуются такие заболевания, ассоциированные с возрастом, как сахарный диабет 2 типа, возрастная макулярная дегенерация, катаракта, атеросклероз, фиброз клапанов сердца, нарушение сердечной деятельности, остеопороз, нарушение костного метаболизма, саркопения, болезни Альцгеймера и Паркинсона. Сходство строения органов, физиологических процессов, метаболитов, гормонов, нейромедиаторов у рыб с млекопитающими позволяет проводить поведенческие, функциональные, микроскопические, биохимические, генетические исследования. Однако в настоящее время отсутствуют стандарты использования зебраданио в доклинических исследованиях лекарственных средств. Применение данной биомодели для оценки эффективности и безопасности химических субстанций возможно лишь при надлежащей валидации и получении одобрения от соответствующих организаций<sup>1</sup>. Несмотря на ряд ограничений представляется перспективным и стратегически важным использовать зебраданио на доклиническом этапе изучения эффектов лекарственных препаратов для коррекции возраст-ассоциированных заболеваний с целью улучшения качества жизни пожилого человека и, в случае получения успешных результатов, данный модельный объект может быть включен в качестве дополнительного в национальные стандарты.

## Информация о финансировании

безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»

<sup>1</sup> Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям

*Финансирование данной работы не проводилось.*

#### **Financial support**

*No financial support has been provided for this work.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### **Conflict of interests**

*The authors have no conflict of interest to declare.*

#### **Список литературы**

1. Шабалин ВН, Шатохина СН. Роль старения в эволюционном развитии человека. Вестник Российской академии наук. 2020;90(12):1119-1127. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869587320120233>
2. Hussain F, Kayani HUR. Aging-Oxidative stress, antioxidants and computational modeling. Heliyon. 2020;6(5):e04107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04107>
3. Мусаева ОТ, Соатов ММ, Халилова БР. Основные возрастные заболевания и состояния распространенные среди мужчин и женщин пожилого возраста. Research Journal of Trauma and Disability Studies. 2023;2(4):14-25.
4. Khor ES, Noor SM, Wong PF. Understanding the role of ztor in aging-related diseases using the zebrafish model. In Vivo. 2019;33(6):1713-1720. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.11661>
5. Колесникова ТО, Ильин НП, Котова ММ, и др. Зебрданио как перспективная модель в трансляционной нейробиологии и биомедицине. Успехи физиологических наук. 2023;54(3):1-18. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0301179823030037>
6. Zhang C, Zhang J, Zhu L, et al. Fluoxastrobin-induced effects on acute toxicity, development toxicity, oxidative stress, and DNA damage in Danio rerio embryos. Science of the Total Environment. 2020;715:137069. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137069>
7. Yuan M, Li W, Xiao P. Vixafen causes cardiac toxicity in zebrafish (Danio rerio) embryos. Environmental Science and Pollution Research. 2021;28:36303-36313. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13238-5>
8. Saleem S, Kannan RR. Zebrafish: an emerging real-time model system to study Alzheimer's disease and neurospecific drug discovery. Cell Death Discovery. 2018;4:45. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-018-0109-7>
9. Brito RS, Canedo A, Farias D, et al. Transgenic zebrafish (Danio rerio) as an emerging model system in ecotoxicology and toxicology: Historical review, recent advances, and trends. Science of the Total Environment. 2022;848:157665. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157665>
10. de Abreu MS, Demin KA, Costa FV, et al. Neuropharmacology of Aggression in Model Systems: The Zebrafish as a New Narrative. Handbook of Anger, Aggression, and Violence. Cham: Springer International Publishing; 2023. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-98711-4\\_141-1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-98711-4_141-1)
11. Rothenbücher TSP, Ledin J, Gibbs D, et al. Zebrafish embryo as a replacement model for initial biocompatibility studies of biomaterials and drug delivery systems. Acta Biomaterialia. 2019;100:235-243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.09.038>
12. Bradford YM, Van Slyke CE, Ruzicka L, et al. Zebrafish information network, the knowledgebase for Danio rerio research. Genetics. 2022;220(4):iyac16. DOI: <https://doi.org/10.1093/genetics/iyac016>
13. Ali Z, Zang J, Lagali N, et al. Photoreceptor Degeneration Accompanies Vascular Changes in a Zebrafish Model of Diabetic Retinopathy. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2020;61(2):43. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.61.2.43>
14. Noel NCL, Nadolski NJ, Hocking JC, et al. Progressive Photoreceptor Dysfunction and AgeRelated Macular Degeneration-Like Features in rp111 Mutant Zebrafish. Cells. 2020;9(10):2214. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9102214>
15. Murphy LB, Santos-Ledo A, Dhanaseelan T, et al. Exercise, programmed cell death and exhaustion of cardiomyocyte proliferation in aging zebrafish. Disease Models and Mechanisms. 2021;14(7):dmm049013. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.049013>
16. Кротова НА, Лакстыгал АМ, Таранов АС, и др. Зебрданио (zebrafish) как новая перспективная модель в трансляционной нейробиологии. Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова. 2019;105(11):1417-1435. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0869813919110062>
17. Галстян ДС, Колесникова ТО, Косицын ЮМ, и др. Моделирование и оценка судорожной активности у зебрданио (Danio

erio). Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022;20(2):193-199. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202193-199>

18. Державина КА, Ильин НП, Серединская МВ, и др. Зебраданио (*zebrafish*) как модель редких (орфанных) заболеваний нервной системы. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):17-32. DOI: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-2-17-32>

19. Калуев АВ. Принципы моделирования заболеваний мозга и их терапии на зебраданио (*zebrafish*). Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022;20(2):119-122. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202119-122>

20. Ахундова ХР, Дудинская ЕН, Ткачева ОН. Гериатрические аспекты сахарного диабета. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;3:250-259. DOI: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-250-259>

21. Salehpour A, Rezaei M, Khoradmehr A, et al. Which hyperglycemic model of zebrafish (*Danio rerio*) suites my type 2 diabetes mellitus research. A scoring system for available methods. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:652061. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.652061>

22. Moon TW. Glucose intolerance in teleost fish: fact or fiction. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*. 2001;129(2-3):243-249. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1096-4959\(01\)00316-5](https://doi.org/10.1016/s1096-4959(01)00316-5)

23. Mohammadi H, Manouchehri H, Changizi R, et al. Concurrent metformin and silibinin therapy in diabetes: Assessments in zebrafish (*Danio rerio*) animal model. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2020;19:1233-1244. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00637-7>

24. Lee Y, Yang J. Development of a zebrafish screening model for diabetic retinopathy induced by hyperglycemia: Reproducibility verification in animal model. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;135:111201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111201>

25. Singh A, Castillo HA, Brown J, et al. High glucose levels affect retinal patterning during zebrafish embryogenesis. *Scientific Reports*. 2019;9:4121. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41009-3>

26. Wang JJ, Li Y, Lai K, et al. High-glucose/high-cholesterol diet in zebrafish evokes

diabetic and affective pathogenesis: The role of peripheral and central inflammation, microglia and apoptosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020;96:109752. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109752>

27. McCarthy E, Dunn J, Augustine K, et al. Prolonged Hyperglycemia Causes Visual and Cognitive Deficits in *Danio rerio*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(17):10167. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231710167>

28. Oyelaja-Akinsipo OB, Dare EO, Katare DP. Protective role of diosgenin against hyperglycaemia-mediated cerebral ischemic brain injury in zebrafish model of type II diabetes mellitus. *Heliyon*. 2020;6(1):e03296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03296>

29. Демидова ТЮ, Зенина СГ. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;10(II):116-122.

30. Arslan-Ergul A, Adams MM. Gene expression changes in aging zebrafish (*Danio rerio*) brains are sexually dimorphic. *BMC Neuroscience*. 2014;15:29. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-29>

31. Wigganhauser LM, Qi H, Stoll SJ, et al. Activation of retinal angiogenesis in hyperglycemic *pdx1*<sup>-/-</sup> zebrafish mutants. *Diabetes*. 2020;69(5):1020-1031. DOI: <https://doi.org/10.2337/db19-0873>

32. Юсеф ЮН, Еричев ВП, Будзинская МВ, и др. Геронтологические аспекты заболеваний органа зрения. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(5-2):227-233. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138052227>

33. Hong Y, Luo Y. Zebrafish model in ophthalmology to study disease mechanism and drug discovery. *Pharmaceuticals*. 2021;14(8):716. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14080716>

34. Mishra S, Wu SY, Fuller AW, et al. Loss of  $\alpha$ B-crystallin function in zebrafish reveals critical roles in the development of the lens and stress resistance of the heart. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(2):740-753. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.808634>

35. Li XQ, Cai HC, Zhou S, et al. A novel mutation impairing the tertiary structure and stability of  $\gamma$ C-crystallin (CRYGC) leads to cataract formation in humans and zebrafish lens. *Human Mutation*. 2012;33(2):391-401. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.21648>

36. Исмаилова СК, Балмуханова АВ. Современное состояние проблемы возрастной макулодистрофии. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2018;4:26-32.
37. Pan Y, Fu Y, Baird PN, et al. Exploring the contribution of ARMS2 and HTRA1 genetic risk factors in age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2023;97:101159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101159>
38. Rosa JGS, Lopes-Ferreira M, Lima C. An overview towards zebrafish larvae as a model for ocular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5387. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065387>
39. Ali Z, Mukwaya A, Biesemeier, et al. Intussusceptive vascular remodeling precedes pathological neovascularization. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39(7):1402-1418. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312190>
40. Schmitner N, Recheis C, Thönig J, et al. Differential responses of neural retina progenitor populations to chronic hyperglycemia. *Cells*. 2021;10(11):3265. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10113265>
41. Baek J, Lee, H, Lee, HH, et al. Thirty-six year trends in mortality from diseases of circulatory system in Korea. *Korean Circulation Journal*. 2021;51(4):320-332. DOI: <https://doi.org/10.4070/kcj.2020.0424>
42. Dahme T, Katus HA, Rottbauer W. Fishing for the genetic basis of cardiovascular disease. *Disease Models and Mechanisms*. 2009;2(1-2):18-22. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.000687>
43. Hein S, Hassel D, Kararigas G. The zebrafish (*Danio rerio*) is a relevant model for studying sex-specific effects of 17 $\beta$ -estradiol in the adult heart. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(24):6287. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20246287>
44. Zhao Y, Yun M, Nguyen S.A, et al. In vivo surface electrocardiography for adult zebrafish. *Journal of Visualized Experiments*. 2019;150:e60011. DOI: <https://doi.org/10.3791/60011>
45. Cooper TK, Spitsbergen JM. Valvular and mural endocardiosis in aging zebrafish (*Danio rerio*). *Veterinary Pathology*. 2016;53(2):504-509. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300985815594853>
46. Stoyek MR, Rog-Zielinska EA, Quinn TA. Age-associated changes in electrical function of the zebrafish heart. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2018;138:91-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.07.014>
47. Evans JR, Torres-Pérez JV, Petrazzini ME, et al. Stress reactivity elicits a tissue-specific reduction in telomere length in aging zebrafish (*Danio rerio*). *Scientific Reports*. 2021;11(1):339. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79615-1>
48. Ахмедов ВА, Шевченко АС, Исаева АС. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(1-2):57-62.
49. Dubińska-Magiera M, Migocka-Patrzałek M, Lewandowski D, et al. Zebrafish as a model for the study of lipid-lowering drug-induced myopathies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5654. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115654>
50. Choi MH, Yang, JH, Seo JS, et al. Prevalence and diagnosis experience of osteoporosis in postmenopausal women over 50: Focusing on socioeconomic factors. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0248020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248020>
51. Hayes AJ, Reynolds S, Nowell MA, et al. Spinal deformity in aged zebrafish is accompanied by degenerative changes to their vertebrae that resemble osteoarthritis. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e75787. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075787>
52. Carnovali M, Banfi G, Mariotti M. Zebrafish models of human skeletal disorders: embryo and adult swimming together. *BioMed Research International*. 2019;2019:1253710. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1253710>
53. Dietrich K, Fiedler IAK, Kurzyukova A, et al. Skeletal biology and disease modeling in zebrafish. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;36(3):436-458. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4256>
54. Kobayashi-Sun J, Yamamori S, Kondo M, et al. Uptake of osteoblast-derived extracellular vesicles promotes the differentiation of osteoclasts in the zebrafish scale. *Communications Biology*. 2020;3:190. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0925-1>
55. Zhang H, Wang A, Li G, et al. Osteoporotic bone loss from excess iron accumulation is driven by NOX4-triggered ferroptosis in osteoblasts. *Free Radical Biology and Medicine*. 2023;198:123-136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.01.026>

56. Peng W, Zhang W, Wu Q, et al. Agaricus bisporus-derived glucosamine hydrochloride facilitates skeletal injury repair through Bmp signaling in zebrafish osteoporosis model. *Journal of Natural Products*. 2021;84(4):1294-1305. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00002>
57. Papadopoulos I, Bountouvi E, Attilakos A, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: clinical, genetic, and treatment-response study of 10 new cases in Greece. *European Journal of Pediatrics*. 2019;178:323-329. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3299-3>
58. Trajanoska K, Rivadeneira F. The genetic architecture of osteoporosis and fracture risk. *Bone*. 2019;126:2-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.005>
59. Bek JW, Shochat C, De Clercq A, et al. Lrp5 Mutant and Crispant Zebrafish Faithfully Model Human Osteoporosis, Establishing the Zebrafish as a Platform for CRISPR. Based Functional Screening of Osteoporosis Candidate Genes. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;36(9):1749-1764. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4327>
60. Kague E, Turci F, Newman E, et al. 3D assessment of intervertebral disc degeneration in zebrafish identifies changes in bone density that prime disc disease. *Bone Research*. 2021;9(1):39. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00156-y>
61. McGowan LM, Kague E, Vorster A, et al. Wnt16 elicits a protective effect against fractures and supports bone repair in zebrafish. *Journal of Bone and Mineral Research Plus*. 2021;5(3):e10461. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10461>
62. Kirk B, Zanker J, Hassan, EB, et al. Sarcopenia definitions and outcomes consortium (SDOC) criteria are strongly associated with malnutrition, depression, falls, and fractures in high-risk older persons. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021;22(4):741-745. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.06.050>
63. Hasumura T, Meguro S. Exercise quantity-dependent muscle hypertrophy in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Comparative Physiology B*. 2016;186:603-614. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00360-016-0977-1>
64. Busse B, Galloway JL, Gray RS, et al. Zebrafish: an emerging model for orthopedic research. *Journal of Orthopaedic Research*. 2020;38(5):925-936. DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.24539>
65. Feng S, Wang S, Wang Y, et al. Identification and expression of carbonic anhydrase 2, myosin regulatory light chain 2 and selenium-binding protein 1 in zebrafish *Danio rerio*: Implication for age-related biomarkers. *Gene Expression Patterns*. 2018;29:47-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gep.2018.04.007>
66. Семенова ТН, Гузанова ЕВ, Сорокина ТА. Особенности речевых нарушений и их диагностики при нейродегенеративных заболеваниях. *Практическая медицина*. 2019;17(3):23-27.
67. Karoglu ET, Halim DO, Erkaya B, et al. Aging alters the molecular dynamics of synapses in a sexually dimorphic pattern in zebrafish (*Danio rerio*). *Neurobiology of Aging*. 2017;54:10-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.02.007>
68. Monzio Compagnoni G, Di Fonzo A, Corti S, et al. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases: the lesson from Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Molecular Neurobiology*. 2020;57:2959-2980. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01926-1>
69. Alhazmi HA, Albratty M. An update on the novel and approved drugs for Alzheimer disease. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2022;30(12):1755-1764. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.10.004>
70. Сальков ВН, Худоевков РМ. Роль алюминия и свинца в развитии болезней Альцгеймера и Паркинсона. *Архив патологии*. 2021;83(3):56-61. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20218303156>
71. Moloney CM, Lowe VJ, Murray ME. Visualization of neurofibrillary tangle maturity in Alzheimer's disease: a clinicopathologic perspective for biomarker research. *Alzheimer's and Dementia*. 2021;17(9):1554-1574. DOI: <https://doi.org/10.1002/ALZ.12321>
72. Nada SE, Williams FE, Shah ZA. Development of a novel and robust pharmacological model of okadaic acid-induced Alzheimer's disease in zebrafish. *CNS and Neurological Disorders - Drug Targets*. 2016;15(1):86-94. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871527314666150821105602>
73. Brinza I, Abd-Alkhalek AM, El-Raey MA, et al. Ameliorative effects of rhoifolin in scopolamine-induced amnesic zebrafish (*Danio rerio*) model. *Antioxidants*. 2020;9(7):580. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9070580>

74. Newman M, Ebrahimie E, Lardelli M. Using the zebrafish model for Alzheimer's disease research. *Frontiers in Genetics*. 2014;5:189. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00189>
75. Fukusumi H, Togo K, Sumida M, et al. Alpha-synuclein dynamics in induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic neurons from a Parkinson's disease patient (PARK4) with SNCA triplication. *FEBS Open Bio*. 2021;11(2):354-366. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13060>
76. Magistrelli L, Contaldi E, Comi C. The impact of SNCA variations and its product alpha-synuclein on non-motor features of parkinson's disease. *Life*. 2021;11(8):804. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11080804>
77. Mitsumoto Y, Mori A. Acute restraint stress augments 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine neurotoxicity via increased toxin uptake into the brain in C57BL/6 mice. *Neuroscience Bulletin*. 2018;34(5):849-853. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0254-2>
78. Sarath BN, Murthy CL, Kakara S, et al. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine induced Parkinson's disease in zebrafish. *Proteomics*. 2016;16(9):1407-1420. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.201500291>
79. Wasel O, Freeman JL. Chemical and genetic zebrafish models to define mechanisms of and treatments for dopaminergic neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):5981. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21175981>
80. Yurtsever İ, Üstündağ ÜV, Ünal İ, et al. Rifampicin decreases neuroinflammation to maintain mitochondrial function and calcium homeostasis in rotenone-treated zebrafish. *Drug and Chemical Toxicology*. 2020;45:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1846549>
81. Hijaz BA, Volpicelli-Daley LA. Initiation and propagation of  $\alpha$ -synuclein aggregation in the nervous system. *Molecular Neurodegeneration*. 2020;15:19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00368-6>
82. Ilie OD, Duta R, Jijie R, et al. Assessing Anti-Social and Aggressive Behavior in a Zebrafish (*Danio rerio*) Model of Parkinson's Disease Chronically Exposed to Rotenone. *Brain Sciences*. 2022;12(7):898. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci12070898>
83. Kesh S, Kannan RR, Balakrishnan A. Naringenin alleviates 6-hydroxydopamine induced Parkinsonism in SHSY5Y cells and zebrafish model. *Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology*. 2021;239:108893. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108893>
84. Dumitru G, Abidar S, Nhiri M, et al. Effect of *Ceratonia siliqua* methanolic extract and 6-hydroxydopamine on memory impairment and oxidative stress in zebrafish (*Danio rerio*) model. *Revista de Chimie*. 2018;69(12):3545-3548. DOI: <https://doi.org/10.37358/RC.18.12.6788>
85. Abidar S, Boiangiu RS, Dumitru G. The aqueous extract from *Ceratonia siliqua* leaves protects against 6-hydroxydopamine in zebrafish: understanding the underlying mechanism. *Antioxidants*. 2020;9(4):304. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9040304>
86. Hamzah NM, Lim SM, Vijayanathanet Y, et al. Locomotor assessment of 6-hydroxydopamine-induced adult zebrafish-based Parkinson's disease model. *Journal of Visualized Experiments*. 2021;178:e63355. DOI: <https://doi.org/10.3791/63355>

## Reference

1. Shabalin VN, Shatokhina SN. The role of ageing in human evolutionary development. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2020;90(12):1119-1127. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869587320120233>
2. Hussain F, Kayani HUR. Aging-Oxidative stress, antioxidants and computational modeling. *Heliyon*. 2020;6(5):e04107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04107>
3. Musaeva OT, Soatov MM, Halilova BR. The main age-related diseases and conditions common among elderly men and women. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*. 2023;2(4):14-25. Russian.
4. Khor ES, Noor SM, Wong PF. Understanding the role of ztor in aging-related diseases using the zebrafish model. *In Vivo*. 2019;33(6):1713-1720. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.11661>
5. Kolesnikova TO, Ilyin NP, Kotova MM, et al. Zebrafish as a Promising Model in Translational Neurobiology and Biomedicine. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2023;54(3):1-18. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0301179823030037>
6. Zhang C, Zhang J, Zhu L, et al. Fluoxastrobin-induced effects on acute toxicity, development toxicity, oxidative stress, and DNA damage in *Danio rerio* embryos. *Science of the Total Environment*. 2020;715:137069. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137069>

7. Yuan M, Li W, Xiao P. Bixafen causes cardiac toxicity in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021;28:36303-36313. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13238-5>
8. Saleem S, Kannan RR. Zebrafish: an emerging real-time model system to study Alzheimer's disease and neurospecific drug discovery. *Cell Death Discovery*. 2018;4:45. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-018-0109-7>
9. Brito RS, Canedo A, Farias D, et al. Transgenic zebrafish (*Danio rerio*) as an emerging model system in ecotoxicology and toxicology: Historical review, recent advances, and trends. *Science of the Total Environment*. 2022;848:157665. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157665>
10. de Abreu MS, Demin KA, Costa FV, et al. Neuropharmacology of Aggression in Model Systems: The Zebrafish as a New Narrative. *Handbook of Anger, Aggression, and Violence*. Cham: Springer International Publishing; 2023. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-98711-4\\_141-1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-98711-4_141-1)
11. Rothenbücher TSP, Ledin J, Gibbs D, et al. Zebrafish embryo as a replacement model for initial biocompatibility studies of biomaterials and drug delivery systems. *Acta Biomaterialia*. 2019;100:235-243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.09.038>
12. Bradford YM, Van Slyke CE, Ruzicka L, et al. Zebrafish information network, the knowledgebase for *Danio rerio* research. *Genetics*. 2022;220(4):iyac16. DOI: <https://doi.org/10.1093/genetics/iyac016>
13. Ali Z, Zang J, Lagali N, et al. Photoreceptor Degeneration Accompanies Vascular Changes in a Zebrafish Model of Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2020;61(2):43. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.61.2.43>
14. Noel NCL, Nadolski NJ, Hocking JC, et al. Progressive Photoreceptor Dysfunction and Age-Related Macular Degeneration-Like Features in rp111 Mutant Zebrafish. *Cells*. 2020;9(10):2214. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9102214>
15. Murphy LB, Santos-Ledo A, Dhanaseelan T, et al. Exercise, programmed cell death and exhaustion of cardiomyocyte proliferation in aging zebrafish. *Disease Models and Mechanisms*. 2021;14(7):dmm049013. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.049013>
16. Krotova NA, Lakstygala AM, Taranov AS, et al. Zebrafish as a New Perspective Model in Translational Neurobiology. *Russian Journal of Physiology*. 2019;105(11):1417-1435. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0869813919110062>
17. Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YuM, et al. Modeling and assaying seizure activity in zebrafish (*Danio rerio*). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):193-199. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202193-199>
18. Derzhavina KA, Ilyin NP, Seredinskaya MV, et al. Zebrafish as a model organism for rare diseases of nervous system. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(2):17-32. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-2-17-32>
19. Kalueff AV. Principles of modeling brain diseases and their therapy based on zebrafish studies. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):119-122. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202119-122>
20. Akhundova KR, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Geriatric aspects of diabetes mellitus. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):250-259. Russian. DOI: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-250-259>
21. Salehpour A, Rezaei M, Khoradmehr A, et al. Which hyperglycemic model of zebrafish (*Danio rerio*) suits my type 2 diabetes mellitus research. A scoring system for available methods. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:652061. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.652061>
22. Moon TW. Glucose intolerance in teleost fish: fact or fiction. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*. 2001;129(2-3):243-249. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1096-4959\(01\)00316-5](https://doi.org/10.1016/s1096-4959(01)00316-5)
23. Mohammadi H, Manouchehri H, Changizi R, et al. Concurrent metformin and silibinin therapy in diabetes: Assessments in zebrafish (*Danio rerio*) animal model. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2020;19:1233-1244. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00637-7>
24. Lee Y, Yang J. Development of a zebrafish screening model for diabetic retinopathy induced by hyperglycemia: Reproducibility verification in animal model. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;135:111201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111201>
25. Singh A, Castillo HA, Brown J, et al. High glucose levels affect retinal patterning during zebrafish embryogenesis. *Scientific Reports*.

- 2019;9:4121. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41009-3>
26. Wang JJ, Li Y, Lai K, et al. High-glucose/high-cholesterol diet in zebrafish evokes diabetic and affective pathogenesis: The role of peripheral and central inflammation, microglia and apoptosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020;96:109752. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109752>
27. McCarthy E, Dunn J, Augustine K, et al. Prolonged Hyperglycemia Causes Visual and Cognitive Deficits in *Danio rerio*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(17):10167. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231710167>
28. Oyelaja-Akinsipo OB, Dare EO, Katare DP. Protective role of diosgenin against hyperglycaemia-mediated cerebral ischemic brain injury in zebrafish model of type II diabetes mellitus. *Heliyon*. 2020;6(1):e03296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03296>
29. Demidova TYu, Zenina SG. Insulin resistance and its role in the development of diabetes and other conditions. Current modalities to improve insulin sensitivity. *RMJ. Medical Review*. 2019;10(II):116-122. Russian.
30. Arslan-Ergul A, Adams MM. Gene expression changes in aging zebrafish (*Danio rerio*) brains are sexually dimorphic. *BMC Neuroscience*. 2014;15:29. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-29>
31. Wiggenhauser LM, Qi H, Stoll SJ, et al. Activation of retinal angiogenesis in hyperglycemic *pdx1*<sup>-/-</sup> zebrafish mutants. *Diabetes*. 2020;69(5):1020-1031. DOI: <https://doi.org/10.2337/db19-0873>
32. Yusef YuN, Elichev VP, Budzinskaya MV, et al. Gerontological aspects of eye diseases. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2022;138(5-2):227-233. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma202213805227>
33. Hong Y, Luo Y. Zebrafish model in ophthalmology to study disease mechanism and drug discovery. *Pharmaceuticals*. 2021;14(8):716. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14080716>
34. Mishra S, Wu SY, Fuller AW, et al. Loss of  $\alpha$ B-crystallin function in zebrafish reveals critical roles in the development of the lens and stress resistance of the heart. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(2):740-753. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.808634>
35. Li XQ, Cai HC, Zhou S, et al. A novel mutation impairing the tertiary structure and stability of  $\gamma$ C-crystallin (CRYGC) leads to cataract formation in humans and zebrafish lens. *Human Mutation*. 2012;33(2):391-401. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.21648>
36. Ismailova SK, Balmuhanova AV. The current state of the problem of age-related macular degeneration. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2018;4:26-32. Russian.
37. Pan Y, Fu Y, Baird PN, et al. Exploring the contribution of ARMS2 and HTRA1 genetic risk factors in age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2023;97:101159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101159>
38. Rosa JGS, Lopes-Ferreira M, Lima C. An overview towards zebrafish larvae as a model for ocular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5387. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065387>
39. Ali Z, Mukwaya A, Biesemeier, et al. Intussusceptive vascular remodeling precedes pathological neovascularization. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39(7):1402-1418. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312190>
40. Schmitner N, Recheis C, Thönig J, et al. Differential responses of neural retina progenitor populations to chronic hyperglycemia. *Cells*. 2021;10(11):3265. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10113265>
41. Baek J, Lee, H, Lee, HH, et al. Thirty-six year trends in mortality from diseases of circulatory system in Korea. *Korean Circulation Journal*. 2021;51(4):320-332. DOI: <https://doi.org/10.4070/kcj.2020.0424>
42. Dahme T, Katus HA, Rottbauer W. Fishing for the genetic basis of cardiovascular disease. *Disease Models and Mechanisms*. 2009;2(1-2):18-22. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.000687>
43. Hein S, Hassel D, Kararigas G. The zebrafish (*Danio rerio*) is a relevant model for studying sex-specific effects of 17 $\beta$ -estradiol in the adult heart. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(24):6287. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20246287>
44. Zhao Y, Yun M, Nguyen S.A, et al. In vivo surface electrocardiography for adult zebrafish. *Journal of Visualized Experiments*. 2019;150:e60011. DOI: <https://doi.org/10.3791/60011>
45. Cooper TK, Spitsbergen JM. Valvular and mural endocardiosis in aging zebrafish (*Danio rerio*). *Veterinary Pathology*. 2016;53(2):504-509. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300985815594853>

46. Stoyek MR, Rog-Zielinska EA, Quinn TA. Age-associated changes in electrical function of the zebrafish heart. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2018;138:91-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.07.014>
47. Evans JR, Torres-Pérez JV, Petrazzini ME, et al. Stress reactivity elicits a tissue-specific reduction in telomere length in aging zebrafish (*Danio rerio*). *Scientific Reports*. 2021;11(1):339. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79615-1>
48. Ahmedov VA, Shevchenko AS, Isaeva AS. Modern views on the factors of the occurrence and progression of atherosclerosis. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(1-2):57-62. Russian.
49. Dubińska-Magiera M, Migocka-Patrzałek M, Lewandowski D, et al. Zebrafish as a model for the study of lipid-lowering drug-induced myopathies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5654. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115654>
50. Choi MH, Yang JH, Seo JS, et al. Prevalence and diagnosis experience of osteoporosis in postmenopausal women over 50: Focusing on socioeconomic factors. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0248020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248020>
51. Hayes AJ, Reynolds S, Nowell MA, et al. Spinal deformity in aged zebrafish is accompanied by degenerative changes to their vertebrae that resemble osteoarthritis. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e75787. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075787>
52. Carnovali M, Banfi G, Mariotti M. Zebrafish models of human skeletal disorders: embryo and adult swimming together. *BioMed Research International*. 2019;2019:1253710. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1253710>
53. Dietrich K, Fiedler IAK, Kurzyukova A, et al. Skeletal biology and disease modeling in zebrafish. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;36(3):436-458. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4256>
54. Kobayashi-Sun J, Yamamori S, Kondo M, et al. Uptake of osteoblast-derived extracellular vesicles promotes the differentiation of osteoclasts in the zebrafish scale. *Communications Biology*. 2020;3:190. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0925-1>
55. Zhang H, Wang A, Li G, et al. Osteoporotic bone loss from excess iron accumulation is driven by NOX4-triggered ferroptosis in osteoblasts. *Free Radical Biology and Medicine*. 2023;198:123-136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.01.026>
56. Peng W, Zhang W, Wu Q, et al. *Agaricus bisporus*-derived glucosamine hydrochloride facilitates skeletal injury repair through Bmp signaling in zebrafish osteoporosis model. *Journal of Natural Products*. 2021;84(4):1294-1305. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00002>
57. Papadopoulos I, Bountouvi E, Attilakos A, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: clinical, genetic, and treatment-response study of 10 new cases in Greece. *European Journal of Pediatrics*. 2019;178:323-329. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3299-3>
58. Trajanoska K, Rivadeneira F. The genetic architecture of osteoporosis and fracture risk. *Bone*. 2019;126:2-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.005>
59. Bek JW, Shochat C, De Clercq A, et al. Lrp5 Mutant and Crispant Zebrafish Faithfully Model Human Osteoporosis, Establishing the Zebrafish as a Platform for CRISPR. Based Functional Screening of Osteoporosis Candidate Genes. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;36(9):1749-1764. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4327>
60. Kague E, Turci F, Newman E, et al. 3D assessment of intervertebral disc degeneration in zebrafish identifies changes in bone density that prime disc disease. *Bone Research*. 2021;9(1):39. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00156-y>
61. McGowan LM, Kague E, Vorster A, et al. Wnt16 elicits a protective effect against fractures and supports bone repair in zebrafish. *Journal of Bone and Mineral Research Plus*. 2021;5(3):e10461. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10461>
62. Kirk B, Zanker J, Hassan, EB, et al. Sarcopenia definitions and outcomes consortium (SDOC) criteria are strongly associated with malnutrition, depression, falls, and fractures in high-risk older persons. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021;22(4):741-745. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.06.050>
63. Hasumura T, Meguro S. Exercise quantity-dependent muscle hypertrophy in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Comparative Physiology B*. 2016;186:603-614. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00360-016-0977-1>
64. Busse B, Galloway JL, Gray RS, et al. Zebrafish: an emerging model for orthopedic research. *Journal of Orthopaedic Research*.

- 2020;38(5):925-936. DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.24539>
65. Feng S, Wang S, Wang Y, et al. Identification and expression of carbonic anhydrase 2, myosin regulatory light chain 2 and selenium-binding protein 1 in zebrafish *Danio rerio*: Implication for age-related biomarkers. *Gene Expression Patterns*. 2018;29:47-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gep.2018.04.007>
66. Semenova TN, Guzanova EV, Sorokina TA. Features of speech disorders and their diagnosis in neurodegenerative diseases. *Practical medicine*. 2019;17(3):23-27. Russian.
67. Karoglu ET, Halim DO, Erkaya B, et al. Aging alters the molecular dynamics of synapses in a sexually dimorphic pattern in zebrafish (*Danio rerio*). *Neurobiology of Aging*. 2017;54:10-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.02.007>
68. Monzio Compagnoni G, Di Fonzo A, Corti S, et al. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases: the lesson from Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Molecular Neurobiology*. 2020;57:2959-2980. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01926-1>
69. Alhazmi HA, Albratty M. An update on the novel and approved drugs for Alzheimer disease. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2022;30(12):1755-1764. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.10.004>
70. Salkov VN, Khudoyerkov RM. The role of aluminum and lead in the development of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2021;83(3):56-61. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20218303156>
71. Moloney CM, Lowe VJ, Murray ME. Visualization of neurofibrillary tangle maturity in Alzheimer's disease: a clinicopathologic perspective for biomarker research. *Alzheimer's and Dementia*. 2021;17(9):1554-1574. DOI: <https://doi.org/10.1002/ALZ.12321>
72. Nada SE, Williams FE, Shah ZA. Development of a novel and robust pharmacological model of okadaic acid-induced Alzheimer's disease in zebrafish. *CNS and Neurological Disorders - Drug Targets*. 2016;15(1):86-94. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871527314666150821105602>
73. Brinza I, Abd-Alkhalek AM, El-Raey MA, et al. Ameliorative effects of rhoifolin in scopolamine-induced amnesic zebrafish (*Danio rerio*) model. *Antioxidants*. 2020;9(7):580. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9070580>
74. Newman M, Ebrahimie E, Lardelli M. Using the zebrafish model for Alzheimer's disease research. *Frontiers in Genetics*. 2014;5:189. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00189>
75. Fukusumi H, Togo K, Sumida M, et al. Alpha-synuclein dynamics in induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic neurons from a Parkinson's disease patient (PARK4) with SNCA triplication. *FEBS Open Bio*. 2021;11(2):354-366. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13060>
76. Magistrelli L, Contaldi E, Comi C. The impact of SNCA variations and its product alpha-synuclein on non-motor features of parkinson's disease. *Life*. 2021;11(8):804. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11080804>
77. Mitsumoto Y, Mori A. Acute restraint stress augments 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine neurotoxicity via increased toxin uptake into the brain in C57BL/6 mice. *Neuroscience Bulletin*. 2018;34(5):849-853. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0254-2>
78. Sarath BN, Murthy CL, Kakara S, et al. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine induced Parkinson's disease in zebrafish. *Proteomics*. 2016;16(9):1407-1420. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.201500291>
79. Wasel O, Freeman JL. Chemical and genetic zebrafish models to define mechanisms of and treatments for dopaminergic neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):5981. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21175981>
80. Yurtsever İ, Üstündağ ÜV, Ünal İ, et al. Rifampicin decreases neuroinflammation to maintain mitochondrial function and calcium homeostasis in rotenone-treated zebrafish. *Drug and Chemical Toxicology*. 2020;45:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1846549>
81. Hijaz BA, Volpicelli-Daley LA. Initiation and propagation of  $\alpha$ -synuclein aggregation in the nervous system. *Molecular Neurodegeneration*. 2020;15:19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00368-6>
82. Ilie OD, Duta R, Jijie R, et al. Assessing Anti-Social and Aggressive Behavior in a Zebrafish (*Danio rerio*) Model of Parkinson's Disease Chronically Exposed to Rotenone. *Brain Sciences*. 2022;12(7):898. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci12070898>
83. Kesh S, Kannan RR, Balakrishnan A. Naringenin alleviates 6-hydroxydopamine induced Parkinsonism in SHSY5Y cells and zebrafish

model. *Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology*. 2021;239:108893. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108893>

84. Dumitru G, Abidar S, Nhiri M, et al. Effect of *Ceratonia siliqua* methanolic extract and 6-hydroxydopamine on memory impairment and oxidative stress in zebrafish (*Danio rerio*) model. *Revista de Chimie*. 2018;69(12):3545-3548. DOI: <https://doi.org/10.37358/RC.18.12.6788>

85. Abidar S, Boiangiu RS, Dumitru G. The aqueous extract from *Ceratonia siliqua* leaves protects against 6-hydroxydopamine in zebrafish: understanding the underlying mechanism. *Antioxidants*. 2020;9(4):304. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9040304>

86. Hamzah NM, Lim SM, Vijayanathanet Y, et al. Locomotor assessment of 6-hydroxydopamine-induced adult zebrafish-based Parkinson's disease model. *Journal of Visualized Experiments*. 2021;178:e63355. DOI: <https://doi.org/10.3791/63355>

Статья поступила в редакцию 4 июля 2023 г.  
Поступила после доработки 18 октября 2023 г.  
Принята к печати 26 января 2024 г.

Received 4 July 2023  
Revised 18 October 2023  
Accepted 26 January 2024

### Информация об авторах

**Людмила Ивановна Лашенова**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград, Российская Федерация, E-mail: [mih-li@mail.ru](mailto:mih-li@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1052-9418>.

**Валентина Николаевна Перфилова**, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией клеточных технологий Научного центра инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград, Российская Федерация, E-mail: [vnperfilova@mail.ru](mailto:vnperfilova@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>.

**Григорий Леонидович Снигур**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград,

Российская Федерация, E-mail: [sgrigoryl@mail.ru](mailto:sgrigoryl@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8612-6186>.

**Алан Валерьевич Калуев**, доктор биологических наук, профессор Российской академии наук, заведующий лабораторией биологической психиатрии, Институт трансляционной биомедицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург; профессор направления «Нейробиология», Научный центр Генетики и Наук о жизни, Научно-технологический университет «Сириус», Сириус, Российская Федерация, E-mail: [avkalueff@gmail.com](mailto:avkalueff@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>.

### Information about the authors

**Lyudmila I. Lashhenova**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Biology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, E-mail: [mih-li@mail.ru](mailto:mih-li@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1052-9418>.

**Valentina N. Perfilova**, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Cell Technology, Scientific Centre for Innovative Medicines, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, E-mail: [vnperfilova@mail.ru](mailto:vnperfilova@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>.

**Grigoriy L. Snigur**, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Biology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, E-mail: [sgrigoryl@mail.ru](mailto:sgrigoryl@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8612-6186>.

**Allan V. Kalueff**, Doct. Sci. (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Biological Psychiatry, Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg; Professor of Neurobiology, Scientific Centre for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sirius, Russia, E-mail: [avkalueff@gmail.com](mailto:avkalueff@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>.