

ISSN 2658-6533

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

7(4) 2021

16+

Сайт журнала:
rrmedicine.ru

сетевой научный рецензируемый журнал
online scholarly peer-reviewed journal



НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл. № ФС 77-74739 от 29 декабря 2018 г.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
Mass media registration certificate El. № FS 77-74739 of December 29, 2018



Том 7, №4. 2021

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2014 г.

ISSN 2658-6533



Volume 7, №4. 2021

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2014

ISSN 2658-6533

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: **Чурносов М.И.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Юров И.Ю.**, доктор биологических наук, профессор Российской академии наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Александровский Ю.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского», Москва, РФ

Ван Т.С.К., PhD, профессор, госпиталь принца Уэльса Китайского университета Гонконга, Гонконг, Китай

Ворсанова С.Г., доктор биологических наук, профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, РФ

Галенко-Ярошевский П.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, РФ

Жернакова Н.И., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

Иллиг Т., доктор естественных наук, профессор, Ганноверский объединенный биобанк Медицинской школы Ганновера, Ганновер, Германия

Кубешова Х.М., MD, PhD, профессор, Масариков университет, Брно, Чехия

Малерба Дж., PhD, профессор медицинской генетики, Университет Вероны, Верона, Италия

Милкович Б., PhD, профессор, Белградский университет, Белград, Сербия

Нкенке Э., MD, DMD, MA, доктор медицинских наук, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия

Покровский М.В., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

Полоников А.В., доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, РФ

Процаев К.И., доктор медицинских наук, профессор, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «ГЕРОНТОЛОГИЯ», Москва, РФ

Радзинский В.Е., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

Руженкова В.В., кандидат медицинских наук, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

Сорокин А.В., кандидат медицинских наук, Национальный

EDITORIAL TEAM:

EDITOR-IN-CHIEF: **M.I. Churnosov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF: **I.Yu. Iourov**, Doct. Sci. (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Mental Health Research Center, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Yu.A. Aleksandrovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia

T.S.K. Wan, PhD, Professor, Prince of Wales Hospital of the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

S.G. Vorsanova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

P.A. Galenko-Yaroshevsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

N.I. Zhernakova, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

T. Illig, Dr. rer. nat., Professor, Hanover Unified Biobank of Hannover Medical School, Hannover, Germany

H.M. Kubeshova, MD, PhD, Professor, Masaryk University, Brno, Czech Republic

G. Malerba, PhD, Professor of Medical Genetics, University of Verona, Verona, Italy

B. Mijlkovic, PhD, Professor, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

E. Nkenke, MD, DMD, MA, Dr. rer. medic., Full Professor, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

M.V. Pokrovsky, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

A.V. Polonikov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

K.I. Proshchaev, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Research Medical Center "Gerontology", Moscow, Russia

V.E. Radzinsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

V.V. Ruzhenkova, Cand. Sci. (Medicine), Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

A.V. Sorokin, Cand. Sci. (Medicine), National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, USA

V.A. Stepanov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Biology), Professor, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

L. Stojanovska, MSc, PhD, Emeritus Professor, Victoria University, Melbourne, Australia

M.B. Freydin, Doct. Sci. (Biology), King's College London, London, UK

M.B. Khamoshina, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

институт сердца, легких и крови, Бетесда, США

Степанов В.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор, НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, РФ

Стояновска Л., MSc, PhD, профессор, Университет Виктории, Мельбурн, Австралия

Фрейдин М.Б., доктор биологических наук, Королевский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

Хамошина М.Б., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

Хуснутдинова Э.К., член-корреспондент Российской академии образования, доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, РФ

Цыганков Б.Д., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, РФ

Эберт А.Д., PhD, доктор медицинских наук, профессор, Клиника женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия

E.K. Khusnutdinova, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Doct. Sci. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

B.D. Tsygankov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

A.D. Ebert, PhD, Dr. med. habil., Professor, Practice for Women's Health, Gynecology & Obstetrics, Berlin, Germany

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Малютина А.Ю.**, кандидат фармацевтических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ: **Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

ТЕХНИЧЕСКИЙ СЕКРЕТАРЬ: **Рудых Н.А.**, кандидат биологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

EDITORIAL BOARD:

EXECUTIVE SECRETARY: **A.Yu. Malyutina**, Cand. Sci. (Pharmacy), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ENGLISH TEXT EDITOR: **I.V. Lyashenko**, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

TECHNICAL SECRETARY: **N.A. Rudykh**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЕНЕТИКА

GENETICS

Odalis Molina-Gamboa, Anduriña Barrios-Martínez, Alina García-García, Luanda Maceira, Luis A. Méndez-Rosado Essentially pure partial trisomy 6(p21.31-p25) (case report and literature review)	322	Odalis Molina-Gamboa, Anduriña Barrios-Martínez, Alina García-García, Luanda Maceira, Luis A. Méndez-Rosado Essentially pure partial trisomy 6(p21.31-p25) (case report and literature review)	322
Я.В. Валова, Э.Т. Мингажева, Д.С. Прокофьева, Р.Р. Валиев, А.Х. Нургалиева, Э.К. Хуснутдинова Рак яичников в составе наследственных онкологических синдромов (обзор)	330	Yana V. Valova, Elvira T. Mingazheva, Darya S. Prokofieva, Ruslan R. Valiev, Alfiya Kh. Nurgalieva, Elza K. Khusnutdinova Ovarian cancer as part of hereditary cancer syndromes (review)	330
А.С. Левченко, О.Ю. Мезенцева, В.С. Пискунов, А.В. Полоников Взаимосвязь полиморфизма генов <i>IL1B</i> и <i>IL6</i> с эозинофилией крови и гистологической картиной полипов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом	363	Arina S. Levchenko, Oksana Yu. Mezentseva, Viktor S. Piskunov, Alexey V. Polonikov Interrelation of <i>IL1B</i> and <i>IL6</i> genes polymorphism with blood eosinophilia and histological picture of polyps in patients with chronic polypous rhinosinusitis	363
К.Н. Сергеева, С.Н. Сокорев, О.А. Ефремова, И.Н. Сорокина Анализ уровня эндогамии популяции как основа популяционно-генетических и медико-генетических исследований	375	Christina N. Sergeeva, Sergei N. Sokorev, Olga A. Efremova, Inna N. Sorokina Analysis of the level of population endogamia as the basis of population-genetic and medical-genetic studies	375

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACOLOGY

Д.М. Ярмамедов, М.В. Медведева, В.А. Липатов, М.А. Затолокина, О.М. Ярмамедова Фармакологическая эффективность комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина и декспантенола, а также дексаметазона и декспантенола при лечении инфицированных ожогов роговицы	388	Dmitriy M. Yarmamedov, Marina V. Medvedeva, Vyacheslav A. Lipatov, Maria A. Zatolokina, Oksana M. Yarmamedova Pharmacological efficiency of combined eye drug films based on Levofloxacin and Dexpanthenol, and also Dexamethazone and Dexpanthenol in the treatment of infected corneal injury	388
---	------------	--	------------

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

MEDICINE

Tatyana V. Pavlova, Igor B. Bukhvalov, Anton N. Kaplin, Irina I. Povalyaeva, Igor Yu. Goncharov, Lyubov A. Pavlova Restructuring of erythrocytes in persons of mature and elderly age on the background of diabetes mellitus	400	Tatyana V. Pavlova, Igor B. Bukhvalov, Anton N. Kaplin, Irina I. Povalyaeva, Igor Yu. Goncharov, Lyubov A. Pavlova Restructuring of erythrocytes in persons of mature and elderly age on the background of diabetes mellitus	400
И.А. Грибовская, М.А. Солодилова, Г.С. Маль Эффективность розувастатина у пожилых больных ишемической болезнью сердца на фоне острой респираторной вирусной инфекции в зависимости от полиморфизма генов интерлейкинов	410	Irina A. Gribovskaya, Maria A. Solodilova, Galina S. Mal The efficacy of Rosuvastatin in elderly patients with coronary heart disease on the background of acute respiratory viral infection with various polymorphic variants of interleukin genes	410
Л.Ю. Карахалис, Н.В. Ли Мультифакториальность причин преждевременных родов	421	Lyudmila Yu. Karakhalis, Natalia V. Li Multifactoriality of causes of preterm birth	421
О.П. Лебедева, М.В. Грязнова, О.Н. Козаренко, М.Ю. Сыромятников, В.Н. Попов Микробиом влагалища при нарушениях менструального цикла (обзор)	433	Olga P. Lebedeva, Mariya V. Gryaznova, Olesya N. Kozarenko, Mikhail Y. Syromyatnikov, Vasily N. Popov Vaginal microbiome in patients with menstrual cycle disorders (review)	433
О.Л. Фабрикантов, Н.М. Агарков, И.В. Лев, Т.С. Гурко, М.М. Яблоков, Е.О. Москалева, А.А. Москалев Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией	451	Oleg L. Fabrikantov, Nikolay M. Agarkov, Inna V. Lev, Tatyana S. Gurko, Maxim M. Yablokov, Ekaterina O. Moskaleva, Aleksandr A. Moskalev Allostatic load as a method of objectification of age-related viability of patients with ophthalmopathy	451

НЕКРОЛОГ

OBITUARY

Памяти профессора Ворсановой Светланы Григорьевны (21 марта 1937 г. – 31 августа 2021 г.)	461	In memory of Professor Svetlana G. Vorsanova (March 21, 1937 – August 31, 2021)	461
--	------------	--	------------

ГЕНЕТИКА
GENETICS



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-1

Essentially pure partial trisomy 6(p21.31-p25) (case report and literature review)

Odalís Molina-Gamboa¹ , Anduriña Barrios-Martínez¹ ,
Alina García-García² , Luanda Maceira¹ , Luis A. Méndez-Rosado¹

¹ National Center of Medical Genetics,
31 Ave., Havana, 11300, Cuba

² William Soler Pediatric Hospital,
100 Ave., Havana, 10300, Cuba

Corresponding author: Luis A. Méndez-Rosado (albermen@infomed.sld.cu)

Abstract

Background: In reviewed literature, several patients with duplication or partial trisomy of the 6p region have been described. Most of these cases are associated with a partial monosomy of another chromosome. It has been suggested that partial trisomy 6p constitutes a well-defined syndrome. **The aim of the study:** To achieve a better clinical delineation of the 6p syndrome through the description of a patient with partial trisomy 6(p21.31-p25) comparing his characteristics with international reports and to discuss aspects of the phenotype of this syndrome. **Materials and methods:** A detailed clinical analysis of the patient's condition was performed. The chromosomes were studied through the GTG-banding analysis. **Results:** On clinical examination we observed: a small anterior fontanel; fine, sparse and very pale hair, almost white hair; very white, translucent and thin skin; pale and sparse eyebrows and eyelashes; very narrow palpebral fissures with palpebral ptosis (blepharophimosis); a high nasal bridge, and straight nose with tiny nostrils; low implantation of the ears; microcephaly, neurodevelopmental and psychomotor delay; long philtrum, thin lips, the upper lip almost inverted and the mouth is small. From the neurological point of view there was evidence of trunk hypotonia and limb hypertonia. These are all typical features of trisomy 6p syndrome. A cytogenetic study of the patient and his father showed that trisomy 6p was due to an adjacent segregation I in paternal gametogenesis as the father is a 6,16-translocation carrier. **Conclusion:** The possible critical region is difficult to determine due to the clinical heterogeneity present in this syndrome. However, this case should be analyzed by molecular methods to determine more precisely the extent of the area involved in the trisomy.

Keywords: trisomy 6p; translocation; neurodevelopmental disorders; craniosynostosis; syndrome

Acknowledgements: The authors want to recognize the support of the RFBR and CITMA institutions of Russia and Cuba respectively for our study.

For citation: Molina-Gamboa O, Barrios-Martínez A, García-García A, et al. Essentially pure partial trisomy 6(p21.31-p25) (case report and literature review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(4): 322-329. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-1

Introduction. Several patients with duplication or partial trisomy of the 6p region have been described in consulted literature. Most cases were associated with a partial monosomy of another chromosome (product of an adverse segregation due to a translocation), so it has been suggested that partial trisomy 6p constitutes a well-defined syndrome [1-4]. When this trisomy appears in association with a partial monosomy of another chromosome, it is difficult to fully define whether the clinical features observed are actually due to trisomy 6p or to haploinsufficiency of the genes involved in the partial monosomy of a particular chromosome involved in the translocation. There are reports of this syndrome with a different extension of the trisomic segment on the short arm of chromosome 6, which also makes it difficult to determine exactly whether the clinical manifestations are due to a large clinical heterogeneity of the disease or to the different genes involved in partial trisomy [5]. Among the affections usually reported in partial trisomy 6p we can find a neurodevelopmental and psychomotor delay and other anomalies, such as severe or moderate dysmorphic features, low-set ears, prominent forehead, blepharophimosis, choanal atresia, arched palate, craniosynostosis, thin lips and tiny nostrils. Other findings have also reported cardiac defects, palpebral ptosis, intellectual disability, feeding problems, immunodeficiency, renal anomalies and pigmentary skin anomalies [1-11]. The current paper presents a partial trisomy 6p21.3-6p25 product of a 6;16 translocation, with the peculiarity that in chromosome 16 only the telomeric region (16q24) is involved, which implies that a possible monosomy of this region in the propositus does not represent a relevant clinical repercussion. Based on the particularities of this rearrangement, with an essentially pure trisomy 6p, we discuss the clinical features of the patient and compare it with a review of the literature in order to achieve a better clinical deline-

ation of this syndrome and to discuss aspects of its phenotype.

Materials and methods. Karyotyping was performed using lymphocyte culture without exogenous serum and GTG bands at a resolution of 550 bands, according to standard laboratory techniques. The working algorithm described in [12] was applied. The software Metasystem was used for image capture, processing and analysis. Images were obtained by bright-field microscopy (Olympus BX-51).

Results and discussion. The patient is a 5-year-old boy, with non-consanguineous parents (a 22-year-old mother and a 27-year-old father), referred from the William Soler pediatric hospital. The proband showed a family history of mother in remission of Hodgkin's lymphoma, who concluded the treatment 4 and a half years before becoming pregnant, and maternal grandmother who died of cervical cancer. The child was born pre-term at 36 weeks, by physiological delivery, with a weight of 1870g (less than the 5th percentile), supine length 44.5cm (less than the 5th percentile) and head circumference 30.5cm. The fetus was assessed as symmetrical intrauterine growth retarded. In the neonatology service, abdominal and transfontanel ultrasound and echocardiogram did not show visceral congenital defects.

Physical examination by a genetics specialist at 2 months of age showed: a small anterior fontanel; thin, sparse and very pale hair, almost white; very white, translucent and thin skin; pale and sparse eyebrows and eyelashes. Very narrow palpebral fissures with palpebral ptosis (blepharophimosis), a high nasal bridge, a straight nose with tiny nostrils, low implantation of the ears, long philtrum, thin lips, the upper lip almost inverted and the mouth is small. In the thorax teletelia is detected. In the hands and feet there were deep palmar and plantar folds. From the neurological point of view there was evidence of trunk hypotonia and limb hypertonia.

Follow-up of the patient revealed the presence of other disorders such as gastroesophageal reflux, irritability, neurodevelopmental and growth retardation and microcephaly. Neuroimaging studies of brain structures showed signs of brain atrophy, predominantly left temporal.

At the present moment, the child is 5 years old and has presented some changes in the phenotype, he maintains short stature and similar facial features, but the hair has taken a reddish and tarnished appearance, with a thicker and rougher consistency. From the psychomotor point of view, the delay in the acquisition of skills persists and, fundamentally, a significant speech proficiency delay. Hearing loss has been ruled out as a cause of this disability.

Cytogenetic analysis

Fifteen metaphases were observed under the bright-field microscope and at least 5 karyotypes were analyzed.

The 15 metaphases showed a male karyotype with an apparent addition on the long

arm of chromosome 16 in all metaphases studied: 46, XY, add, (16), (q23) (Figure 1).

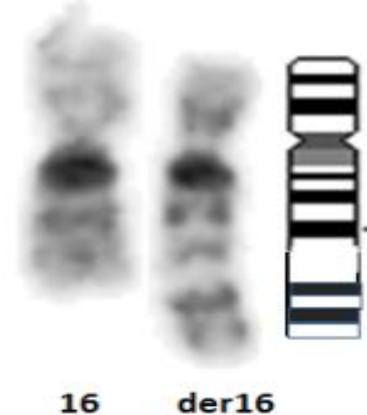


Fig. 1. Partial karyotype showing chromosomes 16. Depicted on the right, the 16q with the apparent addition, shown at the idiogram.

To determine the inherited or de novo possible origin of this rearrangement, a chromosomal study of the parents was indicated. The father was found to carry a translocation between the short arm of chromosome 6 and the long arm of chromosome 16, as shown in Figure 2.

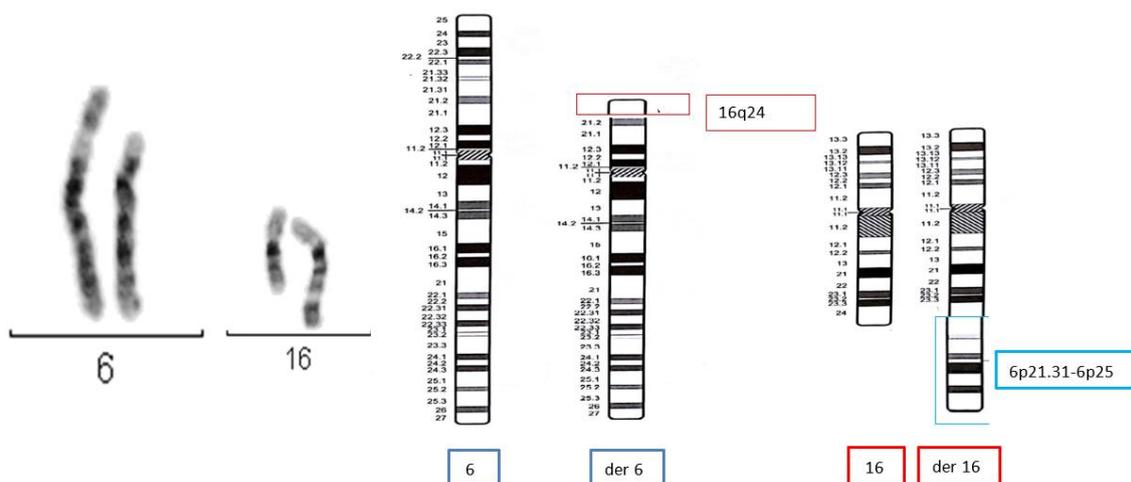


Fig. 2. Partial karyotype of the paternal translocation 6;16 and representation of the translocation in the ideogram

Taking into account the result of the cytogenetic study of the parents it is concluded that the child presents a derivative 16, product of a translocation (6,16) of paternal origin; his karyotype would be:

46, XY, der (16) t (6,16) (p21.31, q24)
pat Karyotype: 46, XY, t (6,16), (p21.31,

q24). Chromosomal analysis of the mother showed a normal 46, XX karyotype.

The short arm of chromosome 6 has 1 204 genes making it difficult to estimate the contribution of gene expression to the trisomy 6p phenotype. [13] The diversity of phenotypic features that patients with the partial trisomy 6p

may present should be considered. However, unusual facial features, a developmental delay, a prominent forehead, microcephaly, blepharophimosis and palpebral ptosis, [1-11] can also be found in other patients with completely different chromosomal rearrangements. Furthermore, if we contemplate that not all patients with trisomy 6p present all the phenotypic features described above, it becomes difficult to consolidate a phenotypic pattern that characterizes trisomy 6p as a syndrome.

The case described in this report presents a partial trisomy involving the 6p21.31-p25 region and the clinical features most commonly reported in the syndrome are summarized in Table 1. The theoretical analysis of the region with partial trisomy 6p allows us to point out which genes may be responsible for the clinical features of the patient hereby described. The craniofacial alterations link to the BMP6 gene (6p24.3) has been suggested by Castiglione et al. 2013 [13, 14].

The bone morphogenetic proteins (BMPs) are a family of secreted signaling molecules that can induce ectopic bone growth. Many BMPs are part of the transforming growth factor- β superfamily [15, 16].

A triple dose of this gene could be responsible for malformations such as craniosynostosis, choanal atresia and other more moderate cranial malformations. This gene is within the region implicated in the partial trisomy 6p of the described patient, however, neither choanal atresia nor craniosynostosis are observed in this patient. Similar situations are reported in the literature by several authors. Refer to Table 1.

As suggested by Varvagiannis et al, 2013 [17] craniosynostosis is caused by a triple dosage of the RUNX2 gene (6p21.1). The RUNX2 gene (RUNX family Transcription factor 2) is a member of the RUNX family of genes that are essential for osteoblastic differentiation and skeletal morphogenesis. RUNX2, also known as CBFA1, maps to

6p21 and encodes the RUNT-related transcription factor 2, a master regulator of osteoblast differentiation. Our cytogenetic analysis of the patient under study excludes the 6p21.1 region. In addition, molecular methods were not used in our analysis of the rearrangement breakpoints. The clinical description of this patient does not report craniosynostosis, which suggests that the RUNX2 gene is outside of the partial trisomy region despite the relative proximity to the breakpoint (6p21.31) involved in the translocation [6, 16]. Villa et al. hypothesized that duplication of the gene for bone morphogenetic protein 5 (BMP5) might be responsible for the premature fusion of the patient's sagittal sutures, but this gene is located at 6p12.1 completely outside the trisomy 6p region of the proband.

Regarding the ocular anomalies present in the reported case (blepharophimosis, palpebral ptosis, epicanthal folds) Su and collaborators (2012) [18] suggested nine genes that could be involved in these anomalies: FOXQ1(6p25.3), FOXF2(6p25.3), FOXC1(6p25.3), NRN1(6p25.1), EDN1(6p24.1), ATXN1(6p22.3), DEK (6p22.3), E2F3(6p22.3) and NRSN1(6p22.3). The FOX genes have also been considered by other authors to be responsible for the ocular malformations in these syndromes [19]. For example, the FOXC1 gene plays a fundamental role in the regulation of embryonic and ocular development; mutations in this gene could cause different types of glaucoma and iris dysgenesis [13].

In a general sense many of the phenotypic characteristics of patients with partial trisomy at 6p are attributable to the 6p25-p21 region; among them: pre- and postnatal growth retardation, microcephaly, a prominent forehead, ocular malformations, low ear implantation, long philtrum, hypoplastic kidneys, congenital heart defects, recurrent infectious episodes [15].

Table

Clinical signs of trisomy 6p

Clinical findings	Villa et al. 2007 6p10p22.1	Petkovich et al. 2003 6p11.1p25	Fogu et al. 2007 6p12.1p22.1	Varvagianis et al. 2013 6p12.3-p21.1	Breuning et al. 1977 6p21p25	Castiglioni et al. 2013 6p23-25.3	Pierpon et al 2000. 6p21.3p25	Giardino et al. 2002 6p22p25	Rothlisbenger et al. 1999 6p23p25	Sivasankaran et al. 2016 6p22.3p25	Present case 6p21.3p25
Developmental delay, Mental retardation	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x
Craneofacial Abnormalities *	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Craniosynostosis	x	x	-	x	-	x	-	-	-	-	-
Cardiac defects				-	x	x					
Low birth weight				x	x	x	x	x	x	x	x
Feeding problems		x	x		x		x	x		x	x
Immunodeficiency				x	x		x	x			
Renal anomalies					x	x		x			
Skin pigmentary anomalies	x		x	-	x			x	x		x
Psychomotor delay and other neurological disorders	x		x	x	x	-		x	x	x	x

Note: * Craneofacial Abnormalities, included: High prominent forehead, Flat occipitum, Choanal atresia, Micrognathia, Low-set ears, High arched, Small mouth or thin lips, Blepharophimosis, Tiny nares, Short nose. Excluded: Craniosynostosis

Many of these conditions are present in the reported case and coincidentally the region with trisomy 6p21.31-p25 encompasses the region described previously in the propositus.

The patient has a moderate mental disability, a frequent characteristic of trisomy 6p, even though in some cases the mental disability is mild and allows normal social interaction [7, 20, 21]. The most remarkable affection in this patient is the speech proficiency delay at 5 years of age. Polymorphisms and CNVs (copy number variations) in several of the genes within the 6p21.3-6pter region (ATXN1, DTNBP1, JAR1D2, LYRM4, MYLIP, NQO2, NRN1, RREB1, RIPK1, SERPINB1) have been reported to be implicated in intellectual disability [21-31].

As previously mentioned, one of the limitations of present study is that the chromosomes breakpoints were not determined by molecular methods. Regarding the q24 breakpoint on chromosome 16 and based on the child's clinical findings we found no phenotypic alterations corresponding to a possible monosomy of 16q24.1 or 16q24.3, the most likely sites to be involved in the rearrangement. Monosomy at 16q24.3 is associated with seizures and autism spectrum, brain abnormalities and neonatal thrombocytopenia. Monosomy at 16q24.1, on the other hand, is associated with lethal lung disease, with refractory pulmonary hypertension and the child dies in the first months of life [32, 33]. None of these alterations corresponds to the clinical findings of the

proband. It follows that the part of chromosome 16q involved in the 6,16 translocation is the telomere of chromosome 16, a highly repetitive, non-coding region of DNA.

In a general sense, this can be considered an essentially pure 6p21.31-p25 trisomy, because the found monosomy suggests a non-coding region on chromosome 16. All the clinical features reported in the patient correspond to trisomy of the 6p25-p21.31 region. Other authors consider that genes located between 6p25.1 and 6p25.2 are responsible for the clinical features of this trisomy,¹³ which is not consistent with our finding. Villa et al. report a case with typical features of the syndrome in which band 6p25 trisomy is not involved [8].

The careful clinical delineation of the patient combined with the chromosomal findings and the international literature reports suggest that the critical region fundamental to this syndrome cannot only be circumscribed to 6p25, as it is probably more extensive. However, this case should be analyzed by molecular methods to determine more precisely the extent of the area involved in the trisomy. In addition, a detailed molecular characterization of the genes in this region and their function during the ontogeny of these patients affected with this trisomy is necessary, because some of the features of this syndrome, such as heart disease and renal anomalies, are not present in the proband. On the other hand, triple dose genes, BMP6, do not always affect the phenotype of individuals with trisomy 6p in the same way, which could suggest a variable expressiveness of this gene in the clinic of this syndrome.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Therkelsen AJ, Klinge T, Henningsen K, et al. A family with a presumptive C-F translo-

cation in five generations. *Annals of Genetics.* 1971;14:13-21.

2. Petković I, Barisić I, Bastić M, et al. Paternal origin of der(X)t(X;6) in a girl with trisomy 6p and unbalanced t(6;10) mosaicism in her mother. *American Journal of Medical Genetics, Part A.* 2003;120A(2):266-71. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20017>

3. Breuning MH, Bijlsma JB, de France HF. Partial trisomy 6p due to familial translocation t(6;20)(p21;p13). A new syndrome? *Human Genetics.* 1977;38(1):7-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00295802>

4. Berner AL, Bağcı S, Wohlleber E, et al. Familial translocation t(6;20)(p21;p13) resulting in partial trisomy 6p and partial monosomy 20p: report of a new case and review of the literature. *Cytogenetic and Genome Research.* 2012;136(4):308-13. DOI: <https://doi.org/10.1159/000337019>

5. Sivasankarana A, Murthy K, Orugantic VP. De-novo 'pure' partial trisomy (6)(p22.3→pter): a case report and review of the literature. *Clinical Dysmorphology.* 2016;26(1):26-32. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCD.000000000000160>

6. Fogu G, Bandiera P, Cambosu F, et al. Pure partial trisomy of 6p12.1-p22.1 secondary to a familial 12/6 insertion in two malformed babies. *European Journal of Medical Genetics.* 2007;50(2):103-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2006.11.002>

7. Pierpont MEM, Hentges AS, Gears LJ, et al. Unbalanced 4;6 translocation and progressive renal disease. *American Journal of Medical Genetics.* 2000;95(3):275-80. DOI: [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20001127\)95:3<275::AID-AJMG15>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20001127)95:3<275::AID-AJMG15>3.0.CO;2-X)

8. Villa O, Del Campo M, Salido M, et al. Small supernumerary marker chromosome causing partial trisomy 6p in a child with craniosynostosis. *American Journal of Medical Genetics, Part A.* 2007;143A:1108-1113. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31709>

9. Giardino D, Finelli P, Caufin D, et al. Pure 6p22→pter trisomic patient: refined FISH characterization and genotype-phenotype correlation. *American Journal of Medical Genetics.* 2002;108(1):36-40. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10225>

10. Barøy T, Misce D, Strømme P, et al. Haploinsufficiency of two histone modifier genes on 6p22.3, ATXN1 and JARID2, is associated with intellectual disability. *Orphanet Journal of*

- Rare Diseases. 2013;8:3. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-3>
11. Kuipers BCW, Vulto-van Silfhout AT, Marcelis C, et al. Two patients with intellectual disability, overlapping facial features, and overlapping deletions in 6p25.1p24.3. *Clinical Dysmorphology*. 2013;22(1):18-21. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCD.0b013e32835b6e39>
12. Méndez-Rosado LA, García D, Molina-Gamboa O, et al. Algorithm for the diagnosis of patients with neurodevelopmental disorders and suspicion of a genetic syndrome. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2020;118(1):47-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.52>
13. Castiglione A, Guaran V, Astolfi L, et al. Karyotype-Phenotype Correlation in Partial Trisomies of the Short Arm of Chromosome 6: A Family Case Report and Review of the Literature. *Cytogenetic and Genome Research*. 2013;141:243-259. DOI: <https://doi.org/10.1159/000353846>
14. Chen CP, Chen M, Chen CY, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of de novo pure partial trisomy 6p associated with microcephaly, craniosynostosis and abnormal maternal serum biochemistry. *Gene*. 2014;536(2):425-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.12.036>
15. Schinzel A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man*, 2nd edition. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2001.
16. Mueller TD, Nickel J. Promiscuity and specificity in BMP receptor activation. *FEBS Letters*. 2012;586(14):1846-1859. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.02.043>
17. Varvagiannis K, Stefanidou A, Gyftodimou Y, et al. Pure de novo partial trisomy 6p in a girl with craniosynostosis. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2013;161A:343-351. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35727>
18. Su P-H, Lee I-C, Yang S-F, et al. Nine genes that may contribute to partial trisomy (6)(p22→pter) and unique presentation of persistent hyperplastic primary vitreous with retinal detachment. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2012;158A:707-712. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33943>
19. Mataftsi A, Islam L, Kelberman D, et al. Chromosome abnormalities and the genetics of congenital corneal opacification. *Molecular Vision*. 2011;17:1624-1640.
20. Delatycki MB, Voullaire L, Francis D, et al. Directly inherited partial trisomy of chromosome 6p identified in a father and daughter by chromosome microdissection. *Journal of Medical Genetics*. 1999;36:335-338. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.36.4.335>
21. Röthlisberger B, Kotzot D, Gnehm HE, et al. 'Essentially pure' partial trisomy (6)(p23→pter) in two brothers due to maternal t(6;17)(p23; p13.3). *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 1999;85(4):389-394. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990806\)85:4<389::AID-AJMG16>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990806)85:4<389::AID-AJMG16>3.0.CO;2-A)
22. Burdick KE, Lencz T, Funke B, et al. Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability. *Human Molecular Genetics*. 2006;15(10):1563-1568. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi481>
23. Chandler D, Dragović M, Cooper M, et al. Impact of Neuritin 1 (NRN1) polymorphisms on fluid intelligence in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2010;153B(2):428-437. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30996>
24. Di Benedetto D, Di Vita G, Romano C, et al. 6p22.3 deletion: report of a patient with autism, severe intellectual disability and electroencephalographic anomalies. *Molecular Cytogenetics*. 2013;6:4. DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-8166-6-4>
25. Melani M, Simpson KJ, Brugge JS, et al. Regulation of cell adhesion and collective cell migration by hindsight and its human homolog RREB1. *Current Biology*. 2008;18(7):532-537. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.03.024>
26. Payton A, Miyajima F, Ollier W, et al. Investigation of a functional quinone oxidoreductase (NQO2) polymorphism and cognitive decline. *Neurobiology of Aging*. 2010;31(2):351-352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.014>
27. Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Casas M, et al. Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit and hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2014;49:60-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.022>
28. Romaniello R, Arrigoni F, Bassi MT, et al. Mutations in α - and β -tubulin encoding genes: implications in brain malformations. *Brain and Development*. 2015;37(3):273-280. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.06.002>
29. Rizzi TS, Arias-Vasquez A, Rommelse N, et al. The ATXN1 and TRIM31 genes are related to intelligence in an ADHD background: evidence from a large collaborative study totaling

4,963 subjects. American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2011;156:145-157. DOI:

<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31149>

30. Zhang JP, Burdick KE, Lencz T, et al. Meta-analysis of genetic variation in DTNBP1 and general cognitive ability. Biological Psychiatry. 2010;68(12):1126-1133. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.016>

31. Barøy T, Misceo D, Strømme P, et al. Haploinsufficiency of two histone modifier genes on 6p22.3, ATXN1 and JARID2, is associated with intellectual disability. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013;8:3. DOI:

<https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-3>

32. Orphanet [Internet]. Síndrome de microdeleción 16q24.3. 2021 [cited 2021 Jul 8]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_disease-search-simple.php?Ing=ES

33. Orphanet [Internet]. Síndrome de microdeleción 16q24.1. 2021 [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/disease-search-simple.php?Ing=ES>

Received 22 June 2021

Revised 30 July 2021

Accepted 7 September 2021

Information about the authors

Odalís Molina-Gamboa, Degree in Biology, Graduate in Cytogenetic Clinical Laboratory, National Center of Medical Genetics, Havana, Cuba, E-mail: odalismg@cngm.sld.cu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1151-3509>.

Anduriña Barrios-Martínez, Master in Medical Genetics, Assistant Researcher, Assistant Professor at the Cytogenetic Laboratory, National Center of Medical Genetics, Havana, Cuba, E-mail: abarrios@cngm.sld.cu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5957-3538>.

Alina García-García, MD, Clinical Geneticist at the Genetics Department, William Soler Pediatric Hospital, Havana, Cuba, E-mail: alinagg@infomed.sld.cu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2642-3090>.

Luanda Maceira, Graduate in Cytogenetic Clinical Laboratory, National Center of Medical Genetics, Havana, Cuba, E-mail: lmrosales@cngen.sld.cu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6487-1882>.

Luis A. Méndez-Rosado, PhD, Master in Medical Genetics, Full Professor, Researcher at the Cytogenetics Laboratory, National Center of Medical Genetics, Havana, Cuba, E-mail: albermen@infomed.sld.cu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4401-0054>.

DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2

УДК 618.11-006.6:575.113

Рак яичников в составе наследственных онкологических синдромов (обзор)

Я.В. Валова^{1,2} , Э.Т. Мингажева¹ , Д.С. Прокофьева¹ , Р.Р. Валиев¹ ,
А.Х. Нургалиева¹ , Э.К. Хуснутдинова^{1,3} 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет», ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076, Российская Федерация

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», ул. Степана Кувькина, д. 94, г. Уфа, 450106, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация
Автор для переписки: Я.В. Валова (Q.juk@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Наследственные формы рака яичников (РЯ) составляют более одной пятой случаев злокачественных новообразований данной локализации. Открытие новых молекулярно-генетических предикторов развития РЯ привело к совершенствованию системы ранней диагностики и терапевтических подходов к лечению, что позволило значительно сократить смертность от данной онкопатологии. Однако существующие системы скрининга охватывают лишь небольшой спектр патогенных вариантов, из-за чего их прогностическая значимость сильно снижается. **Цель исследования:** На основании изучения данных современной литературы рассмотреть представленность рака яичников в составе наследственных синдромов и оценить вклад генетических факторов в развитие наследственных форм рака яичников. **Материалы и методы:** Анализ литературных данных проводился по ключевым словам: наследственный рак яичников, синдром рака груди и яичников, синдром Коудена, синдром Линча, синдром Неймегена, атаксия-телеангиэктазия, анемия Фанкони, синдром Пейтца-Егерса за период 1981-2021 гг. в базах данных PubMed, PMC, eLibrary. **Результаты:** Синдром рака молочной железы и яичников является наиболее распространенной формой семейного РЯ, который в 65–85% случаев обусловлен герминальными мутациями в генах *BRCA1/BRCA2*. Однако на сегодняшний день известно еще по крайней мере шесть опухолевых синдромов, связанных с наследственным РЯ и обусловленных мутациями в других генах-супрессорах и онкогенах, включая гены *MSH6, MLH1, MSH2* (синдром Линча), *NBN* (синдром Неймегена), *ATM* (атаксия-телеангиэктазия), *STK11* (синдром Пейтца-Егерса), *RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB* (анемия Фанкони), *P TEN* (синдром Коудена). В совокупности герминальные мутации в вышеупомянутых генах ответственны примерно за 15–20% случаев наследственных форм РЯ. Тем не менее спектр патогенных вариантов в этих генах и их вклад в развитие РЯ изучен недостаточно, что усложняет разработку молекулярных диагностических стратегий. **Заключение:** Разработка и внедрение новейших технологий секвенирования позволили существенно расширить знания о молекулярных

механизмах опухолеобразования яичников и выявить множество новых молекулярных маркеров этого процесса. Однако вклад выявленных вариантов в формирование предрасположенности к РЯ изучен недостаточно и требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: наследственный рак яичников; синдром рака молочной железы и яичников; синдром Коудена; синдром Линча; синдром Неймегена; атаксия-телеангиэктазия; анемия Фанкони; синдром Пейтца-Егерса

Благодарности: Валова Я.В. выражает благодарность фонду РФФИ (проект № 20-34-90003) за финансовую поддержку данной работы. Прокофьева Д.С. выражает благодарность Министерства науки и высшего образования РФ (гос. задание №075-03-2021-193/5) за финансовую поддержку данной работы. Мингажева Э.Т. выразит благодарность фонду РФФИ (проекта № 18-29-09129) за финансовую поддержку данной работы.

Для цитирования: Валова ЯВ, Мингажева ЭТ, Прокофьева ДС, и др. Рак яичников в составе наследственных онкологических синдромов (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4): 330-362. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2

Ovarian cancer as part of hereditary cancer syndromes (review)

Yana V. Valova^{1,2} , Elvira T. Mingazheva¹ , Darya S. Prokofieva¹ ,
Ruslan R. Valiev¹ , Alfiya Kh. Nurgalieva¹ , Elza K. Khusnutdinova^{1,3} 

¹ Bashkir State University,

32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

² Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology,

94 Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia

³ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS,

71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

Corresponding author: Yana V. Valova (Q.juk@yandex.ru)

Abstract

Background: Hereditary forms of ovarian cancer (OC) account for more than one fifth of cases of malignant neoplasms of this localization. The discovery of new molecular genetic predictors of OC development led to the improvement of the early diagnosis system and therapeutic approaches to treatment, which significantly reduced mortality from this oncopathology. However, existing screening systems cover only a small range of pathogenic variants, which is why their predictive value is greatly reduced. **The aim of the study:** Based on the study of modern literature data, to consider the representation of ovarian cancer in the composition of hereditary syndromes and to assess the contribution of genetic factors to the development of hereditary forms of ovarian cancer. **Materials and methods:** Analysis of the literature data was carried out using the keywords: hereditary ovarian cancer, breast and ovarian cancer syndrome, Cowden's syndrome, Lynch's syndrome, Nijmegen's syndrome, ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, Peitz-Jegers syndrome for the period 1981-2021 in databases: PubMed, PMC, eLibrary. **Results:** The syndrome of breast and ovarian cancer is the most common form of familial ovarian cancer, which in 65-85% of cases is caused by germline mutations in the *BRCA1* / *BRCA2* genes. However, to date, at least six more tumor syndromes are known

associated with hereditary OC and caused by mutations in other suppressor genes and oncogenes, including genes *MSH6*, *MLH1*, *MSH2* (Lynch syndrome), *NBN* (Nijmegen syndrome), *ATM* (ataxia telangiectasia), *STK11* (Peitz-Jegers syndrome), *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *PALB* (Fanconi's anemia), *PTEN* (Cowden's syndrome). Germline mutations in these genes are responsible for about 15-20% of cases of hereditary forms of OC. Nevertheless, the spectrum of pathogenic variants in these genes and their contribution to the development of OC has been insufficiently studied, which complicates the development of molecular diagnostic strategies. **Conclusion:** The development and implementation of the latest sequencing technologies have made it possible to expand knowledge of the molecular mechanisms of ovarian tumor formation and to identify many new molecular markers of this process. However, the contribution of the identified variants to the formation of predisposition to OC has been insufficiently studied and requires further research.

Keywords: hereditary ovarian cancer; breast and ovarian cancer syndrome; Cowden's syndrome; Lynch's syndrome; Nijmegen's syndrome; ataxia-telangiectasia; Fanconi anemia; Peitz-Jegers syndrome

Acknowledgements: Yana V. Valova thanks the Russian Foundation for Basic Research (Project No. 20-34-90003) for financial support of this work. Prokofieva D.S. thanks the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (State Assignment No. 075-03-2021-193/5) for financial support of this work. Mingazheva E.T. thanks the Russian Foundation for Basic Research (Project No. 18-29-09129) for financial support of this work.

For citation: Valova YV, Mingazheva ET, Prokofieva DS, et al. Ovarian cancer as part of hereditary cancer syndromes (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(4): 330-362. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2

Введение. Среди новообразований женской репродуктивной системы рак яичников является наиболее сложной формой онкопатологии, этиология и патогенез которой окончательно не изучены. Отсутствие патогномичных начальных симптомов, диагностика рака на поздних стадиях, агрессивное клиническое течение, высокая смертность, несмотря на оптимизацию методов лечения, диктуют необходимость дальнейшего исследования данной проблемы. Рак яичников составляет 4-6% в структуре онкологической заболеваемости женщин, является седьмым по распространенности раком и восьмой ведущей причиной смертности от рака у женщин во всем мире [1]. Российская Федерация занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости раком яичников (10,2 случаев на 100 тыс. женщин в год). В России злокачественные опухоли яичников

ежегодно выявляются более чем у 13 000 женщин, и около 8 000 женщин умирают от этого заболевания (рис. 1) [2].

По показателям смертности РЯ занимает первые строчки среди всех гинекологических опухолей в большинстве индустриальных стран мира, поскольку у большинства больных заболевание выявляется на поздних стадиях, когда общая пятилетняя выживаемость не превышает 30-40%. Летальность больных раком яичников на первом году после установления диагноза составляет 35% [3]. Лишь у 15% женщин заболевание обнаруживается на 1 стадии. Примечательным является тот факт, что показатели общей пятилетней выживаемости при РЯ практически не изменились с 1995 года, что свидетельствует об актуальности проблемы ранней диагностики данной онкопатологии [1].

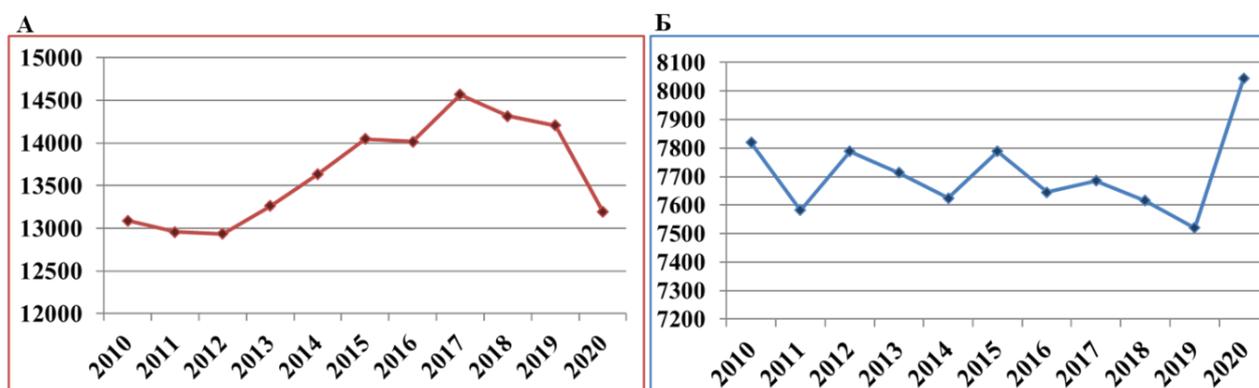


Рис. 1. Заболеваемость (А) и смертность (Б) от рака яичников в Российской Федерации за период 2010-2020 гг. [2]

Fig. 1. Morbidity (A) and mortality (Б) from ovarian cancer in the Russian Federation for the period 2010-2020 [2]

Рак яичников – гетерогенное заболевание как с точки зрения этиологии, так и со стороны клинических проявлений. В основе происхождения всех опухолей данной локализации лежат мутации генетического аппарата клеток, которые формируют их повышенную чувствительность к воздействию экзогенных и эндогенных факторов. Такими факторами являются возраст, отсутствие беременностей и родов, приводящее к "непрекращающейся овуляции", применение гормональных препаратов, стимулирующих овуляцию, неправильное питание, вредные привычки и другие [4].

На сегодняшний день роль генетического фактора в этиологии рака яичников не вызывает сомнения. Результаты проведённых исследований показали, что риск развития заболевания для женщин с семейной историей РЯ повышается в 3-4 раза по сравнению с общей популяцией [5]. Наследственные формы РЯ составляют более одной пятой (около 23%) случаев злокачественных новообразований яичников [6]. В настоящее время идентифицировано, по крайней мере, шесть наследственных синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов женской репродуктивной системы [7]. Однако наиболее изученными из них являются две независимые формы наследственного рака яичников: синдром

рака молочной железы и яичников (СРМ-ЖиЯ) и синдром Линча (СЛ).

Синдром рака молочной железы и яичников

СРМЖиЯ является наиболее распространенной формой наследственного РЯ (65-85% всех случаев). В подавляющем большинстве случаев синдром обусловлен герминальными мутациями в генах *BRCA1* или *BRCA2* [6]. Герминальные мутации *BRCA1* и *BRCA2* встречаются примерно у 20–30% пациенток с наследственным раком яичников [8, 9]. Вероятность развития заболевания у женщин с патогенными изменениями в гене *BRCA1* возрастает до 20-50%, а с мутациями в гене *BRCA2* до 5-23%, по сравнению с показателями в общей популяции (риск развития РЯ в течение жизни – 1,6%) [10].

Многочисленные исследования показывают, что мутации в *BRCA1/2* приводят не только к высокому риску развития РЯ в течение жизни, но и накладывают особенности на его клиническое течение. Для наследственного *BRCA*-ассоциированного РЯ характерен более молодой в сравнении со спорадическим РЯ возраст манифестации заболевания. В основном *BRCA*-позитивный РЯ характеризуется серозным гистологическим типом с высокой степенью злокачественности, а также высокой частотой ответа на первую и последующие линии платиносодержащей химиотерапии,

длительными безрецидивными периодами и лучшей общей выживаемостью [11].

Ген *BRCA1* (был выделен в 1994 году и картирован на хромосоме 17q21 [12]. Спустя год в области хромосомы 13q12–13 был обнаружен ген *BRCA2* [13]. К настоящему времени получена существенная информация о структуре и функции этих генов. В норме они осуществляют контроль целостности генома. Утрата функции белков *BRCA1/2* влечет за собой ошибки репарации двунитевых разрывов ДНК, вследствие чего инактивируются гены контроля клеточного цикла, ингибирующие дальнейший клеточный рост и индуцирующие апоптоз. Накопление ошибок репарации, которые приводят к нарушениям регуляции клеточного цикла, апоптоза и дифференцировки клетки, ведут к генетической нестабильности, что является ключевым событием в процессе злокачественной трансформации клетки [14].

На сегодняшний день идентифицировано более 3000 различных мутаций в генах *BRCA1/2* [15]. В крупном популяционном исследовании, в котором принимали участие 29700 семей с мутациями *BRCA1/2*, было выявлено 1 650 уникальных вариантов в гене *BRCA1* и 1731 уникальных вариантов в гене *BRCA2*. Большинство из них были представлены мутациями, приводящими к сдвигу рамки считывания, а также нонсенс мутациями, которые являются причиной преждевременного прекращения трансляции и формирования нефункционального белка. Генные перестройки и миссенс мутации составляют гораздо более высокую долю изменений в гене *BRCA1* по сравнению с геном *BRCA2*, что, по мнению авторов, является причиной неравномерного распределения частот различных типов мутаций в разных популяционных группах [16]. Частота мутаций генов *BRCA1/2* в общей популяции больных семейными формами РМЖ/РЯ оценивается от 1:300 до 1:800 в различных этнических группах [17].

При изучении генетической структуры РЯ в различных популяциях ученые отметили, что не только частота, но и

спектр патогенных мутаций различается среди разных групп населения. В некоторых этнических группах представлен широкий спектр различных мутаций с низкой частотой, в то время как в других преобладают лишь несколько повторяющихся специфических мутаций. Такой феномен получил название эффекта основателя. На сегодняшний день мутации основателей в генах *BRCA1/2* описаны у евреев Ашкенази, в польской, норвежской, исландской, славянской и других популяциях [18–26]. Так, в популяции евреев Ашкенази наиболее частыми мутациями являются 185delAG (1%), 5382insC (0,1–0,15%) в гене *BRCA1* и 6174delT (1,52%) в гене *BRCA2*. На их долю приходится до 30 % всех случаев заболеваемости наследственными формами РМЖ и РЯ [18]. Многие учёные также отмечают высокую частоту мутаций 5382insC и 185delAG в странах восточной Европы, включая Россию [27–29]. Было идентифицировано и несколько других этноспецифических мутаций, включая исландскую мутацию-основателя с.771_775del (999del5) в гене *BRCA2* [19]; француско-канадские мутации с.4327C>T (C4446T)/*BRCA1* и с.8537_8538del (8765delAG)/*BRCA2* [20, 21]; мутации с.181T>G/*BRCA1* и с.4034delA/*BRCA1* в Центральной и Восточной Европе [22, 23]; с.548-4185del гена *BRCA1* в Мексике [24], мутацию с.9097dup гена *BRCA2* в Венгрии [25, 26] и другие.

Некоторые из таких мутаций имеют высокую распространенность и в других популяциях. Согласно недавнему популяционному исследованию, проводимому консорциумом CINBA и объединяющему данные из 49 стран по всему миру, наиболее распространенными мутациями оказались мутации с эффектом основателя еврейского происхождения с.5266dup (5382insC)/*BRCA1*, с.68_69del (185delAG)/*BRCA1* и с.5946del (6174delT)/*BRCA2*. Так, мутация 5382insC с высокой частотой была выявлена в ряде европейских стран, таких как Россия, Польша, Чехия и Литва, где на нее приходится соответственно 94%, 60%, 33% и

50% всех мутаций в гене *BRCA1*. Еще одним примером служит мутация с.181T>G в гене *BRCA1*, предположительно имеющая восточно-европейское происхождения. Данная мутация наблюдалась в Центральной Европе (Австрия, Чехия, Германия, Венгрия, Италия и Польша) [16, 22, 23].

Согласно ряду российских исследований, преобладающими мутациями в генах *BRCA1/2* на территории Российской Федерации являются: 5382insC, C61G, 185delAG, 4153delA, 2080delA, 185delAG, 3819delGТААА, которые охватывают до 70–90 % всего спектра выявленных мута-

ций в этих генах [27–33] (рис. 2). Однако в связи с тем, что население Российской Федерации имеет сложный этнический состав, а также относительно изолированное существование некоторых популяций, спектр и частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* различается от региона к региону [27, 30, 31]. Так, в результате скрининга мажорная мутация 5382insC была обнаружена лишь у 7% женщин татарской этнической принадлежности, тогда как у женщин со славянским происхождением данная мутация встречалась в 5 раз чаще [32].

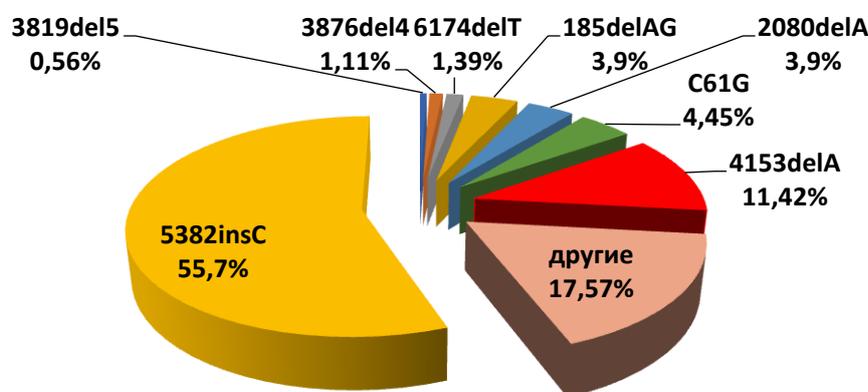


Рис. 2. Спектр выявляемых в генах *BRCA1/BRCA2* мутаций у больных РЯ в России [29]
Fig. 2. Spectrum of mutations detected in *BRCA1/BRCA2* genes in cancer patients in Russia [29]

Значимые патогенные варианты в гене *BRCA2* у больных РЯ в российской популяции встречаются редко. По данным российских исследований их частота составляет примерно 1,4–2% [8, 9, 27–29]. Для данного гена характерно отсутствие «горячих точек» и высокая доля (30%) вновь выявленных мутаций, что определяет необходимость скрининга всей кодирующей части данного гена [33].

Интересным направлением исследования является поиск локусов, которые могут снижать или увеличивать риск развития РЯ у носителей мутаций в *BRCA1/2*. Так, в результате полногеномного ассоциативного исследования (GWAS) было выявлено несколько однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP), связанных с повышенным риском развития рака яичников у женщин в общей популяции [34]. Четыре из этих SNP (rs10088218, rs2665390,

rs717852, rs9303542) были ассоциированы с повышенным риском РЯ у носителей патогенных вариантов в гене *BRCA2*, тогда как локусы rs10088218 и rs2665390 были связаны с более высоким риском развития заболевания у носителей мутаций в гене *BRCA1* [35]. Некоторые из таких генетических маркеров могут быть ассоциированы с определенным гистотипом опухоли. Так Kuchenbaecker с коллегами показали, что сочетанное носительство генетических вариантов 1p36 (*WNT4*), 4q26 (*SYNPO2*), 9q34.2 (*ABO*) и 17q11.2 (*ATAD5*) с мутациями в генах *BRCA1/2* увеличивают риск всех подтипов эпителиального РЯ, в то время как мутации 1q34.3 (*RSPO1*) и 6p22.1 (*GPX6*) увеличивают риск серозного рака яичников у носителей патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* [36]. Таким образом, изучение патогенных вариантов *BRCA1/2* в комплексе с другими генетическими вариантами могут

способствовать более точному прогнозу риска развития РЯ.

Синдром Линча

В середине 1960-х годов Линч и его коллеги описали аутосомно-доминантный наследственный синдром, который предрасполагал молодых людей (средний возраст 45 лет), не пораженных аденоматозными полипами толстой кишки, к развитию колоректального рака [37]. В последующих публикациях по этому синдрому сообщалось, что члены этих семей также были склонны к избыткам экстраколонических раков, включая рак эндометрия, яичников, желудка, тонкой кишки, гепатобилиарного тракта, поджелудочной железы, почечной лоханки, мочеточника, молочной железы, простаты и головного мозга [38, 39]. Заболеваемость синдромом Линча (СЛ) оценивается от 1:370 до 1:2000 в западных популяциях [38].

Этиологической причиной развития СЛ являются герминальные мутации в генах, участвующих в многоступенчатом механизме репарации неправильно спаренных оснований ДНК, известном как мисмэтч репарация (MMR). Белки MSH2 и MSH6 формируют гетеродимер, функцией которого является выявление некомплементарных оснований, а также инсерций и делеций, которые могут возникать в процессе репликации ДНК. При обнаружении ошибки к данному комплексу присоединяются белки MLH1, PMS1 или PMS2, которые участвуют в восстановлении нити ДНК [40].

Инактивация генов системы MMR приводит к накоплению повторяющихся нуклеотидных последовательностей, вызывая состояние, называемое микросателлитной нестабильностью. Микросателлиты представляют собой короткие tandemные повторяющиеся последовательности ДНК с высокой восприимчивостью к ошибкам репликации. Такие участки содержат некоторые онкогены и гены опухолевых супрессоров, а также гены репарации двуниевых разрывов ДНК, следовательно, дефекты системы MMR могут опосредованно приводить к нарушению работы генов, поддерживающих стабильность генома,

таким образом запуская процесс канцерогенеза [41].

СЛ является второй по частоте причиной наследственного эпителиального РЯ, составляя 10-15% [42]. В общей структуре эпителиального РЯ данный синдром составляет примерно 0,5-3% [43]. РЯ в 3 раза чаще встречается у женщин с СЛ по сравнению с общей популяцией. Дефицит системы MMR встречается приблизительно в 10-12% случаев эпителиального РЯ [44]. В частности, он обнаруживается в 19,2% эндометриодных, 16,9% муцинозных, 11,5% светлоклеточных и 1-8% серозных гистологических подтипов. Распространенность MMR-дефицита или микросателлитной нестабильности (MSI) при семейном РЯ оценивается от 10% до 20% [45-47].

С клинической точки зрения, РЯ при СЛ характеризуется ранним началом заболевания (в среднем 41-49 лет) и в основном имеет несерозную гистологию с преобладанием эндометриодных, муцинозных и светлоклеточных гистологических типов. Кроме того, в 65-80% случаев РЯ, связанный с СЛ, диагностируется на ранних стадиях и по этой причине имеют более благоприятный прогноз выживаемости по сравнению со спорадическим или наследственным РЯ, вызванным мутациями в генах *BRCA1/2* [48].

По последним данным предполагается, что кумулятивный риск развития рака яичников может достигать 10% для носителей мутаций в гене *MLH1* в возрасте 75 лет, 17% для гена *MSH2* и 13% для гена *MSH6* [49]. Тогда как для гена *PMS2* он составил менее 1% [50]. В ходе исследований «случай-контроль» было установлено, что риск развития РЯ в 3 раза выше у носителей мутаций в гене *MLH1* [49], от 2 до 14 раз – у пациенток с изменениями в гене *MSH2* [51-54], и от 2 до 9 раз – у больных с мутациями в гене *MSH6* [51-55]. При этом сочетанное носительство комбинации патогенных вариантов генов системы MMR приводило к 2-кратному увеличению риска развития РЯ, а кумулятивный риск рака яичников к возрасту 80 лет составил 3,7% [56].

Распространенность патогенных герминальных вариантов в генах MMR среди пациенток с диагнозом РЯ невысока и оценивается в 0,5-3%, что объясняется их связью с редкими гистотипами при данном заболевании [51-57]. По этой причине некоторые ученые считают целесообразным при подозрении на СЛ пациенткам с РЯ предварительно проводить скрининг на наличие микросателлитной нестабильности [56].

Наиболее подробно спектр мутаций в генах MMR описан в работе Pal T. В результате генетического тестирования кодирующих областей генов *MLH1*, *MSH2* и *MSH6* у 1893 пациенток с диагнозом «рак яичников» было выявлено 161 изменение нуклеотидной последовательности. Из всех идентифицированных изменений лишь 9 вариантов были классифицированы как патогенные. Два из них (с.676C>T и с.1852_1854delAAG) локализованы в гене *MLH1*, два (с.163delC и с.2038C>T) в гене *MSH2* и пять (с.1636 G>T с.2150_2153delTCAG с.2690_2691insA с.2731C>T с.3103C>T) в гене *MSH6*. Все выявленные патогенные изменения были представлены в единичных случаях [58].

Атаксия-Телеангиэктазия

Ген *ATM* (*ATM* serine/threonine kinase) расположен в локусе 11q22-23 и кодирует серин / треониновую протеинкиназу, играющую центральную роль в качестве активатора каскада реакций в ответ повреждение ДНК после двухцепочечных разрывов ДНК и функционирующую как регулятор широкого спектра белков, включая белки-супрессоры опухолевого роста P53, CHEK2 и BRCA1 [59].

Герминальные мутации в гене *ATM* являются причиной Атаксии-Телеангиэктазии (АТ), редкого аутосомно-рецессивного синдрома, проявляющегося множеством фенотипических характеристик, включая нейродегенерацию, мозжечковую атаксию, иммунодефицит, дисгенезию гонад, радиочувствительность и повышенный риск развития злокачественных новообразований [60].

Согласно M.Swift, среди родственников больных АТ моложе 45 лет смертность

от онкологических заболеваний в 5 раз выше по сравнению с общей популяцией. Кроме того, в таких семьях отмечался высокий уровень заболеваемости карциномой яичников, желудка, молочной железы, желчевыводящих путей и другими неоплазиями [61].

Патогенные варианты в гене *ATM* распознаются в 0,64-2,3% случаев наследственного РЯ [62-64]. В ряду исследований «случай-контроль» было установлено, что патогенные варианты в гене *ATM* могут быть связаны с умеренным риском развития семейных случаев РЯ, примерно в 2 раза превышающим популяционный [65-68]. Важно отметить, что связь патогенных вариантов гена *ATM* с развитием РЯ не зависит от наличия в личном или семейном анамнезе пациенток случаев заболевания РМЖ [65]. В настоящее время идентифицировано более 300 изменений в нуклеотидной последовательности гена *ATM*, большую часть которых составляют нонсенс мутации и мутации сайта сплайсинга [64]. Однако спектр изменений у больных РЯ изучен недостаточно.

В результате скрининга 333 пациенток с РЯ из Польши у одной был выявлен патогенный вариант с.6095G>A *ATM*, приводящий к нарушению процесса сплайсинга и утрате 43 экзона гена *ATM*. У женщины был диагностирован серозный РЯ [65]. Эта же мутация была ранее обнаружена у пациентки, с отягощенным анамнезом РМЖ и РЯ из Австрии [66], а также в семьях с синдромом АТ из Польши [67].

Семь патогенных мутаций в гене *ATM* было выявлено в 10 семьях с наследственными формами РМЖ/РЯ из Австрии. Пять из них 687delA/*ATM*, 1802G>T/*ATM*, 2465 T>G/*ATM*, 6095 G>A/*ATM* и IVS10-6 T>G/*ATM* представляли собой мутации, приводящие к укорочению полипептидной цепи, два других изменения 8734A>G/*ATM* и 9031A>G/*ATM* - миссенс-мутации, предположительно влияющие на киназную функцию белка. Миссенс вариант 8734A>G/*ATM* наблюдался в двух разных семьях, соответствующих критериям наследственного РМЖ/РЯ. В одной из се-

мей были зарегистрированы случаи двустороннего РМЖ и РЯ. У носительницы патогенного варианта 1802G>T, приводящего к утрате 13 экзона гена *ATM*, был диагностирован РЯ в молодом возрасте. В семейном анамнезе были выявлены случаи заболевания раком мозга, печени и кожи. Наиболее частая обнаруживаемая мутация, IVS10-6T>G/*ATM*, была выявлена в трех семьях с наследственным РМЖ, а также у одной здоровой женщины без семейного анамнеза заболевания [66].

В нескольких исследованиях сообщалось о высокой частоте варианта с.7271T>G/*ATM* среди больных семейными и спорадическими формами РМЖ [68, 69]. А в недавней работе Hall M.J. было установлено, что данный патогенный вариант также связан с умеренным риском развития РЯ [70].

Синдром Неймегена

Первый клинический случай синдрома Неймегена (СН) был описан в 1981 году учеными из Университета Неймегена в Нидерландах и изначально получил название синдрома хромосомных поломок Неймеген [71]. Данное заболевание относится к группе врожденных синдромов с хромосомной нестабильностью, куда также относятся анемия Фанкони, синдром Блума, атаксия-тельангиэктазия и пигментная ксеродерма. СН имеет ряд характерных для этой группы заболеваний особенностей, включая специфические хромосомные перестройки, комбинированный первичный иммунодефицит, чувствительность к ионизирующему излучению и повышенный риск развития злокачественных новообразований [72].

Молекулярной основой развития заболевания являются двуаллельные мутации в гене *NBN*. Ген был картирован в 1998 году на длинном плече восьмой хромосомы (8q21) и первоначально имел название *NBS1* [73]. Белковый продукт этого гена является частью тримерного ядерного комплекса MRN (MRE11-RAD50-NBN), являющегося ключевым участником практически всех этапов репарации двуцепочечных разрывов от распознавания повреждений в цепи ДНК и за-

пуска ATM-сигнального каскада до восстановления структуры молекулы [74]. Нарушение работы комплекса MRN может приводить к накоплению многочисленных повреждений ДНК в клетках, и, как следствие, к их малигнизации. По этой причине у пациентов с СН и со схожими состояниями отмечается повышенная частота возникновения злокачественных новообразований различных локализаций, включая РЯ и РМЖ [75].

По данным нескольких популяционных исследований герминальные мутации в гене *NBN* встречаются примерно у 0,28-1% пациенток с РЯ [49, 63, 76, 77], однако их роль в развитии заболевания до сих пор остается предметом дискуссий. В нескольких исследованиях сообщалось об умеренном риске развития РЯ для носителей патогенных вариантов в гене *NBN* [53, 62, 75]. Тогда как ряд других исследователей не подтвердили данную связь [49, 74].

Одной из наиболее изученных и часто обнаруживаемых мутаций в гене *NBN* является делеция с.657 661del5/*NBN*. Частота носительства этого варианта может достигать 1,5% в странах Восточной Европы (Польше, России, Украине и др.), что связано с «эффектом основателя» [78, 79]. Данная мутация вызывает сдвиг рамки считывания, что приводит к возникновению преждевременного стоп-кодона и как следствие к укороченному белковому продукту. Однако функциональные исследования показали, что два новых стартовых кодона, созданные сдвигом рамки считывания, могут генерировать усеченные фрагменты белка NBN, тем самым частично сохраняя его функциональность [80].

В нескольких исследованиях сообщалось о низкой частоте встречаемости мутации с. 657del5/*NBN* среди больных РЯ, сопоставимой с таковой в контрольной группе [81, 82]. Тогда как в работах польских и сербских ученых патогенный вариант был выявлен у пациенток с РЯ с частотой от 1,2% до 1,7% [65, 83, 84].

Другое наиболее часто обнаруживаемое изменение в гене *NBN* представляет собой миссенс вариант с.511A>G, приводящий к замене изолейцина на валин в 171

положении. Данный вариант широко распространен в европейской и азиатской популяциях и по некоторым данным может способствовать развитию злокачественных опухолей различной локализации. Так в литературе он был описан у лиц, страдающих РМЖ, РЯ, раком легких, раком головного мозга, колоректальным раком, а также различными формами лейкемии [65, 84, 85]. Роль варианта *c.511A> G/NBN* в патогенезе РМЖ и РЯ до сих пор неясна. Rozpowski в своей работе продемонстрировал высокий риск развития РМЖ для носителей данного изменения [85]. Однако большинство ассоциативных исследований не выявило достоверной связи между наличием варианта *c.511A> G/NBN* и развитием наследственных и спорадических форм РМЖ и/или РЯ и на сегодняшний день он значится как вариант с неопределенной патогенностью [84, 86, 87]. Что касается генов *MRE11* и *RAD50*, по-видимому, их вклад в развитие наследственных форм РЯ невелик. Несколько авторов сообщали о наличии вероятно патогенных вариантов у пациентов с семейными и спорадическими формами РЯ и РМЖ [88, 89]. Однако крупные популяционные и исследования типа «случай-контроль» не обнаружили связь мутаций в генах *MRE11* и *RAD50* с развитием РЯ [51, 53, 62]. Таким образом, на сегодняшний день роль генов *MRE11* и *RAD50* в патогенезе РЯ окончательно не установлена, что диктует необходимость проведения дальнейших функциональных и клинических исследований.

Синдром Коудена

В 1980-х годах в ходе цитогенетических и молекулярных исследований было установлено, что при различных типах злокачественных опухолей обнаруживалась частичная или полная утрата 10-й хромосомы [90]. Дальнейшие исследования в этом направлении привели к открытию нового гена-супрессора опухоли *PTEN* в 1997 году [91]. Ген *PTEN* кодирует фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатазу, способную дефосфорилировать фосфопептиды и фосфолипиды. Онко-супрессорная активность *PTEN* связана с его способностью дефосфорилировать липид-

ный субстрат — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3), что приводит к ингибированию передачи сигналов по PI3K/AKT/mTOR-сигнальному пути, являющегося основным путем роста и пролиферации клеток [92]. Таким образом, белковый продукт гена *PTEN* является одним из ключевых супрессоров опухолей в организме.

Герминальные патогенные варианты в гене *PTEN* связаны с синдромом Коудена, аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся доброкачественными гамартомами, а также повышенным риском РМЖ, рака щитовидной железы, матки и других видов опухолей в течение жизни [93]. Кумулятивный риск РМЖ у носителей патогенных/условно патогенных вариантов в гене *PTEN* оценивается в 25-85%, а риск развития карциномы эндометрия матки составляет 28,2% [94], в то время как о повышенном риске карциномы яичников в случаях с патогенными вариантами в гене *PTEN* не сообщалось [95]. Однако считается, что эндометриоидная карцинома яичников развивается из ткани эндометрия при ретроградной менструации и имплантации в яичник [96].

Мутации в гене *PTEN* распознаются в 20% случаев эндометриоидных карцином яичников [97], а LOH составляет от 60 до 64%, тогда как эти значения намного ниже при других типах карцином яичников (2% частота мутаций; 28% LOH) [98, 99]. Эти данные предполагают специфическую ассоциацию изменений нуклеотидной последовательности гена *PTEN* и РЯ эндометриоидного типа. Ранее в литературе было описано несколько клинических случаев развития РЯ у носительниц герминальных патогенных вариантов в гене *PTEN*, приводящих к полной потере его экспрессии. При генетическом тестировании пациенток было выявлено три различных герминальных варианта: нонсенс мутация *p.Q219X/PTEN*, мутация сайта сплайсинга *c.1026+1G>T/PTEN* и нонсенс мутация *c.388C>T/PTEN*. Интересно отметить, что опухоли во всех трех случаях различались гистологически. У носительницы варианта *p.Q219X/PTEN* была

диагностирована дисгерминома яичников [99], у пациентки с патогенным вариантом с.1026+1G>T/*PTEN* был обнаружен двусторонний эндометриоидный рак яичников [100], а пациентка с мутацией с.388C>T/*PTEN* страдала от светлоклеточной карциномы [101].

Синдром Пейтца-Егерса

Ген *STK11* расположен на коротком плече хромосомы 19 и кодирует внутриклеточную серин-треониновую киназу, участвующую в клеточном энергетическом метаболизме, пролиферации и поляризации клеток, р53-зависимом апоптозе, а также в регуляции внутриклеточных сигнальных путей VEGF и Wnt [102]. Ген *STK11* представляет собой опухолевый супрессор, который мутирует при различных спорадических формах рака. Герминальные мутации в этом гене приводят к развитию редкого аутосомно-доминантного заболевания Синдрома Пейтца-Егерса (СПЕ), характеризующегося гиперпигментации слизистых оболочек кожи, гамартомам по всему желудочно-кишечному тракту, а также повышенным риском многочисленных злокачественных новообразований, в том числе гинекологических. Так риск рака яичников, связанный с СПЕ, по разным оценкам составляет 18-21% [103, 104]. Кроме того, женщины с этим синдромом подвержены развитию опухолей полового канатика с кольцевыми канальцами яичника, которые в 36% случаев возникают в связи с этим синдромом. Гистологически они представляют собой неэпителиальные доброкачественные опухоли, обладающие низким риском злокачественной трансформации [105].

STK11 относится к высокопенетрантным генам [7]. В работе Allison W. Kurian ген *STK11* был связан с 40-кратным увеличением риска развития РЯ (OR=41.9; 95% CI, 5.55 to 315) [49]. Частота герминальных мутаций среди пациентов с эпителиальным РЯ варьирует от 0,23 до 1,61% [49, 106, 107]. На сегодняшний день в гене *STK11* описано более 400 мутаций, приводящих к развитию фенотипа СПЕ [108]. Точечные изменения встречаются на всей протяженности гена *STK11* и часто представлены

нонсенс мутациями или мутациями сдвига рамки считывания. Большинство из них, по прогнозам, являются патогенными [109]. Однако спектр дефектов у пациенток с РЯ охарактеризован недостаточно. В работе N.Resta патогенные мутации в гене *STK11* были обнаружены у трех пациенток с СПЕ, страдающих РЯ. По функциональной роли обнаруженные варианты представляли собой нонсенс мутации (с.292G>A и с.498 C>G) и мутацию сайта сплайсинга (с. 290+2 T>A). У носительниц мутаций с.498C>G/*STK11* и с. 290+2T>A/*STK11* наряду с РЯ был диагностирован рак шейки матки и РМЖ, соответственно [103]. Патогенный вариант с.1276C>T/*STK11* был выявлен у одной из 120 женщин с наследственным РМЖ/РЯ в Южной Корее [110]. В китайской популяции нонсенс мутация 658C>T/*STK11* была обнаружена у одной пациентки в возрасте 31 год с СПЕ, страдающей РЯ [111].

Анемия Фанкони

Анемия Фанкони (АФ) является редким генетическим заболеванием, с преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования. Этиологическим фактором развития болезни являются герминальные мутации, возникающие в генах системы репарации ДНК, что приводит к широкому спектру клинических проявлений вариабельной пенетрантности, в основном характеризующихся симптомами прогрессирующей костномозговой недостаточности, врожденными дефектами и предрасположенностью к злокачественным новообразованиям [112].

Несмотря на то, что число людей, затронутых АФ при рождении, очень мало (1 на 160 000 человек во всем мире), частота моноаллельных носителей намного выше, так в Северной Америке она составляет 1:181 человек, а в Израиле – 1:93 [113]. Соматическая утрата второго аллеля значительно повышает риск развития онкологических заболеваний, включая РЯ [114].

На сегодняшний день описано по крайней мере 22 гена, ассоциированных с развитием АФ или клинически схожих состояний: *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1* / *BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*,

FANCF, FANCG / XRCC9, FANCI, FANCIJ / BRIP1, FANCL / PHF9, FANCM, FANCN / PALB2, FANCP / SLX4, FANCO / ERCC4, FANCR / RAD51, FANCS / BRCA1, FANCT / UBE2T, FANCU / XRCC2, FANCV / REV7 и FANCW / RFW3 [115]. Белки, кодируемые этими генами, участвуют в репарации поперечных межхроматидных сшивок, включая процессы восстановления ДНК и поддержания стабильности генома, за что они получили название АФ-протеины, а сам процесс путь АФ. Кроме того, они участвуют в процессах гомологичной рекомбинации и нехомологичного соединения концов [116].

Ранее в данном обзоре уже были описаны моноаллельные мутации в генах *BRCA1/2*, которые существенно повышают риск развития семейных форм РЯ. Дальнейшее изучение пути АФ, привело к открытию еще ряда генов, связанных с наследственной предрасположенностью к РМЖ и/или РЯ.

Ген *PALB2*

Еще более десяти лет назад появились первые работы о связи патогенных герминальных вариантов в гене *PALB2* с повышенным риском развития РМЖ, что в дальнейшем было подтверждено многочисленными исследованиями. Обобщением всех предыдущих работ стало крупное международное исследование на основе данных из 524 семей, в котором предполагается абсолютный риск у носительниц герминальных патогенных вариантов в гене *PALB2* в возрасте 80 лет составил 53% для РМЖ и 5% для РЯ [117].

В последние годы ген *PALB2* привлекает внимание ученых в качестве гена предрасположенности к РЯ. Белок *PALB2* является основным партнером *BRCA2*, который необходим для обеспечения его устойчивости и внутриядерной локализации, а также для привлечения его в сайты повреждения ДНК [118]. Другой важной функцией *PALB2* служит образование «комплекса *BRCA*», в котором *PALB2* служит молекулярным каркасом между *BRCA1* и *BRCA2* [119]. В свою очередь комплекс *BRCA1-PALB2-BRCA2* необходим для рекрутирования белка *RAD51* в

место повреждения ДНК и инициации гомологичной рекомбинации. Таким образом, белковый продукт гена *PALB2* имеет решающее значение для инициации гомологичной рекомбинации ДНК и играет ключевую роль в поддержании стабильности генома. Двухаллельные герминальные мутации в гене *PALB2* приводят к анемии Фанкони (тип анемии Фанкони N), тогда как моноаллельные мутации связаны с повышенным риском рака молочной железы, поджелудочной железы и, возможно, яичников [117]. В работе L. Castéra было показано 8-кратное увеличение риска развития наследственного РМЖ и РЯ у носителей патогенных вариантов в гене *PALB2*. Однако значимых различий в частоте встречаемости мутаций в семьях с НРЯ и контролем обнаружено не было [52]. В то же время H. Song в своей работе продемонстрировал связь мутаций в гене *PALB2* с развитием серозного РЯ высокой степени злокачественности [55].

Согласно популяционным исследованиям частота герминальных мутаций в гене *PALB2* среди пациенток с семейными формами РЯ составляет 0,28-0,62% [57, 63, 120, 121]. Спектр мутаций в гене *PALB2* аналогичен таковому в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Большинство изменений представлены точечными мутациями, подавляющую часть которых составляют миссенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания и нонсенс мутации [53]. Однако, в отличие от партнеров, частота патогенных вариантов в гене *PALB2* невысока, и у пациенток с раком яичников колеблется от 0,21% до 1% [51, 54, 57, 63, 75]. Для гена *PALB2* выявлено несколько мутаций с эффектом основателя. Так мутация *c.2323C>T/PALB2* была обнаружена у 0,4-0,7% больных РМЖ и у 0,6% больных РЯ франко-канадского происхождения в четырех независимых исследованиях [122, 123]. Интересно отметить, что данная мутация была обнаружена у пациенток преимущественно с ранним возрастом развития РМЖ.

Для жителей Центральной и Восточной Европы характерны две рекуррентные мутации в гене *PALB2*, связанные с РМЖ.

Одна из них с.509_510delGA/*PALB2* – это европейская мутация-основатель, которая была обнаружена у 0,6-1,7% пациентов с РМЖ из Польши, в общей выборке больных РМЖ из Германии (0,3%), России (0,2%) и Белоруссии (0,3%) [124, 125].

Другая мутация, с.172_175delTTGT/*PALB2* была идентифицирована у 0,3% пациентов в общей выборке РМЖ и 0,7% пациентов с семейными формами РМЖ из Польши [126], 0,9% пациентов в общей выборке больных РМЖ из Чехии [127], а также у 0,1% больных с семейными формами РМЖ из Германии [128] и 0,4% больных РЯ и 0,5% РМЖ из России [129]. Мутация с.509_510delGA/*PALB2* способствовала развитию наследственных форм РМЖ/РЯ, но отсутствовала у пациентов в общей выборке РМЖ/РЯ, в то время как мутация с.172_175delTTGT/*PALB2* была идентифицирована как у пациентов в общей выборке РМЖ/РЯ, так и в группе пациенток с отягощенным семейным анамнезом [130].

В польской популяции мутация с.509_510delGA/*PALB2* достоверно чаще встречалась в группе больных РЯ (0,38%), по сравнению с контрольной группой (0,06%). Тогда как частота патогенного варианта с.172_175delTTGT оказалась примерно одинаковой в обеих группах [128].

Таким образом, можно сделать вывод, что вклад патогенных вариантов гена *PALB2* в развитие РЯ выражен в значительно меньшей степени, по сравнению с генами *BRCA1* и *BRCA2*. Тем не менее, имеющиеся литературные данные не позволяют сделать однозначный вывод об отсутствии или наличии повышенного риска развития РЯ у носителей мутаций в гене *PALB2*.

Гены *RAD51C* и *RAD51D*

Результаты нескольких недавних исследований показывают, что после *BRCA1/2* гены *RAD51C* и *RAD51D* могут быть наиболее важными генами предрасположенности к НРЯ. В совокупности герминальные мутации в этих генах составляют ~ 1% случаев РЯ [53]. Интересно отметить, что в отличие от других генов-кандидатов наследственных форм РМЖ и

РЯ, таких как *BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *NBN*, гены *RAD51C* и *RAD51D*, по-видимому, являются генами предрасположенности к наследственным формам РЯ, но не РМЖ [53, 65].

Белковые продукты генов *RAD51C* и *RAD51D* входят в семейство *RAD51*, которое также включает паралоги *RAD51*, *RAD51B*, *XRCC2* и *XRCC3*. Белки *RAD51* участвуют в процессе репарации двухцепочечных разрывов посредством гомологичной рекомбинации, функционируя как хранители генома. Избыточная экспрессия или потеря их функций приводит к геномной нестабильности [132].

Первое исследование гена *RAD51C* в качестве гена-кандидата РЯ и РМЖ было проведено А. Meindl с коллегами в 2010 году [133]. Тогда было показано, что герминальные патогенные мутации в этом гене, выявленные у 1,3% семей с наследственным синдромом РМЖ и РЯ, предрасполагают к РЯ, но не связаны с РМЖ. Спустя год в своей работе С. Loveday с коллегами показали, что герминальные мутации в гене *RAD51D* в шесть раз увеличивают риск развития РЯ в семьях с отягощенным анамнезом РМЖ и РЯ, тогда как связь с РМЖ оказалась статистически незначимой [134]. С тех пор роль паралогов *RAD51C* и *RAD51D* в качестве генов предрасположенности к НРЯ была неоднократно доказана в ряду исследований [121, 135, 136]. Вероятность развития РЯ у носителей патогенных изменений в генах *RAD51C* и *RAD51D* к 80 годам составляет 11% и 13%, соответственно [137]. Согласно данным метаанализа, проведенном М. Suszynska с коллегами на основе объединенных данных из 63 исследований, частота патогенных вариантов в генах *RAD51C* и *RAD51D* среди больных РЯ составила 0,62% и 0,41%, соответственно. При сравнении частот встречаемости патогенных вариантов среди пациенток с РЯ и контроля было установлено, что относительный риск развития заболевания был более чем в пять раз выше у носительниц мутаций в гене *RAD51C* и практически в 7 раз – у пациен-

ток с патогенными изменениями в гене *RAD51D* [138].

Ранее L.Castéra с коллегами был проведен поиск патогенных вариантов в 34 генах-кандидатах РМЖ и РЯ в выборке, включающей более 5 тысяч женщин с наследственными формами РМЖ и/или РЯ. При этом частота патогенных вариантов в генах *RAD51C* и *RAD51D* составила, соответственно, 0,53% и 0,22%, а наличие этих изменений было ассоциировано с 4-кратным и 5-кратным повышением риска развития наследственных форм РМЖ/РЯ. Интересно отметить, что исследователями не было выявлено ассоциаций патогенных вариантов в анализируемых генах с риском развития РМЖ без семейной истории РЯ, и напротив была обнаружена сильная ассоциативная связь при рассмотрении семей только с РЯ [52]. Данные результаты свидетельствуют в пользу того, что гены *RAD51C* и *RAD51D* являются генами восприимчивости к РЯ, но не к РМЖ.

Спектр мутаций в генах *RAD51C* и *RAD51D* хорошо охарактеризован в работе M.Suszynska. В совокупности в 23 802 образцах РЯ было идентифицировано 46 различных мутаций в гене *RAD51C*. Мутации в данном гене были довольно равномерно распределены по кодирующей последовательности, однако их концентрация была немного выше в центральной части гена. По функциональной роли примерно две трети составляли мутации сдвига рамки считывания и нонсенс мутации, а 27% представляли собой мутации сайта сплайсинга. Четырнадцать мутаций были обнаружены в трех или более случаях. Из них *c.706-2A>G/RAD51C*, *c.577C>T/RAD51C*, *c.224dupA/RAD51C* и *c.955C>T/RAD51C* являются наиболее частыми и зарегистрированы в 11, 9, 7 и 6 случаях, соответственно. Все перечисленные мутации по всей видимости характерны для европейской популяции. Ассоциативный анализ подтвердил, что все четыре мутации, включая наиболее частую мутацию сплайсинга *c.706-2A>G/RAD51C*, связаны с высоким риском развития РЯ [139].

В гене *RAD51C* известно несколько мутаций с эффектом основателя, ассоциированных с РЯ. Две повторяющиеся мутации *c.93delG* и *c.837+1G>A* были идентифицированы в финской популяции у пациентов, страдающих РМЖ и/или РЯ. Анализ гаплотипов подтвердил их общее происхождение. Оба варианта показали сильную связь с РЯ, а также с РМЖ в контексте семейного анамнеза РЯ [137]. Еще одна мутация сайта сплайсинга *c.571+4A>G* с эффектом основателя была обнаружена у пациенток с РМЖ и РЯ из Ньюфаундлена (Канада) [140]. Сообщения о патогенном варианте *c.774delT/RAD51C* с эффектом основателя также были отмечены в шведской популяции [141].

В гене *RAD51D* было идентифицировано 39 различных мутаций среди 22787 больных РЯ. Около 70% мутаций распределены в области гена, соответствующей АТФ-связывающему домену белка *RAD51D*. Большинство идентифицированных мутаций представляли собой мутации сдвига рамки считывания (42%), либо нонсенс (42%) мутации, в то время как на долю мутаций сайта сплайсинга приходилось лишь 9%. Четыре патогенных варианта были обнаружены по крайней мере у шести пациентов. Среди них две нонсенс мутации *c.694C>T/RAD51D* и *c.748delC/RAD51D*, идентифицированные соответственно в 11 и 6 случаях, а также две мутации сдвига рамки считывания *c.270_271dupTA/RAD51D* и *c.556C>T/RAD51D*, выявленные у 7 и 6 неродственных пациенток, соответственно. Три из четырех рекуррентных мутаций были связаны с повышенным риском развития РЯ у лиц европейского происхождения. Тогда как мутация *c.270_271dupTA/RAD51D* оказалась аллелем высокого риска развития РЯ, специфичной для восточноазиатской популяции [139]. Среди обнаруженных мутаций была выявлена одна мутация с эффектом основателя *c.576+1G>A/RAD51D*, характерная для финской популяции. Ранее эта мутация была обнаружена у 2,9% пациентов с семейным анамнезом РМЖ и РЯ из Фин-

ляндии и по результатам исследования случай-контроль охарактеризована как мутация высокого риска РЯ [138].

Таким образом, несмотря на низкую частоту встречаемости герминальных патогенных мутаций в генах *RAD51C* и *RAD51D*, эти паралоги вносят существенный вклад в развитие семейных форм РЯ. Кроме того, имеются данные, что *RAD51C*- и *RAD51D*-дефицитные опухолевые клетки могут проявлять чувствительность к ингибиторам PARP [142, 143]. В этом случае скрининг мутаций в этих генах может иметь клиническую ценность для больных раком яичников, обеспечивая более индивидуальное клиническое ведение и лечение.

Ген *BRIP1*

BRIP1, также известный как белок группы J анемии Фанкони (*FANCF*) или связанная с *BRCA1* С-концевая геликаза (*BACH1*), был впервые идентифицирован с помощью тандемной масс-спектрометрии по его физическому взаимодействию с белком *BRCA1* [144]. В комплексе с *BRCA1* *BRIP1* участвует в подавлении роста опухолей и репарации двухцепочечных разрывов ДНК (*DSB*) во время *G2-M* фазы клеточного цикла [145]. Ген *BRIP1* экспрессируется как в нормальных, так и в злокачественных клетках и контролирует целостность генома посредством регуляции процессов репликации и гомологичной рекомбинации [146].

Герминальные мутации в гене *BRIP1* являются наиболее часто обнаруживаемыми изменениями при раке яичников после мутаций в генах *BRCA1/2* и встречаются примерно в 0,6-0,9% случаев эпителиального рака яичников [147]. Предполагаемый кумулятивный риск развития рака яичников у носителей мутаций в гене *BRIP1* к 80 годам составляет примерно 5,8 % [127].

По данным недавно проведенного метаанализа, основанном на сравнении ~ 29400 пациентов с РЯ без учета семейной истории из 63 исследований и ~ 116000 контрольных пациентов из базы данных *gnomAD*, частота патогенных мутаций в гене *BRIP1* составила 0,89 %, а риск развития РЯ у носителей этих изменений был

повышен практически в пять раз [139]. Однако риск может быть значительно выше при наличии родственников, страдающих РМЖ и/или РЯ. Согласно N.Weber-Lassalle, мутации, приводящие к потере функции белка *BRIP1*, связаны с 20-кратным повышением риска развития РЯ у пациенток с отягощенным семейным анамнезом. Интересно отметить, что частота встречаемости патогенных мутаций в данном гене среди пациенток исключительно с семейной историей РМЖ оказалась близкой к таковой в контрольной группе. Тогда как среди женщин с РМЖ, имевших в анамнезе случаи РЯ, распространенность мутаций в гене *BRIP1* была достоверно выше, чем в контроле [148].

Мутационный спектр в гене *BRIP1* наиболее полно охарактеризован в работе M.Suszynska на основе метаанализа, объединившего данные из 44 исследований. В совокупности у 122494 пациенток с РЯ было идентифицировано 71 различных патогенный вариант в данном гене. Мутации были равномерно распределены по большей части кодирующей последовательности гена. Наибольшую долю мутаций составили мутации сдвига рамки считывания (52%), нонсенс мутации (30%) и мутации сплайсинга (15%). Было выявлено пятнадцать рекуррентных мутаций, которые были обнаружены у трех и более неродственных пациенток. Наиболее часто в группе больных РЯ встречались следующие изменения: с.2392C> T/ *BRIP1* (0,062%), с.2255_2256delAA/ *BRIP1* (0,031%), с.394dupA/ *BRIP1* (0,026%), с.2010dupT/ *BRIP1* (0,026%) и с.2108_2109insCC/ *BRIP1* (0,026%). Все перечисленные мутации были выявлены преимущественно в европеоидной популяции. Для 8 рекуррентных мутаций, идентифицированных как в группе больных РЯ, так и в контроле, были рассчитаны OR, специфичные для каждой мутации. Так мутации с.394dupA, с.1236delA, с.2010dupT, с.2255_2256delAA, с.1871C>A и с.2108_2109insCC были связаны с высоким риском развития РЯ. Тогда как наиболее частая мутация с.2392C>T/*BRIP1* оказалась аллелем среднего риска [139].

На сегодняшний день широко обсуждается перспектива использования таргетной терапии при лечении РЯ, вызванного потерей функции гена *BRIP1*. Ранее были получены данные, о том, что наличие мутаций, приводящих к нарушениям геликазной активности белка *BRIP1*, придавало опухолевым клеткам чувствительность к алкилирующим агентам, таким как цисплатин [149]. В то же время дефицит белка *BRIP1*, по-видимому, не придает клеткам чувствительности к ингибиторам *PARP* (*PARPi*) [150]. Однако до внедрения рекомендаций по лечению карциномы яичников с мутациями в гене *BRIP1* необходимо проведение дальнейших исследований по оценке эффективности различных препаратов и их комбинаций.

Роль других генов пути АФ в формировании предрасположенности к РЯ до конца не изучена и является предметом обсуждения. В недавнем исследовании 14 генов пути АФ (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG/XRCC9*, *FANCI*, *FANCL/PHF9*, *FANCM*, *FANCP/SLX4*, *FANCO/ERCC4*, *FANCR/RAD51* и *FANCU/XRCC2*) были изучены на предмет наличия патогенных мутаций в выборке больных с наследственными формами рака (n=1021) и в группе контроля. В результате достоверные ассоциации с риском развития наследственного РМЖ и РЯ были выявлены лишь для гена *FANCA* [151]. В более раннем исследовании, проведенном E.Dicks с соавторами, ученые установили, что патогенные варианты в гене *FANCM* способствуют развитию серозного РЯ высокой степени злокачественности (p=0,008), но по-видимому не связаны с развитием других гистотипов РЯ [152]. Подобное исследование было проведено H. Song с соавторами. Ученые провели поиск ассоциаций патогенных вариантов в 54 генах-кандидатах РЯ, в том числе 9 генов пути АФ (*PALB2*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCG*, *FANCI* и *FANCL*), с развитием РЯ высокой степени злокачественности, однако статистически-достоверная связь была показана лишь для гена *PALB2* [153].

Заключение. Злокачественные новообразования яичников составляют около 25% от всех злокачественных опухолей женских половых органов, при этом являются главной причиной смертности онкогинекологических больных во многих странах мира, включая Россию. Важнейшая роль в формировании данной онкопатологии отводится генетическим факторам. Наследственные формы РЯ составляют более одной пятой (около 23%) случаев злокачественных новообразований яичников. В настоящее время идентифицировано, по крайней мере, шесть наследственных синдромов, вызванных повреждениями в различных генах и проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов женской репродуктивной системы. Известно, что около 65-85% наследственных опухолей яичников обусловлены герминальными мутациями в генах *BRCA1/2*, которые вызывают дефекты репарации ДНК. Однако на сегодняшний день учеными из разных стран выявлено по меньшей мере 16 генов, включая *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51D*, *RAD51C*, *STK11*, участвующих в механизме канцерогенеза яичников. Подводя итог можно заключить, что в последние годы знания о молекулярных механизмах опухолеобразования яичников существенно расширились, однако многие детали этого процесса остаются не до конца ясными. Изучение генетических и этноспецифических особенностей семейных форм заболевания является на сегодняшний день перспективной областью исследований, результаты которых позволят повысить эффективность диагностики и лечения данной группы злокачественных новообразований и приблизить человечество к прецизионной медицине.

Информация о финансировании

Исследование поддержано программой развития биоресурсных коллекций ФАНО. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-34-90003; государственного задания Министерства

науки и высшего образования РФ №075-03-2021-193/5; гранта РФФИ № 18-29-09129.

Financial support

The study was supported by the FANO Biore-source Collections Development Program. This work was carried out with the financial support of the RFBR grant No. 20-34-90003; state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-03-2021-193 / 5; RFBR grant No. 18-29-09129.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 2015;385(9972):977-1010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
2. Каприн АД, Старинского ВВ, Шахзадоев АО. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. М.: МНИОИ Р.А. Герзена; 2020.
3. Жордания КИ, Калиничева ЕВ, Моисеев АА. Рак яичников: эпидемиология, морфология и гистогенез. *Онкогинекология*. 2017;3:26-32.
4. Хансон КП, Имянитов ЕН. Молекулярная генетика рака яичников. *Практическая онкология*. 2000;1(4):3-6.
5. Liu L, Hao X, Song Z, et al. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85899-8>
6. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *BioMed Research International*. 2015;2015:341723. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/341723>
7. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1128. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21031128>
8. Лаптиев СА, Корженевская МА, Соколенко АП, и др. Медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы и рака яичников. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2018;25(2):7-18. DOI: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18>
9. Никитин АГ, Бровкина ОИ, Ходырев ДС, и др. Опыт создания публичной базы данных мутаций oncoBRCA: биоинформационные проблемы и решения. *Клиническая практика*. 2020;11(1):21-29. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract25860>
10. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;317(23):2402-2416. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
11. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66-71. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.7545954>
12. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-792. DOI: <https://doi.org/10.1038/378789a0>
13. Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*. 2006;25(43):5864-5874. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209874>
14. Golmard L, Delnatte C, Laugé A, et al. Breast and ovarian cancer predisposition due to de novo BRCA1 and BRCA2 mutations. *Oncogene*. 2016;35(10):1324-1327. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2015.181>
15. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology*. 2016;27:v103-v110. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>
16. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Human Mutation*. 2018;39(5):593-620. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23406>
17. Heramb C, Wangensteen T, Grindedal EM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation spectrum—an update on mutation distribution in a large

cancer genetics clinic in Norway. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2018;16(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-017-0085-6>

18. Ferla R, Calo V, Cascio S, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Annals of Oncology*. 2007;18:93-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm234>

19. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature Genetics*. 1996;13(1):117-119. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng0596-117>

20. Oros KK, Ghadirian P, Maugard CM, et al. Application of BRCA1 and BRCA2 mutation carrier prediction models in breast and/or ovarian cancer families of French Canadian descent. *Clinical Genetics*. 2006;70(4):320-329. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00673.x>

21. Tonin PN, Mes-Masson AM, Narod SA, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian ovarian cancer cases unselected for family history. *Clinical Genetics*. 1999;55(5):318-324. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.1999.550504.x>

22. Gorski B, Byrski T, Huzarski T, et al. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics*. 2000;66(6):1963-1968. DOI: <https://doi.org/10.1086/302922>

23. Hamel N, Feng BJ, Foretova L, et al. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *European Journal of Human Genetics*. 2011;19(3):300-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.203>

24. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2015;121(3):372-378. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29058>

25. Ramus SJ, Kote-Jarai Z, Friedman LS, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian families with breast or breast-ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics*. 1997;60(5):1242.

26. Van der Looij M, Szabo C, Besznyak I, et al. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *International Journal of Cancer*. 2000;86(5):737-740. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000601\)86:5<737::AID-IJC21>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000601)86:5<737::AID-IJC21>3.0.CO;2-1)

27. Бермишева МА, Богданова НВ, Гилязова ИР, и др. Этнические особенности формирования генетической предрасположенности к развитию рака молочной железы. *Генетика*. 2018;54(2):233-242. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675818020042>

28. Фаисханова РР. Особенности клинического течения и молекулярно-генетическая характеристика наследственного рака яичников [диссертация]. Москва; 2021.

29. Sokolenko AP, Sokolova TN, Ni VI, et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;184(1):229-235. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05827-8>

30. Богомолова ОА, Шатова ЮС, Верескунова МИ, и др. Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток Юга России с клиническими признаками наследственного рака молочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5:114-114.

31. Пржедецкий ЮВ, Водолажский ДИ, Шатова ЮС, и др. BRCA-мутации у больных с клиническими признаками наследственного рака молочной железы в Южном федеральном округе. *Злокачественные опухоли*. 2015;4-2(16):121-122.

32. Бровкина ОИ, Гордиев МГ, Еникеев РФ, и др. Гены системы репарации: популяционные различия наследственных типов рака яичников и молочной железы, выявляемые методом секвенирования нового поколения. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;13(2):61-67. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-2-61-67>

33. Любченко ЛН. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика [диссертация]. Москва; 2009.

34. Goode EL, Chenevix-Trench G, Song H, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. *Nature Genetics*. 2010;42(10):874-879. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.668>

35. Ramus SJ, Antoniou AC, Kuchenbaecker KB, et al. Ovarian cancer susceptibility alleles and risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Human Mutation*. 2012;33(4):690-702. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.22025>

36. Kuchenbaecker KB, Ramus SJ, Tyrer J, et al. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. *Nature Genetics*. 2015;47(2):164-171. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3185>
37. Lynch HT, Krush AJ. Heredity and adenocarcinoma of the colon. *Gastroenterology*. 1967;53(4):517-527. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)34179-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)34179-4)
38. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Familial Cancer*. 2008;7(1):27-39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-007-9165-5>
39. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Molecular Oncology*. 2009;3(2):97-137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2009.02.004>
40. Guillotin D, Martin SA. Exploiting DNA mismatch repair deficiency as a therapeutic strategy. *Experimental Cell Research*. 2014;329(1):110-115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.07.004>
41. Ferreira AM, Westers H, Sousa S, et al. Mononucleotide precedes dinucleotide repeat instability during colorectal tumour development in Lynch syndrome patients. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2009;219(1):96-102. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.2573>
42. Toss A, Molinaro E, Sammarini M, et al. Hereditary ovarian cancers: state of the art. *Minerva Medica*. 2019;110:301-319. DOI: <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.19.06091-9>
43. Amin N, Chaabouni N, George A. Genetic testing for epithelial ovarian cancer. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2020;65:125-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.01.005>
44. Pal T, Permuth-Wey J, Sellers TA. A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113(4):733-742. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23601>
45. Xiao X, Melton DW, Gourley C. Mismatch repair deficiency in ovarian cancer – molecular characteristics and clinical implications. *Gynecologic Oncology*. 2014;132(2):506-512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.003>
46. Crosbie EJ, Ryan NA, McVey, et al. Assessment of mismatch repair deficiency in ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58(10):687-691. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107270>
47. Burgess BT, Kolesar JM. Defective DNA repair in hereditary ovarian cancers: Implications for therapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2018;75(21):1697-1707. DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp180124>
48. Blanco I, Sijmons RH, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: A report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67(7):1306-1316. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314057corr1>
49. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *JCO Precision Oncology*. 2017;1:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.16.00066>
50. Sanne W, van der Klift HM, Tops CM, et al. Cancer risks for PMS2-associated Lynch syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(29):2961-2968. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.4777>
51. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecologic Oncology*. 2017;147(2):375-380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.08.030>
52. Castéra L, Harter V, Muller E, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genetics in Medicine*. 2018;20(12):1677-1686. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0005-9>
53. Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ, et al. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes – Providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecologic Oncology*. 2019;153(2):452-462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.01.027>
54. Lu HM, Li S, Black MH, et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA Oncology*. 2019;5(1):51-57. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2956>
55. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(17):4703-4709. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu172>
56. Akbari MR, Zhang S, Cragun D, et al. Correlation between germline mutations in MMR

genes and microsatellite instability in ovarian cancer specimens. *Familial Cancer*. 2017;16(3):351-355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-017-9973-1>

57. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(44):18032-18037. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1115052108>

58. Pal T, Akbari MR, Sun P, et al. Frequency of mutations in mismatch repair genes in a population-based study of women with ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. 2012;107(10):1783-1790. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.452>

59. Ambrose M, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(20):4036-4045. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-456897>

60. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, et al. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019;30(3):277-288. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13020>

61. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, et al. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(21):1289-1294. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198705213162101>

62. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, et al. Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15):1305. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01854>

63. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women with Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncology*. 2016;2:482-490. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5495>

64. Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A. Ataxia-telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: a narrative review. *Current Oncology*. 2018;25(2):176-180. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.25.3707>

65. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M, et al. Spectrum and prevalence of pathogenic variants in ovarian cancer susceptibility genes in a group of 333 patients. *Cancers*. 2018;10(11):442. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10110442>

66. Thorstenson YR, Roxas A, Kroiss R, et al. Contributions of ATM mutations to familial breast and ovarian cancer. *Cancer research*. 2003;63(12):3325-3333.

67. Podralska MJ, Stembalska A, Ślęzak R, et al. Ten new ATM alterations in Polish patients with ataxia-telangiectasia. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2014;2(6):504-511. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.98>

68. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *Journal of Medical Genetics*. 2016;53(12):800-811. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103839>

69. Waddell N, Jonnalagadda J, Marsh A, et al. Characterization of the breast cancer associated ATM 7271T>G (V2424G) mutation by gene expression profiling. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2006;45:1169-81. DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.20381>

70. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, et al. Germline pathogenic variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) gene are associated with high and moderate risks for multiple cancers. *Cancer Prevention Research*. 2021;14(4):433-440. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0448>

71. Weemaes CMR, Hustinx TWJ, Scheres JMJ, et al. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatrica*. 1981;70(4):557-564. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1981.tb05740.x>

72. Van Der Burgt I, Chrzanowska KH, Smeets DFCM, et al. Nijmegen breakage syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 1996;33(2):153-156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.33.2.153>

73. Wen J, Cerosaletti K, Schultz KJ, et al. NBN phosphorylation regulates the accumulation of MRN and ATM at sites of DNA double-strand breaks. *Oncogene*. 2013;32(37):4448-4456. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2012.443>

74. Rupnik A, Lowndes NF, Grenon M. MRN and the race to the break. *Chromosoma*. 2010;119:115-135. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00412-009-0242-4>

75. Ramus SJ, Song H, Dicks E. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(11):djv214. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv214>

76. Lhotova K, Stolarova L, Zemankova P, et al. Multigene panel germline testing of 1333

- Czech patients with ovarian cancer. *Cancers*. 2020;12(4):956. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12040956>
77. Seemanova E, Varon R, Vejvalka J, et al. The Slavic NBN founder mutation: a role for reproductive fitness? *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0167984. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167984>
78. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. *International Journal of Cancer*. 2019;145(12):3311-3320. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32492>
79. Lins S, Kim R, Krüger L, et al. Clinical variability and expression of the NBN c. 657del5 allele in Nijmegen Breakage Syndrome. *Gene*. 2009;447(1):12-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2009.07.013>
80. Suspitsin EN, Sherina NY, Ponomariova DN, et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2009;7(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1897-4287-7-5>
81. Батенева ЕИ, Филиппова МГ, Тюляндина АС, и др. Высокая частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, BLM у больных раком яичников в российской популяции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;4:51-56. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56>
82. Krivokuca A, Boljevic I, Jovandic S, et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in high grade serous ovarian cancer in Serbia. *Journal of Human Genetics*. 2019;64(4):281-290. DOI: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0562-z>
83. Bogdanova N, Schürmann P, Waltes R, et al. NBS1 variant I171V and breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;112(1):75-79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9820-4>
84. Nowak J, Mosor M, Ziolkowska I, et al. Heterozygous carriers of the I171V mutation of the NBS1 gene have a significantly increased risk of solid malignant tumours. *European Journal of Cancer*. 2008;44(4):627-630. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.01.006>
85. Roźnowski K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Mosor M, et al. I171V germline mutation in the NBS1 gene significantly increases risk of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;110(2):343-348. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9734-1>
86. Бермишева МА, Богданова НВ, Зинатуллина ГФ, и др. Анализ мутаций а657del5 и р. R215W в гене NBN у больных раком молочной железы в Республике Башкортостан и Ханты-Мансийском автономном округе. *Медицинская генетика*. 2009;8(8):36-40.
87. Stafford JL, Dyson G, Levin NK, et al. Reanalysis of BRCA1/2 negative high risk ovarian cancer patients reveals novel germline risk loci and insights into missing heritability. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178450. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178450>
88. Elkholi IE, Di Iorio M, Fahiminiya S, et al. Investigating the causal role of MRE11A p. E506* in breast and ovarian cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81106-w>
89. Heikkinen K, Karppinen SM, Soini Y, et al. Mutation screening of Mre11 complex genes: indication of RAD50 involvement in breast and ovarian cancer susceptibility. *Journal of Medical Genetics*. 2003;40(12):e131-e131. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.40.12.e131>
90. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*. 1997;275(5308):1943-1947. DOI: [10.1126/science.275.5308.1943](https://doi.org/10.1126/science.275.5308.1943)
91. Pezzolesi MG, Zbuk KM, Waite K, et al. Comparative genomic and functional analyses reveal a novel cis-acting PTEN regulatory element as a highly conserved functional E-box motif deleted in Cowden syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2007;16:1058-1071. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm053>
92. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: Recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;111:125-130. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.23735>
93. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(2):400-407. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283>
94. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1128. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21031128>

95. Kurman RJ, Shih IM. The Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer—a proposed unifying theory. *American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(3):433. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79>
96. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer research*. 2000;60(24):7052-7056.
97. Kolasa IK, Rembiszewska A, Janiec-Jankowska A, et al. PTEN mutation, expression and LOH at its locus in ovarian carcinomas. Relation to TP53, K-RAS and BRCA1 mutations. *Gynecologic Oncology*. 2006;103(2):692-697. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.05.007>
98. Xu B, Hamada S, Kusuki I, et al. Possible involvement of loss of heterozygosity in malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecologic Oncology*. 2011;120(2):239-246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.10.036>
99. Cho MY, Kim HS, Eng C, et al. First report of ovarian dysgerminoma in Cowden syndrome with germline PTEN mutation and PTEN-related 10q loss of tumor heterozygosity. *American Journal of Surgical Pathology*. 2008;32(8):1258-1264. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816be8b7>
100. Matsubayashi H, Higashigawa S, Kiyozumi Y, et al. Metachronous ovarian endometrioid carcinomas in a patient with a PTEN variant: case report of incidentally detected Cowden syndrome. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6272-2>
101. Yaou K, Imbert-Bouteille M, Bubien V, et al. Ovarian clear cell carcinoma in Cowden syndrome. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019;17(1):7-11. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7065>
102. Xu X, Jin D, Durgan J, et al. LKB1 controls human bronchial epithelial morphogenesis through p114RhoGEF-dependent RhoA activation. *Molecular and Cellular Biology*. 2013;33(14):2671-2682. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00154-13>
103. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz–Jeghers syndrome patients: Results of an Italian multicenter study. *Digestive and Liver Disease*. 2013;45(7):606-611. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.12.018>
104. Van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al. High cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Official journal of the American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(6):1258-1264. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.725>
105. Neto N, Cunha TM. Do hereditary syndrome-related gynecologic cancers have any specific features? *Insights into Imaging*. 2015;6(5):545-552. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13244-015-0425-x>
106. Li W, Shao D, Li L, et al. Germline and somatic mutations of multi-gene panel in Chinese patients with epithelial ovarian cancer: a prospective cohort study. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0560-y>
107. Shao D, Cheng S, Guo F, et al. Prevalence of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) predisposition gene mutations among 882 HBOC high-risk Chinese individuals. *Cancer Science*. 2020;111(2):647-657. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.14242>
108. База данных мутаций генов человека [HGMD] [Электронный ресурс] [дата обращения 22.10.2021]. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
109. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precision Oncology*. 2017;1:1-16. DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.17.00011>
110. Lee G, Kim JH, Lee SN, et al. Prevalence of pathogenic mutations in Korean hereditary breast-ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29:ix116. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy441.012>
111. Jiang YL, Zhao ZY, Li BR, et al. STK11 gene analysis reveals a significant number of splice mutations in Chinese PJS patients. *Cancer genetics*. 2019;230:47-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2018.11.008>
112. Mamrak NE, Shimamura A, Howlett NG. Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia. *Blood Reviews*. 2017;31(3):93-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.10.002>
113. Rosenberg PS, Tamary H, Alter BP. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *American*

- Journal of Medical Genetics, Part A. 2011;155(8):1877-1883. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34087>
114. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Practice and Research in Clinical Haematology*. 2014;27(3-4):214-221. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2014.10.002>
115. Asur RS, Kimble DC, Lach FP, et al. Somatic mosaicism of an intragenic FANCB duplication in both fibroblast and peripheral blood cells observed in a Fanconi anemia patient leads to milder phenotype. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2018;6(1):77-91. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.350>
116. Kottemann MC, Smogorzewska A. Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks. *Nature*. 2013;493(7432):356-363. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11863>
117. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(7):674. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>
118. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Molecular cell*. 2006;22(6):719-729. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.05.022>
119. Zhang F, Fan Q, Ren K, et al. PALB2 functionally connects the breast cancer susceptibility proteins BRCA1 and BRCA2. *Molecular Cancer Research*. 2009;7(7):1110-1118. DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0123>
120. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2014;20:764-775. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2287>
121. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:1460-1468. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0747>
122. Tischkowitz M, Sabbaghian N, Hamel N, et al. Contribution of the PALB2 c. 2323C> T [p. Q775X] founder mutation in well-defined breast and/or ovarian cancer families and unselected ovarian cancer cases of French Canadian descent. *BMC Medical Genetics*. 2013;14(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-5>
123. Ghadirian P, Robidoux A, Zhang P, et al. The contribution of founder mutations to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Clinical Genetics*. 2009;76(5):421-426. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01277.x>
124. Dansonka-Mieszkowska A, Kluska A, Moes J, et al. A novel germline PALB2 deletion in Polish breast and ovarian cancer patients. *BMC Medical Genetics*. 2010;11(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-20>
125. Wojcik P, Jasiówka M, Strycharz E, et al. Recurrent mutations of BRCA1, BRCA2 and PALB2 in the population of breast and ovarian cancer patients in Southern Poland. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2016;14(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-016-0046-5>
126. Noskiewicz M, Bogdanova N, Bermisheva M, et al. Prevalence of PALB2 mutation c. 509_510delGA in unselected breast cancer patients from Central and Eastern Europe. *Familial Cancer*. 2014;13(2):137-142. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9684-1>
127. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):638-644. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70142-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70142-7)
128. Janatova M, Kleibl Z, Stribrna J, et al. The PALB2 gene is a strong candidate for clinical testing in BRCA1-and BRCA2-negative hereditary breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2013;22(12):2323-2332. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0745-T>
129. Hellebrand H, Sutter C, Honisch E, et al. Germline mutations in the PALB2 gene are population specific and occur with low frequencies in familial breast cancer. *Human Mutation*. 2011;32(6):E2176-E2188. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.21478>
130. Prokofyev D, Bogdanova N, Bermisheva M, et al. Rare occurrence of PALB2 mutations in ovarian cancer patients from the Volga-Ural region. *Clinical Genetics*. 2012;82(1):100-101. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01824.x>
131. Kluska A, Balabas A, Piatkowska M, et al. PALB2 mutations in BRCA1/2-mutation negative breast and ovarian cancer patients from Poland. *BMC Medical Genomics*. 2017;10(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0251-8>

132. Rein HL, Bernstein KA, Baldock RA. RAD51 paralog function in replicative DNA damage and tolerance. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2021;71:86-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.06.010>
133. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nature Genetics*. 2010;42(5):410-414. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.569>
134. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature Genetics*. 2011;43(9):879-882. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.893>
135. Thompson ER, Rowley SM, Sawyer S, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54772. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054772>
136. Coulet F, Fajac A, Colas C, et al. Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clinical Genetics*. 2013;83(4):332-336. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01917.x>
137. Pelttari LM, Kiiski J, Nurminen R, et al. A Finnish founder mutation in RAD51D: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2012;49(7):429-432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100852>
138. Yang X, Song H, Leslie G, et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(12):1242-1250. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa030>
139. Suszynska M, Ratajska M, Kozłowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~ 30,000 cases. *Journal of Ovarian Research*. 2020;13(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00654-3>
140. Dawson LM, Smith KN, Werdyani S, et al. A dominant RAD51C pathogenic splicing variant predisposes to breast and ovarian cancer in the Newfoundland population due to founder effect. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2020;8(2):e1070. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1070>
141. Vuorela M, Pylkäs K, Hartikainen JM, et al. Further evidence for the contribution of the RAD51C gene in hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;130(3):1003-1010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1677-x>
142. Min A, Im SA, Yoon YK, et al. RAD51C-deficient cancer cells are highly sensitive to the PARP inhibitor olaparib. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2013;12(6):865-877. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0950>
143. Jiang X, Li X, Li W, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(4):2303-2313. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14133>
144. Rutter JL, Smith AM, Dávila MR, et al. Mutational analysis of the BRCA1-interacting genes ZNF350/ZBRK1 and BRIP1/BACH1 among BRCA1 and BRCA2-negative probands from breast-ovarian cancer families and among early-onset breast cancer cases and reference individuals. *Human Mutation*. 2003;22(2):121-128. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.10238>
145. Cantor SB, Guillemette S. Hereditary breast cancer and the BRCA1-associated FANCF/BACH1/BRIP1. *Future Oncology*. 2011;7(2):253-261. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon.10.191>
146. London TB, Barber LJ, Mosedale G, et al. FANCF is a structure-specific DNA helicase associated with the maintenance of genomic G/C tracts. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(52):36132-36139. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M808152200>
147. Voutsadakis IA. Landscape of BRIP1 molecular lesions in gastrointestinal cancers from published genomic studies. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(11):1197. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i11.1197>
148. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2018;20(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0935-9>
149. Bridge WL, Vandenberg CJ, Franklin RJ, et al. The BRIP1 helicase functions independently of BRCA1 in the Fanconi anemia pathway for DNA crosslink repair. *Nature Genetics*. 2005;37(9):953-957. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1627>
150. Castaneda A, Moyer C, Gillespie JL, et al. BRIP1 mutation does not confer sensitivity to PARP inhibition. *Gynecologic Oncology*.

2019;154:87. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.205>

151. del Valle J, Rofes P, Moreno-Cabrera JM, et al. Exploring the role of mutations in Fanconi anemia genes in hereditary cancer patients. *Cancers*. 2020;12(4):829. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12040829>

152. Dicks E, Song H, Ramus SJ, et al. Germline whole exome sequencing and large-scale replication identifies FANCM as a likely high grade serous ovarian cancer susceptibility gene. *Oncotarget*. 2017;8(31):50930. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15871>

153. Song H, Dicks EM, Tyrer J, et al. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies PALB2 as a susceptibility gene for high-grade serous ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58(5):305-313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106739>

References

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 2015;385(9972):977-1010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)

2. Kaprin AD, Starinskogo VV, Shahzadov AO. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. M.: MNIOI P.A. Gerzena; 2020.

3. Zhordania KI, Kalinicheva EV, Moiseev AA. Ovarian cancer: epidemiology, morphology and histogenesis. *Oncogynecology*. 2017;3:26-32. Russian.

4. Hanson KP, Imyanitov EN. Molecular genetics of ovarian cancer. *Practical oncology*. 2000;4:3-6. Russian.

5. Liu L, Hao X, Song Z, et al. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85899-8>

6. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *BioMed Research International*. 2015;2015:341723. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/341723>

7. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1128. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21031128>

8. Laptiev SA, Korzhenevskaia MA, Sokolenko AP, et al. Medical and genetic counseling of hereditary breast and ovarian cancer. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2018;25(2):7-18. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18>

9. Nikitin AG, Brovkina OI, Khodyrev DS, et al. Experience in creating a public database of oncoBRCA mutations: bioinformation problems and solutions. *Clinical practice*. 2020;11(1):21-29. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract25860>

10. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;317(23):2402-2416. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>

11. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66-71. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.7545954>

12. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-792. DOI: <https://doi.org/10.1038/378789a0>

13. Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*. 2006;25(43):5864-5874. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209874>

14. Golmard L, Delnatte C, Laugé A, et al. Breast and ovarian cancer predisposition due to de novo BRCA1 and BRCA2 mutations. *Oncogene*. 2016;35(10):1324-1327. DOI: <https://doi.org/10.1038/nc.2015.181>

15. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology*. 2016;27:v103-v110. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>

16. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Human Mutation*. 2018;39(5):593-620. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23406>

17. Heramb C, Wangensteen T, Grindedal EM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation spectrum—an update on mutation distribution in a large cancer genetics clinic in Norway. *Hereditary Can-*

cer in Clinical Practice. 2018;16(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-017-0085-6>

18. Ferla R, Calo V, Cascio S, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Annals of Oncology*. 2007;18:93-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm234>

19. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature Genetics*. 1996;13(1):117-119. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng0596-117>

20. Oros KK, Ghadirian P, Maugard CM, et al. Application of BRCA1 and BRCA2 mutation carrier prediction models in breast and/or ovarian cancer families of French Canadian descent. *Clinical Genetics*. 2006;70(4):320-329. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00673.x>

21. Tonin PN, Mes-Masson AM, Narod SA, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian ovarian cancer cases unselected for family history. *Clinical Genetics*. 1999;55(5):318-324. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.1999.550504.x>

22. Gorski B, Byrski T, Huzarski T, et al. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics*. 2000;66(6):1963-1968. DOI: <https://doi.org/10.1086/302922>

23. Hamel N, Feng BJ, Foretova L, et al. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *European Journal of Human Genetics*. 2011;19(3):300-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.203>

24. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2015;121(3):372-378. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29058>

25. Ramus SJ, Kote-Jarai Z, Friedman LS, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian families with breast or breast-ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics*. 1997;60(5):1242.

26. Van der Looij M, Szabo C, Besznyak I, et al. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *International Journal of Cancer*. 2000;86(5):737-740. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000601\)86:5<737::AID-IJC21>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000601)86:5<737::AID-IJC21>3.0.CO;2-1)

27. Bermisheva MA, Bogdanova NV, Gilyazova IR, et al. Ethnic features of the formation of genetic predisposition to the development of breast cancer. *Genetics*. 2018;54(2):233-242. Russian. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675818020042>

28. Faiskhanova RR. Features of the clinical course and molecular genetic characteristics of hereditary ovarian cancer [dissertation]. Moscow; 2021. Russian.

29. Sokolenko AP, Sokolova TN, Ni VI, et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;184(1):229-235. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05827-8>

30. Bogomolova OA, Shatova YUS, Vereskunova MI, et al. Germinal mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in patients in the South of Russia with clinical signs of hereditary breast cancer. *Modern problems of science and education*. 2017;5:114-114. Russian.

31. Przhedetsky YV, Vodolazhsky DI, Shatova YUS, et al. BRCA mutations in patients with clinical signs of hereditary breast cancer in the southern federal district. *Malignant tumors*. 2015;4-2(16):121-122. Russian.

32. Brovkina OI, Gordiev MG, Enikeev RF, et al. Reparation system genes: population differences in hereditary ovarian and breast cancer determined by next-generation sequencing. *Tumors of female reproductive system*. 2017;13(2):61-67. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-2-61-67>

33. Lyubchenko LN. Hereditary breast and/or ovarian cancer: DNA diagnostics, individual prognosis, treatment and prevention [dissertation]. Moscow; 2009.

34. Goode EL, Chenevix-Trench G, Song H, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. *Nature Genetics*. 2010;42(10):874-879. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.668>

35. Ramus SJ, Antoniou AC, Kuchenbaecker KB, et al. Ovarian cancer susceptibility alleles and risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Human Mutation*. 2012;33(4):690-702. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.22025>

36. Kuchenbaecker KB, Ramus SJ, Tyrer J, et al. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. *Nature*

- Genetics. 2015;47(2):164-171. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3185>
37. Lynch HT, Krush AJ. Heredity and adenocarcinoma of the colon. *Gastroenterology*. 1967;53(4):517-527. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)34179-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)34179-4)
38. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Familial Cancer*. 2008;7(1):27-39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-007-9165-5>
39. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Molecular Oncology*. 2009;3(2):97-137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2009.02.004>
40. Guillotin D, Martin SA. Exploiting DNA mismatch repair deficiency as a therapeutic strategy. *Experimental Cell Research*. 2014;329(1):110-115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.07.004>
41. Ferreira AM, Westers H, Sousa S, et al. Mononucleotide precedes dinucleotide repeat instability during colorectal tumour development in Lynch syndrome patients. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2009;219(1):96-102. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.2573>
42. Toss A, Molinaro E, Sammarini M, et al. Hereditary ovarian cancers: state of the art. *Minerva Medica*. 2019;110:301-319. DOI: <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.19.06091-9>
43. Amin N, Chaabouni N, George A. Genetic testing for epithelial ovarian cancer. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2020;65:125-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.01.005>
44. Pal T, Permuth-Wey J, Sellers TA. A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113(4):733-742. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23601>
45. Xiao X, Melton DW, Gourley C. Mismatch repair deficiency in ovarian cancer – molecular characteristics and clinical implications. *Gynecologic Oncology*. 2014;132(2):506-512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.003>
46. Crosbie EJ, Ryan NA, McVey, et al. Assessment of mismatch repair deficiency in ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58(10):687-691. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107270>
47. Burgess BT, Kolesar JM. Defective DNA repair in hereditary ovarian cancers: Implications for therapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2018;75(21):1697-1707. DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp180124>
48. Blanco I, Sijmons RH, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: A report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67(7):1306-1316. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314057corr1>
49. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *JCO Precision Oncology*. 2017;1:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.16.00066>
50. Sanne W, van der Klift HM, Tops CM, et al. Cancer risks for PMS2-associated Lynch syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(29):2961-2968. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.4777>
51. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecologic Oncology*. 2017;147(2):375-380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.08.030>
52. Castéra L, Harter V, Muller E, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genetics in Medicine*. 2018;20(12):1677-1686. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0005-9>
53. Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ, et al. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes – Providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecologic Oncology*. 2019;153(2):452-462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.01.027>
54. Lu HM, Li S, Black MH, et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA Oncology*. 2019;5(1):51-57. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2956>
55. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(17):4703-4709. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu172>
56. Akbari MR, Zhang S, Cragun D, et al. Correlation between germline mutations in MMR genes and microsatellite instability in ovarian cancer specimens. *Familial Cancer*. 2017;16(3):351-

355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-017-9973-1>

57. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(44):18032-18037. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1115052108>

58. Pal T, Akbari MR, Sun P, et al. Frequency of mutations in mismatch repair genes in a population-based study of women with ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. 2012;107(10):1783-1790. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.452>

59. Ambrose M, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(20):4036-4045. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-456897>

60. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, et al. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019;30(3):277-288. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13020>

61. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, et al. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(21):1289-1294. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198705213162101>

62. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, et al. Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15):1305. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01854>

63. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women with Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncology*. 2016;2:482-490. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5495>

64. Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A. Ataxia-telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: a narrative review. *Current Oncology*. 2018;25(2):176-180. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.25.3707>

65. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M, et al. Spectrum and prevalence of pathogenic variants in ovarian cancer susceptibility genes in a group of 333 patients. *Cancers*. 2018;10(11):442. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10110442>

66. Thorstenson YR, Roxas A, Kroiss R, et al. Contributions of ATM mutations to familial

breast and ovarian cancer. *Cancer research*. 2003;63(12):3325-3333.

67. Podralska MJ, Stembalska A, Ślęzak R, et al. Ten new ATM alterations in Polish patients with ataxia-telangiectasia. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2014;2(6):504-511. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.98>

68. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *Journal of Medical Genetics*. 2016;53(12):800-811. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103839>

69. Waddell N, Jonnalagadda J, Marsh A, et al. Characterization of the breast cancer associated ATM 7271T>G (V2424G) mutation by gene expression profiling. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2006;45:1169-81. DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.20381>

70. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, et al. Germline pathogenic variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) gene are associated with high and moderate risks for multiple cancers. *Cancer Prevention Research*. 2021;14(4):433-440. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0448>

71. Weemaes CMR, Hustinx TWJ, Scheres JMJ, et al. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatrica*. 1981;70(4):557-564. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1981.tb05740.x>

72. Van Der Burgt I, Chrzanowska KH, Smeets DFCM, et al. Nijmegen breakage syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 1996;33(2):153-156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.33.2.153>

73. Wen J, Cerosaletti K, Schultz KJ, et al. NBN phosphorylation regulates the accumulation of MRN and ATM at sites of DNA double-strand breaks. *Oncogene*. 2013;32(37):4448-4456. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2012.443>

74. Rupnik A, Lowndes NF, Grenon M. MRN and the race to the break. *Chromosoma*. 2010;119:115-135. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00412-009-0242-4>

75. Ramus SJ, Song H, Dicks E. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(11):djv214. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv214>

76. Lhotova K, Stolarova L, Zemankova P, et al. Multigene panel germline testing of 1333 Czech patients with ovarian cancer. *Cancers*.

- 2020;12(4):956. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12040956>
77. Seemanova E, Varon R, Vejvalka J, et al. The Slavic NBN founder mutation: a role for reproductive fitness? *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0167984. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167984>
78. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. *International Journal of Cancer*. 2019;145(12):3311-3320. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32492>
79. Lins S, Kim R, Krüger L, et al. Clinical variability and expression of the NBN c. 657del5 allele in Nijmegen Breakage Syndrome. *Gene*. 2009;447(1):12-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2009.07.013>
80. Suspitsin EN, Sherina NY, Ponomariova DN, et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2009;7(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1897-4287-7-5>
81. Bateneva YI, Filippova MG, Tyulyandina AS, et al. High rate of mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, and BLM genes in Russian ovarian cancer patients. Tumors of female reproductive system. 2014;4(4):51-56. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56>
82. Krivokuca A, Boljevic I, Jovandic S, et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in high grade serous ovarian cancer in Serbia. *Journal of Human Genetics*. 2019;64(4):281-290. DOI: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0562-z>
83. Bogdanova N, Schürmann P, Waltes R, et al. NBS1 variant I171V and breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;112(1):75-79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9820-4>
84. Nowak J, Mosor M, Ziółkowska I, et al. Heterozygous carriers of the I171V mutation of the NBS1 gene have a significantly increased risk of solid malignant tumours. *European Journal of Cancer*. 2008;44(4):627-630. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.01.006>
85. Roźnowski K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Mosor M, et al. I171V germline mutation in the NBS1 gene significantly increases risk of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;110(2):343-348. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9734-1>
86. Bermisheva MA, Bogdanova NV, Zinatullina GF et al. Analysis of mutations a657del5 and p. R215W in the NBN gene in breast cancer patients in the Republic of Bashkortostan and Khanty-Mansi Autonomous Okrug. *Medical genetics*. 2009;8(8):36-40.
87. Stafford JL, Dyson G, Levin NK, et al. Reanalysis of BRCA1/2 negative high risk ovarian cancer patients reveals novel germline risk loci and insights into missing heritability. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178450. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178450>
88. Elkhohli IE, Di Iorio M, Fahiminiya S, et al. Investigating the causal role of MRE11A p. E506* in breast and ovarian cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81106-w>
89. Heikkinen K, Karppinen SM, Soini Y, et al. Mutation screening of Mre11 complex genes: indication of RAD50 involvement in breast and ovarian cancer susceptibility. *Journal of Medical Genetics*. 2003;40(12):e131-e131. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.40.12.e131>
90. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*. 1997;275(5308):1943-1947. DOI: [10.1126/science.275.5308.1943](https://doi.org/10.1126/science.275.5308.1943)
91. Pezzolesi MG, Zbuk KM, Waite K, et al. Comparative genomic and functional analyses reveal a novel cis-acting PTEN regulatory element as a highly conserved functional E-box motif deleted in Cowden syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2007;16:1058-1071. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm053>
92. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: Recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;111:125-130. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.23735>
93. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(2):400-407. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283>
94. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1128. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21031128>
95. Kurman RJ, Shih IM. The Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer—a proposed unifying theory. *American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(3):433.

DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79>

96. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer research*. 2000;60(24):7052-7056.

97. Kolasa IK, Rembiszewska A, Janiec-Jankowska A, et al. PTEN mutation, expression and LOH at its locus in ovarian carcinomas. Relation to TP53, K-RAS and BRCA1 mutations. *Gynecologic Oncology*. 2006;103(2):692-697. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.05.007>

98. Xu B, Hamada S, Kusuki I, et al. Possible involvement of loss of heterozygosity in malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecologic Oncology*. 2011;120(2):239-246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.10.036>

99. Cho MY, Kim HS, Eng C, et al. First report of ovarian dysgerminoma in Cowden syndrome with germline PTEN mutation and PTEN-related 10q loss of tumor heterozygosity. *American Journal of Surgical Pathology*. 2008;32(8):1258-1264. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816be8b7>

100. Matsubayashi H, Higashigawa S, Kiyozumi Y, et al. Metachronous ovarian endometrioid carcinomas in a patient with a PTEN variant: case report of incidentally detected Cowden syndrome. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6272-2>

101. Yauy K, Imbert-Bouteille M, Bubien V, et al. Ovarian clear cell carcinoma in Cowden syndrome. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019;17(1):7-11. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7065>

102. Xu X, Jin D, Durgan J, et al. LKB1 controls human bronchial epithelial morphogenesis through p114RhoGEF-dependent RhoA activation. *Molecular and Cellular Biology*. 2013;33(14):2671-2682. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00154-13>

103. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: Results of an Italian multicenter study. *Digestive and Liver Disease*. 2013;45(7):606-611. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.12.018>

104. Van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and sur-

veillance recommendations. *Official journal of the American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(6):1258-1264. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.725>

105. Neto N, Cunha TM. Do hereditary syndrome-related gynecologic cancers have any specific features? *Insights into Imaging*. 2015;6(5):545-552. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13244-015-0425-x>

106. Li W, Shao D, Li L, et al. Germline and somatic mutations of multi-gene panel in Chinese patients with epithelial ovarian cancer: a prospective cohort study. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0560-y>

107. Shao D, Cheng S, Guo F, et al. Prevalence of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) predisposition gene mutations among 882 HBOC high-risk Chinese individuals. *Cancer Science*. 2020;111(2):647-657. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.14242>

108. Human Gene Mutation Database [HGMD] [Internet] [cited 2021 Oct 22]. Russian. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>

109. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precision Oncology*. 2017;1:1-16. DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.17.00011>

110. Lee G, Kim JH, Lee SN, et al. Prevalence of pathogenic mutations in Korean hereditary breast-ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29:ix116. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy441.012>

111. Jiang YL, Zhao ZY, Li BR, et al. STK11 gene analysis reveals a significant number of splice mutations in Chinese PJS patients. *Cancer genetics*. 2019;230:47-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2018.11.008>

112. Mamrak NE, Shimamura A, Howlett NG. Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia. *Blood Reviews*. 2017;31(3):93-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.10.002>

113. Rosenberg PS, Tamary H, Alter BP. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2011;155(8):1877-1883. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34087>

114. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Practice and Research in Clinical Haematology*. 2014;27(3-

- 4):214-221. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2014.10.002>
115. Asur RS, Kimble DC, Lach FP, et al. Somatic mosaicism of an intragenic FANCB duplication in both fibroblast and peripheral blood cells observed in a Fanconi anemia patient leads to milder phenotype. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2018;6(1):77-91. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.350>
116. Kottemann MC, Smogorzewska A. Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks. *Nature*. 2013;493(7432):356-363. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11863>
117. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(7):674. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>
118. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Molecular cell*. 2006;22(6):719-729. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.05.022>
119. Zhang F, Fan Q, Ren K, et al. PALB2 functionally connects the breast cancer susceptibility proteins BRCA1 and BRCA2. *Molecular Cancer Research*. 2009;7(7):1110-1118. DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0123>
120. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2014;20:764-775. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2287>
121. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:1460-1468. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0747>
122. Tischkowitz M, Sabbaghian N, Hamel N, et al. Contribution of the PALB2 c. 2323C> T [p. Q775X] founder mutation in well-defined breast and/or ovarian cancer families and unselected ovarian cancer cases of French Canadian descent. *BMC Medical Genetics*. 2013;14(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-5>
123. Ghadirian P, Robidoux A, Zhang P, et al. The contribution of founder mutations to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Clinical Genetics*. 2009;76(5):421-426. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01277.x>
124. Dansonka-Mieszkowska A, Kluska A, Moes J, et al. A novel germline PALB2 deletion in Polish breast and ovarian cancer patients. *BMC Medical Genetics*. 2010;11(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-20>
125. Wojcik P, Jasiówka M, Strycharz E, et al. Recurrent mutations of BRCA1, BRCA2 and PALB2 in the population of breast and ovarian cancer patients in Southern Poland. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2016;14(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-016-0046-5>
126. Noskowicz M, Bogdanova N, Bermisheva M, et al. Prevalence of PALB2 mutation c. 509_510delGA in unselected breast cancer patients from Central and Eastern Europe. *Familial Cancer*. 2014;13(2):137-142. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9684-1>
127. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):638-644. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70142-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70142-7)
128. Janatova M, Kleibl Z, Stribrna J, et al. The PALB2 gene is a strong candidate for clinical testing in BRCA1-and BRCA2-negative hereditary breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2013;22(12):2323-2332. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0745-T>
129. Hellebrand H, Sutter C, Honisch E, et al. Germline mutations in the PALB2 gene are population specific and occur with low frequencies in familial breast cancer. *Human Mutation*. 2011;32(6):E2176-E2188. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.21478>
130. Prokofyev D, Bogdanova N, Bermisheva M, et al. Rare occurrence of PALB2 mutations in ovarian cancer patients from the Volga-Ural region. *Clinical Genetics*. 2012;82(1):100-101. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01824.x>
131. Kluska A, Balabas A, Piatkowska M, et al. PALB2 mutations in BRCA1/2-mutation negative breast and ovarian cancer patients from Poland. *BMC Medical Genomics*. 2017;10(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0251-8>
132. Rein HL, Bernstein KA, Baldock RA. RAD51 paralog function in replicative DNA damage and tolerance. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2021;71:86-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.06.010>
133. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. Germline mutations in breast and ovarian can-

- cer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nature Genetics*. 2010;42(5):410-414. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.569>
134. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature Genetics*. 2011;43(9):879-882. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.893>
135. Thompson ER, Rowley SM, Sawyer S, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54772. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054772>
136. Coulet F, Fajac A, Colas C, et al. Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clinical Genetics*. 2013;83(4):332-336. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01917.x>
137. Pelttari LM, Kiiski J, Nurminen R, et al. A Finnish founder mutation in RAD51D: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2012;49(7):429-432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100852>
138. Yang X, Song H, Leslie G, et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(12):1242-1250. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa030>
139. Suszynska M, Ratajska M, Kozlowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~ 30,000 cases. *Journal of Ovarian Research*. 2020;13(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00654-3>
140. Dawson LM, Smith KN, Werdyani S, et al. A dominant RAD51C pathogenic splicing variant predisposes to breast and ovarian cancer in the Newfoundland population due to founder effect. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2020;8(2):e1070. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1070>
141. Vuorela M, Pylkäs K, Hartikainen JM, et al. Further evidence for the contribution of the RAD51C gene in hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;130(3):1003-1010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1677-x>
142. Min A, Im SA, Yoon YK, et al. RAD51C-deficient cancer cells are highly sensitive to the PARP inhibitor olaparib. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2013;12(6):865-877. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0950>
143. Jiang X, Li X, Li W, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(4):2303-2313. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14133>
144. Rutter JL, Smith AM, Dávila MR, et al. Mutational analysis of the BRCA1-interacting genes ZNF350/ZBRK1 and BRIP1/BACH1 among BRCA1 and BRCA2-negative probands from breast-ovarian cancer families and among early-onset breast cancer cases and reference individuals. *Human Mutation*. 2003;22(2):121-128. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.10238>
145. Cantor SB, Guillemette S. Hereditary breast cancer and the BRCA1-associated FANCI/BACH1/BRIP1. *Future Oncology*. 2011;7(2):253-261. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon.10.191>
146. London TB, Barber LJ, Mosedale G, et al. FANCI is a structure-specific DNA helicase associated with the maintenance of genomic G/C tracts. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(52):36132-36139. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M808152200>
147. Voutsadakis IA. Landscape of BRIP1 molecular lesions in gastrointestinal cancers from published genomic studies. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(11):1197. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i11.1197>
148. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2018;20(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0935-9>
149. Bridge WL, Vandenberg CJ, Franklin RJ, et al. The BRIP1 helicase functions independently of BRCA1 in the Fanconi anemia pathway for DNA crosslink repair. *Nature Genetics*. 2005;37(9):953-957. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1627>
150. Castaneda A, Moyer C, Gillespie JL, et al. BRIP1 mutation does not confer sensitivity to PARP inhibition. *Gynecologic Oncology*. 2019;154:87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.205>
151. del Valle J, Rofes P, Moreno-Cabrera JM, et al. Exploring the role of mutations in Fanconi anemia genes in hereditary cancer patients. *Cancers*. 2020;12(4):829. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12040829>

152. Dicks E, Song H, Ramus SJ, et al. Germline whole exome sequencing and large-scale replication identifies FANCM as a likely high grade serous ovarian cancer susceptibility gene. *Oncotarget*. 2017;8(31):50930. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15871>

153. Song H, Dicks EM, Tyrer J, et al. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies PALB2 as a susceptibility gene for high-grade serous ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58(5):305-313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106739>

Статья поступила в редакцию 3 сентября 2021 г.
Поступила после доработки 22 октября 2021 г.
Принята к печати 27 октября 2021 г.

Received 3 September 2021

Revised 22 October 2021

Accepted 27 October 2021

Информация об авторах

Яна Валерьевна Валова, аспирант по научной специальности 03.02.07 – Генетика ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: Q.juk@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>.

Эльвира Тагировна Мингажева, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elvira.f91@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6691-5543>.

Дарья Симоновна Прокофьева, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: dager-glaid@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0229-3188>.

Руслан Радисович Валиев, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией ПЦР-анализа ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ruslan_valiev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7117-2315>.

Альфия Хаматьяновна Нурғалиева, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: alfiyakh83@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-9237>.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», директор ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

Information about the authors

Yana V. Valova, Post-graduate Student in scientific specialty 03.02.07 – Genetics, Bashkir State University, Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia, E-mail: Q.juk@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>.

Elvira T. Mingazheva, Cand. Sci. (Biology), Senior Lecturer at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, Russia, E-mail: elvira.f91@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6691-5543>.

Darya S. Prokofieva, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, Russia, E-mail: dager-glaid@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0229-3188>.

Ruslan R. Valiev, Cand. Sci. (Biology), Head of the PCR Analysis Laboratory, Bashkir State University, Ufa, Russia, E-mail: ruslan_valiev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7117-2315>.

Alfiya Kh. Nurgalieva, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, Russia, E-mail: alfiyakh83@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-9237>.

Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center RAS, Ufa, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-3

УДК 575.174.015.3:616.155.35:616.216-002-006.5

Взаимосвязь полиморфизма генов *IL1B* и *IL6* с эозинофилией крови и гистологической картиной полипов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

А.С. Левченко , О.Ю. Мезенцева , В.С. Пискунов , А.В. Полоников 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: А.С. Левченко (arina.levchenko@bk.ru)

Резюме

Актуальность: Проблема хронического полипозного риносинусита – одно из самых частых заболеваний в современной оториноларингологии с невыясненным до конца этиопатогенезом. Широко изучаемой теорией формирования полипоза носа на сегодняшний день является генетическая. Считается, что некоторые гены-кандидаты, как например, гены цитокинов, могут оказывать влияние не только на возникновение самого заболевания, но и на его клинические проявления, такие как эозинофилия крови и гистологическая структура полипозной ткани, поскольку нередко эта патология сопровождается атопией с повышением уровня эозинофилов. **Цель исследования:** Изучить ассоциации полиморфизма генов *IL1B* (rs1143627) и *IL6* (rs1800796) с эозинофилией крови и гистологическими типами полипов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. **Материалы и методы:** Проведен объективный осмотр не отличающихся по расово-этническим характеристикам пациентов с полипозом носа в возрасте от 18 до 60 лет, среди которых в исследовании участвовало 151 (37%) женщин и 257 (63%) мужчин. Выполнялось анкетирование с акцентом на социально-биологический статус больного, жалобы, анамнез жизни и заболевания, данные клинических и лабораторных обследований, особенности течения заболевания. После забора венозной крови из локтевой вены стандартным методом фенол-хлороформной экстракции выполнялось выделение ДНК и затем генотипирование rs1143627 и rs1800796. По величине отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (95% CI) оценивали наличие ассоциаций генотипов, о соответствии распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга судили по *p*-уровню значимости. **Результаты:** Выявлена ассоциация носительства генотипа G/G (OR=0,31; 95 CI 0,10-0,92; *p*=0,037) гена *IL1B* (rs1143627) с пониженной вероятностью образования полипов железистого типа. Ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов с эозинофилией крови не обнаружено. Функциональных эффектов rs1143627 и rs1800796 в тканях верхних дыхательных путей, полипах носа и околоносовых па-

зух не обнаружено. Выявлено отсутствие влияния rs1800796 на экспрессию гена *IL6*. **Заключение:** Таким образом, выявленная взаимосвязь полиморфизма G/G гена *IL1B* (rs1143627) с пониженной вероятностью формирования железистых полипов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом может являться доказательством генетической обусловленности этого заболевания, однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: генотип; полиморфизм; эозинофилия; полип; риносинусит

Для цитирования: Левченко АС, Мезенцева ОЮ, Пискунов ВС, и др. Взаимосвязь полиморфизма генов *IL1B* и *IL6* с эозинофилией крови и гистологической картиной полипов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4): 363-374. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-3

Interrelation of *IL1B* and *IL6* genes polymorphism with blood eosinophilia and histological picture of polyps in patients with chronic polypous rhinosinusitis

Arina S. Levchenko , Oksana Yu. Mezentseva , Viktor S. Piskunov ,
Alexey V. Polonikov 

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Arina S. Levchenko (arina.levchenko@bk.ru)

Abstract

Background: The problem of chronic polyposis rhinosinusitis is one of the most common diseases in modern otorhinolaryngology with an etiopathogenesis that is not fully understood. A widely studied theory of nasal polyposis formation today is genetic. It is believed that some candidate genes, such as cytokine genes, can influence not only the onset of the disease itself, but also its clinical manifestations, such as blood eosinophilia and the histological structure of polyposis tissue, since this pathology is often accompanied by atopy with an increase in the level of eosinophils. **The aim of the study:** To study the associations of gene polymorphism *IL1B* (rs1143627) and *IL6* (rs1800796) with blood eosinophilia and histological types of polyps in patients with chronic polypous rhinosinusitis. **Materials and methods:** An objective examination of racially and ethnically indistinguishable patients with nasal polyposis aged 18 to 60 years was carried out. The study involved 151 (37%) women and 257 (63%) men. A questionnaire was carried out with an emphasis on the socio-biological status of the patient, complaints, anamnesis of life and disease, data of clinical and laboratory examinations, features of the course of the disease. After venous blood was collected from the ulnar vein by standard phenol-chloroform extraction, DNA was isolated and then rs1143627 and rs1800796 genotyped. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) were used to assess the presence of genotype associations; the correspondence of the distribution of genotype frequencies to the Hardy-Weinberg

equilibrium was judged by the p-level of significance. **Results:** An association of carriage of the G/G genotype (OR=0.31; 95 CI 0.10-0.92; $p=0.037$) of the *IL1B* gene (rs1143627) with a reduced probability of the formation of glandular polyps was revealed. No associations of polymorphic variants of the studied genes with blood eosinophilia were found. No functional effects of rs1143627 and rs1800796 in the tissues of the upper respiratory tract, nasal polyps and paranasal sinuses were found. The absence of the effect of rs1800796 on the expression of the *IL6* gene was revealed. **Conclusion:** Thus, the revealed relationship of the G/G polymorphism of the *IL1B* gene (rs1143627) with a reduced likelihood of the formation of glandular polyps in patients with chronic polyposis rhinosinusitis may be evidence of the genetic causation of this disease, however, this hypothesis requires further study.

Keywords: genotype; polymorphism; eosinophilia; polyp; rhinosinusitis

For citation: Levchenko AS, Mezentseva OYu, Piskunov VS, et al. Interrelation of *IL1B* and *IL6* genes polymorphism with blood eosinophilia and histological picture of polyps in patients with chronic polypous rhinosinusitis. Research Results in Biomedicine. 2021;7(4): 363-374. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-3

Введение. В современной оториноларингологии и врачи, и пациенты все чаще сталкиваются с риносинуситами ввиду большой распространенности и длительного, часто тяжело поддающегося лечению, течения. Термин «риносинусит» детерминируется как воспалительный процесс в слизистой оболочке носа и его придаточных пазухах длительностью больше 12 недель, с наличием двух и более симптомов, причем одним из них является затруднение носового дыхания или отделяемое из носа, болезненные ощущения или давление в области лица, а так же гипосмия [1]. Согласно Европейскому соглашению по риносинуситам от 2020 года (EPOS 2020), хронический риносинусит у взрослого населения – это заболевание длительностью более 12 недель, с наличием двух или более симптомов, при этом одним из них является либо заложенность носа, либо отделяемое из носа, иногда сочетающиеся с давлением в области лица и снижением обоняния. По современной классификации, разработанной EPOS 2020, ХРС может быть первичным и вторичным, а также делится на локализованный и диффузный. Варианты первичного локализованного – аллергический грибковый и изолированный синуситы, а диффузный бывает эозинофильным и неэозинофильным. Высказывалось предложение о введении

термина «эозинофильный грибковый синусит» вместо «аллергического грибкового», однако не получило одобрения ввиду того, что аллергическая реакция на грибковые агенты при ХРС не доказана [2]. В России же в клинической практике используют другую классификацию этого заболевания в зависимости от признака: по характеру течения ХРС бывает лёгкой, среднетяжелой и тяжелой формы; по этиологии – бактериальным, грибковым, смешанным; по морфологическим особенностям – катаральным, гнойным, гнойно-полипозным и полипозным [3]. Сегодня особый интерес у практикующих оториноларингологов и врачей общей практики представляет хронический полипозный риносинусит (ХПРС) – заболевание мультифакториальной этиологии с невыясненным до сих пор окончательно механизмом патогенеза, но поражающее огромное количество пациентов во всем мире. Выделяют много теорий возникновения этой патологии, но ни одна из них не получила окончательного подтверждения. Например, по теории хронического воспаления считается, что ввиду повторяющихся инфекционных процессов, способствующих нарушению транспорта жидкости, формируется постоянный отек слизистой, который в результате может привести к к росту полипозной ткани [4].

Согласно инфекционной теории, энтеротоксин золотистого стафилококка, часто выявляемого микроорганизма у пациентов с ХПРС, обладает способностью вызывать иммунологические процессы с Т-хелперами 2 типа, тем самым выступает как суперантиген, способствующий формированию полипов [5]. С позиции грибковой теории патогенез ХПРС объясняется выработкой эозинофилами токсических белков на фоне грибкового поражения пазух. Это приводит к образованию густого муцина, который способствует повреждению слизистой созданию благоприятных условий для формирования назального полипоза [6]. В 2019 г. Г.З. Пискунов предложил в зависимости от предполагаемого патогенеза назальный полипоз разделить на 4 группы: полипоз, возникший ввиду нарушения аэродинамики носа и околоносовых пазух; возникающий в результате хронического воспаления слизистой; формирующийся из-за грибковой инфекции; образующийся ввиду нарушения метаболизма арахидоновой кислоты и, наконец, возникающий при муковисцидозе и синдроме Картагенера [7]. Также не отвергается и теория эозинофильного аллергического воспаления. Некоторые формы назального полипоза, сопровождающиеся аллергией, БА, непереносимостью аспирина и его аналогов обладают более агрессивным клиническим течением, резистентностью к лекарственной терапии, высокой частотой рецидивов. Такие однородные с клинической точки зрения разновидности ХПРС получили название «фенотип», однако в клинической практике данная классификация не получила официального распространения [8]. Тем не менее детерминация эндотипов, основанных на биомеханических процессах при полипозе носа, имеет весьма важное значение в прогнозе течения заболевания и выборе наиболее эффективной схемы лечения. [9]. В 2016 году Dennis et al. предложил классифицировать ХПРС в зависимости от эндотипа на 4 группы: основанный на действии цитокинов воспаления с участием Т-хелперов 2-го типа;

опосредованный эозинофилами; связанный с иммуноглобулинами и, наконец, ХПРС, связанный с деятельностью цистеинил-лейкотриенов [10]. Однако ввиду того, что один эндотип может состоять из нескольких фенотипов, а один фенотип может быть основан на нескольких молекулярных механизмах, иностранные ученые сделали вывод, что эндотипы зависят от субпопуляций Т-клеток, цитокинов и функции эпителиального барьера [11].

Всё вышесказанное ещё раз подтверждает мультифакториальность ХПРС и неоднозначность его патогенеза. Надо отметить, что в современных реалиях все чаще ученые обращают внимание на генетическую предрасположенность полипоза носа. Существует много генов-кандидатов, предположительно участвующие в формировании наследственности при ХПРС – в частности, это гены цитокинов. Но ни отечественные, ни зарубежные исследователи до сих пор не смогли выделить определенные полиморфизмы генов, которые могли бы быть ассоциированы с теми или клиническими проявлениями при ХПРС, например, с нередко возникающей эозинофилией а также типом патоморфологического строения самой полипозной ткани.

Поэтому целью нашей работы является определение ассоциаций полиморфизма генов *IL1B* и *IL6* с вероятностью образования различных гистологических вариантов полипозной ткани и эозинофилии крови у пациентов с ХПРС.

Материалы и методы исследования. Исследование одобрено Региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ (Протокол №8 от 10 октября 2016 г.). За 2016-2019 гг. на базе лор-отделений областной клинической больницы и городской клинической больницы №1 им. Н.С. Короткова г. Курска с письменного информированного добровольного согласия нами было обследовано 408 пациентов с ХПРС, среди которых 151 (37%) женщин и 257 (63%) мужчин. Возрастной диапазон составил 18-60 лет. Все исследуемые

являлись жителями Курска и Курской области, по расовому и национальному признаку различий не было. Критериями включения пациентов в исследование служили наличие подтвержденного диагноза ХПРС, согласия на участие в исследовании, отсутствие тяжелых соматических патологий (декомпенсация сердечно-сосудистой деятельности, дыхательная и почечная недостаточность, онкология, сахарный диабет, тяжелое течение риносинусита). Диагноз ставился на основании жалоб на затруднение носового дыхания, данных объективного осмотра (наличие полипов в носу при передней риноскопии и эндоскопии полости носа с помощью эндоскопа фирмы STORZ), КТ-картины или рентгенографии придаточных пазух носа, а также на основании гистологической картины удаленной в ходе оперативного лечения полипозной ткани. Со всеми пациентами был произведен опрос по специально созданной тест-анкете. В опросе обращали внимание на социально-биологический статус больного, истории жизни и заболевания, жалобы, данные клинических и лабораторных обследований, особенности течения заболевания. Уровень эозинофилов отмечался по данным общего анализа крови, который выполнялся всем пациентам при поступлении на оперативное лечение. После анкетирования для молекулярно-генетического анализа был произведен забор 6 мл венозной крови из локтевой вены в пластиковые пробирки с ЭДТА, которые хранились в биобанке НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета (директор – д.м.н., профессор Полоников А.В.) при -20 градусах. На первом этапе молекулярно-генетического анализа осуществлялось выделение ДНК из цельной крови исследуемых стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Сначала осажденные центрифугированием лейкоциты лизировались в ТЕ-буфере с помощью протеиназы К; затем полученную смесь инкубировали в термостате 12 часов при температуре 37 градусов. После этого проводилась экстракция сначала фенолом,

затем фенолом и хлороформом, и, наконец, снова хлороформом. Далее ДНК преципитировали 96% этанолом, высушивали и хранили при минус 20 градусах. На втором этапе проводилась амплификация фрагментов ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 10 мкл реакционной смеси, в которую добавляли по 1 мкл геномной ДНК каждого образца. Для гена *IL1B* использовались праймеры F 5'-CCCCTTTCCTTTAACTTGATTGTG-3' и R 5'-AGGTTTGGTATCTGCCAGTTTCTC-3', TaqMan-зонды 5'-FAM-TTTGAAAGCCATAAAAA-RTQ1-3' и 5'-ROX-TTTGAAAGCTATAAAAAACAG-BHQ-3'; для гена *IL6* праймеры F: 5'-GCCTTGAAGTAACTGCACGAAATT-3' и R: 5'-CCAGTCATCTGAGTTCTTCTGTGTT-3', а также TaqMan-зонды 5'-FAM-AACAGCCGCTCACAG-RTQ1-3' и 5'-ROX-TACAACAGCCCCTCACAG-BHQ2-3'. В работе использовался амплификатор CFX96 (Bio-Rad, США).

Анализ ассоциаций генотипов с риском формирования того или иного гистологического варианта полипов осуществляли по отношению шансов (OR) и 95% доверительному интервалу (95% CI). Для оценки распределения частот генотипов каждого полиморфизма равновесию Харди-Вайнберга учитывали r -уровень значимости (точный критерий Фишера). Расчеты проводились при помощи ресурса SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>), при этом оценивалась кодоминантная модель с поправкой на пол, возраст, наличие БА и аллергии. Для оценки функциональных эффектов полиморфизмов использовался биоинформатический ресурс GTEPortal (<https://gtportal.org>).

Результаты и их обсуждение.

Анализ P -уровней значимости тестирования соответствия распределения частот генотипов каждого однонуклеотидного полиморфизма (SNP) равновесию Харди-Вайнберга (точный критерий Фишера) продемонстрировал отсутствие статистически значимых

различий, так как $p=0,05$ (таблица 1). При оценке ассоциаций полиморфных вариантов генов *IL1B* и *IL6* с риском формирования различных гистологических вариантов полипозной ткани у пациентов с ХПРС нами была выявлена статистически значимая взаимосвязь носительства генотипа G/G

(OR=0,31; 95 CI 0,10-0,92; $p=0,04$) гена *IL1B* (rs1143627) с пониженной вероятностью образования полипов железистого типа (таблица 1). Данный статистический анализ был произведен с поправкой на пол, возраст, наличие бронхиальной астмы и аллергии.

Таблица 1

Взаимосвязь полиморфизма генов *IL1B* и *IL6* с гистологической картиной полипов у пациентов с ХПРС (кодоминантная модель, с поправкой на пол, возраст, наличие бронхиальной астмы и аллергии)

Table 1

Interrelation of *IL1B* and *IL6* genes polymorphism with a histological picture of polyps in patients with CRwNP (codominant model, adjusted for sex, age, bronchial asthma and allergy)

Ген (SNP)	Генотип	Наличие гистологического типа полипа	Отсутствие гистологического типа полипа	<i>p</i>	corOR (95 CI)	<i>P*</i>
		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)			
Аллергический (отёчный, эозинофильный) полип						
<i>IL1B</i> (rs1143627)	A/A	73 (44)	118 (49)	0,70	1,00	0,14
	G/A	69 (41,6)	97 (40,2)		1,04 (0,66-1,65)	
	G/G	24 (14,5)	26 (10,8)		1,34 (0,68-2,65)	
<i>IL6</i> (rs1800796)	G/G	148 (89,2)	199 (82,6)	0,16	1,00	0,71
	G/C	18 (10,8)	41 (17)		0,67 (0,36-1,26)	
	C/C	0 (0)	1 (0,4)		0,00 (0,00-NA)	
Фиброзно-воспалительный (нейтрофильный) полип						
<i>IL1B</i> (rs1143627)	A/A	32 (48,5)	159 (46,6)	0,58	1,00	0,14
	G/A	24 (36,4)	142 (41,6)		0,92 (0,51-1,66)	
	G/G	10 (15,2)	40 (11,7)		1,45 (0,63-3,32)	
<i>IL6</i> (rs1800796)	G/G	53 (80,3)	294 (86,2)	0,06	1,00	0,71
	G/C	12 (18,2)	47 (13,8)		1,27 (0,62-2,59)	
	C/C	1 (1,5)	0 (0)		NA (0,00-NA)	
Железистый полип						
<i>IL1B</i> (rs1143627)	A/A	45 (51,1)	146 (45,8)	0,04	1,00	0,14
	G/A	39 (44,3)	127 (39,8)		1,06 (0,64-1,75)	
	G/G	4 (4,5)	46 (14,4)		0,31 (0,10-0,92)	
<i>IL6</i> (rs1800796)	G/G	73 (83)	274 (85,9)	0,83	1,00	0,71
	G/C	15 (17,1)	44 (13,8)		1,16 (0,61-2,23)	
	C/C	0 (0)	1 (0,3)		0,00 (0,00-NA)	

Примечание: **P* – уровни значимости тестирования соответствия распределения частот генотипов каждого SNP равновесию Харди-Вайнберга

Note: **P* – significance levels of testing the correspondence of the frequency distribution of genotypes of each SNP to the Hardy-Weinberg equilibrium

На следующем этапе мы оценили взаимосвязь полиморфизма исследуемых генов с уровнем эозинофилов периферической крови у пациентов с ХПРС. Учитывая поправки при расчетах, полученные переменные независимы от

возраста, пола, наличия БА и аллергии. Выявлено отсутствие статистически значимой взаимосвязи полиморфных вариантов генов *IL1B* и *IL6* с повышенным уровнем эозинофилов в крови (таблица 2).

Таблица 2

Анализ ассоциации генотипов с риском развития эозинофилии у пациентов с ХПРС (кодоминантная модель, с поправкой на пол, возраст, наличие бронхиальной астмы и аллергии)

Table 2

Analysis of the association of genotypes with the risk of eosinophilia in patients with CRwNP (codominant model, adjusted for sex, age, allergies and bronchial asthma) (n = 408)

Ген (SNP)	Генотип	n	Эозинофилия (s.e.)	p	Difference (95 CI)
<i>IL1B</i> (rs1143627)	A/A	191	4,12 (0,25)	0,1	0,00
	G/A	166	4,88 (0,29)		0,34 (-0,02 - 0,69)
	G/G	50	4,54 (0,46)		-0,11 (-0,64 - 0,43)
<i>IL6</i> (rs1800796)	G/G	347	4,52 (0,19)	0,44	0,00
	G/C	59	4,14 (0,46)		0,31 (-0,17 - 0,78)
	C/C	1	9 (0)		0,19 (-3,20 - 3,58)

В заключение мы провели анализ функционального эффекта каждого из исследуемых полиморфизмов с помощью ресурса GTExPortal (<https://gtexportal.org>). По данным этого ресурса нет функциональных эффектов rs1143627 в тканях верхних дыхательных путей, полипах носа и околоносовых пазух, упоминается лишь эффект аллеля А (rs1143627), связанный со снижением экспрессии гена *IL1B* в тестикулярной ткани ($p=1,2 \cdot 10^{-24}$). Также по данным GTExPortal отсутствует действие rs1800796 на экспрессию гена *IL6*, однако отмечено, что эффект аллеля С (rs1800796) приводит к повышению экспрессии гена *FAM126A* в культивированных фибробластах ($p=7,7 \cdot 10^{-7}$). По данным литературы, мутации в этом гене связаны с процессами гипомиелинизации в тканях периферической и центральной нервной системы [12]. Сведения о функциональном эффекте вышеуказанного полиморфизма в полипозной ткани носа и околоносовых пазух, а также в тканях верхних

дыхательных путей в литературе и в GTExPortal отсутствуют.

Как известно, согласно широко применяемой гистологической классификации, полипы носа бывают 4 типов: отечные, эозинофильные (аллергические); фиброзно-воспалительные (нейтрофильные), железистые и полипы с атипией стромы. Все эти варианты различаются по клеточному составу. При отечном, эозинофильном полипе наблюдается утолщение базальной мембраны, отёк стромы, гиперплазия бокаловидных клеток и массивная инфильтрация эозинофилами. Характерным признаком фиброзно-воспалительных полипов является преобладание в строме фибробластов, но отсутствие отёка и гиперплазии бокаловидных клеток. Для железистых полипов характерно присутствие большого количества серомуцинозных желез в рыхлой отечной строме. Этот тип полипов носа имеет несколько общих признаков с эозинофильным гистологическим вариантом. Самый редкий вариант – это полипы с атипией стромы,

характеризующийся наличием нетипичных стромальных клеток с отсутствием митозов [13]. В нашем исследовании количество пациентов, у которых была выявлена атипия стромы при гистологическом исследовании удаленной полипозной ткани, оказалось ничтожно малым, поэтому анализ ассоциаций генотипов с этим типом патоморфологии не проводился. Предполагается, что отёчные и фиброзно-воспалительные полипы являются маркерами процессов пролиферации при полипозе носа [14].

Эозинофилы часто являются неотъемлемым проявлением полипоза носа, особенно при рецидивах. При этом эозинофилия крови часто коррелирует с эозинофилией тканей носа [15]. Многие учёные обнаружили участие эозинофилов в патологических процессах при носовом полипозе, поскольку они принимают участие в перестройке слизистых оболочек посредством действия цитотоксических белков. Миграция эозинофилов в ткани носа из периферической крови основано на сложных взаимодействиях эпителия носа, врожденными лимфоидными клетками и приобретенными иммунными агентами, продуцирующими цитокины, хемокины и алармины, что регулируется Т-хелперами 2 типа и в большинстве стран принимается за основной иммунологический процесс при ХПРС [16]. Это подтверждается существенной ролью клеток CD4⁺ и наличием изменений в системном и местном иммунных ответах у пациентов с ХПРС, а также превалированием Т-хелпер-2-зависимых цитокинов, которые обуславливают эозинофильный характер хронического воспаления в слизистой носа [17]. Цитокины – это белки, которые оказывают влияние на взаимодействие между клетками. В научных источниках можно встретить различные определения таких белков, при этом самыми распространенными являются понятия «лимфокин», «хемокин», «монокин» и «интерлейкин» [18]. При ХПРС возникает активация Т-клеток, приводящая к увеличению секреции цитокинов, которые

воздействуют на иммуннокомпетентные клетки, вследствие чего формируется воспалительный процесс и разрастание ткани [19]. В патогенезе ХПРС принимают участие различные интерлейкины, но, поскольку в настоящее время генетические аспекты ХПРС являются весьма актуальным вопросом, в данном исследовании мы обратили внимание на гены таких цитокинов, как *IL1B* и *IL6*. IL1 при полипозе носа модулирует ранний каскад воспалительного ответа, принимает участие в активации моноцитов и Т-лимфоцитов, повышает экспрессию молекул адгезии. Существует 3 формы этого цитокина: IL1A, IL1B и антагонист рецептора IL1 [20]. Гены семейства *IL1* располагаются в области локуса 2q13-2. [21]. С аллергическими проявлениями и бронхиальной астмой, которые часто сопровождают назальный полипоз, связан IL1B. Он способствует выживанию Т-клеток, повышает продукцию антител из В-клеток, участвует в пролиферации В-клеток и увеличивает синтез цитокинов Т-хелперов 2 типа [22]. Недавно иностранными исследователями было выявлено, что эозинофилы в качестве иммуномодулирующего цитокина конститутивно высвобождают именно IL1B [23]. В нашем исследовании мы выявили, что носительство генотипа G/G (OR=0,31; 95 CI 0,10-0,92; $p=0,037$) гена *IL1B* (rs1143627) ассоциировано с низким риском формирования железистых полипов. Аналогичных работ в иностранных и отечественных ресурсах нами не встречено. Однако при анализе взаимосвязи полиморфизма гена *IL1B* с эозинофилией нами не было обнаружено статистически значимых ассоциаций.

IL6 – цитокин, который принимает участие в разных воспалительных процессах. Его значимая роль заключается в индукции окончательной дифференцировки В-клеток в плазматические, способствующие пролиферации Т-клеток. Концентрации IL6 при ХПРС были изучены отечественными коллегами, которые сравнили уровни этого

цитокина у пациентов с полипозом носа, астматической триадой и группой контроля. Оказалось, что концентрация этого цитокина среди пациентов с ХПРС была сравнительно выше, чем в двух других группах [24]. Экспрессия IL6 эозинофилами была подтверждена ранее другими иностранными учеными. Они выявили, что *in vitro* продукция этого цитокина была отмечена эозинофилами как у пациентов с атопией, так и без нее [25]. Ген *IL6* локализован на хромосоме 7 [26]. В нашей работе не выявлено статистически значимых ассоциаций полиморфизма гена *IL6* с эозинофилией и с различными гистологическими вариантами полипозной ткани. В иностранных ресурсах информации об ассоциации полиморфизма этого гена с риском формирования эозинофильных, фиброзных, железистых и с атипией стромы полипов нами не найдено. Что касается взаимосвязи с эозинофилией, то в российских и иностранных ресурсах подобных научных работ также не обнаружено.

Заключение. Таким образом, мы выявили, что генотип G/G гена *IL1B* (rs1143627) статистически ассоциирован с пониженным риском формирования железистых полипов (OR=0,17; 95 CI 0,04-0,78; *P*=0,02) у пациентов с ХПРС без аллергии, а ассоциаций полиморфных вариантов генов *IL1B* и *IL6* с эозинофилией крови в нашей работе не обнаружено. Учитывая, что ХПРС – заболевание мультифакториальное и его генетическая предрасположенность изучается все плотнее, для оптимизации профилактических, диагностических и лечебных мероприятий в будущем следует продолжать изыскания в заданном направлении.

Информация о финансировании

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. Николаева СВ, Усенко ДВ, Горелов АВ. Лечение хронического риносинусита: фактические данные. Русский медицинский журнал. 2020;28(2):33-36.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020;58(29):1-466. DOI: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
3. Лопатин АС, редактор. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения: клинические рекомендации. Российское общество ринологов. М.: Практическая медицина; 2014.
4. Михайлова ИВ, Михайлов ЮХ. Этиология и патогенез хронического полипозного риносинусита. Антибактериальная терапия в оториноларингологии. В: Паштаев НП, Диомидова ВН, Орлова ЮЮ и др., редакторы. Материалы Межрегиональной научно-практической конференции; 28 марта 2019 года, г. Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 2019:56-60.
5. Кирдеева АИ, Косяков СЯ. Особенности эндотипирования и фенотипирования хронического риносинусита. Российская ринология. 2017;25(2):58-63. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosrino201725258-63>
6. Кочетков ПА, Ракунова ЕБ. Особенности лечения хронического риносинусита у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом. Медицинский совет. 2018;8:78-82. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-78-82>
7. Пискунов ГЗ. Клинические фенотипы полипозного риносинусита. Российская ринология. 2019;27(4):224-231. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosrino201927041224>
8. Brescia G, Zanotti C, Parrino D, et al. Nasal polyposis pathophysiology: endotype and phenotype open issues. American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery. 2018;39(4):441-444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.03.020>
9. Cardel LO, Jonstam K, Bachert C, et al.

Endotypes of chronic rhinosinusitis: impact on management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(3):752-756. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.019>

10. Dennis SK, Lam K, Luong AA, et al. Review of classification schemes for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis endotypes. *Laryngoscope investigative otolaryngology*. 2016;1(5):130-134. DOI: <https://doi.org/10.1002/lio2.32>

11. Kim DW, Cho SH. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2017;9(4):299-306. DOI: <https://doi.org/10.4168/air.2017.9.4.299>

12. Traverso M, Assereto S, Gazzo E, et al. Novel FAM126A mutations in hypomyelination and congenital cataract disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;439(3):369-372. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.08.077>

13. Hellquist HB. Histopathology. *Allergy and Asthma Proceedings*. 1996;17(5):237-242. DOI: <https://doi.org/10.2500/108854196778662264>

14. Павлуш ДГ, Дюйзен ИВ. Морфологическая характеристика разных типов полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):76-82. DOI: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-76-82>

15. Choi GE, Yoon SY, Kim JY, et al. Autophagy deficiency in myeloid cells exacerbates eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(3):938-950. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.038>

16. Vanderhaegen T, Gengler I, Dendooven A, et al. Eosinophils in the field of nasal polyposis: towards a better understanding of biologic therapies. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2021:1-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08844-7>

17. Гуляев ГЮ, редактор. Особенности клинико-иммунологических изменений у больных с хроническим полипозным риносинуситом и их лечение. Инновационные научные исследования: мировой опыт и национальные приоритеты. Пенза: Наука и просвещение; 2020.

18. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23):2-31. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>

19. Du K, Huang Z, Si W, et al. Dynamic

change of T-helper cell cytokines in nasal secretions and serum after endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *ORL*. 2020;82(2):74-85. DOI: <https://doi.org/10.1159/000504580>

20. Mohamad S, Hamid SSA, Azlina A, et al. Association of IL1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Asia Pacific Allergy*. 2019;9(3):1-10. DOI: <http://doi.org/10.5415/apallergy.2019.9.e22>

21. Wang L, Zhao W, Hong J, et al. Association between *IL1B* gene and cervical cancer susceptibility in Chinese Uyghur population: a case-control study. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2019;7(8):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.779>

22. Lacy P. Eosinophil cytokines in allergy. *Cytokine Effector Functions in Tissues*. Academic Press; 2017:173-218. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804214-4.00011-7>

23. Esnault S, Kelly EA, Nettekoven LM, et al. Human eosinophils release IL-1 β and increase expression of IL-17A in activated CD41T-lymphocytes. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012;42(12):1756-1764. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04060.x>

24. Smirnova S, Lazareva A, Kolenchukova O. Peculiarities of cytokine concentration in patients with nasal polyposis and asthmatic triad. *European Respiratory Journal*. 2018;82(62):PA4468. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA4468>

25. Melani C, Mattia GF, Silvani A, et al. Interleukin-6 expression in human neutrophil and eosinophil peripheral blood granulocytes. *Blood*. 1993;81(10):2744-2749. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V81.10.2744.2744>

26. Luxembourg C, Ruysen-Witrand A, Ladhariet C, et al. A single nucleotide polymorphism of IL6-receptor is associated with response to tocilizumab in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics Journal*. 2019;19(4):368-374. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0072-6>

References

1. Nikolaeva SV, Usenko DV, Gorelov AV. Treatment of chronic rhinosinusitis: evidence. *Russian Medical Journal*. 2020;28(2):33-36. Russian.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and

nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1-466. DOI: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>

3. Lopatin AS, editor. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and treatment principles: clinical guidelines. Russian Society of Rhinologists. M: Prakticheskaya meditsina; 2014. Russian.

4. Mikhailova IV, Mikhailov YUH. Etiology and pathogenesis of chronic polypous rhinosinusitis. Antibiotic therapy in otorhinolaryngology. In: Pashtaev NP, Diomidova VN, Orlova YU and others, editors. Materials of the interregional scientific and practical conference; March 28, 2019, Cheboksary: Ulyanov Chuvash State University; 2019:56-60. Russian.

5. Kirdeeva AI, Kosyakov SY. Features of endotyping and phenotyping of chronic rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2017;25(2):58-63. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/rostrino201725258-63>

6. Kochetkov PA, Rakunova EB. Treatment features of chronic rhinosinusitis in patients with perennial allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(8):78-82. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-78-82>

7. Piskunov GZ. Clinical phenotypes of polypous rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2019;27(4):224-231. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/rostrino201927041224>

8. Brescia G, Zanotti C, Parrino D, et al. Nasal polyposis pathophysiology: endotype and phenotype open issues. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2018;39(4):441-444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.03.020>

9. Cardel LO, Jonstam K, Bachert C, et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis: impact on management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(3):752-756. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.019>

10. Dennis SK, Lam K, Luong AA, et al. Review of classification schemes for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis endotypes. *Laryngoscope investigative otolaryngology*. 2016;1(5):130-134. DOI: <https://doi.org/10.1002/lio2.32>

11. Kim DW, Cho SH. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2017;9(4):299-306. DOI: <https://doi.org/10.4168/air.2017.9.4.299>

12. Traverso M, Assereto S, Gazzero E, et al. Novel FAM126A mutations in hypomyelination and congenital cataract disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;439(3):369-372. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.08.077>

13. Hellquist HB. Histopathology. *Allergy and Asthma Proceedings*. 1996;17(5):237-242. DOI: <https://doi.org/10.2500/108854196778662264>

14. Pavlush DG, Duyzen IV. Morphological characteristics of different types of polypous rhinosinusitis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(1):76-82. DOI: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-76-82>

15. Choi GE, Yoon SY, Kim JY, et al. Autophagy deficiency in myeloid cells exacerbates eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(3):938-950. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.038>

16. Vanderhaegen T, Gengler I, Dendooven A, et al. Eosinophils in the field of nasal polyposis: towards a better understanding of biologic therapies. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2021:1-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08844-7>

17. Gulyaev GYu, editor. Features of clinical and immunological changes in patients with chronic polypous rhinosinusitis and their treatment. *Innovative scientific research: global experience and national priorities*. Penza: Nauka i prosveshcheniye; 2020. Russian.

18. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23):2-31. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>

19. Du K, Huang Z, Si W, et al. Dynamic change of T-helper cell cytokines in nasal secretions and serum after endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *ORL*. 2020;82(2):74-85. DOI: <https://doi.org/10.1159/000504580>

20. Mohamad S, Hamid SSA, Azlina A, et al. Association of IL1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Asia Pacific Allergy*. 2019;9(3):1-10. DOI: <http://doi.org/10.5415/apallergy.2019.9.e22>

21. Wang L, Zhao W, Hong J, et al. Association between *IL1B* gene and cervical cancer susceptibility in chinese Uyghur population: a case-control study. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2019;7(8):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.779>

22. Lacy P. Eosinophil cytokines in allergy. Cytokine Effector Functions in Tissues. Academic Press; 2017:173-218. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804214-4.00011-7>

23. Esnault S, Kelly EA, Nettenstrom LM, et al. Human eosinophils release IL-1 β and increase expression of IL-17A in activated CD41T-lymphocytes. Clinical and Experimental Allergy. 2012;42(12):1756-1764. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04060.x>

24. Smirnova S, Lazareva A, Kolenchukova O. Peculiarities of cytokine concentration in patients with nasal polyposis and asthmatic triad. European Respiratory Journal. 2018;82(62):PA4468. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA4468>

25. Melani C, Mattia GF, Silvani A, et al. Interleukin-6 expression in human neutrophil and eosinophil peripheral blood granulocytes. Blood. 1993;81(10):2744-2749. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V81.10.2744.2744>

26. Luxembourger C, Ruysen-Witrand A, Ladhariet C, et al. A single nucleotide polymorphism of IL6-receptor is associated with response to tocilizumab in rheumatoid arthritis patients. Pharmacogenomics Journal. 2019;19(4):368-374. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0072-6>

Статья поступила в редакцию 14 мая 2021 г.
Поступила после доработки 19 июля 2021 г.
Принята к печати 10 августа 2021 г.

Received 14 May 2021
Revised 19 July 2021
Accepted 10 August 2021

Информация об авторах

Арина Сергеевна Левченко, ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: arina.levchenko@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-657X>.

Оксана Юрьевна Мезенцева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: mezoksa@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8895-1510>.

Виктор Серафимович Пискунов, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: piskunov08@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6800-5524>.

Алексей Валерьевич Полоников, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: polonikov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-247X>.

Information about the authors

Arina S. Levchenko, Assistance Lecturer at the Department of Otorhinolaryngology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: arina.levchenko@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-657X>.

Oksana Yu. Mezentseva, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Otorhinolaryngology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: mezoksa@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8895-1510>.

Viktor S. Piskunov, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Otorhinolaryngology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: piskunov08@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6800-5524>.

Alexey V. Polonikov, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: polonikov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-247X>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-4

УДК 616-02

Анализ уровня эндогамии популяции как основа популяционно-генетических и медико-генетических исследований

К.Н. Сергеева , С.Н. Сокорев , О.А. Ефремова , И.Н. Сорокина 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

Автор для переписки: И.Н. Сорокина (sorokina@bsu.edu.ru)

Резюме

Актуальность: При проведении популяционно-генетических и генетико-эпидемиологического исследования следует учитывать индекс эндогамии для оценки уровня элементарной популяции, характеристики миграционной активности населения и степени изолированности популяций. **Цель исследования:** Провести оценку уровня эндогамии среди всего населения Белгородской области в современный период времени. **Материалы и методы:** На основе 11052 брачных записей архива ЗАГ в Белгородской области за 2016-2018 гг. проведено изучение индекса эндогамии среди всего населения во всех административных единицах Белгородской области – 21 район. Индекс эндогамии рассчитывался на основе данных о местах рождения супругов, как доля мужей и жен, родившихся в данной популяции. **Результаты:** Установлено, что в районных популяциях Белгородской области значение индекса эндогамии на уровне района изменялось от 0,33 до 0,68 при среднем значении по области 0,46, что находится в пределах вариабельности данного показателя среди русских популяций Российской Федерации. В настоящее время эндогамность районных популяций, имеющих в своем составе крупные и большие города, превышает данный показатель среди сельского населения. Для высоко урбанизированных районов области размер элементарной популяции соответствует административным границам района, тогда как для сельского населения размер элементарной популяции превышает границы района. Следует отметить, что сниженные значения данного показателя для сельского населения соответствуют общим миграционным тенденциям. Увеличение притока мигрантов в районные популяции Белгородской области приводит к снижению индекса эндогамии, о чем свидетельствуют установленные обратные корреляционные связи между числом мигрантов на 1000 жителей за три временных периода (1990, 2000 и 2019 гг.) и индексом эндогамии. **Заключение:** Популяции Белгородской области характеризуются высокой миграционной активностью, что обуславливает снижение уровня эндогамии среди населения. В настоящее время размер элементарной популяции в Белгородской области соответствует району или несколько превышает его.

Ключевые слова: индекс эндогамии; миграции; генофонд

Для цитирования: Сергеева КН, Сокорев СН, Ефремова ОА, и др. Анализ уровня эндогамии популяции как основа популяционно-генетических и медико-генетических исследований. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4): 375-387. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-4

Analysis of the level of population endogamia as the basis of population-genetic and medical-genetic studies

Christina N. Sergeeva , Sergei N. Sokorev , Olga A. Efremova ,
Inna N. Sorokina 

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Inna N. Sorokina (sorokina@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: When conducting population-genetic and genetic-epidemiological studies, the endogamy index should be taken into account to assess the level of the elementary population, characteristics of the migration activity of the population and the degree of isolation of the population. **The aim of the study:** To assess the level of endogamy among the entire population of the Belgorod region in the modern period of time. **Materials and methods:** Based on 11052 marriage records of the Registry Office in the Belgorod region for 2016-2018, the endogamy index was studied among the entire population in all administrative units of the Belgorod region – 21 districts. The endogamy index was calculated on the basis of data on the place of birth of spouses, as the proportion of husbands and wives born in a given population. **Results:** It was found that in the district populations of the Belgorod region, the endogamy index at the district level varied from 0.33 to 0.68 with an average value for the region of 0.46, which is within the range of variability of this indicator among the Russian populations of the Russian Federation. At present, the endogamy of regional populations, which include big and large cities, exceeds this indicator among the rural population. For highly urbanized districts of the region, the size of the elementary population corresponds to the administrative boundaries of the district, while for the rural population, the size of the elementary population exceeds the boundaries of the district. It should be noted that the reduced values of this indicator for the rural population correspond to general migration trends. An increase in the inflow of migrants to the regional populations of the Belgorod region leads to a decrease in the endogamy index, as evidenced by the established inverse correlations between the number of migrants per 1000 inhabitants over three time periods (1990, 2000, and 2019) and the endogamy index. **Conclusion:** The populations of the Belgorod region are characterized by high migration activity, which leads to a decrease in the level of endogamy among the population. At present, the size of the elementary population in the Belgorod region corresponds to the area or slightly exceeds it.

Keywords: index of endogamy; migration; gene pool

For citation: Sergeeva CN, Sokorev SN, Efremova OA, et al. Analysis of the level of population endogamia as the basis of population-genetic and medical-genetic studies.

Research Results in Biomedicine. 2021;7(4): 375-387. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-4

Введение. Для описания популяционно-генетической структуры популяций человека используются разные типы маркеров и в том числе биохимические, иммунологические, антропометрические, физиологические, квазигенетические, ДНК маркеры и др. Именно комплексные исследования, включающие в себя различные генетические системы, могут давать максимально полную характеристику исследуемой популяции. К настоящему времени проведены многочисленные популяционно-генетические и генетико-эпидемиологические исследования, демонстрирующие значительную генетическую гетерогенность современного населения и изменчивость моногенной патологии, врожденных пороков развития, мультифакториальных заболеваний как среди различных этнотерриториальных групп, так и в пределах одного этноса [1-9]. Уже стало традиционным описание генетической структуры и дифференциации популяций или различных этнотерриториальных групп с помощью частот условно нейтральных полиморфных генов. Также можно выявить особенности распространения генов редких болезней. Накопление тех или иных заболеваний в отдельных группах населения является отражением результата этногенеза, результатом формирования определенной генетико-демографической структуры населения определенного региона [1-3]. В связи с этим знания особенностей популяционно-демографической структуры населения позволят в дальнейшем получить максимально полные характеристики генетической структуры населения. Это подтверждается и высокими значениями коэффициентов корреляции между различными брачно-миграционными характеристиками и генетическими параметрами. Описание популяционно-демографической структуры населения традиционно проводится через описание различных небιологических показателей: анализ витальных статистик, индекса эн-

догамии, параметров изоляции расстоянием Малекo, этнической ассортативности, анализ распределения фамилий, анализ миграционной активности и др.

Ранее нами было установлено, что миграции и этническая принадлежность – это наиболее значимые факторы структуры популяции, детерминирующие уровень генетической изменчивости населения. Аналогичные данные получены в субпопуляциях Карачаево-черкесской республики, где на основе корреляций между различными характеристиками генетической структуры установлено, что причиной генетической дифференциации субпопуляций Карачаево-черкесской республики по значениям груза и разнообразия наследственной патологии является инбридинг, дрейф генов и миграции [1]. Также неоднократно показано, что другим значимым фактором, влияющем на отягощенность наследственной патологией, является эндогамность и инбридинг популяции [10-12].

В работах Брусинцевой О.В. и др. (1993)], Зинченко Р.А. и др. (2003) отмечен значимый вклад индекса эндогамии в формировании уровня отягощенности наследственной патологией. В Курской области было установлено, что с увеличением степени эндогамии районных популяций частота хронических заболеваний, оказывающих влияние на жизнеспособность взрослого населения, возрастала [13, 14].

Индекс эндогамии изучен в популяциях Адыгеи, Казахстана, Удмуртии, республики Башкортостан, Татарстана [10, 13], Северной Осетии [20], Карачево-Черкесии [1, 12] и ряде популяций России (Кировская область, Курская область) [15-17]. В работе Ельчиновой Г.И. и др. показана роль инбридинга и эндогамии, как важнейших популяционно-генетических характеристик, позволяющих не только проводить анализ груза наследственной патологии, но и составлять прогноз характера ее распространения в изучаемом регионе [17].

Территориальная вариабельность индекса эндогамии очень высока и в нашей стране в разных популяциях по данным Ельчиновой Г.И. и др. варьирует от 0,00 до 0,90 [10]. Следует отметить, что значительные различия данного показателя могут наблюдаться и внутри одной области. Так, показано, что в соседних Афанасьевском и Верхнекамском районах Кировской области индекс эндогамии составил 0,74 и 0,26 соответственно, что автор объясняет разницей в инфраструктуре [10].

Также в литературе имеются данные об изменениях миграционной активности населения и индекса эндогамии [10, 18]. Авторами показано, что во второй половине XX века городские популяции отличаются низким притоком мигрантов и вследствие этого для них характерен более высокий индекс эндогамии, тогда как в сельских популяциях наблюдалось снижение уровня эндогамии.

Таким образом, одним из основных условий при проведении популяционно-генетических и медико-генетических исследований населения должен являться анализ уровня эндогамии в изучаемых популяциях.

Цель исследования. Провести оценку уровня эндогамии среди всего населения Белгородской области в современный период времени.

Материалы и методы исследования. Белгородская область, как модельный объект исследования подробно описана в серии предыдущих работ [19, 20]. В настоящее время данная популяция представляет собой с одной стороны – исторически сложившийся конгломерат русского и украинского населения. С другой стороны – отличается высоким притоком мигрантов и, как следствие, высокой долей межэтнических браков.

Проведено изучение индекса эндогамии во всех административных единицах Белгородской области – 21 район. Базой для вычисления индекса эндогамии были данные, полученные из 11052 записей актов о заключении браков (материалы архива ЗАГС Белгородской области) (табл. 1). Рассмотрены брачные записи за 2016-2018 гг. Критерии исключения:

браки между индивидуумами пострепродуктивного возрастного периода (для женщин – 45 лет и старше, а для мужчин – 50 лет и старше), браки между уроженцами других регионов. Расчёт индекса эндогамии проводился стандартно на основе данных о местах рождения супругов, как доля супругов (мужья и жены), которые родились в данной популяции. [20]. При доле эндогамных браков 50% и более популяцию считали элементарной [20].

Данные официальной статистики (Белгородстат) были использованы для характеристики численного состава населения и его миграционной активности. Расчеты выполнялись в программном обеспечении Statistica (версия программы 10.0).

Результаты и их обсуждение. Белгородская область, образованная в 1954 году из уездов Курской и Воронежской губерний, является приграничной с Украиной. Белгородская область является одним из субъектов Российской Федерации, в пределах Центрального федерального округа, где численность населения растет на протяжении уже длительного времени. Так, на 1 января 2021 г. область вышла на четвертое место после г. Москва (12655,1 тыс. человек), Московской (7708,5 тыс. человек) и Воронежской (2305,6 тыс. человек) областей [21]. Рост численности области происходит постоянно. Как видно из табл. 1 число жителей области с 1990 по 2019 гг. увеличилось более чем на 100 тыс. человек. Максимальный рост численности населения по всем районам Белгородской области приходился на 1990-2000 гг. Изменение численного состава населения области непосредственно коррелирует с внешней для региона миграцией - межрегиональной и международной. Несмотря на общую тенденцию последних лет по всей России - незначительное снижение миграционной активности населения – приток мигрантов в Белгородскую область продолжается непрерывно. Показатель миграционного прироста в целом в Белгородскую область в 2019 году был равен 39,7 человек в расчете на 1000 жителей (всего в область мигрировало 9,212 тыс. человек), и

этот показатель был значительно выше аналогичных данных по прилегающим областным популяциям Центрального Черноземья (табл. 1). Такой уровень миграционного прироста обеспечивал полную компенсацию естественных потерь среди жителей области и обеспечил увеличение (прирост) численного состава населения области более чем на 1,7 тыс. человек. Основной поток мигрантов осуществлялся из стран СНГ. Ранее нами было

показано, что наиболее высокая миграционная активность в исследуемой популяции была зарегистрирована на рубеже XX -XXI вв. При чем наивысший приток населения в популяцию Белгородской области (пик миграций) пришелся на 1990-е годы, и был существенно выше аналогичных показателей по другим областным популяциям Центрального федерального округа, а также большинства других территорий России [21].

Таблица 1

Результаты миграционных процессов и изменения численности жителей в административных районах Белгородской области за 1990-2019 гг. [21]

Table 1

The results of migration processes and changes in the number of residents in the administrative districts of the Belgorod region for 1990-2019. [21]

Изученные районы	Данные по численности мигрантов, (чел. на 1000 насел.)				Данные по численности населения в районах		
	1990 г.	2000 г.	2019 г.	В среднем	1990 г.	2000г.	2019г.
1. Алексеевск. р-н	32,3	12,8	15,7	20,3	64,8	66,0	60,8
2. Белгородск. р-н	60,0	59,3	84,2	67,8	70,3	80,8	124,3
3. Борисовск. р-н	43,8	32,7	27,9	34,8	25,0	26,1	25,2
4. Валуйск. р-н	44,1	29,1	37,5	36,9	72,4	74,0	65,7
5. Вейделевск. р-н	52,4	19,0	35,4	35,6	24,7	25,8	18,9
6. Волоконовск. р-н	40,2	14,1	34,0	29,4	36,7	36,6	29,7
7. Грайворонск. р-н	37,6	24,2	58,5	40,1	26,8	27,7	29,6
8. Губкинск. р-н	47,2	22,4	25,7	31,8	109,7	120,4	117,0
9. Ивнянск. р-н	56,4	15,2	22,0	31,2	24,0	24,0	21,4
10. Корочанск. р-н	45,6	33,6	34,1	37,8	39,1	40,1	39,5
11. Краснояружск. р-н	*	27,1	27,5	27,3	14,2	15,2	14,4
12. Красногвардейск. р-н	23,7	12,7	42,7	26,4	46,8	40,7	36,5
13. Красненск. р-н	*	14,9	34,9	24,9	16,5	15,5	11,6
14. Новооскольск. р-н	43,3	25,3	41,1	36,6	46,7	47,3	40,6
15. Прохоровск. р-н	46,4	22,5	50,4	39,8	29,2	27,8	26,9
16. Ракитянск. р-н	30,6	20,5	47,0	32,7	35,3	35,2	34,4
17. Ровеньск. р-н	39,5	16,1	39,4	31,7	24,8	25,5	23,7
18. Ст. Оскольск. р-н	55,1	27,6	31,4	38,0	216,5	250,6	259,8
19. Чернянск. р-н	50,4	19,7	38,1	36,1	32,7	33,9	31,0
20. Шебекинск. р-н	39,2	32,7	28,2	33,4	88,6	93,2	87,9
21. Яковлевск. р-н	66,4	38,7	32,6	45,9	44,8	50,2	56,0
город Белгород	41,4	28,1	43,2	37,6	311,4	344,2	392,4
Всего по области	45,0	27,3	39,7	37,3	1401,0	1501,5	1547,4

Примечание: *нет данных
Note: *no data

Следует отметить, что сопоставимые показатели миграционной активности населения в этот период времени наблюдались лишь в г. Москве, Московской области, Ставропольском крае и Оренбургской области. При этом не все районы Белгородской области испытывали значимый

приток мигрантов. Наблюдается гетерогенность миграционной структура среди на территории Белгородской области. Максимальный и постоянный миграционный рост населения с 1990 по 2019 гг. был установлен в Белгородском, Грайворонском, Прохоровском, Ракитянском районах

и г. Белгород. Для Алексеевского, Борисовского, Шебекинского и Яковлевского районов напротив характерна миграционная убыль населения за последние 20 лет (табл. 1). Неравномерность миграционных потоков, наряду с естественными процессами рождаемости и смертности, определяют и неравномерный рост численности населения области.

Так, на протяжении 20-ти лет стабильное увеличение численности населения отмечено в Белгородском, Грайворонском, Старооскольском и Яковлевском районах области (табл.1). Это связано с тем, что центрами данных районных популяций являются крупные города с достаточно развитой инфраструктурой и данные населенные пункты являются более привлекательными для мигрантов. Однако не во всех районах Белгородской области приток мигрантов обеспечивает рост населения. Так, в Прохоровском и Ракитянском районах с высокими значениями миграционного притока (50,4 и 47,0, соответственно), а также в ряде районов со средними знаменами миграционной активности – Красногвардейском, Нооскольском, Ровеньском, Чернянском и Красненском районах области, (42,7, 41,1, 39,4, 38,1 и 34,9, соответственно) наблюдается снижение численности населения к 2019 г. Стабильная убыль населения за последние 20 лет характерна для Алексеевского, Волоконовского, Ивнянского, Красногвардейского, Красненского, Прохоровского, Ракитянского, Чернянского районах Белгородской области (табл.1).

Проведенный выше анализ позволил заключить, что в настоящее время миграционные процессы являются одним из основных факторов формирования популяционно-генетической структуры современного населения, оказывающим существенное влияние на распределение генных частот. Для характеристики миграционной активности и степени изолированности популяции также используется индекс эндогамии.

Изучение индекса эндогамии было проведено в 21 районе Белгородской обла-

сти (табл. 2). Вычисления показателей эндогамии были выполнены согласно «административного ранга» популяции – район и область. Анализ индекса эндогамии в пределах района показал его изменчивость от 0,33 (Грайворонский и Красненский р-ны) до 0,68 (Губкинский р-н), при среднеобластном показателе 0,46. Величины уровня эндогамии в рамках области составляли в рассматриваемых районных популяциях 0,51-0,78, при среднеобластном показателе 0,65.

Высокие значения индекса эндогамии (0,50 или выше) на уровне района отмечены в 9 районах из 21 района Белгородской области (табл. 2). Это соответствует стандартному критерию выделения элементарной популяцией и позволяет заключить, что для данных популяций границы элементарной популяции совпадают с границами административных районов. Волоконовский и Вейделевский районы Белгородской области также приближаются к этому критерию, хотя и не достигают его (0,48 и 0,45, соответственно). Данные результаты согласуются с полученным нами ранее заключением о том, что элементарной популяцией в Центральном Черноземье к концу XX века являлся район [20]. Для остальных 10 районов границы элементарной популяции превышают границы административных районов.

Результаты настоящего исследования согласуются с материалами работ, выполненных в соседней области – Курской [14, 15], в которых на период времени 1987-1990 гг. индекс эндогамии в сельских районных популяциях был зарегистрирован на уровне 0,46. В Костромской области также получены аналогичные оценки – 0,48-0,64 [22]. Вместе с этим среди сельского населения Ростовской области [23] индекс эндогамии был равен 0,34. при вариабельности показателя доли внутриобластных браков 41-69%, а внутрироссийских браков 78-85%. Авторы работы [23] отмечают, что элементарной единицей популяционной структуры сельского населения Ростовской области будет являться практически вся область. Аналогичные результаты бы-

ли получены и в исследованиях популяционной структуры республик Удмуртия,

Марий Эл, Чувашия, Саха (Якутии) и Татарстане [24, 25].

Таблица 2

Показатель индекса эндогамии в районных популяциях Белгородской области на период 2016-2019-е гг.

Table 2

Endogamy index in the district populations of the Belgorod region for the period 2016-2019

Изученные районы	Численность населения (тыс. чел. на 2019)	Объем	Значения индекса эндогамии на уровне	
			района	области
1. Алексеевск. р-н	60,8	845	0,62	0,77
2. Белгородск. р-н	124,3	1107	0,52	0,78
3. Борисовск. р-н	25,2	299	0,38	0,55
4. Валуйск. р-н	65,7	885	0,50	0,68
5. Вейделевск. р-н	18,9	281	0,45	0,65
6. Волоконовск. р-н	29,7	376	0,48	0,69
7. Грайворонск. р-н	29,6	421	0,33	0,67
8. Губкинск. р-н	117,0	545	0,68	0,75
9. Ивнянск. р-н	21,4	277	0,42	0,63/
10. Корочанск. р-н	39,5	448	0,36	0,52
11. Краснояружск. р-н	14,4	147	0,35	0,51
12. Красногвардейск. р-н	36,5	604	0,52	0,73
13. Красненск. р-н	11,6	109	0,33	0,63
14. Новооскольск. р-н	40,6	519	0,50	0,77
15. Прохоровск. р-н	26,9	413	0,40	0,53
16. Ракитянск. р-н	34,4	600	0,40	0,62
17. Ровеньск. р-н	23,7	245	0,50	0,60
18. Ст. Оскольск. р-н	259,8	1195	0,67	0,68
19. Чернянск. р-н	31,0	450	0,36	0,60
20. Шебекинск. р-н	87,9	458	0,50	0,69
21. Яковлевск. р-н	56,0	828	0,42	0,55
В среднем по области	1547,4	526,3	0,46	0,65

Примечание: индекс эндогамии (район, область) определялся для каждого района, как отношение количества браков между брачующимися, родившимися в данной популяции (район, область) к общему количеству браков, заключенных в этом районе (области).

Note: the endogamy index (district, region) was determined for each district, as the ratio of the number of marriages between the spouses born in a given population (district, region) to the total number of marriages concluded in this district (region).

Таким образом, в настоящее время по литературным данным наблюдается значительная территориальная вариабельность индекса эндогамии в различных популяциях. Уровень эндогамии по 21 району Белгородской области сопоставим с данным показателем в других областях РФ. Для 11 районов Белгородской области элементарной популяцией является административный район.

Ранее нами была проведена оценка индекса эндогамии в Прохоровском и Красненском районах Белгородской обла-

сти в динамике с 1900-х по 1990-е гг. и установлено снижение индекса эндогамии за последние 100 лет. Данная тенденция сохраняется спустя три десятилетия, как на уровне района, так и на уровне области. Так, в 1900-е гг. доля браков, заключенных между жителями Прохоровского района составляла 83%, в 1990-е г. – 52% (2008), а к 2018 г. составила 40%. На уровне области в данном районе в 1900-е г. заключалось 99% браков, в 1990-е г. – 72% (2008), а в 2018 г. – 53%.

В Красненском районе Белгородской области в 1900-е г. 94% браков заключа-

лось в пределах района и 98% в пределах области, в 1990-е г. – 49% и 64% (2008), соответственно, в 2018-г. – 33% и 63%.

Следует отметить, что установленное нами снижение эндогамности популяций в Белгородской области согласуется с результатами исследований, проводимых ранее в Кировской области, Тверской области, республик Адыгее, республике Чувашия [10]. Так, авторами показано, что в Афанасьевском районе Кировской области в 1975-1880 гг. индекс эндогамии равнялся 0,99, а к середине второй половины XX века составил 0,74. Небольшое снижение индекса эндогамии отмечено за десятилетие в г. Удомеля Тверской области – с 0,01 (в 1990 г.) до 0,05 (в 1999 г.) [10]. Как отмечается в работе Ельчиной Г.И. и др., проведенной на материалах изучения эндогамности различных популяций России, изменение индекса эндогамии во второй половине XX века не носит глобального характера [10].

Далее была проведена оценка индекса эндогамии в районных популяциях Белгородской области с различным уровнем урбанизации населения (табл. 3). По сте-

пени урбанизации все районы были разделены на три группы: I гр. объединяла административные районы, имеющие в своем составе крупные или большие города, то есть отличающиеся высокой степенью урбанизации населения. Во II гр. (со средней степенью урбанизации населения) вошли административные районы, включающие средние и малые города. III-я гр. с низким уровнем урбанизации – образована сельскими административными районами. В I гр. вошли 6 районов (29% от всех районов) – это Белгородский, Алексеевский, Валуйский, Губкинский. Вторую группу образовали 5 районов – Грайворонский, Красногвардейский, Корочанский, Новооскольский и Яковлевский (24% от всех районов). III группа включала 10 районов (47% от всех районов) – Борисовский, Волоконовский, Вейделевский, Ивнянский, Красненский, Краснояружский, Прохоровский, Ракитянский, Ровеньской и Чернянский районы.

Таблица 3

Показатель индекса эндогамии в районах с различным уровнем урбанизации

Table 3

Endogamy index in areas with different levels of urbanization

Популяции	Численность населения (в среднем)	Объем выборки (в среднем)	Источники брачных миграций (в среднем)	
			данный район	данная область
I группа районы, включающие крупные (250-500 тыс.чел.) и большие (100-250 тыс.чел.) города	119,25	839	0,58	0,73
II группа районы, включающие средние города (более 20 тыс. человек)	40,44	564	0,43	0,65
III группа районы, включающие сельское население	23,73	320	0,41	0,60

Исследование индекса эндогамии в группах районов с различным уровнем урбанизации показало, что в районных популяциях с высоким уровнем урбанизации, имеющем в своем составе крупный город (районы I группы) значение индекса эндо-

гамии выше как на уровне района, так и на уровне области (0,58 и 0,73, соответственно), по сравнению с районами двух других групп. При этом индекс эндогамии в районах, имеющих в своем составе малый город (II группа), практически не

отличается от районов с сельским населением (III группа) (табл. 3). Таким образом, в настоящее время для городского населения размер элементарной популяции соответствует административным границам района, тогда как элементарная популяция для сельского населения превышает границы района. Также следует отметить, что более высокие значения индекса эндогамии среди городского населения (I группа) не противоречат, а свидетельствуют о том, что в данных районах преобладает местное население и браки заключаются преимущественно между коренными местными жителями. Более низкие значения индекса эндогамии среди сельского населения (районы II и III группы) связаны с тем, что брачующиеся начала XXI века родились в основном в 80-90 хх гг. прошлого века. К этому времени произошла естественная убыль сельского населения, многие села опустели, некоторые села вообще к настоящему моменту времени отсутствуют на картах. Параллельно с этим активный и неравномерный приток мигрантов (см.табл. 1) в районы Белгородской области приводил к увеличению доли браков, заключающихся с жителями других регионов.

Проведенный корреляционный анализ между числом мигрантов на 1000 жителей за три временных периода (1990, 2000 и 2019 гг.) (см. табл. 1) и индексом эндогамии (см. табл. 2) выявил отрицательную корреляционную связь между анализируемыми показателями. Коэффициент корреляции Спирмена между числом мигрантов на 1000 жителей и индексом эндогамии в 1990 г. составил – 0,23, в 2000 г. – 0,07, в 2019 г. – 0,16. Установленные корреляционные зависимости статистически не значимы, но демонстрируют тенденцию обратной связи миграционного притока и индекса эндогамии: увеличение притока мигрантов в районные популяции Белгородской области приводит к снижению индекса эндогамии.

Исследование изменений индекса эндогамии и миграций, проведенное Курбатовой О.Л. и др., показало увеличение индекса эндогамии в городских популяциях

во второй половине XX века при уменьшении потока мигрантов и увеличении дальности миграций [18]. Также зафиксировано увеличение индекса эндогамии с 0,18 (в 70-е гг.) до 0,37 (в 1994-1999 гг.) в городских популяциях Белово (Кемеровская область) [10]. В целом, следует отметить, что значение индекса эндогамии в изученных российских популяциях отличается выраженной вариабельностью.

Резюмируя результаты проведенного исследования, можно заключить, что, дальнейшие популяционно-генетические, медико-генетические и генетико-эпидемиологические исследования современного населения юга Центральной России следует проводить менее чем не на уровне района, являющегося в настоящее время элементарной популяцией.

Заключение. Таким образом, значения индекса эндогамии (от 0,33 до 0,68 на уровне района, при среднем значении по всей области 0,46) сопоставимы с вариабельностью данного показателя среди русского населения Российской Федерации. Для районных популяций с высоким уровнем урбанизации (в составе крупный город) элементарной популяцией в настоящее время является район. Таким образом, при проведении дальнейших медико-генетических и генетико-эпидемиологических исследований современного населения юга Центральной России следует учитывать уровень элементарного размера популяции.

Информация о финансировании

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. Зинченко РА, Ельчинова ГИ, Биканов РА, и др. Изучение роли основных факторов популяционной динамики в механизме дифференциации и в формировании разнообразия и отягощенности наследственной патологии в субпопуляциях Карачаево-черкесской республики. *Генетика*. 2019;55(6):694-700. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0016675819060213>
2. Зинченко РА, Гинтер ЕК, Куцев СИ. Особенности разнообразия наследственных болезней в различных регионах и полиэтнических популяциях Российской Федерации. *Медицинская генетика*. 2020;19(7):13-14. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.13-14>
3. Ельчинова ГИ, Кадышев ВВ, Зинченко РА. Характеристика генетической гетерогенности популяций через груз наследственной патологии. *Медицинская генетика*. 2020;19(7):17-18. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.17-18>
4. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>
5. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Starodubova NI, et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: The importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. *Reproductive Sciences*. 2013;20(11):1302-1307. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719113483013>
6. Balanovsky O, Pocheshkhova E, Pshenichnov A, et al. Is spatial distribution of the HIV-1-resistant CCR5Δ32 allele formed by ecological factors? *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science*. 2005;24(4):375-382. DOI: <https://doi.org/10.2114/jpa.24.375>
7. Чурилин МИ. Связь полиморфизма RS12328675 COBLL1 с коронарной болезнью сердца и промежуточными фенотипами атеросклероза: валидационное исследование у жителей Центральной России. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(2):209-218. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-5>
8. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Analysis of involvement of cytokine genetic polymorphisms in development of genital endometriosis. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(5):1027-1031.
9. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hystero-myoma. *Research Journal of Medical Sciences*. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>
10. Ельчинова ГИ, Хидиятова ИМ, Тереховская ИГ, и др. Индекс эндогамии и его изменение во времени в некоторых популяциях Волго-уральского региона. *Генетика*. 2007;43(8):1146-1148. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795407080194>
11. Ельчинова ГИ, Гетоева ЗК, Кадышев ВВ, и др. Эндогамия, интенсивность метисации и этническая ассортативность осетин (конец XX века). *Медицинская генетика*. 2019;5(18):51-53. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.05.51-53>
12. Ельчинова ГИ, Макаов АХ, Петрин АН, и др. Эндогамность городского и сельского населения Карачаево-Черкесии. *Медицинская генетика*. 2016;15(3):40-43. DOI: <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-3-40-43>
13. Ельчинова ГИ, Игумнов ПС, Векшина АБ, и др. Инбридинг и эндогамия в Татарстане. *Генетика*. 2012;48(3):408. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795412020068>
14. Иванов ВП, Чурносов МИ, Кириленко АИ. Популяционно-демографическая структура населения Курской области. Изоляция расстоянием. *Генетика*. 1997;33(3):381-386.
15. Васильева Л.И. Динамика генетико-демографической структуры населения курской области. Миграционные процессы. *Генетика*. 2002;38(4):546-553.
16. Ельчинова ГИ, Кадышева ВВ, Гетоева ЗК, и др. Эндогамность населения Северной Осетии (конец XX в.). *Генетика*. 2020;56(7):855-860. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0016675820070048>
17. Ельчинова ГИ, Зинченко РА, Кривенцова НВ, и др. Прогнозирование распространенности наследственной патологии на основании значений инбридинга и случайной изонимии. *Медицинская генетика*. 2007;6(11(65)):29-33.

18. Курбатова ОЛ, Победоносцева ЕЮ. Городские популяции: возможности генетической демографии (миграции, подразделенность, аутбридинг). Информационный Вестник ВОГиС. 2006;10(1):155-188.

19. Сорокина ИН, Чурносов МИ, Балановская ЕВ. Генофонд населения Белгородской области II. "Фамильные портреты" в группах районов с разным уровнем подразделенности и роль миграций в их формировании. Генетика. 2007;43(8):1120-1128. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795407080157>

7

20. Чурносов МИ, Сорокина ИН, Балановская ЕВ. Генофонд населения Белгородской области. Динамика индекса эндогамии в районных популяциях. Генетика. 2008;44(8):1117-1125.

21. Белгородстат [Электронный ресурс] [дата обращения: 15.03.2021]. URL: <http://belg.gks.ru>

22. Ельчинова ГИ. Методы обработки популяционно-генетических данных: структура брачных миграций. Медицинская генетика. 2004;3(4):185-192.

23. Кривенцова НВ, Ельчинова ГИ, Амелина СС, и др. Брачно-миграционная характеристика населения Ростовской области. Генетика. 2005;41(7):981-985. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11177-005-0163-0>

24. Ельчинова ГИ, Симонов ЮИ, Вафина ЗИ, и др. Эндогамия и изоляция расстойанием в населении Татарстана. Генетика. 2011;47(8):1126-1130. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795411080059>

9

25. Ельчинова ГИ, Осипова ЕВ, Зинченко РА. Генетико-эпидемиологические исследования в Удмуртской республике: брачно-миграционные параметры городского и сельского населения. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2011;1:45-50.

References

1. Zinchenko RA, El'chinova GI, Bikanov RA, et al. Study of the role of the main factors of population dynamics in the mechanism of differentiation and formation of diversity and genetic load of hereditary diseases in subpopulations of the Karachay-Cherkess Republic. Russian Journal of Genetics. 2019;55(6):738-743. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795419060206>

2. Zinchenko RA, Ginter EK, Kutsev SI. Features of the diversity of hereditary diseases in

different regions and multiethnic populations of the Russian Federation. Medical Genetics. 2020;19(7):13-14. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.13-14>

3. El'chinova GI, Kadyshev VV, Zinchenko RA. Characterization of the genetic heterogeneity of populations through the load of hereditary pathology. Medical Genetics. 2020;19(7):17-18. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.17-18>

4. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. Andrologia. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>

5. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Starodubova NI, et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: The importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. Reproductive Sciences. 2013;20(11):1302-1307. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719113483013>

6. Balanovsky O, Pocheshkhova E, Pshenichnov A, et al. Is spatial distribution of the HIV-1-resistant CCR5Δ32 allele formed by ecological factors? Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science. 2005;24(4):375-382. DOI: <https://doi.org/10.2114/jpa.24.375>

7. Churilin MI. Association of RS12328675 COBLL1 polymorphism with coronary heart disease and intermediate phenotypes of atherosclerosis: validation study in Central Russia. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):209-218. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-5>

8. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Analysis of involvement of cytokine genetic polymorphisms in development of genital endometriosis. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(5):1027-1031.

9. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hystero-myoma. Research Journal of Medical Sciences. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>

10. El'chinova GI, Terechovskaia IG, Zinchenko RA. Endogamy index and its changes with time in some populations of the Volga-Ural region. Russian Journal of Genetics. 2007;43(8):954-956. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795407080194>

11.El'chinova GI, Getoeva ZK, Kadyshch VV, et al. Endogamy, intensity of cross breeding and ethnic assortability of the Ossetians (end of XX century). *Medical genetics*. 2019;(5(18)):51-53. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.05.51-53>

12.El'chinova GI, Макаов AKh, Petrin AN, et al. Endogamy of urban and rural population of Karachay-Cherkessia. *Medical Genetics*. 2016;15(3):40-43. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-3-40-43>

13.El'chinova GI, Igumnov PS, Zinchenko RA, et al. Inbreeding and endogamy in Tatarstan. *Russian Journal of Genetics*. 2012;48(3):353-356. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795412020068>

14.Ivanov VP, Churnosov MI, Kirilenko AI. Population demographic structure in Kurskaya oblast: Isolation by distance. *Russian Journal of Genetics*. 1997;3(3):306-310. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795412020068>

15.Vasilieva LI. Dynamics of the Genetic Demographic Structure of the Kursk Oblast Population: Migration Processes. *Russian Journal of Genetics*. 2002;38(4):446-453. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795420070042>

16.El'chinova GI, Kadyshch VV, Vekshina AB, et al. Endogamy in population of North Ossetia (late 20th century). *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(7):880-884. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795420070042>

17.El'chinova GI, Zinchenko RA, Kriventsova NV, et al. Prediction of the prevalence of hereditary pathology based on the values of inbreeding and random isonymy. *Medical genetics*. 2007;6(11(65)):29-33. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795420070042>

18.Kurbatova OL, Pobedonostseva EY. Urban populations: possibilities of genetic demography (migration, subdivision, outbreeding). *Information Bulletin VOGiS*. 2006;10(1):155-188. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795420070042>

19.Sorokina IN, Churnosov MI, Balanovska EV. The gene pool of the Belgorod oblast population: II. "Family name portraits" in groups of districts with different degrees of subdivision and the role of migrations in their formation. *Russian Journal of Genetics*. 2007;43(8):929-936. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795407080194>

20.Churnosov MI, Sorokina IN, Balanovska EV. The gene pool of the Belgorod oblast population: changes in the endogamy indices of district populations with time. *Russian Journal of Genetics*. 2008;44(8):975-982. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795408080127>

21.[Belgorodstat] [Internet] [cited 2021 March 15]. Russian. Available from: <http://belg.gks.ru>

22.El'chinova GI. Methods of processing population genetic data: the structure of mating migrations. *Medical genetics*. 2004;3(4):185-192. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795411080059>

23.Kriventsova NV, Amelina SS, El'chinova GI, et al. The marriage migration characteristics of the Rostov oblast population. *Russian Journal of Genetics*. 2005;41(7):801-804. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11177-005-0163-0>

24.El'chinova GI, Simonov YI, Zinchenko RA, et al. Endogamy and isolation by distance in the Tatarstan population. *Russian Journal of Genetics*. 2011;47(8):999-1003. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795411080059>

25.El'chinova GI, Osipova EV, Zinchenko RA. Genetico-epidemiological studies in Udmurt Republic: marital and migration characteristics of urban and rural population. *Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples*. 2011;1:45-50. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795411080059>

Статья поступила в редакцию 15 марта 2021 г.
Поступила после доработки 5 июня 2021 г.
Принята к печати 17 июля 2021 г.

Received 15 March 2021
Revised 5 June 2021
Accepted 17 July 2021

Информация об авторах
Кристина Николаевна Сергеева, аспирант по научной специальности 03.02.07 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: kris_xxx@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9853-4075>.

Информация об авторах

Кристина Николаевна Сергеева, аспирант по научной специальности 03.02.07 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: kris_xxx@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9853-4075>.

Сергей Николаевич Сокорев, аспирант по научной специальности 03.02.07 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: serzh.sokorev@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0825-4561>.

Ольга Алексеевна Ефремова, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГАОУ ВО «Белго-

родский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: efremova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>.

Инна Николаевна Сорокина, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: sorokina@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>.

Information about the authors

Kristina N. Sergeeva, Post-graduate Student in scientific specialty 03.02.07 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod,

Russia, E-mail: kris_xxx@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9853-4075>.

Sergei N. Sokorev, Post-graduate Student in scientific specialty 03.02.07 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: serzh.sokorev@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0825-4561>.

Olga A. Efremova, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: efremova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>.

Inna N. Sorokina, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Professor at the Department of Biomedical Sciences, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: sorokina@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY

DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-5

УДК 615.457:617.713-001.1

Фармакологическая эффективность комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина и декспантенола, а также дексаметазона и декспантенола при лечении инфицированных ожогов роговицы

Д.М. Ярмамедов , М.В. Медведева , В.А. Липатов , М.А. Затолокина ,
О.М. Ярмамедова 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: Д.М. Ярмамедов (d-yarmamedov@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: При лечении инфицированных ожогов роговицы часть пациентов не способна соблюдать график частых инстилляций лекарственных препаратов, что влечет за собой стойкое необратимое снижение остроты зрения из-за формирования помутнений роговицы. **Цель исследования:** Повышение эффективности лечения инфицированных ожогов роговицы с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина и декспантенола, а также дексаметазона и декспантенола. **Материалы и методы:** Спустя 1 час после формирования стандартного инфицированного ожога роговицы в группе сравнения проводили лечение по классической методике с использованием инстилляций, а в экспериментальной группе проводили терапию с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина и декспантенола, а также дексаметазона и декспантенола. Фиксировалась площадь дефекта эпителия роговицы. Морфологическое исследование с окраской гематоксилин-эозином проводили по стандартной методике на различных сроках наблюдения. **Результаты:** Зафиксирована выраженная клеточная реакция уже спустя 1 час после формирования стандартного инфицированного ожога роговицы. Площадь дефекта эпителия роговицы уменьшалась быстрее в группе с лечением с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок. Толщина наружного эпителия роговицы, а также количество клеток в его слоях нормализовалось на 3 сутки в экспериментальной группе, а в группе сравнения с лечением по стандарт-

ной методике на 5 сутки эксперимента. При исследовании толщины эндотелия роговицы не было зафиксировано статистически значимых отличий от нормальной роговицы. **Заключение:** При лечении стандартного инфицированного ожога роговицы применение комбинированных глазных лекарственных пленок позволяет сократить процесс морфологического восстановления роговицы до 3 суток, в сравнении с лечением с использованием инстилляций, где восстановление роговицы к показателям интактного глаза наступает на 5 сутки.

Ключевые слова: ожог роговицы; глазные лекарственные пленки; левофлоксацин, дексаметазон; декспантенол

Для цитирования: Ярмamedов ДМ, Медведева МВ, Липатов ВА, и др. Фармакологическая эффективность комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина и декспантенола, а также дексаметазона и декспантенола при лечении инфицированных ожогов роговицы. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4): 388-399. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-5

Pharmacological efficiency of combined eye drug films based on Levofloxacin and Dexpanthenol, and also Dexamethazone and Dexpanthenol in the treatment of infected corneal injury

Dmitriy M. Yarmamedov , Marina V. Medvedeva , Vyacheslav A. Lipatov ,
Maria A. Zatolokina , Oksana M. Yarmamedova 

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Dmitriy M. Yarmamedov (d-yarmamedov@yandex.ru)

Abstract

Background: When treating infected corneal burns, some patients are not able to comply with the schedule of frequent instillations of drugs, which entails a persistent irreversible decrease in visual acuity due to the formation of corneal opacities. **The aim of the study:** To increase the effectiveness of treatment of infected corneal burns using combined ophthalmic medicinal films based on Levofloxacin and Dexpanthenol, as well as Dexamethasone and Dexpanthenol. **Materials and methods:** 1 hour after the formation of a standard infected corneal burn, the comparison group was treated according to the classical method using instillations, and the experimental group was treated with combined ophthalmic medicinal films based on Levofloxacin and Dexpanthenol, as well as Dexamethasone and Dexpanthenol. The area of the defect in the corneal epithelium was recorded. Morphological examination with hematoxylin-eosin staining was carried out according to the standard technique at different periods of observation. **Results:** A pronounced cellular reaction was recorded already 1 hour after the formation of a standard infected corneal burn. The defect area of the corneal epithelium decreased faster in the group treated with combined ophthalmic drug films. The thickness of the outer cor-

neal epithelium, as well as the number of cells in its layers, returned to normal on the 3rd day in the experimental group, and in the comparison group with treatment according to the standard method on the 5th day of the experiment. When examining the thickness of the corneal endothelium, there were no statistically significant differences from the normal cornea. **Conclusion:** In the treatment of a standard infected corneal burn, the use of combined ophthalmic medicinal films can reduce the process of morphological restoration of the cornea to 3 days, in comparison with treatment using instillations, where the cornea is restored to the parameters of an intact eye on the 5th day.

Keywords: corneal burns; ophthalmic medicinal films; Levofloxacin; Dexamethasone; Dexpanthenol

For citation: Yarmamedov DM, Medvedeva MV, Lipatov VA, et al. Pharmacological efficiency of combined eye drug films based on Levofloxacin and Dexpanthenol, and also Dexamethazone and Dexpanthenol in the treatment of infected corneal injury. Research Results in Biomedicine. 2021;7(4): 388-399. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-5

Введение. На данный момент по данным ВОЗ в мире по меньшей мере 2,2 миллиарда человек имеют нарушения зрения или слепоту, из которых более 11,9 миллионов человек во всем мире имеют умеренное или тяжелое необратимое снижение остроты зрения, которое можно было бы предотвратить [1, 2]. Количество населения, страдающего слепотой вследствие помутнения роговицы в мире к 2015 г. составило 4,47% [3, 4]. Наиболее распространенным микроорганизмом, вызывающим острую инфекцию переднего отрезка глаза, является *Staphylococcus aureus* (55%) [5-8]. Необратимое стойкое снижение остроты зрения влечет за собой инвалидизацию трудоспособного населения, снижение качества жизни, существенные экономические потери государства (как прямые, так и косвенные) [9, 10]. К причинам, приводящим к нарушению прозрачности роговицы относят бактериальный и вирусный кератит ожоги, дистрофии роговицы, гнойные язвы, травматические эрозии, последствия травм и другие причины [11-13].

При отсутствии своевременно начатого лечения инфекционного заболевания, процесс в роговице усугубляется и способствует образованию обширных дефектов роговицы или инфильтратов. Несвоевременность или неполноценное лечение, а также его отсутствие может привести к стойкому снижению прозрачности рогови-

цы или ее васкуляризации [14, 15]. В связи с этим актуальным является исследование фармакологической эффективности комбинированных глазных лекарственных пленок, которые позволяют эффективно лечить инфицированные ожоги роговицы с низкой кратностью использования (1 раз в сутки).

Цель исследования. Повышение эффективности лечения инфицированных ожогов роговицы с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина и декспантенола, а также дексаметазона и декспантенола.

Материалы и методы исследования. Исследования были выполнены на половозрелых лабораторных кроликах мужского пола породы шиншилла массой 3,0-3,5 кг. В каждую экспериментальную группу входило по 35 кроликов (70 глаз). Лабораторные кролики являются стандартной тест-системой в опытах по изучению специфической активности офтальмологических препаратов. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник. Уход и содержание экспериментальных животных проводился в соответствии с стандартами, описанными Ассоциацией исследований в области зрения и офтальмологии [16].

Перед введением в эксперимент все животные находились на 14-дневном карантине в экспериментально-биологической клинике Курского государственного медицинского университета. Во время этого периода осуществлялся ежедневный осмотр и визуальный контроль потребления корма и воды. Животных с отклонениями в период карантина не зарегистрировано. Перед началом исследования все животные, прошедшие карантин, были включены в эксперимент и распределены на группы, которые формировали случайным образом, отклонение массы тела животных от среднего значения допускалось не более чем на 10%.

С целью формирования стандартного инфицированного ожога роговицы в условиях местной анестезии после двукратной инстилляцией Охувиргосаине 0,4% формировали стандартный ожог роговицы, затем в конъюнктивальный мешок вносилась взвесь микроорганизмов в количестве 1 млн. колоний *Staphylococcus aureus*.

В группе сравнения спустя 1 час после формирования инфицированного ожога роговицы проводили инстилляцию левофлоксацина 0,5% 4 раза в сутки и декспантенола 5% 6 раз в сутки. После фиксации полной эпителизации дефекта эпителия роговицы применяли инстилляцию дексаметазона 0,1% 3 раза в сутки и декспантенола 5% 4 раз в сутки. В экспериментальной группе спустя 1 час после формирования инфицированного ожога роговицы использовали комбинированные глазные лекарственные пленки на основе левофлоксацина 1,5 мг и декспантенола 15 мг. После завершения процесса эпителизации роговицы применяли комбинированные глазные лекарственные пленки на основе дексаметазона 0,5 мг и декспантенола 15 мг, общая масса пленок 30 мг. Суточные дозы препаратов рассчитаны в соответствии с рекомендациями по лечению ожогов роговицы Американской академии офтальмологии и других [17-20].

Методика определения площади дефекта роговицы

С целью визуализации площади дефекта производилась окраска 1% раство-

ром флуоресцеина натрия непосредственно после формирования инфицированного ожога роговицы, а также через 1 час, спустя 1, 2, 3, 5, 7 и 14 суток после формирования стандартного инфицированного ожога роговицы. Площадь дефекта фиксировалась фоторегистрацией с созданием макрофото с помощью фотокамеры в синем свете (длина волны 465 нм) в темном помещении.

Морфологическое исследование роговицы

По окончании эксперимента животных выводили из опыта путем передозировки хлоралгидратом при внутривенном введении. Морфологическое исследование роговицы с окраской гематоксилин-эозином проводили по стандартной методике через 1 час, а также 1, 2, 3, 5, 7, 14 суток с момента начала эксперимента. Исследована толщина роговицы, плоского неороговевающего эпителия и эндотелия роговицы (мкм), подсчитано количество клеток в базальном, шиповатом и плоском слоях наружного эпителия и эндотелия роговицы (шт), а также оценена площадь их ядер (мкм²). Изучение микропрепаратов производили с помощью светового лабораторного микроскопа Levenhuk D320L ×80, ×320 и ×800 с фоторегистрацией.

Обработка данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления значений среднего арифметического (M), среднего квадратического отклонения (δ), среднеквадратической (стандартной) ошибки среднего арифметического (m). После определения показателей описательной статистики (среднее арифметическое, медиана, мода) и обнаружении существенных отклонений от кривой Гауссова распределения, в качестве основной методики определения уровня статистической значимости отличий использовали определение границ доверительного интервала (t) при допустимом для экспериментальных медико-биологических исследований уровне с вероятностью 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения эксперимента общее состо-

яния животных было удовлетворительным, температура тела не повышалась, летальных исходов зафиксировано не было. По результатам проведенного эксперимента было выявлено, что непосредственно после нанесения создания стандартного ожога роговицы и внесения микроорганизмов в конъюнктивальный мешок площадь дефекта во всех экспериментальных группах не имела статистически значимых отличий между собой. При окраске флуоресцеином натрия площадь дефекта составила около 150 мм^2 . Спустя 1 час после нанесения травмы в обеих экспериментальных группах площадь дефекта снизилась на 6,6%, что свидетельствует о самоограничении процесса.

Формирование стандартного инфицированного ожога роговицы влечет за собой формирование отека в течение 1 час после травмирования. Толщина роговицы увеличилась на 23,1% в сравнении с интактной роговицей. При проведении морфологического исследования не было зафиксировано статистически значимых различий между группами в толщине роговицы. Спустя один час после формирования ожога и инфицирования резкое утолщение многослойного плоского неороговевающего эпителия на $61,9 \pm 0,1\%$ в обеих исследуемых группах в сравнении с интактной роговицей за счет формирования выраженного отека. Спустя 1 час после формирования стандартного инфицированного ожога роговицы зафиксирована клеточная реакция в обеих исследуемых группах. В базальном слое наружного эпителия роговицы зафиксировано увеличение количества клеток на $7,76 \pm 0,81\%$ в сравнении с аналогичным показателем интактного глаза кроликов (рисунок 1). В шиповатом слое наружного эпителия роговицы количество клеток возросло на $11,68 \pm 0,52\%$. В плоском слое плоского неороговевающего эпителия роговицы количество клеток уменьшилось на $1,7 \pm 0,91\%$ в обеих исследуемых группах в сравнении с не травмированной роговицей. Начата терапия первой волны.

Спустя 1 сутки после начала эксперимента зафиксирована динамика снижения площади эпителиального дефекта роговицы, однако, скорость изменений была различна. В группе сравнения, где лечение проводили с использованием левофлоксацина и декспантенола в виде инстилляций площадь дефекта уменьшилась на 36,56% в сравнении с исходной. В экспериментальной группе с лечением с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина 1,5 мг и декспантенола 15 мг выявлено снижение площади дефекта эпителия роговицы на 50,62% и она составила $74,16 \pm 4,821 \text{ мм}^2$. В группе сравнения толщина роговицы составила $275,20 \pm 23,930$ мкм. В экспериментальной группе толщина роговицы составила $282,36 \pm 24,553$ мкм.

Спустя 1 сутки эксперимента в обеих исследуемых группах прослеживалась динамика снижения толщины поверхностного эпителия роговицы. В группе сравнения с лечением в виде инстилляций левофлоксацина и декспантенола толщина эпителия составила $26,93 \pm 2,341$ мкм. В экспериментальной группе с лечением с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина 1,5 мг и декспантенола 15 мг толщина плоского неороговевающего эпителия роговицы составила $26,25 \pm 2,283$ мкм. Зафиксирована выраженная клеточная пролиферация с наибольшим проявлением в базальном слое эпителия роговицы. В базальном слое зафиксировано увеличение количества клеток на $30,76 \pm 0,71\%$ во всех экспериментальных группах в сравнении с показателем интактной роговицы кроликов. В шиповатом слое поверхностного эпителия роговицы зафиксировано увеличение количества клеток на $23,02 \pm 3,59\%$ в сравнении с интактной роговицей. В плоском слое плоского неороговевающего эпителия роговицы произошло увеличение количества клеток на $28,15 \pm 5,99\%$ в сравнении с интактной роговицей. Между группами не зафиксировано статистически значимых отличий.

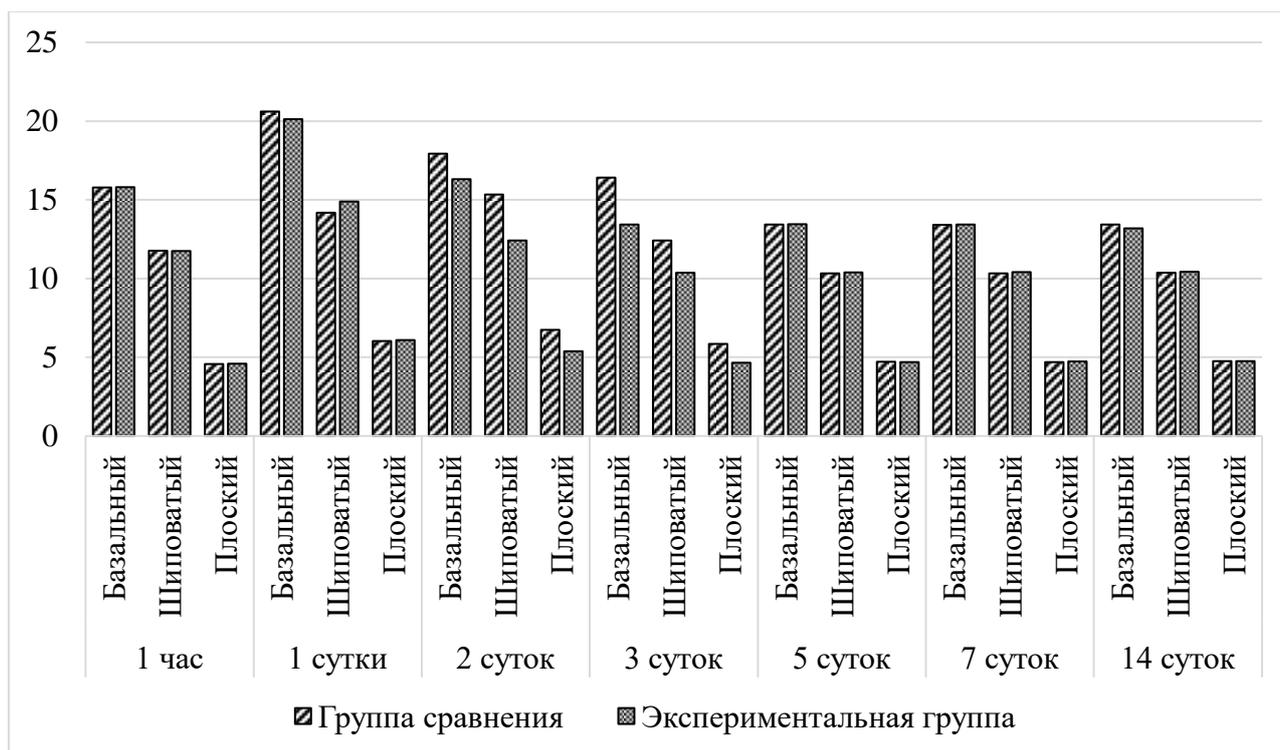


Рис. 1. Количество клеток в различных слоях плоского неороговевающего эпителия роговицы при проведении фармакокоррекции различными способами.

Fig. 1. The number of cells in different layers of the squamous non-keratinizing epithelium of the cornea during pharmacological correction by different methods.

На 2 сутки эксперимента сохранялась динамика снижения площади дефекта эпителия роговицы. В группе сравнения площадь дефекта уменьшилась в 2,67 раза и составила $56,34 \pm 3,802 \text{ мм}^2$. В экспериментальной группе с лечением с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина 1,5 мг и декспантенола 15 мг площадь дефекта эпителия роговицы уменьшилась в 3,94 раза в сравнении с исходным показателем и составила $38,14 \pm 2,654 \text{ мм}^2$, при этом зафиксированы статистически значимые отличия от группы сравнения ($p \leq 0.05$).

При морфологическом исследовании толщины роговицы зафиксировано её увеличение в различной степени в обеих исследуемых группах. В группе сравнения толщина роговицы увеличилась на 10,5%. В экспериментальной группе с лечением с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина 1,5 мг и декспантенола 15 мг зафиксировано большее увеличение

толщины роговицы в сравнении с группой сравнения. Толщина роговицы возросла на 12,2%.

На вторые сутки наблюдения в обеих исследуемых группах продолжала проследиваться динамика уменьшения толщины наружного неороговевающего эпителия роговицы. В группе сравнения с лечением в виде инстилляций левофлоксацина и декспантенола толщина эпителия уменьшилась на 12,4%. В экспериментальной группе с лечением с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок произошло уменьшение толщины наружного эпителия роговицы на 17,5%. Между обоими исследуемыми группами зафиксировано наличие статистически значимых отличий ($p \leq 0.05$).

В группе сравнения с лечением в виде инстилляций левофлоксацина и дексаметазона количество клеток в базальном слое составило $18,37 \pm 0,49$ в стандартном поле зрения, в шиповатом слое плоского неороговевающего эпителия роговицы – $15,33 \pm 0,48$, а в плоском слое – $6,70 \pm 0,47$ в

стандартном поле зрения. В экспериментальной группе с проводимым лечением с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина 1,5 мг и декспантенола 15 мг в базальном слое наружного неороговевающего эпителия роговицы количество клеток составило $17,30 \pm 0,47$ в поле зрения. В шиповатом слое количество клеток составило $12,47 \pm 0,51$, а в плоском слое наружного эпителия роговицы $5,37 \pm 0,49$ в стандартном поле зрения. Продолжена терапия первой волны.

На третьи сутки эксперимента в группе сравнения с лечением в виде инстилляций левофлоксацина 0,5% 4 раза в сутки и декспантенола 5% 6 раз в сутки площадь дефекта эпителия роговицы составила $28,38 \pm 2,117$ мм². Также зафиксировано утолщение роговицы до $342,60 \pm 23,476$ мкм. В группе сравнения с толщиной плоского неороговевающего эпителия роговицы в зоне рядом с ожогом составила $20,15 \pm 1,752$ мкм. Количество клеток снизилось в сравнении с морфологическим исследованием роговицы на 2 сутки. В базальном слое наружного эпителия роговицы уменьшилось на 10,7%, в шиповатом слое уменьшилось на 16,5%, а количество клеток в плоском слое уменьшилось на 12,9%.

В экспериментальной группе с лечением с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина 1,5 мг и декспантенола 15 мг не было зафиксировано дефекта эпителия роговицы. Толщина роговицы в этой экспериментальной группе составила $378,14 \pm 32,881$ мкм. Толщина плоского неороговевающего эпителия роговицы составила $18,13 \pm 1,576$ мкм. В экспериментальной группе с лечением с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок зафиксировано уменьшение количества клеток в базальном слое наружного эпителия роговицы на 22,4%. В шиповатом слое количество клеток уменьшилось на 16,8%, а в плоском слое зафиксировано уменьшение на 13% в сравнении с аналогичными показателями на 2 сутки. В экс-

периментальной группе с лечением с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина 1,5 мг и декспантенола 15 мг не зафиксировано статистически значимых отличий от интактной роговицы. В экспериментальной группе начата терапия второй волны.

На 5 сутки эксперимента в группе сравнения, в которой лечение проводилось с использованием инстилляций левофлоксацина и декспантенола не выявлено дефекта эпителия роговицы. В группе сравнения толщина роговицы увеличилась на 9,9%. Толщина плоского неороговевающего эпителия уменьшилась на 11,4% и соответствовала толщине интактной роговицы. В группе сравнения с лечением в виде инстилляций левофлоксацина и декспантенола зафиксировано соответствие количества клеток с показателями интактной роговицы. Начата терапия второй волны. В экспериментальной группе не было зафиксировано статистически значимых отличий от предыдущего срока наблюдения. Продолжена терапия 2 волны.

Спустя 7 суток после формирования стандартного инфицированного ожога и инфицирования роговицы в обеих экспериментальных группах не было зафиксировано статистически значимых отличий от предыдущего срока наблюдения и была продолжена терапия второй волны. На 10 сутки эксперимента в экспериментальной группе с лечением с использованием комбинированных глазных лекарственных пленок на основе дексаметазона и декспантенола было завершено лечение второй волны, которое продолжалось 7 суток с момента эпителизации роговицы. На 12 сутки было прекращено лечение в группе сравнения с лечением в виде инстилляций дексаметазона и декспантенола. Дефекта эпителия роговицы при окраске 1% раствором флуоресцеином натрия при осмотре в синем свете в темном помещении дефекта эпителия роговицы зафиксировано не было. При морфологическом исследовании в обеих исследуемых группах на 14 сутки эксперимента роговица не имела

статистически значимых отличий от интактной роговицы кроликов.

При исследовании толщины эндотелия роговицы не было зафиксировано статистически значимых отличий на всех сроках наблюдения и при различном лечении, что свидетельствует о поверхностном течении воспалительного процесса.

Была подсчитана площадь ядер клеток в базальном, шиповатом и плоском слоях эпителия роговицы. По результатам исследования было зафиксировано отсутствие статистически значимых отличий от интактной роговицы при различных способах лечения на всех сроках наблюдения. Было подсчитано количество клеток и оценена площадь ядер эндотелия роговицы в стандартном поле зрения в обоих исследуемых группах. При этом не было выявлено статистически значимых отличий от интактной роговицы на всех сроках наблюдения.

В исследовании М.Т. Азнабаева и Г.А. Азаматовой [21] проведено экспериментальное изучение фармакологической эффективности глазных лекарственных пленок, содержащих левофлоксацин, которые использовались для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений в хирургии катаракты. По результатам проведенного исследования была доказана безопасность и высокая биосовместимость глазных лекарственных пленок с левофлоксацином в комплексе с арабиногалактаном, а также отсутствие негативного влияния на структуры и физиологические функции глазного яблока и придаточного аппарата в эксперименте. Доказано, что при использовании глазных лекарственных пленок с левофлоксацином в комплексе с арабиногалактаном концентрация антибактериального препарата во влаге передней камеры глаза лабораторных животных сохраняется в течение 24 часов, в отличие от использования левофлоксацина в виде инстилляций, когда концентрация антибиотика значительно снижается уже через 2 часа после применения препарата. При использовании глазных лекарственных пленок с левофлокса-

цином в качестве профилактики послеоперационных осложнений после хирургии катаракты зафиксировано быстрое купирование инфекционной воспалительной реакции и отсутствие патологических морфологических изменений в тканях глазного яблока. При исследовании комбинированных глазных лекарственных пленок также зафиксирована десорбция спустя 24 часа нахождения в конъюнктивальной полости.

В исследовании Г.Я. Гайсиной [22] были изучены темпы десорбции моксифлоксацина из глазной лекарственной пленки на основе поливинилового спирта и дигидрохверцетина. Зафиксировано замедление десорбции в 5 раз из глазной лекарственной пленки на основе поливинилового спирта в сравнении с пленкой на основе дигидрохверцетина. Автором доказано отсутствие токсико-аллергического воздействия на ткани глаза, а также отрицательного влияния глазных лекарственных пленок с моксифлоксацином на состояние глаза и его придаточного аппарата. Рассмотрен вопрос целесообразности профилактики послеоперационных осложнений инфекционного характера после проведения хирургических вмешательств по поводу экстракции катаракты с использованием глазных лекарственных пленок с моксифлоксацином. В экспериментальной модели животным вводили в водянистую влагу передней камеры глаза 0,3 мл. культуры *Staphylococcus aureus*. В результате эксперимента установлено, что глазные лекарственные пленки с моксифлоксацином обладают выраженным антибактериальным эффектом и успешно предотвращают развитие острого воспаления внутренних оболочек глаза. В настоящем исследовании также не зафиксировано какого-либо токсико-аллергического или негативного влияния комбинированных глазных лекарственных пленок на состояние глазного яблока.

Таким образом, использование комбинированных глазных лекарственных пленок на основе левофлоксацина 1,5 мг и декспантенола 15 мг 1 раз в сутки позволя-

ет ускорить процесс эпителизации инфицированного дефекта роговицы до 3 суток. А также позволяет ускорить процесс восстановления толщины роговицы к показателям интактного глаза. Включение в терапию первой волны стимуляторов тканевой репарации в виде декспантенола стимулирует ускорение стабилизации исследуемых морфологических показателей к уровню нормальной роговицы. Применение комбинированных глазных лекарственных пленок на основе дексаметазона 0,5 мг и декспантенола 15 мг 1 раз в сутки также позволяет успешно проводить профилактику возникновения осложнений после лечения инфицированных ожогов роговицы за счет включения в состав лекарственной пленки стероидного противовоспалительного препарата. Таким образом, в связи с высокой эффективностью и малой кратностью применения комбинированных глазных лекарственных пленок при лечении инфицированных ожогов роговицы целесообразно проведение дальнейших клинических исследований и дальнейшее практическое применение.

Выводы:

1. При лечении стандартного инфицированного ожога роговицы применение комбинированных глазных лекарственных пленок позволяет сократить процесс морфологического восстановления роговицы до 3 суток, в сравнении с лечением с использованием инстилляций, где восстановление роговицы к показателям интактного глаза наступает на 5 сутки.

2. Применение стероидного противовоспалительного препарата после момента фиксации полной эпителизации роговицы позволяет успешно проводить профилактику развития посттравматических осложнений инфицированных ожогов роговицы.

3. Добавление в состав комбинированных глазных лекарственных пленок стимуляторов тканевой репарации позволило на начальном этапе лечения ускорить процесс деления и миграции клеток эпителия роговицы, а после эпителизации дефекта укрепляет вновь образованные эпи-

телиальные клетки и защищает роговицу от агрессивных факторов внешней среды.

Информация о финансировании

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. Porth JM, Deiotte E, Dunn M, et al. A Review of the Literature on the Global Epidemiology of Corneal Blindness. *Cornea*. 2019;38(12):1602-1609. DOI: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002122>
2. World Health Organization: World report on vision [Internet]. 2019 [updated 2019 Fall; cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-vision>
3. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2017;5(12):1221-1234. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
4. Sabanayagam C, Cheng CY. Global causes of vision loss in 2015: are we on track to achieve the Vision 2020 target? *The Lancet Global Health*. 2017;5(12):e1164-e1165. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30412-6)
5. Deguchi H, Kitazawa K, Kayukawa K, et al. The trend of resistance to antibiotics for ocular infection of *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, and corynebacterium compared with 10-years previous: A retrospective observational study. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203705. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203705>
6. Jin H, Parker WT, Law NW, et al. Evolving risk factors and antibiotic sensitivity patterns for microbial keratitis at a large county hospital. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;101:1483-1487. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311441>

7. Silvester A, Neal T, Czanner G, et al. Adult bacterial conjunctivitis: resistance patterns over 12 years in patients attending a large primary eye care centre in the UK. *BMJ Open Ophthalmology*. 2016;1(1):e000006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2016-000006>

8. Wozniak RA, Aquavella JV. Antibiotics in ophthalmology practice. *Expert Review of Ophthalmology*. 2017;12(3):243-250. DOI: <https://doi.org/10.1080/17469899.2017.1318065>

9. Taylor HR. Global blindness: the progress we are making and still need to make. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2019;8(6):424-428. DOI: <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000264>

10. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)

11. Bizrah M, Yusuf A, Ahmad S. An update on chemical eye burns. *Eye*. 2019;33(9):1362-1377. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0456-5>

12. Toriyama K, Suzuki T, Shiraishi A. Characteristics of infectious keratitis in old and very old patients. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2018;34(8):565-569. DOI: <https://doi.org/10.1089/jop.2018.0028>

13. Yarmamedov D, Lipatov V, Medvedeva M, et al. Study of the pharmacological impact of polymeric membranes with antibacterial effect in traumatic lesions of cornea. *Research Results in Pharmacology*. 2018;4(4):89-96. DOI: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31006>

14. Barrientez B, Nicholas SE, Whelche A, et al. Corneal injury: clinical and molecular aspects. *Experimental Eye Research*. 2019;186:107709. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107709>

15. Moghadam MR, Jafarinasab MR, Yousefi Z, et al. Aloe vera gel-derived eye drops for alkaline corneal injury in a rabbit model. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2020;15(1):7-15. DOI: <https://doi.org/10.18502/jovr.v15i1.5932>

16. The Association for Research in Vision and Ophthalmology [Internet]. Statement for the use of animals in ophthalmic and vision research [updated 2016 Fall; cited 2020 Sep 18]. Available from:

<https://www.arvo.org/About/policies/statement-for-the-use-of-animals-in-ophthalmic-and-vision-research>

17. American Academy of Ophthalmology [Internet]. Chemical (Alkali and Acid) Injury of the conjunctiva and cornea [updated 2020 Sep 13; cited 2020 Sep 22]. Available from: [https://eyewiki.org/Chemical_\(Alkali_and_Acid\)_Injury_of_the_Conjunctiva_and_Cornea](https://eyewiki.org/Chemical_(Alkali_and_Acid)_Injury_of_the_Conjunctiva_and_Cornea)

18. Kanski J, Bowling B. *Kanski's Clinical ophthalmology*. 8 ed. Saunders Ltd; 2018.

19. Medscape [Internet]. Corneal abrasion treatment & management [updated 2019 Jan 3; cited 2020 Sep 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1195402-treatment>

20. Willmann D, Fu L, Melanson SW. Corneal injury. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Sep 22]. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459283>

21. Азнабаев МТ, Азаматова ГА. Метод профилактики внутриглазных инфекций после факоэмульсификации катаракты с помощью глазной лекарственной пленки с левофлоксацином. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2010;12(118):8-10.

22. Гайсина ГЯ, Азнабаев МТ, Азаматова ГА, и др. Изучение терапевтического эффекта глазных лекарственных пленок с моксифлоксацином на модели экзогенного бактериального воспаления глаз. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015;2(10):126-129.

References

1. Porth JM, Deiotte E, Dunn M, et al. A Review of the Literature on the Global Epidemiology of Corneal Blindness. *Cornea*. 2019;38(12):1602-1609. DOI: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002122>

2. World Health Organization: World report on vision [Internet]. 2019 [updated 2019 Fall; cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-vision>

3. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2017;5(12):1221-1234. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)

4. Sabanayagam C, Cheng CY. Global causes of vision loss in 2015: are we on track to achieve the Vision 2020 target? *The Lancet Glob-*

- al Health. 2017;5(12):e1164-e1165. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30412-6)
5. Deguchi H, Kitazawa K, Kayukawa K, et al. The trend of resistance to antibiotics for ocular infection of *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, and corynebacterium compared with 10-years previous: A retrospective observational study. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203705. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203705>
6. Jin H, Parker WT, Law NW, et al. Evolving risk factors and antibiotic sensitivity patterns for microbial keratitis at a large county hospital. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;101:1483-1487. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311441>
7. Silvester A, Neal T, Czanner G, et al. Adult bacterial conjunctivitis: resistance patterns over 12 years in patients attending a large primary eye care centre in the UK. *BMJ Open Ophthalmology*. 2016;1(1):e000006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2016-000006>
8. Wozniak RA, Aquavella JV. Antibiotics in ophthalmology practice. *Expert Review of Ophthalmology*. 2017;12(3):243-250. DOI: <https://doi.org/10.1080/17469899.2017.1318065>
9. Taylor HR. Global blindness: the progress we are making and still need to make. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2019;8(6):424-428. DOI: <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000264>
10. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
11. Bizrah M, Yusuf A, Ahmad S. An update on chemical eye burns. *Eye*. 2019;33(9):1362-1377. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0456-5>
12. Toriyama K, Suzuki T, Shiraishi A. Characteristics of infectious keratitis in old and very old patients. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2018;34(8):565-569. DOI: <https://doi.org/10.1089/jop.2018.0028>
13. Yarmamedov D, Lipatov V, Medvedeva M, et al. Study of the pharmacological impact of polymeric membranes with antibacterial effect in traumatic lesions of cornea. *Research Results in Pharmacology*. 2018;4(4):89-96. DOI: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31006>
14. Barrientez B, Nicholas SE, Whelche A, et al. Corneal injury: clinical and molecular aspects. *Experimental Eye Research*. 2019;186:107709. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107709>
15. Moghadam MR, Jafarinasab MR, Yousefi Z, et al. Aloe vera gel-derived eye drops for alkaline corneal injury in a rabbit model. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2020;15(1):7-15. DOI: <https://doi.org/10.18502/jovr.v15i1.5932>
16. The Association for Research in Vision and Ophthalmology [Internet]. Statement for the use of animals in ophthalmic and vision research [updated 2016 Fall; cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://www.arvo.org/About/policies/statement-for-the-use-of-animals-in-ophthalmic-and-vision-research>
17. American Academy of Ophthalmology [Internet]. Chemical (Alkali and Acid) Injury of the conjunctiva and cornea [updated 2020 Sep 13; cited 2020 Sep 22]. Available from: [https://eyewiki.org/Chemical_\(Alkali_and_Acid\)_Injury_of_the_Conjunctiva_and_Cornea](https://eyewiki.org/Chemical_(Alkali_and_Acid)_Injury_of_the_Conjunctiva_and_Cornea)
18. Kanski J, Bowling B. *Kanski's Clinical ophthalmology*. 8 ed. Saunders Ltd; 2018.
19. Medscape [Internet]. Corneal abrasion treatment & management [updated 2019 Jan 3; cited 2020 Sep 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1195402-treatment>
20. Willmann D, Fu L, Melanson SW. Corneal injury. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Sep 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459283>
21. Aznabaev MT, Azamatova GA. The method of prevention intraocular infections after cataract phacoemulsification by means of the Levofloxacin ophthalmic medicated film. *Vestnik of Orenburg State University*. 2010;12(118):8-10. Russian.
22. Gaysina GYa, Aznabayev MT, Azamatova GA, et al. The study of therapeutic effect of ophthalmic medicinal films with Moxifloxacin on the model of exogenous bacterial inflammation of the eyes. *Bashkortostan Medical Journal*. 2015;2(10):126-129. Russian.
- Статья поступила в редакцию 24 декабря 2020 г.
Поступила после доработки 3 августа 2021 г.
Принята к печати 28 августа 2021 г.

Received 24 December 2020

Revised 3 August 2021

Accepted 28 August 2021

Информация об авторах

Дмитрий Муталифович Ярмамедов, ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: d-yarmamedov@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-5502>.

Марина Викторовна Медведева, доктор медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: mari-la2003@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3244-7651>.

Вячеслав Александрович Липатов, доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: drli@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>.

Мария Алексеевна Затолокина, доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: marika1212@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>.

Оксана Муталифовна Ярмамедова, студент ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: oksana.yarmamedova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1106-7919>.

Information about the authors

Dmitry M. Yarmamedov, Assistant at the Department of Ophthalmology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: d-yarmamedov@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-5502>.

Marina V. Medvedeva, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: mari-la2003@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3244-7651>.

Vyacheslav A. Lipatov, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: drli@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>.

Maria A. Zatolokina, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: marika1212@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>.

Oksana M. Yarmamedova, Student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: oksana.yarmamedova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1106-7919>.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
MEDICINE

DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-6

УДК 616-091.8

Restructuring of erythrocytes in persons of mature and elderly age on the background of diabetes mellitus

Tatyana V. Pavlova¹ , Igor B. Bukhvalov² , Anton N. Kaplin³ ,
Irina I. Povalyaeva⁴ , Igor Yu. Goncharov⁵ , Lyubov A. Pavlova¹ 

¹ Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

² Institute of Hematopathology,
75a Fangdieck St., Hamburg, 22547, Germany

³ Kursk State Medical University,
3 Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia

⁴ Children's Regional Clinical Hospital,
44 Gubkin St., Belgorod, 308012, Russia

⁵ Shukhov Belgorod State Technological University,
46 Kostyukov St., Belgorod, 308012, Russia

Corresponding author: Anton N. Kaplin (drkaplin46@gmail.com)

Abstract

Background: The high incidence of diabetes mellitus in modern conditions dictates the need to search for new, including microscopic, opportunities to identify pathological changes in the course of various physiological processes. **The aim of the study:** To study the peculiarities of changes in the properties and parameters of erythrocytes in various types of diabetes mellitus (types 1 and 2) in women of mature and elderly age. **Materials and methods:** Venous blood of 55 women aged 30 to 70 years, divided into study groups (women with type DM, women with type II DM, control without endocrinopathy) was examined using atomic force and scanning probe microscopy. **Results:** The authors found an increase in the percentage of pathological forms of erythrocytes in patients with diabetes mellitus. An increase in the number of macrocytic forms of erythrocytes was observed not only when compared with the control group (DM I - 12.20 ± 2.14 , DM II - 10.00 ± 1.20 , control - 4.40 ± 0.15), but and when comparing two age groups of patients with type 2 DM (30-45 years old - 10.00 ± 1.20 , 60-70 years old - 13.20 ± 1.90). The same tendency is typical for microcytes. Geriatric changes in the geometric parameters of erythrocytes in the group of patients with type 2 DM were characterized by an increase in the volume, as well as the maximum height of erythrocytes with increasing age of the patients. **Conclusion:** The use of atomic force microscopy in the study of the biophysical parameters of erythrocytes makes it possible to identify pa-

tients from high-risk groups by determining such changes as an increase in the number of macrocytes, microcytes and pathologically altered forms of erythrocytes, a decrease in the average volume and area of erythrocytes.

Keywords: geriatrics; diabetes mellitus; erythrocytes; atomic force microscopy

For citation: Pavlova TV, Bukhvalov IB, Kaplin AN, et al. Restructuring of erythrocytes in persons of mature and elderly age on the background of diabetes mellitus. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(4): 400-409. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-6

Introduction. According to the WHO, currently the total number of people with diabetes in the world has exceeded 100 million (3% of the world's population). Early disability and mortality, which are mainly caused by diabetic angiopathies, are the most important socioclinic problem of modern diabetology [1, 2, 3]. The problem of diabetes mellitus and its influence on the development of vascular complications [4, 5, 6], as well as changes in the rheological properties of blood, despite a large number of different studies, remains relevant [7].

For people with diabetes mellitus, the rheological properties of blood are a vital indicator [8-10], since as a result of prolonged hyperglycemia, significant changes occur in the body, the end result of which is an increase in blood viscosity [11], which leads to a decrease in blood flow velocity. As a result of an increase in blood viscosity in combination with a change in the biophysical properties of erythrocytes [12] under the influence of an increased concentration of glucose [13], patients develop stagnation, damage to the endothelial walls of blood vessels, and develop micro- and microangiopathies [14]. Clear changes are undoubtedly taking place at the molecular level as well. The structure of erythrocyte membranes changes, characterized by a change in the lipid phase with disorganization and disruption of the functional properties of the outer and deep layers, as well as protein-lipid interactions.

Disorders of carbohydrate metabolism, specific for diabetes mellitus (especially at the stage of endocrinopathy decompensation), lead to an increase in the proportion of macrocytes and polymorphism in the size of erythrocytes, sphericity of shape, the appear-

ance of a significant number of deformed and hemolyzed cells, as well as shadow cells devoid of hemoglobin. Qualitative rearrangements in the erythron system under conditions of prolonged decompensation of glycemia enhance erythrodieresis, decrease the number of erythrocytes circulating in the blood, which, combined with their accelerated aging and a decrease in deformability, enhances tissue hypoxia.

It should be noted that various parameters of erythrocytes undergo significant changes in diabetes mellitus [15, 16, 17], but it is difficult to identify them using standard methods [18]. Therefore, in our study, we tried to consider the possibility of using atomic force microscopy (AFM) to study the cytoarchitectonics and various biophysical parameters [19] of erythrocytes in patients with diabetes mellitus of various types and ages. The use of atomic force microscopy to study micro- and nanoscale areas of the surface of erythrocytes and other blood cells makes it possible to introduce new cellular parameters, to obtain qualitatively new ideas about the causes and mechanisms of changes in their properties in diabetes mellitus.

In their article, the authors tried to study the geriatric features of changes in the properties and parameters of erythrocytes in various types of diabetes mellitus (type 1 and type 2) in women of mature and elderly age using innovative research methods (atomic force microscopy).

Materials and methods. In the course of the study, patients were examined on the basis of the Regional State Budgetary Healthcare Institutions: "City Polyclinic of the City of Belgorod" in the period from 2018 to 2020. Morphological and biochemical devel-

opments were carried out at the Department of Pathology of the Medical Institute of Belgorod State National Research University, as well as at the Scientific, Educational and Innovation Center "Nanostructured Materials and Technologies" of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State National Research University". 55 women from 30 to 70 years old were selected, who made up the following groups:

1st - women with type I diabetes mellitus at the age of 30-45 (DM I) (15)

2nd - women with type II diabetes mellitus

2A - women with type II diabetes mellitus at the age of 30-45 (10)

2B - women with type II diabetes mellitus at the age of 60-70 (10)

3th - control group - women without endocrinopathies and severe somatic pathology

3A - control group - women without endocrinopathies and severe somatic pathology at the age of 30-40 (10)

3B - control group - women without endocrinopathies and severe somatic pathology at the age of 60-70 (10)

The criterion for inclusion of patients in groups 1 and 2 was the presence of diabetes mellitus, confirmed by appropriate clinical data and examinations.

Blood was taken from a vein by puncture of the cubital vein, the blood was mixed in a test tube with an anticoagulant (heparin). When conducting a laboratory test, we used the method of washing the erythrocyte mass based on the principle of diluting the test material with an isotonic solution, an aqueous solution isotonic to blood plasma, the main reagent of this type is a physiological solution - an aqueous solution of sodium chloride with a mass fraction of ω (NaCl) ≈ 0.9 %, and its centrifugation. Then the samples were mixed on a defatted glass slide for immunohistochemistry and placed in a humid chamber for scanning. The surface morphology of erythro-

cytes was studied using a scanning probe microscope NTEGRA-AURA (NT-MDT, Zenograd). SPM images were obtained in the mode of semicontact atomic force microscopy (AFM) using cantilevers of the DCP11 series with a radius of curvature of 70 nm. The work was carried out in contact modes of intermittent and constant profile using Si or SiN cantilevers, using a low atmospheric vacuum. Statistical processing of the obtained AFM images was carried out using the software package "Image Analysis P9" (NT-MDT). The following geometrical parameters of erythrocytes were calculated: Area is the cross-sectional area of the particle at the level of half the height of the erythrocyte, Volume is the volume of the particle, Max Z is the value of the local maximum, the height of the erythrocyte measured from the general zero level, Perimeter is the perimeter of the section, Diameter is the effective diameter, defined as the diameter of a circle whose area is equal to the sectional area $Diameter = 2\sqrt{(Area / \pi)}$. The use of the method allows to reduce the research time and obtain high-resolution scans of cells, while maintaining their viability, native size and shape.

Results and discussion. When analyzing the AFM data in a group of practically healthy people, we obtained data on the state of erythrocytes. It should be noted that with diabetes, stasis, sludge and thrombosis were expressed, which was more pronounced in type 1 diabetes (Fig. 1, 2).

The largest percentage of the erythrocyte population in the control group (woman in age 30-45 years) was represented by normocytes (87.30 ± 1.43). The share of microcytes accounted for 6.30 ± 1.52 , and macrocytes - 6.40 ± 0.13 (Fig. 1). As can be seen from the table below, disturbances in carbohydrate metabolism, changes in the membrane and cytoplasm of erythrocytes under the influence of the toxic effect of excess glucose lead to polymorphism of their sizes in all types of diabetes mellitus (Table 1, Fig. 2).

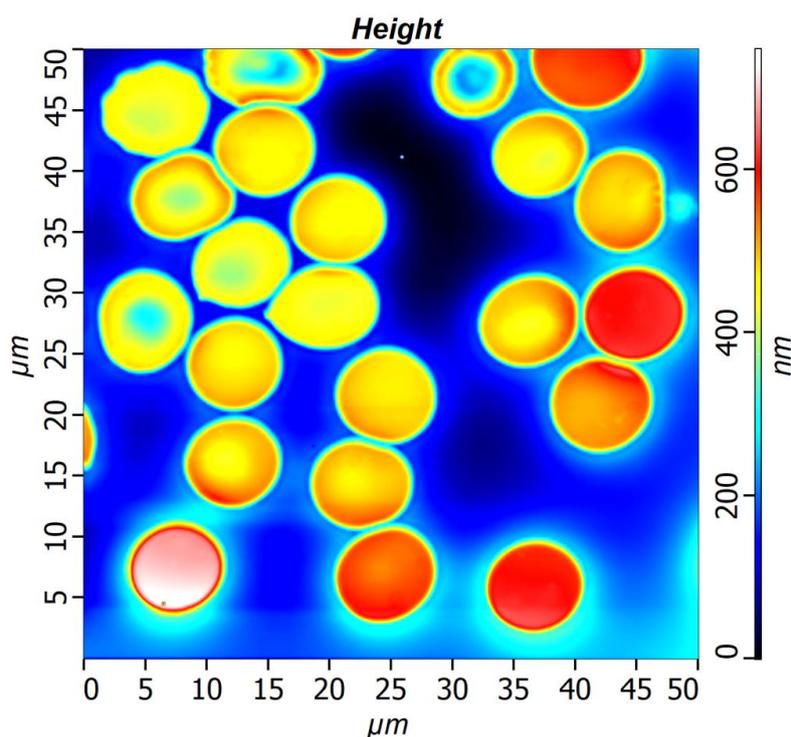


Fig. 1. Erythrocytes of the control group. Woman (30 years). The cells are similar in diameter and similar in shape. Atomic force microscopy. 2D image.

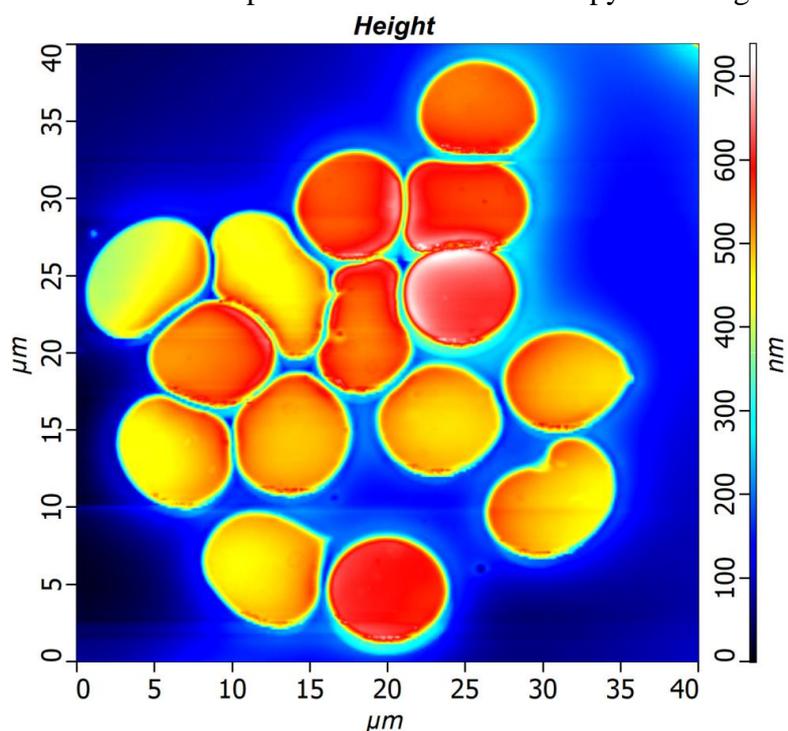


Fig. 2. Erythrocytes of a woman with type I diabetes mellitus (65 years). The cells are of different diameters with a disturbed shape. Erythrocyte sludge. Atomic force microscopy. 2D image.

Although normal sizes remain predominant in populations, the number of both microcytes and macrocytes increases. At the same time, the number of macrocytes also increases, although not so much (6.30 ± 0.15).

In DM 1, the percentage of microcytes and macrocytes was almost the same (15.10 ± 1.50 and 12.20 ± 2.14 , respectively), and compared with the control group, the change in the size of erythrocytes was both upward and down-

ward. Regarding the geriatric aspects of changes in the size of erythrocytes both in normal conditions and in different types of diabetes mellitus, a significant shift towards macrocytic forms can be noted when comparing two age groups in the control group (4.40 ± 0.15 in women aged 30-45 and 7.30 ± 0.38 for women aged 60-70 years, respectively). At the same time, in the groups of

women with type 2 diabetes mellitus, this trend not only persisted, but also worsened due to profound and persistent metabolic changes. So, in the group of women aged 60-70 years, suffering from the above pathology, the percentage of macrocytes was maximum and amounted to 13.20 ± 1.90 .

Table 1

The ratio of erythrocytes in patients with various types of diabetes mellitus

Ratio of red blood cells by size (%)	Control group (30-45 years)	Control group (60-70 years)	DM 1 (30-45 years)	DM 2 (30-45 years)	DM 2 (60-70 years)
N	10	10	15	10	10
Microcytes	7.30 ± 1.50	$5.40 \pm 1.40^{**}$	$15.10 \pm 1.50^*$	$16.50 \pm 1.41^*$	$8.40 \pm 1.50^{**}$
Normocytes	88.30 ± 1.40	87.50 ± 3.60	$72.70 \pm 2.30^*$	$73.50 \pm 2.05^*$	78.40 ± 3.25
Macrocytes	4.40 ± 0.15	$7.30 \pm 0.38^{**}$	$12.20 \pm 2.14^*$	$10.00 \pm 1.20^*$	$13.20 \pm 1.90^{**}$

Note: *p <0.05 in comparison with the group of practically healthy people; **p <0.05 in comparison with a similar group in terms of age

Analysis of the diameter of erythrocytes of different size groups showed that there is no significant change in this parameter, both in the direction of its increase and in the di-

rection of decreasing, with different types of diabetes, only very minor fluctuations are observed (Table 2).

Table 2

The ratio of the sizes of various types of erythrocytes in patients with diabetes mellitus

Diameter erythrocytes (µm)	Control group (30-45 years)	Control group (60-70 years)	DM 1 (30-45 years)	DM 2 (30-45 years)	DM 2 (60-70 years)
N	10	10	15	10	10
Microcytes	6.40 ± 0.06	6.1 ± 0.14	6.60 ± 0.27	6.55 ± 0.36	5.02 ± 0.45
Normocytes	7.55 ± 0.15	7.09 ± 0.65	7.90 ± 0.30	7.80 ± 0.14	7.06 ± 0.38
Macrocytes	8.19 ± 0.06	8.35 ± 0.16	8.75 ± 0.44	8.55 ± 0.56	8.95 ± 0.86

Note: *p <0.05 in comparison with the group of practically healthy people; **p <0.05 in comparison with a similar group in terms of age

With DM, cells of elongated and irregular shape appeared, which may indicate both a violation of the elasticity of the membranes and a difficulty in passing through the microvasculature due to a change in its structure, which is more pronounced in DM 1 (Fig. 2). Individual erythrocytes were connected to each other, as well as to endothelial cells, by cytoplasmic bridges and fibrin filaments (to the greatest extent in type 1 diabetes), which contributed to stasis, sludge and thrombosis.

There was a change in the shape of erythrocytes, a change in the ratio of various forms of erythrocytes with an increase in the

percentage of pathologically changed (Table 3). In all types of diabetes mellitus (DM 1, DM 2) in all aged groups, a significant decrease in the number of discocytes was observed (74.30 ± 0.62 , 77.03 ± 0.62 , 75.01 ± 3.60 respectively, compared with the content of those in the control group in age 30-45 years - 90.67 ± 2.44). These changes indicate a reduced stability of erythrocyte membranes due to its glycosylation, changes in the lipid composition of the cell membrane, as well as the configuration of protein molecules, violation of the asymmetry and packing of lipids in the membrane bilayer.

Table 3

The ratio of pathological erythrocytes (by type) in patients with diabetes mellitus (%)

Type of erythrocytes	Control group (30-45 years)	Control group (60-70 years)	DM 1 (30-45 years)	DM 2 (30-45 years)	DM 2 (60-70 years)
N	10	10	15	10	10
Discocytes	90.67±2.44	86.02±3.89**	74.30±0.62*	77.03±0.62*	75.01±3.60*
Reversibly modified (transient)	9.00±2.39	8.65±2.46	16.23±1.10*	15.40±1.09*	14.20±2.04*
Irreversibly changed (pre-hemolytic)	0.17±0.17	3.17±0.25**	6.37±0.50*	6.10±0.48*	7.30±1.40**
Degenerative forms	0.17±0.17	2.17±0.17**	4.00±0.52*	3.00±0.32*	5.20±0.30**

Note: *p <0.05 in comparison with the group of practically healthy people; **p <0.05 in comparison with a similar group in terms of age

It should be noted that in the control group, with increasing age of the subjects, there is also a decrease in the number of normal discocytic erythrocytes (86.02±3.89 in the age group of 60-79 years compared to 90.67±2.44 in the age group of 30-45 years). It also follows from Table 3 that the process of changing the ratio of various forms of erythrocytes with a predominance of pathologically altered forms is physiological in nature, which attracts attention when comparing the results in groups of relatively healthy people of different ages (the percentage of pre-hemolytic and degenerative forms significantly increases).

The same tendency is observed in the ratio of types of erythrocytes in patients of different ages with type 2 diabetes mellitus. Thus, the maximum shift towards the prevalence of pathologically altered forms is observed in the group of women with type 2 diabetes mellitus aged 60-70 years. The percentage of pre-hemolytic forms was 7.30±1.40, which is significantly more than two times higher than that in the group of healthy women of the same age (3.17±0.25), as well as in the group of younger women with the same pathology (6.10±0.48). Degenerative forms of erythrocytes were also significantly more frequent.

With endocrine pathology, such types of degenerative cells as acanthocytes, cells in the form of a "deflated ball" appeared, which is especially clearly seen when using AFM due to a change in the color of cells associated with a reformation of their diameter. The so-

called vesicular cells and even schistocytes, which are fragments of destroyed cells, appeared. All these types with a violation of the structure of cells cannot be restored. They belong to the group of irreversibly deformed or prehemolytic.

The number of cells with hemolysis increased. The surface of the cells was uneven. The architectonics of plasma processes on the surface of erythrocytes was impaired, which is especially noticeable in type 1 diabetes.

When studying the cytoarchitectonics of erythrocytes using a scanning probe microscope, changes in various parameters were shown for different types of diabetes (Table 4).

Both DM 1 and DM 2 these parameters were characterized by a decrease in comparison with the control group. The average area of erythrocytes in DM 1 was 33.50±1.40 μm², in DM 2 (both age groups) – 32.20±1.50 and 33.10±1.90 μm² (control – 43.00±1.10 μm²), and the average volume – 4.40±0.40 μm³ in DM 1 and 4.50 ± 0.30 μm³ in DM 2. Due to a decrease in both of the above parameters, the ratio of the cell surface area to its volume still does not undergo fatal disturbances and retains a value close to normal. At the same time, the average maximum height of erythrocytes in both groups significantly increased, the cells took on a more elongated shape, different from the correct discoid. With DM 1 and DM 2 (both age groups), such a parameter as the average diameter of the erythrocyte also decreased, and amounted to 6.30±0.45 μm and 6.40±0.60, 6.90±0.70 μm, respectively.

Table 4

Parameters of erythrocytes in various types of diabetes mellitus

Group	Average erythrocyte area, μm^2	Average erythrocyte volume, μm^3	Average maximum erythrocyte height, μm	Average erythrocyte perimeter, μm	Average erythrocyte diameter, μm
Control A	43.00±1.10	5.50±0.70	0.55±0.07	0.29±0.03	7.40±0.30
Control B	44.00±1.20	5.70±1.10	0.51±0.09	0.30±0.05	7.70±0.40
DM 1	33.50±1.40*	4.40±0.40*	0.65±0.04*	0.42±0.06*	6.30±0.45*
DM 2 A	32.20±1.50*	4.50±0.30*	0.67±0.06*	0.43±0.07*	6.40±0.60*
DM 2 B	33.10±1.90*	5.90±0.50**	0.81±0.15**	0.49±0.09	6.90±0.70*

Note: *p <0.05 in comparison with the group of practically healthy people; **p <0.05 in comparison with a similar group in terms of age

The geometric parameters of erythrocytes in both age groups of healthy women did not differ significantly. Geriatric changes in the geometric parameters of erythrocytes in the group of patients with type 2 diabetes mellitus were characterized by an increase in volume ($4.50\pm 0.30 \mu\text{m}^3$ and $5.90\pm 0.50 \mu\text{m}^3$), as well as the maximum height of erythrocytes ($0.67\pm 0.06 \mu\text{m}$ and $0.81\pm 0.15 \mu\text{m}$) with increasing age of the patients.

When analyzing the cells' images obtained using AFM scans, a change in the depth of the erythrocyte cavity was noted in different types of diabetes mellitus. Thus, the erythrocytes of patients in the control group were characterized by a preserved discoid biconcave shape with a moderate depth of the cavity, which is physiologically optimal characteristics (Fig. 3).

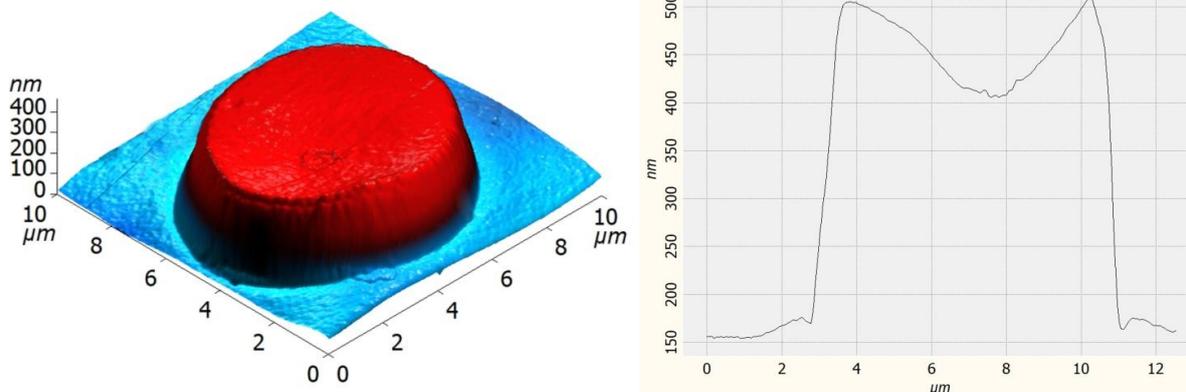


Fig. 3. Erythrocyte of a woman (40 years) in the control group. Moderate depth of the cavity of the cell. Atomic force microscopy. Fig. A – three-dimensional image, Fig. B – graphic image.

In DM 2, although some concavity was present on the erythrocyte, its depth was still less than in the control group (Fig. 4). It should be noted that the age of the patients who made up the second study group (with type 2 diabetes mellitus) was, on average, more; they also more often had overweight, increased lipoprotein levels and their fractional imbalance, which may also deny a signifi-

cant effect on the molecular composition of cellular membranes of erythrocytes, changing its plasticity and leading to the loss of the ability to efficiently circulate in the capillaries. At the same time, a similar effect can be observed in the long-term course of type 1 diabetes mellitus due to the long-term, early-formed hyperglycemic state.

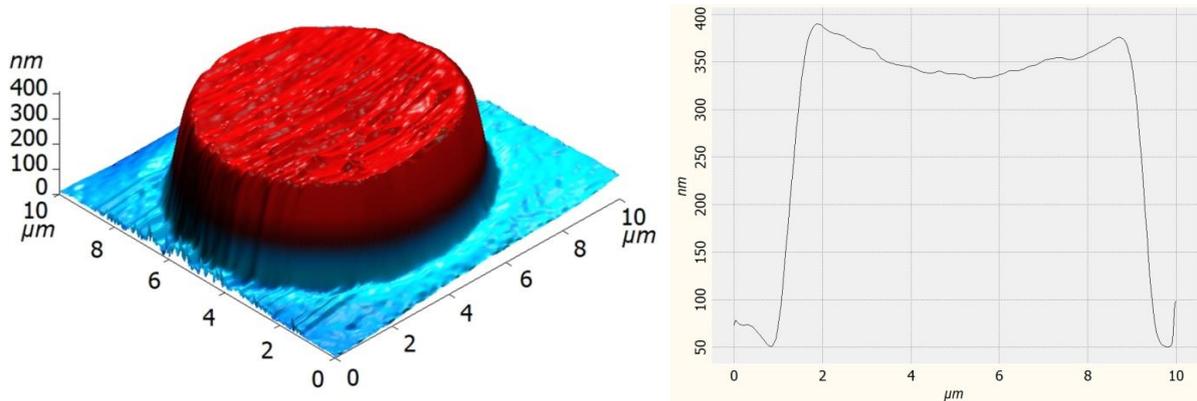


Fig. 4. Red blood cell of a woman with (65 years) type 2 diabetes. The depths of the depression on the cell surface are less than in the control group. Atomic force microscopy. Fig. A – three-dimensional image, Fig. B – graphic image.

Completely different changes in the shape of the erythrocyte were observed in DM 1. A significant decrease in the depth of the cavity on the surface of the erythrocyte, accompanied by the unevenness of its surface, was accompanied by a decrease in both the

volume and the area of the cell (Fig. 5). However, as with the opposite changes, this contributed to the violation of the deformability of erythrocytes when passing through the vessels, to a decrease in the maximum possible number of molecules carried on the surface.

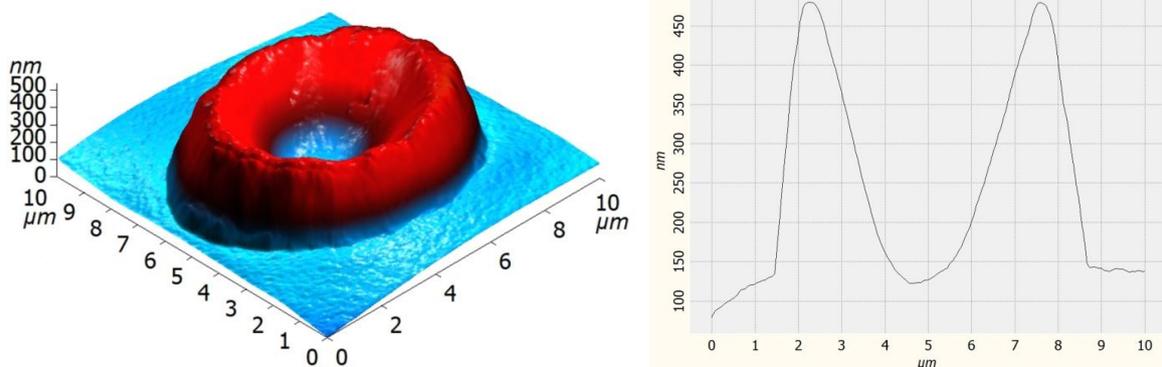


Fig. 5. Erythrocyte of a woman (32 years) with type 1 diabetes mellitus. Significant increase in the depth of the cavity on the cell surface. Atomic force microscopy. Fig. A – three-dimensional image, Fig. B – graphic image.

Of course, the presence of pathology of the endocrine system in old and old age contributes to significant, in comparison with those in practically healthy people, biochemical and electron-microscopic changes in erythrocytes, which are directly proportional to the duration of the course and stage of the disease [2, 5]. Despite the fact that the profile of changes in hematological parameters and morphometric characteristics can be assessed as a manifestation of adaptive processes in the erythrocyte system aimed at increasing the

rheological properties of blood and reducing tissue hypoxia, their long-term preservation leads to a violation of adaptation mechanisms and exacerbation of pathological processes [10, 17]. So, such changes in diabetes mellitus include the presence of a large number of cells of an elongated and irregular shape, a decrease in the percentage of normocytic forms due to an increase in both microcytes and macrocytes in various types of diabetes, a significant change in the cytoarchitectonic parameters of erythrocytes: a decrease in both

the average volume and the average area of erythrocytes.

Conclusion. The use of atomic force microscopy in the study of the rheological properties of blood, the biophysical parameters of erythrocytes is justified, since it allows not only to obtain information about the degree of change in their ability to deform, but also to detect changes that contribute to the development of microangiopathy in the early stages.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Pavlova TV, Petrukhin VA, Malyutina ES, et al. New information in the study of clinical and morphological aspects of endocrinopathies in pregnant women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akusheraginekologa*. 2020;20(5):13-20. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005113>.
2. Westerman M, Porter JB. Red blood cell-derived microparticles: an overview. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2016;59:134-139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.04.003>
3. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):77-82. DOI: <https://doi.org/10.2337/diaclin.26.2.77>
4. Alexandru N, Badila E, Weiss E, et al. Vascular complications in diabetes: microparticles and microparticle associated MicroRNAs as active players. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;472(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.038>
5. Vilahur G. Red Blood Cells Deserve Attention in Patients With Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(7):781-783. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.053>
6. Kontomaris SV, Grant C, Alexandratou E. Atomic Force Microscopy: In Sickness and in Health. *Scanning*. 2019;6149247. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6149247>
7. Yeow N, Tabor RF, Garnier G. Atomic force microscopy: From red blood cells to immunohaematology. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2017;249:149-162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.05.011>
8. Szablewski L, Sulima A. The structural and functional changes of blood cells and molecular components in diabetes mellitus. *Biological Chemistry*. 2017;398(4):411-423. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2016-0196>
9. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):121. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>
10. Suryavanshi C, Manjula SD, Ragini B, Raghavendra Rao K. Association of increased levels of glycated hemoglobin with variations in red blood cell parameters in diabetes mellitus. *International Journal of Advanced Research*. 2015;3:31-37.
11. Pavlova T, Prashchayeu K, Pozdnyakova N, et al. Erythrocytes as target cells of diabetes types 1 and 2. *Virchows Archiv. The European Journal of Pathology*. 25th European Congress of Pathology. European Society of Pathology. 2013;157-158.
12. Kojima H, Kim J, Chan L. Emerging roles of hematopoietic cells in the pathobiology of diabetic complications. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014;25(4):178-187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.01.002>
13. Ruggeri FS, Sneideris T, Vendruscolo M, et al. Atomic force microscopy for single molecule characterisation of protein aggregation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2019;664:134-148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.02.001>
14. Nada AM. Red cell distribution width in type 2 diabetic patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2018;8:525-533. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S85318>
15. Gkaliagkousi E, Nikolaidou B, Gavriilaki E, et al. Increased erythrocyte- and platelet-derived microvesicles in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2019;16(5):458-465. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164119844691>
16. Chang HY, Li X, Karniadakis GE. Modeling of Biomechanics and Biorheology of Red Blood Cells in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biophysical Journal*. 2017;113(2):481-490. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2017.06.015>
17. Fornal M, Lekka M, Pyka-Foćiak G, et al. Erythrocyte stiffness in diabetes mellitus stud-

ied with atomic force microscope. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2006;35(1-2):273-276.

18. Kuznik BI, Vitkovskiy YuA, Zakharova MYu, et al. Aggregation activity of blood formed elements in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2012;15(2):49-53. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5518>

19. Pavlova TV, Malyutina ES, Selivanova AV, et al. New approaches in assessing the clinical and pathomorphological aspects of obstetric pathology in the structure of the mother-placenta-fetus using atomic force research. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11(6):21-25. DOI: <https://doi.org/10.31838/srp.2020.6.05>

Received 5 June 2021

Revised 10 September 2021

Accepted 23 September 2021

Information about the authors

Tatyana V. Pavlova, Doct. Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: pavlova@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>.

Igor B. Bukhvalov, Doct. Sci (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Immunohistochemistry, Institute of Hematopathology, Hamburg, Germany, E-mail: buchwalow@pathologie-hh.de, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1142-7483>.

Anton N. Kaplin, Cand. Sci (Medicine), Senior Lecturer, Head of the Department of Pathological Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: drkaplin46@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-7132>.

Irina I. Povalyaeva, Deputy Chief Physician of the Children's Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia. E-mail: irina87iva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7231-6010>.

Igor Yu. Goncharov, Cand. Sci (Physics and Mathematics), Associate Professor at the Department of Physics, Shukhov Belgorod State Technological University, Belgorod, Russia. E-mail: goncharov@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7734-0535>.

Lyubov A. Pavlova, Doct. Sci (Medicine), Professor, Associate Professor at the Department of Pathology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: Lpavlova1@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-2157>.

DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-7

УДК 575.174.015.3:616-097:616.127-005.4-053.9

Эффективность розувастатина у пожилых больных ишемической болезнью сердца на фоне острой респираторной вирусной инфекции в зависимости от полиморфизма генов интерлейкинов

И.А. Грибовская , М.А. Солодилова , Г.С. Маль 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: И.А. Грибовская (irinagribovskaya@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Ишемическая болезнь сердца (ИБС) выступает ведущей патологией среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. Особую группу риска при этом представляют пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в пожилом возрасте имеют тенденцию к более тяжелому течению по причине возрастного иммунодефицита. Известны факты негативного влияния вирусов и бактерий на течение атеросклероза, проявляющиеся учащением приступов стенокардии, изменением уровня маркеров воспаления. При этом нарушение липидного обмена у пожилой категории больных требует изменения подходов к терапии. **Цель исследования:** Провести анализ ассоциации генов интерлейкинов с выбором дозы розувастатина у больных ИБС и ОРВИ в сравнении с больными без инфекционного процесса. **Материалы и методы:** Исследовано 118 мужчин и женщин 61-74 лет с ИБС, среди них 63 человека – в коморбидности с ОРВИ и 55 – без ОРВИ. Проводилось определение липидного спектра, иммунного профиля (интерлейкины (IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10)), генотипирование генов интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10). В работе использовались программы Microsoft Excel 2010 и Statistika 7 для Windows, SNPStats. **Результаты:** Выбор корректной дозы розувастатина для протекции бляшки при условии острой инфекции основан на корреляции с генотипами генов интерлейкинов. Ассоциация генотипов провоспалительного IL-1 β проявилась в достижении целевого холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) больными-носителями генотипа –511СТ по полиморфизму –511С>Т (rs16944) при приеме розувастатина 20 мг/сут. в сравнении с другими генотипами. Гомозиготы С/С-Т/Т показали выраженный лекарственный ответ, проявившийся достижением целевого уровня ХС ЛНП при назначении 10 мг розувастатина. Для носителей других вариантов генотипов по полиморфизму –174G/С (rs1800795) IL-6, –589С>Т (rs2243250) IL-4 и –1082G>А (rs1800896) IL-10 статистически значимой связи с дозовым режимом розувастатина у больных ИБС в условиях вирусной инфекции отмечено не было. Ассоциаций режима статинотерапии с генотипами интерлей-

кинов (IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10) у пожилых больных ИБС без инфекционного процесса не отмечено ($p > 0,05$). **Заключение:** Генотипирование генов интерлейкинов может быть использовано для персонализированного подхода к фармакотерапии гиперлипидемии (ГЛП) у пожилых больных ишемической болезнью при условии сопутствующей ОРВИ.

Ключевые слова: полиморфизм; интерлейкины; ИБС; розувастатин; ген

Для цитирования: Грибовская ИА, Солодилова МА, Маль ГС. Эффективность розувастатина у пожилых больных ишемической болезнью сердца на фоне острой респираторной вирусной инфекции в зависимости от полиморфизма генов интерлейкинов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4): 410-420. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-7

The efficacy of Rosuvastatin in elderly patients with coronary heart disease on the background of acute respiratory viral infection with various polymorphic variants of interleukin genes

Irina A. Gribovskaya , Maria A. Solodilova , Galina S. Mal 

Kursk State Medical University

3 K. Marks St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Irina A. Gribovskaya (irinagribovskaya@mail.ru)

Abstract

Background: Coronary heart disease (CHD) is the leading pathology among all cardiovascular diseases. Elderly patients with concomitant diseases represent a special risk group. Acute respiratory viral infections (ARVI) in old age tend to be more severe due to age-related immunodeficiency. There are known facts of the negative influence of viruses and bacteria on the course of atherosclerosis, manifested increase in the frequency of angina attacks, changes in the level of inflammatory markers. At the same time, lipid metabolism disorders in the elderly category of patients require a change in the approaches to therapy. **The aim of the study:** To analyze the association of interleukin genes with a dose choice of rosuvastatin in patients with CHD and ARVI in comparison with patients without an infectious process. **Materials and methods:** The study included 118 men and women aged 61-74 years with coronary artery disease, among them 63 people were in comorbidity with ARVI and 55 were without ARVI. The lipid spectrum and immune profile were determined (interleukins (IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10)), genotyping of interleukin genes (*IL-1 β* , *IL-4*, *IL-6*, *IL-10*). We used Microsoft Excel 2010 and Statistika 7 for Windows, SNPStats. **Results:** The selection of the correct dose of rosuvastatin for plaque protection in acute infection is based on correlation with the genotypes of interleukin genes. The association of the genotypes of proinflammatory *IL-1 β* manifested itself in the achievement of the target LDL cholesterol by patients with the –511CT genotype for the –511C>T (rs16944) polymorphism when taking rosuvastatin 20

mg/day in comparison with other genotypes. Homozygotes C/C-T/T showed a pronounced drug response, manifested by the achievement of the target level of LDL cholesterol with the appointment of 10 mg rosuvastatin. For carriers of other variants of genotypes for polymorphism –174G/C (rs1800795) *IL-6*, –589C>T (rs2243250) *IL-4* and –1082G>A (rs1800896) *IL-10*, there was a statistically significant relationship with the dose regimen of rosuvastatin in patients with coronary artery disease in conditions of viral infection were not observed. There were no associations between the statin therapy regimen with interleukin genotypes (*IL-1β*, *IL-6*, *IL-4*, *IL-10*) in elderly patients with coronary artery disease without an infectious process ($p>0.05$). **Conclusion:** Genotyping of interleukin genes can be used for a personalized approach to the pharmacotherapy of hyperlipidemia (GLP) in elderly patients with CHD, provided concomitant ARVI.

Keywords: polymorphism; interleukins; CHD; rosuvastatin; gene

For citation: Gribovskaya IA, Solodilova MA, Mal GS. The efficacy of Rosuvastatin in elderly patients with coronary heart disease on the background of acute respiratory viral infection with various polymorphic variants of interleukin genes. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(4): 410-420. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-7

Введение. Распространенность ишемической болезни у пожилого населения Российской Федерации по данным Росстат на 2019 год по-прежнему остается на первом месте среди болезней кровообращения, составляя 53,3% случаев летальности от сердечно-сосудистой патологии [1].

Основными препаратами для профилактики развития неблагоприятных исходов коронарной болезни, связанных с прогрессированием атеросклероза, являются статины [2]. Успехи в фармакологической коррекции нарушений липидного обмена связаны с применением статинов, показавшим наибольшую эффективность у пожилых больных кардиологического профиля [3].

Однако каждый 5-й пациент старше 60 лет является нечувствительным к фармакотерапии нарушений липидного обмена [4]. Выявлены персональные различия в метаболизме, фармакодинамике статинов [5, 6].

В исследовании JUPITER отмечены ассоциации полиморфизмов генов (*SLCO1B1* и *LDLR*) с изменчивостью гиполипидемического ответа статинов [7]. Однако эффективность статинов обусловлена не только отличиями в метаболизме.

Учитывая многокомпонентность процессов в патогенезе атеросклероза, следует обратить внимание на индивидуальные особенности течения атеросклероза

[8]. Как известно, сам атеросклероз развивается согласно нескольким взаимосвязанным теориям: моноклональной, аутоиммунной, эндотелиальной дисфункции, вирусной, перекисной, генетической [9]. В основе лежит развитие воспалительного процесса (рисунок 1).

Бляшка является асептическим воспалением и служит резервуаром для возбудителей простого герпеса, хламидий пневмонии, цитомегаловируса, хеликобактер пилори. Поддержание хронического воспаления доказывается определением в сыворотке крови больных ИБС повышенного уровня маркеров воспаления: фактора некроза опухоли-α, молекул адгезии, С-реактивного белка (С-РБ), сывороточного амилоида [10].

Ввиду мультифакториальности ИБС соподчиняется законам хронофармакологии [9, 11]. Многочисленные эпидемиологические исследования показывают факты дестабилизации хронической формы ИБС в осенне-зимний периоды года с ростом фибриногена, холестерина (ХС), С-РБ [12]. Эти показатели воспаления носят диагностическое и прогностическое значение [13]. Отмечено, что у пожилых лиц происходит учащение приступов стенокардии, инфарктов именно в ассоциации с заболеваемостью респираторными инфекциями.

Активация хронической инфекции в бляшке на фоне заболевания ОРВИ ведет к развитию эндотелиальной дисфункции с прогрессированием атеросклероза [14]. Влияние вирусных агентов распространяется на проводящую систему, эндотелий сосудов, стенки миокарда [15].

Как известно, население пожилой возрастной категории более предрасположено к инфекционным заболеваниям, по причине возрастного иммунодефицита, а среди больных ИБС превалирует пожилая когорта [16].

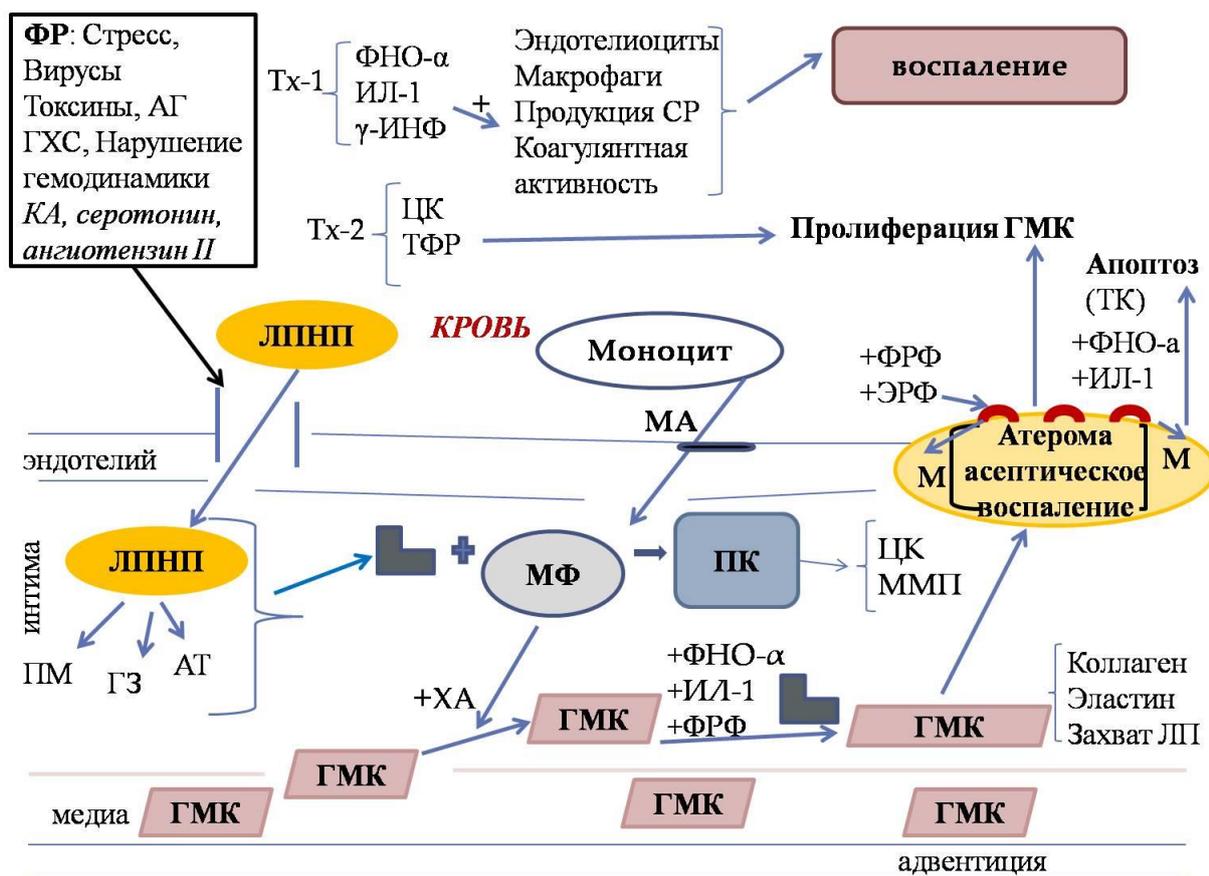


Рис. 1. Патогенез атеросклероза
Fig. 1. Pathogenesis of atherosclerosis

Таким образом, ввиду отягощающего влияния ОРВИ на течение ИБС и фармакотерапию ГЛП следует проводить фармакогенетическое тестирование для выбора оптимальной статинотерапии с недопущением нежелательных реакций и побочных эффектов у старшей возрастной группы больных [17, 18].

Цель исследования. Изучить ассоциации генов интерлейкинов (*IL-1β*, *IL-6*, *IL-4*, *IL-10*) с эффективностью розувастатина в различных дозах у пожилых больных ИБС в сочетании с ОРВИ в сравнении с больными без сопутствующей ОРВИ.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 118

больных ИБС пожилого возраста (58 мужчин и 60 женщин). Медиана (Me) и 25-75% интерквартильный размах возраста больных составили 68 (65-72) лет. Диагноз «ОРВИ» был поставлен по клинико-лабораторным данным 63 пациентам.

Содержание липидов: ХС, ХС ЛНП, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ) определяли энзиматическим калориметрическим методом наборами «Виталаб Флексор Е». Для определения уровня интерлейкинов осуществляли иммуноферментный анализ (ИФА) наборами фирмы ЗАО «Вектор Бест».

Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из венозной крови, замороженной до -20°C . Генотипирование полиморфизмов *IL-1 β* $-511\text{C}>\text{T}$ (t отжига -57°C , Mg $-3,5$), *IL-6* $-174\text{G}>\text{C}$ (t отжига -45°C , Mg $-2,5$), *IL-4* $-589\text{C}>\text{T}$ (t отжига -57°C , Mg $-2,5$), *IL-10* $-1082\text{G}>\text{A}$ (t отжига -51°C , Mg $-2,5$) проведено полимеразно-цепной реакцией на амплификаторе CFX96 Bio-Rad Laboratories (США).

Обработка информации проводилась в компьютерных программах Microsoft Excel 2010 и Statistika 7 для Windows, SNPStats. Использовались методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни. За статистическую значимость принимали $p<0,05$. Для выявления связи между интерлейкинами и параметрами липидов проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Пирсону (r). Для сравнения распределения генотипов и частот аллелей в выборках пользовались критерием χ^2 . Ассоциации генотипов интерлейкинов с эффективной дозой розувастатина определялась методом логистического регрессионного анализа с помощью статистического пакета SNPStats.

Результаты и их обсуждение. Известно, что показатели *IL-6* и *IL-10* используются для диагностики острого коронарного синдрома, при котором их уровень значительно повышается по сравнению со стабильным течением стенокардии ($p<0,0001$) [13].

Воспалительные клетки, находясь в бляшке способны продуцировать провоспалительные интерлейкины [9]. В аспекте реализации воспалительной теории атерогенеза с изменением воспалительного фона пожилых больных ИБС при присоединении респираторной инфекции изучалось влияние про- и противовоспалительных интерлейкинов на липидный профиль [12].

Анализ влияния концентрации *IL-1* на уровень липидных фракций показал наличие прямой положительной взаимосвязи ($r=+0,46$, $p<0,05$) между уровнем ХС и ХС ЛНП, при которой повышение *IL-1 β* влечет за собой рост уровня ХС и ХС ЛНП

в сыворотке крови. Напротив, рост показателя *IL-1 β* способствовал снижению значения ХС ЛВП ($r=-0,4$, $p<0,05$). Таким образом, реализовывались проатерогенные свойства провоспалительного *IL-1 β* [15].

Провоспалительный *IL-6* характеризовался сильной положительной связью с показателями ТГ ($r=+0,8$, $p<0,05$) и ХС ЛНП ($r=+0,82$, $p<0,05$), что также способствовало прогрессированию нарушения липидного обмена и атеросклероза у пожилых лиц.

Система противовоспалительных интерлейкинов (*IL-4* и *IL-10*) у пожилых больных в условиях инфекционного процесса была угнетена, что отразилось в снижении противовоспалительной активности при ярко выраженном воспалении на фоне ОРВИ [10, 13]. *IL-4* был связан с С-РБ слабой обратной отрицательной связью ($r=-0,49$, $p<0,05$), сниженный уровень *IL-4* приводил к повышению показателя С-РБ. Для *IL-10* была выявлена слабая отрицательная связь с ХС ($r=-0,47$, $p<0,05$) и С-РБ ($r=-0,45$, $p<0,05$), что также ассоциировалось со снижением активности самого интерлейкина.

У пожилых больных ИБС без сопутствующего инфекционного процесса, являющихся группой сравнения, *IL-1 β* и ХС ЛНП связаны слабой положительной связью ($r=0,46$, $p<0,05$), при которой рост *IL-1 β* приводил к росту и уровня ХС ЛНП. Для ХС ЛВП отмечена отрицательная связь средней силы ($r=-0,6$, $p<0,05$), что ассоциировано с понижением уровня ХС ЛВП при высоком уровне *IL-1 β* . В данном случае *IL-1 β* проявляет свои провоспалительные свойства, стимулируя повышение липидов [12].

Для *IL-6* характерно слабое влияние на изменение уровней ХС и ХС ЛНП ввиду выявления между ними очень слабой прямой корреляции ($r=+0,37$, $p<0,05$) и ($r=+0,35$, $p<0,05$). Следовательно, провоспалительный *IL-6* не оказывал достоверно значимого влияния на изменение уровня параметров липидограммы пожилых пациентов [5].

Слабая обратная корреляция ($r=-0,47$, $p<0,05$) определялась между IL-4 и уровнем ХС, рост противовоспалительного IL-4 способствовал снижению значения ХС в сыворотке крови. При повышении противовоспалительного IL-10 в крови снижался уровень ХС ($r=-0,6$ $p<0,05$) и С-РБ ($r=-0,6$ $p<0,05$), что связано с реализацией механизмов подавления воспаления у пожилых больных при хронической ИБС [7, 13].

Таким образом, в поддержании стабильности течения атеросклероза отводится роль противовоспалительным цитокинам, влияющим на равновесие про- и противовоспалительных звеньев иммунитета при течении ИБС [9, 14].

Проведенный генетический анализ выявил полиморфизмы изучаемых генов: *IL-1 β* -511C>T rs16944 (генотипы -511CC, -511CT, -511TT), *IL-6* -174G>C rs 1800795 (генотипы -179GG, -179GC, -179CC), *IL-4* -589C>T rs2243250 (генотипы -589CC, -589CT, -589TT) и *IL-10* -1082G>A rs1800896 (генотипы -1082AA, -1082AG, -1082GG).

Среди пожилых пациентов с ИБС и ОРВИ частота распределения генотипов -511CC, -511CT, -511TT по полиморфизму rs16944 соответствовала 31,7%, 53,5% и 15%; для генотипов -174GG, -174GC, -

174CC по полиморфизму rs1800795 - 22,6%, 53,2%, 24,2%; для генотипов -589CC, -589CT, -589TT по полиморфизму rs2243250 - 55,6%, 39,7%, 4,8% и для генотипов -1082AA, -1082AG, -1082GG по полиморфизму rs1800896 - 43,5%, 30,6%, 25,8%.

В группе пожилых больных без проявлений инфекционного процесса генотипы распределились следующим образом: 28,6%, 51%, 20,4% для генотипов CC, CT, TT по полиморфизму rs16944; 11,3%, 58,5% и 30,2% - для генотипов GG, GC, CC по полиморфизму rs1800795; для генотипов CC, CT, TT - 67,3%, 32,7%, 0% по полиморфизму rs2243250 и для генотипов AA, AG, GG по полиморфизму rs1800896 - 40%, 52%, 7,3%. У исследуемой пожилой популяции преобладающими генотипами стали CT по полиморфизму rs16944, GC по полиморфизму rs1800795, CC по полиморфизму rs2243250 и AA по полиморфизму rs1800896.

Изучение связи генотипов с реализацией гипополипидемического и плейотропного эффектов розувастатина [3] у пожилых пациентов показало их влияние на выбор необходимой дозы (таблица 1).

Таблица 1 (начало)

Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов интерлейкинов у больных ИБС с ОРВИ при различных дозовых режимах розувастатина

Beginning of Table 1

Distribution of alleles and genotypes of polymorphic variants of interleukin genes in patients with coronary heart disease with acute respiratory viral infections at different dose regimens of rosuvastatin (N=63)

Ген (SNP)	Генотип, аллель	10 мг (n=15), n (%) ¹	20 мг (n=48), n (%) ¹	OR (95% CI) ²	P ³
rs16944	C/C	9 (64,3%)	10 (21,7%)	1,00	0,001
	C/T	5 (35,7%)	27 (58,7%)	2,58 (0,69-9,63)	
	T/T	0 (0%)	9 (19,6%)	6,80 (1,80-25,64)	
rs1800795	C/C	4 (26,7%)	11 (23,4%)	1,00	0,28
	G/C	5 (33,3%)	28 (59,6%)	1,92 (0,41-9,00)	
	G/G	6 (40%)	8 (17%)	0,58 (0,11-2,99)	
rs2243250	C/C	6 (40%)	29 (60,4%)	1,00	0,6
	C/T	8 (53,3%)	17 (35,4%)	0,53 (0,15-1,90)	
	T/T	1 (6,7%)	2 (4,2%)	0,52 (0,04-7,44)	

Таблица 1 (окончание)

Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов интерлейкинов у больных ИБС с ОРВИ при различных дозовых режимах розувастатина

End of of Table 1

Distribution of alleles and genotypes of polymorphic variants of interleukin genes in patients with coronary heart disease with acute respiratory viral infections at different dose regimens of rosuvastatin (N=63)

Ген (SNP)	Генотип, аллель	10 мг (n=15), n (%) ¹	20мг (n=48), n (%) ¹	OR (95% CI) ²	P ³
rs1800896	A/A	6 (40%)	21 (44,7%)	1,00	0,78
	A/G	4 (26,7%)	15 (31,9%)	0,72 (0,15-3,39)	
	G/G	5 (33,3%)	11 (23,4%)	0,60 (0,14-2,57)	

Примечание: ¹ абсолютное число и % лиц с данным генотипом; ² отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на возраст; ³ уровень значимости при логистическом регрессионном анализе.

Note: ¹ absolute number and % of individuals with a given genotype; ² odds ratio (95% confidence interval) adjusted for age; ³ significance level in logistic regression analysis.

Фармакологическая коррекция ГЛП у больных на этапе включения в исследование проводилась розувастатином 10 мг/сут. [19] с дальнейшим увеличением дозы до 20 мг/сут. при невозможности достижения целевого уровня на прежней дозе.

Ассоциация генотипов провоспалительного *IL-1β* проявилась в достижении целевого ХС ЛНП больными-носителями генотипа -511СТ по полиморфизму -511С>Т (rs16944) при приеме розувастатина 20 мг/сут. (OR=2,58 (0,69-9,63)) в сравнении с другими генотипами (при сверхдоминантной модели наиболее высокий уровень значимости). Провоспалительные свойства *IL-1β* связаны с аллелью Т, больные, являющие гомозиготами, характеризуются высокой активностью воспалительных процессов [7, 20].

В исследуемой выборке не получено достоверных данных о влиянии генотипа -511ТТ на течение воспалительных реакций ввиду небольшого количества больных. Гомозиготы С/С-Т/Т показали выраженный лекарственный ответ, проявившийся достижением целевого уровня ХС ЛНП при назначении 10 мг розувастатина.

Для носителей других вариантов генотипов по полиморфизму -174G/C (rs1800795) *IL-1β*, -589C>Т (rs2243250) *IL-4* и -1082G>А (rs1800896) *IL-10* статистически значимой ассоциации с дозовым режимом розувастатина у больных ИБС в условиях вирусной инфекции отмечено не было.

Результаты оценки влияния полиморфных генов интерлейкинов в группе сравнения отражены в таблице 2.

Таблица 2 (начало)

Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов интерлейкинов у больных ИБС без ОРВИ при различных дозовых режимах розувастатина

Beginning of Table 2

Frequencies of alleles and genotypes of polymorphic variants of interleukins genes in patients with CHD without ARVI at different dose regimens of rosuvastatin (N=55)

Ген (SNP)	Генотип, аллель	10 мг (n=22), n (%) ¹	20мг (n=33), n (%) ¹	OR (95% CI) ²	P ³
rs16944	C/C	5 (25%)	11 (35,5%)	1,00	0,95
	C/T	11(55%)	14 (45,2%)	0,79 (0,19-3,29)	
	T/T	4 (20%)	6 (19,4%)	0,88 (0,16-4,98)	

Таблица 2 (окончание)

Распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов интерлейкинов у больных ИБС без ОРВИ при различных дозовых режимах розувастатина

End of of Table 2

Frequencies of alleles and genotypes of polymorphic variants of interleukins genes in patients with CHD without ARVI at different dose regimens of rosuvastatin (N=55)

Ген (SNP)	Генотип, аллель	10 мг (n=22), n (%) ¹	20мг (n=33), n (%) ¹	OR (95% CI) ²	P ³
rs1800795	C/C	6 (28,6%)	10 (31,2%)	1,00	0,64
	G/C	12 (57,1%)	19 (59,4%)	1,44 (0,36-5,69)	
	G/G	3 (14,3%)	3 (9,4%)	0,59 (0,07-4,77)	

Примечание: ¹абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами; ²отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на возраст; ³уровень значимости при логистическом регрессионном анализе.

Note: ¹absolute number and % of individuals with a given genotype; ²odds ratio (95% confidence interval) adjusted for age; ³significance level in logistic regression analysis.

Логистический регрессионный анализ зависимости дозового режима статиноterapiи от различных генотипов интерлейкинов по полиморфизму rs16944, rs2243250, rs1800795 и rs1800896 не выявил статистически значимой ассоциации у больных старшей возрастной группы (p>0,05).

Анализ распределения генотипов у исследуемых больных позволил сформировать группы с различными вариантами генотипов (рисунок 2).

Полученные варианты: (-511CT, -174GC, -589CC, -1082AA), (-511CT, -

174GC, -589CC, -1082AG) и (-511CC, -174GC, -589CC, -1082AG) составили по 20% среди всех пожилых пациентов. Достижение целевого уровня холестерина при этом осуществлялось только при применении розувастатина в дозе 20 мг/сут.

От 11% до 15% представлено комбинациями: (-511TT, -174GG, -589TT, -1082GG), (-511CC, -174CC, -589CT, -1082AG) и (-511CT, -174CC, -589CT, -1082AA), при которых целевой уровень ХС ЛНП у пожилых лиц достигается розувастатином 10 мг/сут.

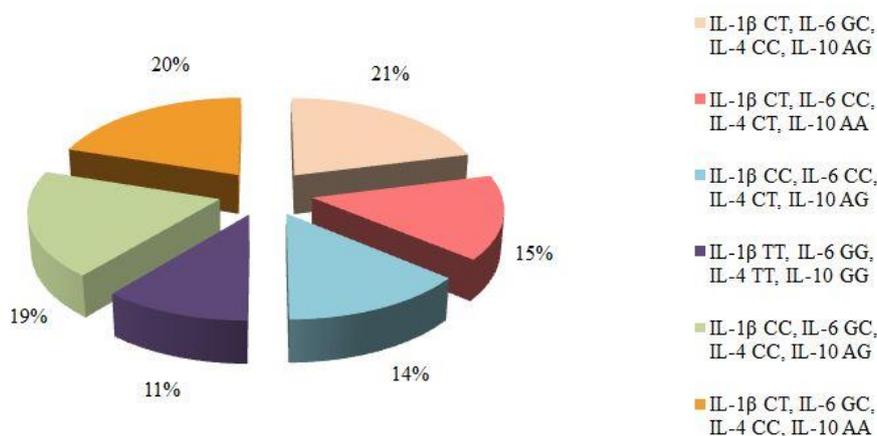


Рис. 2. Генетические панели генов интерлейкинов
Fig. 2. Genetic panels of interleukin genes

Заключение. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных интерлейкинов у пожилой категории исследуемых больных ИБС показал ассоциацию с реакцией

противовоспалительного эффекта розувастатина, что отражается на гиполлипидемическом действии статинов. Это определяет возможность влиять на липид-

ный обмен с подбором корректной дозы для стабилизации атеросклеротической бляшки в пожилом возрасте.

Ассоциации эффективности розувастатина при различных дозовых режимах с генотипами про- и противовоспалительных интерлейкинов могут составить основу персонализированного подхода к фармакотерапии ИБС в условиях ОРВИ у пожилых больных.

Информация о финансировании

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. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]. 2020 [дата обращения 03.07.2020]. URL: http://www.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/2020
2. Сусеков АВ. Современные подходы в лечении дислипидемий: от научных дискуссий к конкретному больному. Медицинский совет. 2015;12:94-102. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-12-94-103>
3. Михин ВП, Жилыева ЮА, Громнацкий НИ. Плейотропные эффекты аторвастатина у больных с хронической формой ишемической болезни сердца. Кардиология. 2016;56(5):42-46. DOI: <https://dx.doi.org/10.1856/cardio.2016.5.42-46>
4. Румянцев НА, Кукес ВГ, Казаков РЕ, и др. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. Терапевтический архив. 2017;89(1):82-87. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789182-87>
5. Alfonsi JE, Hegele RA, Gryn SE. Pharmacogenetics of lipid-lowering agents: Precision or indecision medicine? Current Atherosclerosis

Reports. 2016;18(5):24 DOI: <http://doi.org/10.1007/s11883-016-0573-6>

6. Kumar D, Elliott P. Cardiovascular Genetics and Genomics: Principles and Clinical Practice. Springer International Publishing; 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-66114-8>

7. Chu AY, Giulianini F, Barratt BJ, et al. Differential genetic effects on statin-induced changes across low-density lipoprotein-related measures. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2015;8:688-695. DOI: <http://doi.org/10.1161/10.1161/CIRCGENETICS.114.000962>

8. Аверкова АО, Бражник ВА, Рогожина АА, и др. Отягощенная наследственность у больных с «ранним» развитием острого коронарного синдрома. Кардиология. 2018;58(8):12-17. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10158>

9. Kirichenko TV, Sobenin IA, Nicolich D, et al. Anti-cytokine therapy for prevention of atherosclerosis. Phytomedicine. 2016;23:1198-1210. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2015.12.002> 0944-7113

10. Лебедева АМ, Албакова РМ, Албакова ТМ. Цитомегаловирусная инфекция и атеросклероз. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017;6:72-78. DOI: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00007>

11. Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. Gene. 2017;627:451-459. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.004>

12. Боброва ЕЕ, Щупакова АН, Семенов ВМ. Особенности клинической манифестации ИБС при гриппе и ОРВИ. Роль молекул адгезии. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015;14(1):12-17. DOI: <http://elib.vsmu.by/handle/123/6831>

13. Шаленкова МА, Михайлова ЗД, Клишкин ПФ, и др. Уровни интерлейкинов 6 и 10 в крови и маркеры острого повреждения почек в крови и моче при остром коронарном синдроме. Медицинская иммунология. 2015;17(1):47-52. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-47-52>

14. Лебедева АМ, Марюхнич ЕВ, Гривель Ж-Ш, и др. Цитомегаловирусная инфекция и функция эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда. Кардиология. 2018;58(7):41-52. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10155>

15. Шарипова ЕВ, Бабаченко ИВ, Левина АС. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях. Журнал инфектологии. 2017;9(4):14-23. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-14-23>

16. Бойцов СА, Зайратьянц ОВ, Андреев ЕМ, и др. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):100-107. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-100-107>

17. Тимашева ЯР, Насибуллин ТР, Эрдман ВВ, и др. Фармакогенетическая вариабельность в трёх российских популяциях: возрастные аспекты. Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2019;(2):32-33. DOI: <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2019-10058>

18. Кононов СИ, Полоников АВ, Маль ГС. Особенности комплексного фармакогенетического подхода к терапии розувастатином у пациентов с ИБС. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2019;2:19-20. DOI: <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2019-10050>

19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр, 2017, Москва). [Электронный ресурс]. 2017 [дата обращения 01.07.2020]. URL: https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6.pdf

20. Байгозина ЕА. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 как фактор патогенеза нозокомиальной пневмонии. Омский научный вестник. 2015;2(144):121-124. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2015.04.66-72>

References

1. Federal State Statistics Service [Internet]. 2020 [updated 2020; cited 2020 July 03]. Russian. Available from: http://www.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/2020

2. Susekov AV. Current approaches to the treatment of dyslipidemia: from scholarly disputes to the individual patient. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2015;(12):94-103. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-12-94-103>

3. Mikhin VP, Zhilyaev YuA., Gromnatsky NI. Pleiotropic effects of atorvastatin in patients with a chronic form of coronary heart disease. Cardiology. 2016;56(5):42-46. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.1856/cardio.2016.5.42-46>

4. Rumyantsev NA, Kukes VG, Kazakov RE, et al. Use of pharmacogenetic testing to prevent adverse drug reactions during statin therapy. Therapeutic Archive. 2017;89(1):82-87. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789182-87>

5. Alfonsi JE, Hegele RA, Gryn SE. Pharmacogenetics of lipid-lowering agents: Precision or indecision medicine? Current Atherosclerosis Reports. 2016;18(5):24 DOI: <http://doi.org/10.1007/s11883-016-0573-6>

6. Kumar D, Elliott P. Cardiovascular Genetics and Genomics: Principles and Clinical Practice. Springer International Publishing; 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-66114-8>

7. Chu AY, Giulianini F, Barratt BJ, et al. Differential genetic effects on statin-induced changes across low-density lipoprotein-related measures. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2015;8:688-695. DOI: <http://doi.org/10.1161/10.1161/CIRCGENETICS.114.000962>

8. Averkova AO, Brazhnik VA, Rogozhina AA, et al. Family History of Cardiovascular Disease in Patients With Early Development of Acute Coronary Syndrome. Kardiologiya. 2018;58(8):12-17. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10158>

9. Kirichenko TV, Sobenin IA, Nolic D, et al. Anti-cytokine therapy for prevention of atherosclerosis. Phytomedicine. 2016;23:1198-1210. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2015.12.0020944-7113>

10. Lebedeva AM, Albakova RM, Albakova TM. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis. Infectious diseases: news, opinions, training. 2017;6:72-78. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00007>

11. Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. Gene. 2017;627:451-459. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.004>

12. Bobrova EE, Schupakova AN, Semenov VM. Features of the clinical manifestation of coronary heart disease in influenza and acute

respiratory infections. The role of adhesion molecules. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2015;14(1):12-17. Russian. DOI: <http://elib.vsmu.by/handle/123/6831>

13. Shalenkova MA, Mikhailova ZD, Klimkin PF, et al. Blood levels of interleukin-6 and interleukin-10 in serum and biomarkers of acute kidney injury in acute coronary syndrome. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(1):47-52. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-47-52>

14. Lebedeva AM, Mariukhnich EV, Grievel Z, et al. Cytomegalovirus Infection and Endothelial Function in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiia*. 2018;58(7):41-52. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10155>

15. Sharipova EV, Babachenko IV, Levina AS. Defeat of the cardiovascular system in viral infections. *Journal Infectology*. 2017;9(4):14-23. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-14-23>

16. Boytsov SA, Zayratiants OV, Andreev EM, et al. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):100-107. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-100-107>

17. Timasheva NR, Nasibullin TR, Erdman VV, et al. Pharmacogenetic variability in three Russian populations: age-related aspects. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2019;(2):32-33. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2019-10058>

18. Kononov SI, Polonikov AV, Mal GS. Features of a comprehensive pharmacogenetic approach to rosuvastatin therapy in patients with coronary artery disease. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2019;2:19-20. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2019-10050>

19. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis Russian recommendations VI revision [Internet]. Moscow, 2017 [updated 2017; cited 2020 July 01]. Russian. Available from: https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6.pdf

20. Baygosina EA. Gene polymorphism of the interleukin-1 family as a factor in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. Omsk

Scientific Herald. 2015;2(144):121-124. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2015.04.66-72>

Статья поступила в редакцию 10 февраля 2021 г.

Поступила после доработки 13 июня 2021 г.

Принята к печати 16 августа 2021 г.

Received 10 February 2021

Revised 13 June 2021

Accepted 16 August 2021

Информация об авторах

Ирина Александровна Грибовская, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: IrinaGribovskaya@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-0005>.

Мария Андреевна Солодилова, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: solodilovama@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-4913>.

Галина Сергеевна Маль, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: mgalina.2013@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>.

Information about the authors

Irina I. Gribovskaya, Assistance Lecturer at the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: IrinaGribovskaya@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-0005>.

Maria A. Solodolova, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Professor at the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: solodilovama@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-4913>.

Galina S. Mal, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: mgalina.2013@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>.

DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-8

УДК [618.2/3:618.39]:616-07

Мультифакториальность причин преждевременных родов

Л.Ю. Карахалис , Н.В. Ли 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет», ул. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Российская Федерация
Автор для переписки: Л.Ю. Карахалис (lomela@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Высокая распространенность преждевременных родов является серьезной клинической проблемой, влекущей за собой значительные социально-экономические и медицинские последствия, ставящей перед акушерами-гинекологами задачу поиска новых их предикторов. **Цель исследования:** Определить значимые маркеры преждевременной родовой деятельности и оценить возможность их использования в создании математической модели прогнозирования преждевременных родов. **Материалы и методы:** В проспективное сравнительное исследование включено 85 беременных, которые составили две группы: 1 группа (n=42), родившие преждевременно и 2 группа (n=43), родившие в срок. В обеих группах проведено изучение соматического и репродуктивного анамнеза, оценен возраст и индекс массы тела. У всех пациенток проводилось определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, а также концентрации ферритина, ИЛ-6, пролактина и релаксина. **Результаты:** В однородных по возрасту группах (p=0,476) ИМТ в 1 и 2 группах был 25,08±2,96 и 23,0±1,88, соответственно (p=0,001); возраст наступления менархе в 1 и 2 группах составил 11,45±0,99 и 12,28±1,20, соответственно (p=0,003); длительность менструации в 1 группе 4,00±0,77 была значимо меньше, чем во 2 группе 4,81±1,37 (p=0,008). Заболевания ЖКТ в 1 и 2 группах регистрировались у 61,9% и 30,23% женщин, соответственно (p=0,003). Различные эндокринопатии в 1 и 2 группах регистрировались у 38,1% и 16,28% женщин, соответственно (p=0,024). Частота инфекций мочевыводящих путей в 1-й и во 2-ой группе составила 54,76% и 25,58%, соответственно (p=0,006). Уровень гемоглобина у родильниц с преждевременными родами составлял 114,12±12,22 г/л и был значимо ниже, чем у родивших в срок 121,95±10,36 г/л (p=0,002); количество эритроцитов 3,73±0,38 и 3,94±0,41, соответственно (p=0,018). Уровень ферритина в 1 и 2 группах составлял 21,81±9,69 мкг/л и 78,84±17,86 мкг/л, соответственно (p=0,001). В 1 и 2 группах показатели ИЛ-6 124,78±10,88 пг/мл и 80,96±5,07 пг/мл (p=0,001), лейкоцитов 14,4±4,66 10⁹/л и 11,97±2,38 10⁹/л (p=0,021) и нейтрофилов 81,46±7,85% и 72,24±7,16% (p=0,002). Установлены умеренные ранговые корреляции Спирмена (R) между пролактином и релаксином в группе преждевременных родов (R=0,515) и в группе срочных родов (R=0,454). Выявленные факторы риска были использованы в построении прогностической модели методом опорных векторов и автоматических нейронных сетей. **Заключение:** Возраст менархе, длительность менструации, заболевания ЖКТ, инфекции урогенитального тракта и эндокринная

патология, а также уровни нейтрофилов, лейкоцитов, ИЛ-6, ферритина, пролактина и релаксина коррелируют с риском развития преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды; факторы риска; маркеры воспаления; ферритин; пролактин; релаксин

Для цитирования: Карахалис ЛЮ, Ли НВ. Мультифакториальность причин преждевременных родов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4): 421-432. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-8

Multifactoriality of causes of preterm birth

Lyudmila Yu. Karakhalis , Natalia V. Li 

Kuban State Medical University,
4 Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia
Corresponding author: Lyudmila Yu. Karakhalis (lomela@mail.ru)

Abstract

Background: The high prevalence of preterm births is a serious clinical problem with significant socio-economic and medical consequences, challenging obstetricians and gynecologists to find new predictors for them. **The aim of the study:** To identify significant markers of preterm labor and evaluate the possibility of using them to create a mathematical model for predicting preterm birth. **Materials and methods:** The prospective comparative study included 85 pregnant women who formed two groups: group 1 (n=42) who gave birth prematurely and group 2 (n=43) who carried their babies to term. In both groups, somatic and reproductive history was examined, age and body mass index were assessed. The levels of hemoglobin, leukocyte and neutrophils count, as well as concentration of ferritin, IL-6, and relaxin were determined in all patients. **Results:** In age-homogeneous groups (p=0.476), the body mass indexes in groups 1 and 2 were 25.08±2.96 and 23.0±1.88, respectively (p=0.001); the menarche's age in the group 1 and 2 was 11.45±0.99yy and 12.28±1.20yy, respectively (p=0.003); the duration of menstruation in the group 1 (4.00±0.77dd) was less than in group 2 (4.81±1.37dd) (p=0.008). Gastrointestinal diseases in group 1 and group 2 were recorded in 61.9% and 30.23% of women, respectively (p=0.003). Various endocrinopathies in group 1 and group 2 were recorded in 38.1% and 16.28% of women, respectively (p=0.024). The frequency of urinary tract infection in group 1 and group 2 was 54.76% and 25.58%, respectively (p=0.006). Hemoglobin levels in women with preterm birth (114.12±12.22 g/l) were lower than in women who carried their babies to term (121.95±10.36 g/l) (p=0.002); the count of RBC in the 1st and 2nd group was 3.73±0.38 10¹²/l and 3.94±0.41 10¹²/l, respectively (p=0.018). The levels of ferritin in the 1st and 2nd group were 21.81±9.69 µg/l and 78.84±17.86 µg/l, respectively (p=0.001). The levels of IL-6 in the 1st and 2nd group were 124.78±10.88 pg/ml and 80.96±5.07 pg/ml, respectively (p=0.001); the count of WBC in the 1st and 2nd group was 14.4±4.66 10⁹/l and 11.97±2.38 10⁹/l, respectively (p=0.021), and neutrophils in the 1st and 2nd group were 81.46±7.85% and 72.24±7.16%, respectively (p=0.002). Moderate Spearman's rank correlation between prolactin and relaxin in the 1st (R=0.515) and 2nd (R=0.454) group has been established. The identified risk factors were used to create a predictive mathematical model by reference vectors and automatic neural networks. **Conclusion:** The age menarche, duration of menstruation, gastrointestinal diseases, urogenital infections,

and endocrine disorders, as well as neutrophils levels, WBC, IL-6, ferritin, prolactin, and relaxin levels correlate with the risk of preterm birth.

Keywords: preterm birth; risk factors; inflammation markers; ferritin; prolactin; relaxin

For citation: Karakhalis LYu, Li NV. Multifactoriality of causes the preterm birth. Research Results in Biomedicine. 2021;7(4): 421-432. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-8

Введение. Преждевременные роды (ПР) до сегодняшнего дня остаются весьма актуальной медицинской проблемой, как в силу мультифакториальности вызывающих их причин [1], так и значимых социально-экономических последствий связанных с ними, составляя при этом около 11% от общего количества родов [2, 3].

Известно, что организм матери, помимо генетического детерминирования, подвержен влиянию со стороны факторов окружающей среды, гормональных изменений, что способствует повышению риска развития преждевременных родов. Открытие последовательности генов, которые влияют на развитие преждевременной родовой деятельности, может послужить стимулом к развитию персонализированной терапии [3, 4]. Несомненно, разработка эффективных методов предупреждения ПР, позволит снизить частоту неблагоприятных репродуктивных исходов. Усилия многих исследований направлены на идентификацию на уровне генома возможных причин развития преждевременной родовой деятельности и вероятного повышения восприимчивости к гормональному воздействию, в том числе и к прогестерону. Наиболее широко изучен и представлен обширной доказательной базой, в аспекте развития преждевременной родовой деятельности, воспаление-связанный генный полиморфизм. Вовлеченные в воспалительный ответ и полиморфизм интерлейкины (ИЛ), в особенности ИЛ-6, ассоциируются с повышенным риском ПР. В реализации механизмов преждевременных родов, в том числе повышенной сократительной активности миометрия, задействованы иммунные механизмы [4, 5]. Ряд научных работ посвящены оценке влияния нарушений сна и связи его с воспалитель-

ным ответом [6, 7]. Невзирая на полученные научные результаты, роль интерлейкинов на сегодняшний день до конца не ясна [8-10]. Наряду с уже изученными факторами, такими как С-реактивный белок, ИЛ-6 [11] и ферритин [12], релаксин также был включен в перечень биологических маркеров, как гормон, имеющий высокий прогностический потенциал в отношении преждевременных родов [13]. Релаксин циркулирует в сыворотке крови на протяжении всей беременности от лютеиновой фазы менструального цикла, в котором произошло зачатие, до родоразрешения, выполняя регуляторную эндокринную функцию. Наивысшая концентрация релаксина регистрируется в первом триместре беременности с постепенным снижением ее ко второму триместру. Есть указания о влиянии релаксина на молочные железы [14, 15], что ставит перед нами задачу по изучению уровня пролактина и его роли, как при преждевременных, так и срочных родах.

Проведенный анализ научной литературы показал, что исследований, посвященных совокупному влиянию релаксина и пролактина на развитие преждевременной родовой деятельности, нет. В этой связи, актуальным видится изучение общего и репродуктивного анамнеза у пациенток с преждевременными и срочными родами, анализ возможной связи наследственных факторов с уровнем пролактина и релаксина, а также с наличием экстрагенитальной и гинекологической патологии.

Цель исследования. Определить значимые маркеры преждевременной родовой деятельности и оценить возможность их использования в создании математической модели прогнозирования преждевременных родов.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное сравнительное исследование 97 беременных, которые в дальнейшем родили в срок или преждевременно.

Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет с одноплодной самопроизвольной беременностью, закончившейся спонтанными преждевременными родами с интактным плодным пузырем в сроке беременности 22-36⁺⁶ недель или срочными родами, подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения: возраст до 18 лет или старше 45 лет, многоплодная беременность, беременность, наступившая после процедуры вспомогательных репродуктивных технологий, наличие пороков развития у матери и плода, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, вируса иммунодефицита, онкологических и аутоиммунных заболеваний у матери.

В соответствии с критериями включения и исключения отобрано 85 беременных, которые составили две группы: 1 группа (n=42), родившие преждевременно и 2 группа (n=43), родившие в срок (рисунок).

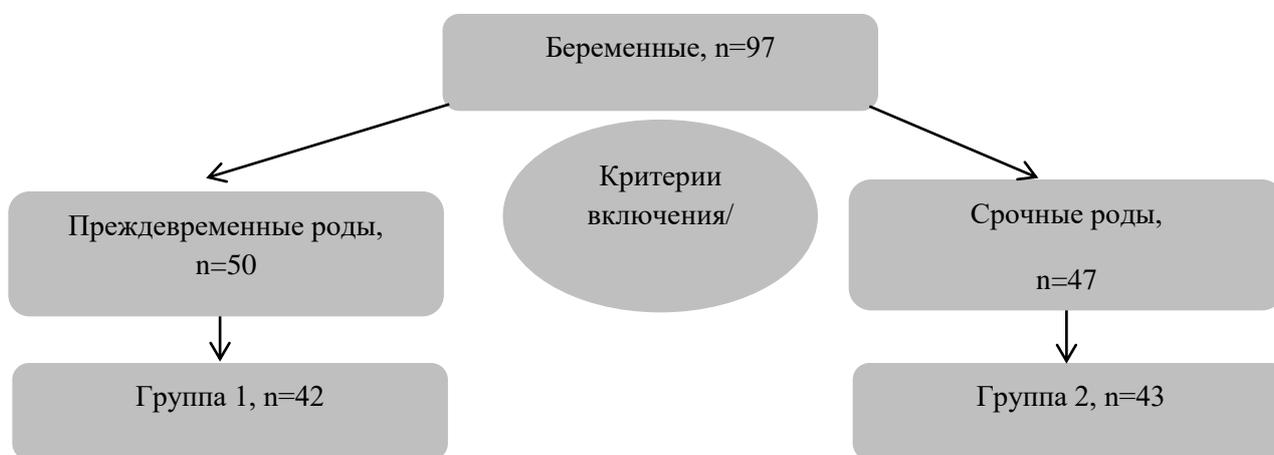


Рис. Дизайн исследования
Fig. Study design

Дизайн исследования был утвержден на заседании независимого этического комитета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 57 от 29 ноября 2017 года. Участвующие в исследовании пациентки давали добровольное информированное согласие на проводимое обследование. Вся работа была проведена в соответствии с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.).

Поступившие в клинику Перинатального Центра ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края беременные, родившие в срок или прежде-

временно, были обследованы в соответствии, с используемым на тот момент, приказом Минздрава России №572 от 12 ноября 2012 года.

В обеих группах изучали общий, соматический и гинекологический анамнез, а также становление и функционирование менструального цикла. Методом опроса дополнительно нами были изучены ростовые показатели, репродуктивный анамнез беременных.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводилось определение количества лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), нейтрофилов (%), эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$), уровня гемоглобина (г/л) (гематологический анализатор SYSMEX XN-1000), ферритина (мкг/л) (анализатор IMMULITE 2000 XPi,

Siemens) после забора крови утром натощак, через 12-14 часов после последнего приема пищи; пролактин (мЕд/л) (ADVIA Centaur XP Immunoassay system); релаксин (пг/мл), методом иммуноферментного количественного анализа (ИФА) (Immundiagnostik Relaxin ELISA Kit); ИЛ-6 (пг/л) (Caltag Laboratories, USA).

Статистический анализ проведен в среде пакета STATISTICA 13 (Tibco, USA). Вместе со средним арифметическим (M) и среднеквадратическим (стандартным) отклонением (m), данные также были охарактеризованы медианой (Me), нижним и верхним квартилями [25%; 75%]. Оценку статистической значимости отличия показателей в группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Оценку взаимосвязи между показателями, характеризующими анализируемые группы, осуществляли при помощи коэффициента ранговой корреляции

Спирмена (R). Считали, что если $|R| \leq 0,25$, то корреляция слабая, если $0,25 < |R| \leq 0,75$ – корреляция умеренная, $|R| > 0,75$ – корреляция сильная. Частота встречаемости показателей анализировалась сравнением относительных частот представленных в виде %. Во всех критериях был использован общепринятый уровень статистической значимости $p < 0,05$ [16].

Для построения прогностических моделей использовались методы опорных векторов и автоматических нейронных сетей на языке C# (C Sharp).

Результаты и их обсуждение. Сравнимые клинические группы были однородными по возрасту, $p=0,476$ (таблица 1). Индекс массы тела (ИМТ) в группе преждевременных родов ($25,08 \pm 2,96$ кг/м²) был значимо выше, чем у женщин, родивших в срок ($23,0 \pm 1,88$ кг/м²), $p=0,002$ (таблица 1).

Таблица 1

Сравнение возраста и ИМТ между клиническими группами

Table 1

Comparison of age and BMI between clinical groups

Показатель	1 группа, n=42 M±m, Me, [25%;75%]	2 группа, n=43 M±m, Me, [25%;75%]	p
Возраст, лет	29,6±6,33 29,0 [26,0;34,0]	28,79±4,97 28,0 [25,0;33,0]	0,476
ИМТ, кг/м ²	25,08±2,96 24,5 [22,8;27,6]	23,0±1,88 22,8 [21,4;24,0]	0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Note: ИМТ – body mass index

Методом опроса проведен анализ становления и функционирования менструального цикла. Было установлено значимое отличие между показателями возраста начала первой менструации (менархе), которое в 1 группе составляло $11,45 \pm 0,99$ лет и $12,28 \pm 1,20$ лет во 2 группе ($p=0,003$) и длительностью менструации в

1 и 2 группах $4,0 \pm 0,77$ дня и $4,81 \pm 1,37$ дня соответственно ($p=0,008$) (таблица 2). При этом длительность менструального цикла (МЦ) достоверно не отличалась, составляя $28,76 \pm 2,30$ дней и $29,54 \pm 2,19$ дня в 1 и 2 группах соответственно ($p=0,093$) (таблица 2).

Таблица 2

Показатели менструальной функции в группах 1 и 2

Table 2

Menstrual function indicators in groups 1 and 2

Показатель	1 группа, n=42		2 группа, n=43		p
	M±m, Me, [25%;75%]	M±m, Me, [25%;75%]	M±m, Me, [25%;75%]	M±m, Me, [25%;75%]	
Менархе, лет	11,45±0,99 12,0 [11,0;12,0]	12,28±1,20 12,0 [11,0;13,0]			0,003
Длительность менструации, дни	4,0±0,77 4,0 [3,0;4,0]	4,81±1,37 4,0 [4,0;6,0]			0,008
Длительность МЦ, дни	28,76±2,30 28,5 [27,0;30,0]	29,54±2,19 29,0 [28,0;30,0]			0,093

Примечание: МЦ – менструальный цикл
Note: МЦ – menstrual cycle

Таким образом, более раннее начало менструаций в возрасте 11,45±0,99 лет и короткая длительность менструации (4,0±0,77 дня), характеризуют беременных, родивших преждевременно, что диктует необходимость учета этих показателей при постановке на учет по беременности и включение их в группу риска по профилактике невынашивания и недонашивания.

Проведенная оценка качественных характеристик менструации показала, что чаще болезненные менструации были у пациенток, родивших преждевременно (47,62%). И хотя значимого отличия в наличии болей в дни менструации между группами нами не выявлено (p=0,751), болезненные менструации, согласно проведенного опроса, чаще были у рожениц в сроке 22-27⁺⁶ недель беременности

(65,38%) и значимо ниже в более поздние сроки беременности – 28-33⁺⁶ недель (47,73%), p=0,002.

Проведенный анализ частоты соматической патологии в группах показал, что статистически значимо чаще в 1 группе (преждевременные роды), чем во 2-ой (срочные роды) в анамнезе были заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), p=0,003; инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), p=0,006. Также найдено значимое отличие между обеими группами в частоте заболеваний эндокринной системы, p=0,022. Частота встречаемости патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) достоверно не отличалась в сравниваемых группах (p=0,961). Распределение частот встречаемости экстрагенитальной патологии представлены в таблице 3.

Таблица 3

Экстрагенитальная патология в группах исследования

Table 3

Extragenital pathology in the study groups

Заболевания	Группа 1, n=42		Группа 2, n=43		p
	абс	%	абс	%	
ЖКТ	26	61,90	13	30,23	0,003
Эндокринопатии	16	38,10	7	16,28	0,024
ССС	7	16,67	7	16,28	0,962
Нервной системы	7	16,67	3	6,98	0,166
ИМВП	23	54,76	11	25,58	0,006

Необходимо отметить, что среди пациенток с экстремально ранними прежде-

временными родами в сроке 22-27⁺⁶ недель частота заболеваний желудочно-

кишечного тракта, инфекций мочевыводящих путей, эндокринной патологии была выше, чем в сроке беременности от 28 до 37 недель.

Изучение течения настоящей беременности с точки зрения поиска факторов риска преждевременных родов, показало, что осложняет беременность при преждевременных родах анемия (у 42,86%) и бактериальный вагиноз (42,86%). Однако зна-

чимого отличия в величине этих показателей между группами не выявлено. Анемия чаще была у беременных с экстремально ранними преждевременными родами в 22-27⁺⁶ недель (40,91%), чаще у них был и бактериальный вагиноз (50,0%).

Проведен анализ количества эритроцитов, уровня гемоглобина и ферритина в сравниваемых группах (таблица 4).

Таблица 4

Показатели анализа крови в 1 и 2 группах

Table 4

Blood test rates in groups 1 and 2

Показатель	1 группа, n=42 M±m, Me, [25%;75%]	2 группа, n=43 M±m, Me, [25%;75%]	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,73±0,38 3,78 [3,4;3,93]	3,94±0,41 3,93 [3,59;4,18]	0,018
Гемоглобин, г/л	114,12±12,22 114,5 [106,0;124,0]	121,95±10,36 123,0 [115,0;128,0]	0,002
Ферритин, мкг/л	21,81±9,69 21,0 [15,0;29,0]	78,84±17,86 85,0 [67,0;93,0]	0,001

Уровень гемоглобина в 1 группе (преждевременные роды) 114,12±12,22 г/л, был достоверно ниже, чем во 2 группе (срочные роды) – 121,95±10,36 г/л (p=0,002). Количество эритроцитов также было достоверно ниже в группе преждевременных родов (p=0,018), как и уровень ферритина (p=0,001). Столь достоверное отличие уровня ферритина в сравниваемых группах оправдывает необходимость определения этого показателя при постановке беременной на учет. Некоторые авторы относят ферритин к маркерам преждевременных родов [12].

Анализ уровней провоспалительных маркеров в сравниваемых группах продемонстрировал значимые различия как общего количества лейкоцитов, так и нейтрофилов, а также в уровне ИЛ-6 (таблица 5).

Общее количество лейкоцитов в 1 группе (преждевременных родов) составило 14,40±4,66 $\times 10^9/л$, что достоверно выше, чем во 2 группе – 11,97±2,38

$\times 10^9/л$ (p=0,021). Как известно, повышение уровня лейкоцитов во время беременности за счет нейтрофилов по мнению ряда авторов [17], ассоциировано с возрастающей частотой преждевременных родов [18, 19]. Анализ приведенных в таблице 5 данных продемонстрировал, что уровень нейтрофилов в группе преждевременных родов составил 81,46±7,85% и был достоверно выше, чем в группе срочных родов 72,24±7,16% (p=0,003).

Концентрации ИЛ-6 в 1 (преждевременные роды) и 2 (срочные роды) группах достоверно отличаются, составляя 124,78±10,88 пг/мл и 80,96±5,07 пг/мл, соответственно (p=0,002), что подтверждается данными научной литературы [20]. Нами также выявлено, что наиболее высокими были показатели концентрации ИЛ-6 у родильниц в сроке 22-27⁺⁶ недель. Следовательно, имеющиеся данные о том, что повышение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с развитием преждевременной родовой деятельности, подтверждены также и в нашем

исследовании. Возможные корреляции между выявленными показателями будут направлены на создание прогностической

математической модели по развитию преждевременной родовой деятельности.

Таблица 5

Уровень провоспалительных маркеров в 1 и 2 группах

Table 5

Pro-inflammatory markers in groups 1 and 2

Показатель	1 группа, n=42 M±m, Me, [25%;75%]	2 группа, n=43 M±m, Me, [25%;75%]	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	14,40±4,66 13,0 [10,83;17,42]	11,97±2,38 11,45 [10,26;13,51]	0,021
Нейтрофилы, %	81,46±7,85 79,0 [74,8;87,9]	72,24±7,16 71,9 [65,9;78,12]	0,002
ИЛ-6, пг/мл	124,78±10,88 126,4 [117,4;133,0]	80,96±5,07 80,1 [77,3;84,2]	0,001

В литературе есть указания о влиянии прогестерона на функциональную активность нейтрофилов [21], на поверхности и в ядерных структурах которых идентифицированы рецепторы к прогестерону. Релаксин, как и прогестерон, является гормоном желтого тела и относится исследователями к маркерам преждевременных родов [13].

Известно, что релаксин оказывает влияние на сосудистый тонус и пролиферативные свойства миометрия и соедини-

тельной ткани, а также на молочные железы и потому изучение пролактина, с нашей точки зрения, также является актуальным. Кроме того, есть указания на экспериментальные исследования, продемонстрировавшие потенциальное функциональное взаимоотношение между релаксином и пролактином в отношении регуляции синтеза прогестерона [22]. В этой связи, мы изучили изменение уровней релаксина и пролактина в сравниваемых группах (таблица 6).

Таблица 6

Уровни пролактина и релаксина в 1 и 2 группах

Table 6

Prolactin and relaxin levels in groups 1 and 2

Показатель	1 группа, n=42 M±m, Me, [25%;75%]	2 группа, n=43 M±m, Me, [25%;75%]	p
Релаксин, пг/мл	30,13±15,12 30,21 [19,37;37,59]	26,66±12,81 29,74 [13,95;36,45]	0,072
Пролактин, мЕд/л	4331,07±1336,18 4346,5 [3460,0;5236,0]	3691,77±1535,33 3245,0 [2289,0;4980,0]	0,019

Обращает на себя внимание, что в 1 группе регистрируемый уровень пролактина был достоверно выше 4331,07±1336,18 мЕд/л, чем в группе срочных родов – 3691,77±1535,33 мЕд/л

($p=0,019$). А уровень релаксина в исследуемых группах не отличался ($p=0,072$). Однако корреляционная связь между показателями пролактина и релаксина в 1 (преждевременные роды) и

2 (срочные роды) группах, измеренная коэффициентом ранговой корреляции Спирмена (R) составила 0,506. Для преждевременных родов умеренная корреляция между пролактином и релаксином составила – $R = 0,515$ и для срочных родов – $R = 0,454$. Пролактин и релаксин, по всей видимости, стимулируют выработку друг друга с первого триместра беременности, что клинически возможно проявляется стимуляцией преждевременной родовой деятельности, особенно среди беременных до 34 недели гестации.

Проведено исследование корреляционных связей между рядом показателей и возможностью преждевременных родов. Далее нами описаны статистически значимые корреляционные связи между сроком беременности и наиболее значимыми показателями: сильная корреляционная связь с концентрацией ИЛ-6 ($R = -0,865$) и уровнем ферритина ($R = 0,866$); умеренная корреляция с наличием в анамнезе инфекций мочевыводящих путей ($R = 0,525$) и заболеваний желудочно-кишечного тракта ($R = 0,553$), высоким уровнем нейтрофилов при ПР ($R = -0,519$), снижающимся по мере прогрессирования беременности, с возрастом наступления менархе ($R = 0,338$), длительностью самой менструации ($R=0,304$), слабые корреляции с эндокринной патологией ($R = -0,246$), уровнем лейкоцитов, снижающимся по мере увеличения срока беременности, ($R = -0,253$), показателями пролактина ($R = -0,257$) и релаксина ($R = -0,196$) – более высокими при ПР.

Согласно проведенным нами исследованиям выявлены наиболее значимые факторы риска наступления преждевременных родов, а именно: ИМТ, возраст наступления менархе, длительность менструации, уровень релаксина и пролактина, уровни лейкоцитов, нейтрофилов, эритроцитов, гемоглобина, ИЛ-6, ферритина, а также сопутствующая соматическая патология (заболевания ЖКТ, эндокринная патология, ИМВП, воспалительные заболевания органов малого таза в

анамнезе). При помощи средств машинного обучения - методом опорных векторов и автоматических нейронных сетей, построены прогностические модели, предикторами которых являются выявленные факторы. Разработанные программы, не требуют специального обучения и имеют простой и удобный интерфейс. Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021618837 «Прогнозирование срока родов (преждевременные или срочные) методом опорных векторов» и №2021618838 «Прогнозирование срока родов (преждевременные или срочные) методом нейронных сетей» [23, 24].

Заключение. Наиболее значимыми факторами риска развития преждевременной родовой деятельности, согласно проведенных исследований, являются данные анамнеза (возраст менархе, длительность менструации, имеющиеся заболевания ЖКТ, ИМВП и эндокринная патология), определяемые на фоне беременности уровни нейтрофилов, лейкоцитов, ИЛ-6 и ферритина, а также показатели пролактина и релаксина. Обозначенные факторы коррелируют с развитием преждевременных родов. Их использование для построения прогностической модели при помощи опорных векторов и нейронных сетей позволяет своевременно провести профилактические мероприятия по снижению частоты невынашивания и недонашивания и тем самым снизить число преждевременных родов и повысить качество жизни как матерей, так и рожденных ими детей.

Информация о финансировании

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. Kenner C, Ashford K, Badr LK, et al. American Academy of Nursing on Policy: reducing preterm births in the United States: maternal infants health, child, adolescent and family, and women's health expert panels. *Nursing Outlook*. 2018;66(5):499-504. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2018.08.007>
2. Walani SR. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020;150(1):31-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.1319>
3. Malley CS, Kuylentierna JC, Vallack HW, et al. Preterm birth associated with maternal fine particulate matter exposure: a Global, regional and national assessment. *Environment International*. 2017;101:173-182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.023>
4. Sayaril NA, Bhat RS, Warsy AS, et al. Polymorphisms in proinflammatory cytokine genes, effect on gene expression and association with preterm delivery in Saudi females. *Cellular and Molecular Biology*. 2018;64(10):55-60. DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.10.9>
5. Kiriakopoulos N, Grigoriadis S, Maziotis E, et al. Investigating stress response during vaginal delivery and elective cesarean section through assessment of levels of cortisol, interleukin 6 (IL-6), growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1). *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(8):1112. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8081112>
6. Zhang H, Li P, Fan D, et al. Prevalence of and risk factors for poor sleep during different trimester of pregnancy among women in China: a cross-sectional study. *Nature and Science of Sleep*. 2021;13:811-820. DOI: <https://doi.org/10.2147/NSS.S303763>
7. Карахалис ЛЮ, Иванцев НС, Ли НВ. Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности. *Доктор.Ру*. 2021;20(1):21-25. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25>
8. Hong X, Sherwood B, Ladd-Acosta C, et al. Genome-wide DNA methylation associations with spontaneous preterm birth in US Blacks: findings in maternal and cord blood samples. *Epigenetics*. 2018;13(2):163-172. DOI: <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1287654>
9. Uzun A, Shuster J, McGonnigal B, et al. Targeted sequencing and meta-analysis of preterm birth. *PLoS ONE*. 2016;11:e0155021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155021>
10. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, et al. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1156-67. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665>
11. Guerra DD, Hurt KJ. Gasotransmitters in pregnancy: from conception to uterine involution. *Biology of Reproduction*. 2019;101(1):4-25. DOI: <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz038>
12. Abdel-Malek K, El-Halwagi MA, Hammad BE, et al. Role of maternal serum ferritin in prediction of preterm labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(2):222-225. DOI: <https://doi.org/10.1080/014433615.2017.1347915>
13. Косякова ОВ, Беспалова ОН. Прогностические возможности релаксина как маркера преждевременных родов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(2):16-25. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD67216-25>
14. Thanasupawat T, Glogowska A, Nivedita-Krishnan S, et al. Emerging roles for the relaxin/RXFP1 system in cancer therapy. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2019;487:85-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.02.001>
15. Hou Q, Jiang C, Huang Y, et al. Is maternal serum relaxin associated with preterm delivery in Chinese pregnant women? A meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(20):3357-3366. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1463983>
16. Халафян АА. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бинум; 2010.
17. Sancı M, Töz E, Ince O, et al. Reference values for maternal total and differential leukocytes counts in different trimesters of pregnancy and the initial postpartum period in western Turkey. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(5):571-575. DOI: <https://doi.org/10.1080/014433615.2016.1268575>
18. Tolunay HE, Elci E. Importance of haemogram parameters for prediction of the time of birth in women diagnosed with threatened preterm labour. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(4):300060520918432. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060520918432>
19. Ozel A, Davutoglu EA, Yurtkal A, et al. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;40(2):195-199. DOI: <https://doi.org/10.1080/014433615.2019.1621807>

20. Belousova VS, Svitich OA, Timokhina EV, et al. Polymorphism of the IL-1 β , TNF, IL-1RA, and IL-4 cytokine genes significantly increases the risk of preterm birth // *Biochemistry (Moscow)*. 2019;84(9):1040-46. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297919090062>

21. Патурова ИГ, Полежаева ТВ, Худяков АН, и др. Негеномное влияние прогестерона на радикальную активность нейтрофилов женщин при беременности, в родах и с угрозой преждевременных родов. *Медицинский Альманах*. 2016;45(5):51-54. DOI: <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2016-5-51-54>

22. Nowak M, Boos A, Kowalewski MP. Luteal and hypophyseal expression of the canine relaxin (RLN) system during pregnancy: Implications for luteotropic function. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191374. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191374>

23. Прогнозирование срока родов (преждевременные или срочные) методом опорных векторов. Акиншина ВА, Ли НВ, Карахалис ЛЮ, Халафян АА. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021618837, 01.06.2021. Заявка № 2021618006 от 26.05.2021.

24. Прогнозирование срока родов (преждевременные или срочные) методом нейронных сетей. Акиншина ВА, Ли НВ, Карахалис ЛЮ, Халафян АА. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021618838, 01.06.2021. Заявка № 2021617997 от 26.05.2021.

References

1. Kenner C, Ashford K, Badr LK, et al. American Academy of Nursing on Policy: reducing preterm births in the United States: maternal infants health, child, adolescent and family, and women's health expert panels. *Nursing Outlook*. 2018;66(5):499-504. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2018.08.007>

2. Walani SR. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020;150(1):31-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.1319>

3. Malley CS, Kuylenstierna JC, Vallack HW, et al. Preterm birth associated with maternal fine particulate matter exposure: a Global, regional and national assessment. *Environment International*. 2017;101:173-182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.023>

4. Sayaril NA, Bhat RS, Warsy AS, et al. Polymorphisms in proinflammatory cytokine

genes, effect on gene expression and association with preterm delivery in Saudi females. *Cellular and Molecular Biology*. 2018;64(10):55-60. DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.10.9>

5. Kiriakopoulos N, Grigoriadis S, Maziotis E, et al. Investigating stress response during vaginal delivery and elective cesarean section through assessment of levels of cortisol, interleukin 6 (IL-6), growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1). *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(8):1112. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8081112>

6. Zhang H, Li P, Fan D, et al. Prevalence of and risk factors for poor sleep during different trimester of pregnancy among women in China: a cross-sectional study. *Nature and Science of Sleep*. 2021;13:811-820. DOI: <https://doi.org/10.2147/NSS.S303763>

7. Karakhalis LYu, Ivantsiv NS, Li NV. Periodontal Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes. *Doctor.Ru*. 2021;20(1):21-25. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25>

8. Hong X, Sherwood B, Ladd-Acosta C, et al. Genome-wide DNA methylation associations with spontaneous preterm birth in US Blacks: findings in maternal and cord blood samples. *Epigenetics*. 2018;13(2):163-172. DOI: <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1287654>

9. Uzun A, Shuster J, McGonnigal B, et al. Targeted sequencing and meta-analysis of preterm birth. *PLoS ONE*. 2016;11:e0155021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155021>

10. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, et al. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1156-67. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665>

11. Guerra DD, Hurt KJ. Gasotransmitters in pregnancy: from conception to uterine involution. *Biology of Reproduction*. 2019;101(1):4-25. DOI: <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz038>

12. Abdel-Malek K, El-Halwagi MA, Hammad BE, et al. Role of maternal serum ferritin in prediction of preterm labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(2):222-225. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1347915>

13. Kosyakova OV, Bepalova ON. Prognostic possibilities of relaxin as a marker of preterm birth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;676(2):16-25. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD67216-25>

14. Thanasupawat T, Glogowska A, Nivedita-Krishnan S, et al. Emerging roles for the relaxin/RXFP1 system in cancer therapy. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2019;487:85-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.02.001>

15. Hou Q, Jiang C, Huang Y, et al. Is maternal serum relaxin associated with preterm delivery in Chinese pregnant women? A meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(20):3357-3366. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1463983>

16. Khalafyan AA. *STATISTICA 6: Mathematical Statistics with elements of probability theory*. Moscow: Binom; 2010. Russian.

17. Sancı M, Töz E, Ince O, et al. Reference values for maternal total and differential leukocytes counts in different trimesters of pregnancy and the initial postpartum period in western Turkey. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(5):571-575. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1268575>

18. Tolunay HE, Elci E. Importance of haemogram parameters for prediction of the time of birth in women diagnosed with threatened preterm labour. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(4):300060520918432. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060520918432>

19. Ozel A, Davutoglu EA, Yurtkal A, et al. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;40(2):195-199. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1621807>

20. Belousova VS, Svitich OA, Timokhina EV, et al. Polymorphism of the IL-1 β , TNF, IL-1RA, and IL-4 cytokine genes significantly increases the risk of preterm birth // *Biochemistry (Moscow)*. 2019;84(9):1040-46. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297919090062>

21. Paturova IG, Polezhaeva TV, Khudyakov AN, et al. Non-genomic influence of progesterone on radical activity of neutrophils in the case of women in the course of pregnancy, childbirth and under threat of preliminary childbirth. *Medical Almanac*. 2016;45(5):51-54. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2016-5-51-54>

22. Nowak M, Boos A, Kowalewski MP. Luteal and hypophyseal expression of the canine relaxin (RLN) system during pregnancy: Implications for luteotropic function. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191374. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191374>

23. Prediction of delivery time (preterm or term) by reference vectors. Akinshina VA, Li NV, Karakhalis LYU, Khalafyan AA. Certificate of State registration of software #2021618837, 01/06/2021. Appl. # 2021618006 from 26/05/2021. Russian.

24. Prediction of delivery time (preterm or term) by automatic neural networks. Akinshina VA, Li NV, Karakhalis LYU, Khalafyan AA. Certificate of State registration of software #2021618838, 01/06/2021. Appl. # 2021617997 from 26.05.2021. Russian.

Статья поступила в редакцию 16 июня 2021 г.
Поступила после доработки 4 октября 2021 г.
Принята к печати 16 октября 2021 г.

Received 16 June 2021

Revised 4 October 2021

Accepted 16 October 2021

Информация об авторах

Людмила Юрьевна Карахалис, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, Российская Федерация, E-mail: lomela@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>.

Наталья Викторовна Ли, аспирант по научной специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, Российская Федерация, E-mail: selinanv@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0368-9750>.

Information about the authors

Lyudmila Yu. Karakhalis, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, E-mail: lomela@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>.

Natalia V. Li, Post-graduate Student in Scientific Specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, E-mail: selinanv@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0368-9750>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-9

УДК 616-093/-098:618.175

Микробиом влагалища при нарушениях менструального цикла (обзор)

О.П. Лебедева¹ , М.В. Грязнова¹ , О.Н. Козаренко¹ ,
М.Ю. Сыромятников^{1,2} , В.Н. Попов^{1,2} 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет инженерных технологий», пр-т Революции, д. 19, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», Университетская площадь, д. 1, г. Воронеж, 394018, Российская Федерация
Автор для переписки: О.П. Лебедева (safonova2@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: В последние два десятилетия, благодаря использованию некультуральных методов исследования, накоплены новые данные об особенностях микробиома женских половых путей. Однако, причины, определяющие преобладание тех или иных микроорганизмов и формирование типа микробиома, окончательно не определены. Наибольшие изменения влагалищного микробиома происходят в ответ на гормональные влияния. **Цель исследования:** Оценить роль нарушений менструального цикла в формировании микробиома влагалища. **Материалы и методы:** Выполнен обзор литературы, посвященный роли нарушений менструального цикла в формировании влагалищного микробиома, по данным публикаций в базах данных EBSCO, Pubmed, Scopus, Google Academy, ResearchGate, Elibrary за последние 20 лет. **Результаты:** Представлены данные о роли микробиома человека в патогенезе соматических заболеваний. Даны основные характеристики влагалищного микробиома, представлена его классификация, описаны основные функции *Lactobacillus spp.* в женском репродуктивном тракте и их влияние на местную иммунореактивность. Описаны особенности влагалищного микробиома в течение нормального менструального цикла и у пациенток с его нарушениями. **Заключение:** Несмотря на критическую значимость микробиома женских половых путей для репродукции человека, данные о роли нарушений менструального цикла в формировании микробиома являются единичными и посвящены в основном исследованию влагалищного микробиома при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Данные о роли гиперпролактинемии, врожденной дисфункции коры надпочечников и других причин нарушений менструального цикла в формировании влагалищного микробиома в литературе отсутствуют. Это диктует необходимость дальнейших исследований микробиома у пациенток с нарушениями менструального цикла различного генеза, а также разработки методов коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: микробиом влагалища; менструальный цикл; нарушения менструального цикла; синдром поликистозных яичников (СПКЯ); лактобактерии; гарднерелла; микоплазма; превотелла; Толл-подобные рецепторы (TLR)

Для цитирования: Лебедева ОП, Грязнова МВ, Козаренко ОН, и др. Микробиом влагалища при нарушениях менструального цикла (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4): 433-450. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-9

Vaginal microbiome in patients with menstrual cycle disorders (review)

Olga P. Lebedeva¹ , Mariya V. Gryaznova¹ , Olesya N. Kozarenko¹ , Mikhail Y. Syromyatnikov^{1,2} , Vasily N. Popov^{1,2} 

¹ Voronezh State University of Engineering Technologies,
19 Revolutsii Ave., Voronezh, 394036, Russia

² Voronezh State University,

1 Universitetskaya Square, Voronezh, 394018, Russia

Corresponding author: Olga P. Lebedeva (safonova2@yandex.ru)

Abstract

Background: In the last two decades, because of the usage of non-cultural methods, new data on the female genital tract microbiome have been accumulated. However, the causes determining the predominance of certain microorganisms, and, consequently, the formation of microbiome composition, have not been finally determined. The major changes in the microbiome of the reproductive tract of women occur in response to the influence of hormones. **The aim of the study:** To assess the influence of menstrual cycle disorders on the vaginal microbiome composition. **Materials and methods:** The articles describing the role of menstrual cycle disorders in the formation of the vaginal microbiome composition, published over the past 20 years and deposited in the Pubmed, Google Academy, Scopus, Elibrary, ResearchGate, and EBSCO databases, were analyzed. **Results:** The data on the role of the human microbiome in the pathogenesis of somatic diseases are presented. The main characteristics of the vaginal microbiome are given, its classification is presented, the main functions of *Lactobacillus* in the female reproductive tract and their influence on local immunity are discussed. The vaginal microbiome during the normal menstrual cycle and in patients with menstrual cycle disorders is described. **Conclusion:** Despite the critical importance of the female genital tract microbiome for human reproduction, data on the role of menstrual cycle disorders in the formation of the microbiome are sporadic and are mainly concerned with the vaginal microbiome in polycystic ovary syndrome (PCOS). There are no data on the role of hyperprolactinemia, congenital adrenal hyperplasia, and other causes of menstrual cycle disorders in vaginal microbiome formation. Further studies of the microbiome in patients with menstrual cycle disorders, as well as its correction, are needed.

Keywords: vaginal microbiome; menstrual cycle; menstrual cycle disorders; polycystic ovary syndrome (PCOS); *Lactobacillus*; *Gardnerella*; *Mycoplasma*; *Prevotella*; Toll-like receptors (TLRs)

For citation: Lebedeva OP, Gryaznova MV, Kozarenko ON, et al. Vaginal microbiome in patients with menstrual cycle disorders (review). Research Results in Biomedicine. 2021;7(4): 433-450. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-9

Введение. Микробиом человека вызывает повышенный интерес исследователей в течение последних лет из-за его тесной взаимосвязи со здоровьем. Большинство исследований микробиома сосредоточено на изучении бактерий, населяющих пищеварительную систему человека. Микробиом человека чрезвычайно разнообразен, со значительными вариациями его компонентов у разных людей [1]. Было показано, что корректирование микробиома с помощью экзогенных влияний, таких как фекальная трансплантация или диета, потенциально может служить терапевтическим подходом к решению ряда проблем, связанных со здоровьем [2].

Наиболее изучен микробиом кишечника. Желудочно-кишечный тракт содержит огромное разнообразие микроорганизмов, которые взаимодействуют по принципу «микроб-микроб» и «микроб-хозяин» [3]. Большинство бактерий в нормальных физиологических условиях являются комменсалами и участвуют в процессах пищеварения, укрепляют иммунную систему и подавляют или предотвращают проникновение патогенных микроорганизмов в организм человека. Связь между микробиомом человека и его здоровьем остается малоизученной. В то же время, ряд эпидемиологических исследований показал, что общее сокращение разнообразия микробиоты связано с такими заболеваниями, как астма [4], экзема [5-7], поливалентная аллергия [8], диабет и ожирение [9-11], воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника [12, 13]. Есть данные, что дисбактериоз кишечника способствует развитию синдрома хронической усталости [14], а также тревоги и депрессии [15-17]. Микробиом играет роль в регуляции различных иммунных реакций [18], оказывает влияние на метаболизм, токсичность ксенобиотиков и фармакокинетику лекарственных препаратов [19].

Подобно кишечнику, женское влагалище также содержит большое количество микроорганизмов, которые составляют ва-

гинальный микробиом [20]. *Lactobacillus spp.* являются одной из главенствующих бактерий, колонизирующих здоровое влагалище [21]. Однако микробиом женских половых путей изучен гораздо меньше, чем микробиом желудочно-кишечного тракта, несмотря на его критическую значимость для репродукции человека. Спектр факторов, влияющих на влагалищный микробиом, также окончательно не определен. Это препятствует пониманию его роли в патогенезе целого спектра гинекологических и акушерских заболеваний и разработке мер их лечения и профилактики.

Антиинфекционная защита женских половых путей.

Антиинфекционная защита женских половых путей в последние годы стала объектом пристального изучения в связи с продолжающимся ростом частоты воспалительных заболеваний органов малого таза [22]. Клиническая значимость этих состояний обусловлена их прямым влиянием не только на здоровье женщин, но и на их будущее потомство. Они увеличивают риск развития бесплодия, невынашивания, преждевременных родов, хориоамнионита, неонатальных инфекций (включая внутриутробную пневмонию, менингит и менингоэнцефалит), а также послеродовых гнойно-септических осложнений у родильниц (включая перитонит, сепсис и бактериально-токсический шок) [23-28]. Пациентки с нарушениями микробиоценоза половых путей входят в группу риска по развитию послеабортных и послеоперационных осложнений [29, 30].

Увеличение частоты воспалительных заболеваний репродуктивного тракта происходит не только за счет инфекций, передаваемых половым путем, но и из-за роста числа дисбиозов, возникающих под воздействием эндо- и экзогенных влияний [31].

Применение некультуральных методов исследования микробиоценоза женских половых путей в течение двух последних десятилетий позволило значительно продвинуться в его изучении. Так,

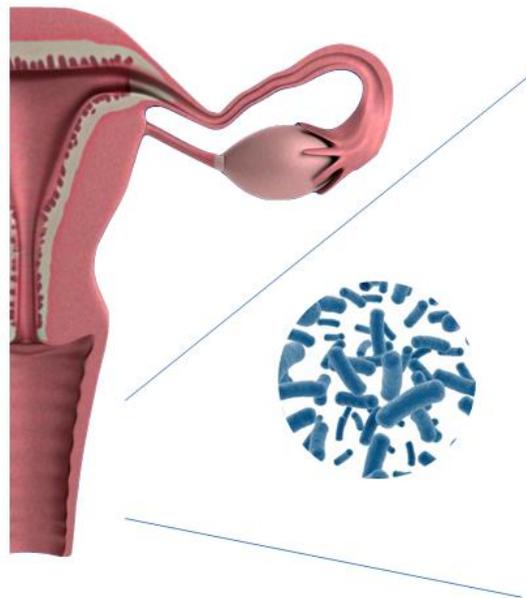
высокопроизводительное секвенирование 16S рРНК позволило выявить микроорганизмы, которые ранее не идентифицировались во влагалище традиционными культуральными методами (*Sneathia*, *Atopobium*, *Dialister* и др.). Было установлено, что эти микроорганизмы играют важную роль в патогенезе ряда акушерских осложнений [32, 33].

Биоценоз женских половых путей представляет собой экологическую нишу, которая включает в себя эпителиальный барьер, секрет эпителиальных желез, иммунокомпетентные клетки и специфическую микрофлору, которая формируется под влиянием ряда экзо- и эндогенных факторов [34].

При исследовании влагалищного микробиома методом высокопроизводительного секвенирования 16S рРНК было выделено пять типов вагинальных сообществ на основании преобладания одного из видов лактобацилл или их отсутствия (рисунок 1): *Lactobacillus crispatus* (CST-I), *L. gasseri* (CST-II), *L. iners* (CST-III), *L. jensenii* (CST-V), а также CST-IV, состоя-

щий преимущественно из облигатных и факультативных анаэробов без преобладания лактобактерий [35, 36]. Было показано, что CST-IV встречается у 25% женщин в общей популяции [35]. Несмотря на то, что большинство из этих женщин не имели клинических симптомов дисбиоза, была выявлена взаимосвязь между наличием данного типа микробиоценоза и вероятностью заражения половыми инфекциями [37] и ВИЧ [38,39], а также развитием бесплодия, невынашивания, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования [40]. Данный тип микробиоценоза также ассоциирован с неудачами имплантации после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [41]. Бактерия *L. iners*, которая является основным микроорганизмом III типа микробиоценоза, имеет факторы патогенности, отсутствующие у других видов лактобактерий [42], а наличие данного типа микробиоценоза ассоциировано с высоким риском хламидийной инфекции [43] и рядом акушерских осложнений [44].

Типы влагалищного микробиома



Тип	Доминирующий микроорганизм
CST-I	<i>Lactobacillus crispatus</i>
CST-II	<i>Lactobacillus gasseri</i>
CST-III	<i>Lactobacillus iners</i>
CST-IV	Облигатные и факультативные анаэробы без преобладания лактобактерий
CST-V	<i>Lactobacillus jensenii</i>

Рис. 1. Классификация типов влагалищного микробиома.
Fig. 1. Classification of vaginal community state types (CSTs).

Известно, что в норме наиболее значимые изменения микробиоценоза и местной иммунореактивности женского репродуктивного тракта происходят в ответ на гормональные влияния в течение менструального цикла [45-47]. Изменения влагалищного микробиома наблюдаются до наступления менархе, в постменопаузе, а также при использовании гормональных контрацептивов [48-52]. Поэтому нарушения менструального цикла являются ключевыми факторами, способными воздействовать на влагалищный микробиоценоз.

Роль лактобактерий в женском репродуктивном тракте.

Согласно J. Ravel et al. (2011), наиболее благоприятными типами влагалищного микробиоценоза являются такие, в которых преобладают лактобактерии [35]. Они обеспечивают колонизационную резистентность, конкурируя с патогенными микроорганизмами за адгезию к эпителиоцитам влагалища [53]. Кроме того, выделяя молочную кислоту, они способствуют снижению pH влагалища, что, свою очередь, также препятствует размножению патогенных бактерий [54]. Лактобактерии также способны выделять перекись водорода, обладающую прямым антибактериальным действием [55]. Лактобактерии обладают иммуномодулирующим действием, способствуя увеличению выработки секреторного иммуноглобулина А (sIgA), лизоцима, гассерицина и комплемента [53, 56-58]. Было показано, что преобладание во влагалищном микробиоме *L. crispatus* и *L. jensenii* характеризуется снижением уровней провоспалительных цитокинов [59].

Известно, что лактобактерии способны регулировать интенсивность иммунного ответа, опосредованную Толл-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLRs). Толл-подобные рецепторы – это сигнальные рецепторы, расположенные преимущественно на клетках системы врожденного (неспецифического) иммунитета и первыми распознающие патогены при их попадании в женский репродуктивный тракт [60, 61]. В экспериментах *in vitro* было показано, что *L. crispatus* спо-

собна снижать выработку провоспалительных цитокинов, индуцированную стимуляцией TLR3 и TLR2/6 соответствующими вирусными и бактериальными лигандами [62].

Основными условиями для нормальной персистенции лактобактерий в женском репродуктивном тракте являются наличие кислого pH и достаточное количество гликогена [55]. Кроме того, важно наличие анаэробной среды, так как лактобактерии являются факультативно-анаэробными микроорганизмами.

Лактобактерии ферментируют углеводы до жирных кислот, тем самым подерживая низкий pH во влагалище [55]. Поэтому содержание гликогена в эпителиоцитах критически важно для их жизнедеятельности. Известно, что эстрогены способны увеличивать продукцию гликогена [63, 64], а прогестерон – снижать ее [64, 65]. Поэтому состав влагалищного микробиома может меняться в течение менструального цикла.

Физиологические изменения микробиома влагалища в течение менструального цикла.

Мета-анализ, выполненный Н. Kaur et al. (2020) [66] и включавший в себя данные 5 крупных исследований микробиома женского репродуктивного тракта (суммарно около 1000 образцов) [35, 48, 67-69], позволяет сделать вывод, что влагалищный микробиом подвержен значительным изменениям в течение менструального цикла.

Так, во время менструации (фаза десквамации) преобладают микроорганизмы типов *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*. В фолликулярную фазу количество вышеуказанных микроорганизмов снижается, начинают превалировать микроорганизмы типа *Firmicutes*, в том числе лактобактерии [66].

S.D. Song et al. (2020) также выявили снижение доли *Lactobacillus spp.* во время менструации, что сопровождалось одновременным увеличением бактерий родов *Streptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, и *Anaerococcus spp.* Доля лактобактерий в

микробиоме на протяжении менструального цикла имела положительную корреляционную связь с уровнем эстрадиола [45].

Микробиом во время менструации также отличается большим альфа-разнообразием (внутригрупповым разнообразием микробиоты) по сравнению с фолликулярной фазой менструального цикла и коррелирует с одновременным снижением доли лактобактерий [36, 45, 66].

Такие изменения микробиома объясняются тем, что менструальная кровь повышает pH влагалища, что приводит к увеличению количества анаэробов, которые в небольшом количестве постоянно находятся в нижних отделах женских половых путей [70]. Интересно, что при повышении pH молочная кислота теряет свое бактерицидное действие [71]. Кроме того, менструальная кровь является питательной средой для многих видов микроорганизмов [72]. После менструации pH влагалища снижается, и количество лактобактерий увеличивается. Это приводит к снижению количества других анаэробных микроорганизмов [31].

Микробиом влагалища и нарушения менструального цикла.

Нами был проведен анализ публикаций по теме исследования в базах данных EBSCO, Pubmed, Scopus, Google Academy, ResearchGate, Elibrary за последние 20 лет.

Было установлено, что, несмотря на увеличение частоты нарушений менструального цикла, исследования об их влиянии на влагалищный микробиом являются единичными.

Одной из самых распространенных причин нарушений овариально-менструального цикла является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Его частота у женщин репродуктивного возраста составляет около 10% [73].

У женщин с СПКЯ хорошо описаны особенности микробиома ротовой полости и кишечника [74-79]. Однако работы, посвященные особенностям влагалищного микробиома при СПКЯ, являются единичными.

Так, Х. Hong et al. (2020) исследовали влагалищный микробиом 39 пациенток с СПКЯ и 40 женщин с нормальным менструальным циклом. Диагноз СПКЯ был выставлен на основании Роттердамских критериев [80]. В работе оценивали уровень свободного тестостерона. Уровень глюкозы крови, инсулин, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR в данном исследовании не определяли.

Было установлено, что альфа-разнообразие (внутригрупповое разнообразие микробиоты) у пациенток с СПКЯ было достоверно выше, чем в контроле. У женщин с СПКЯ относительное количество лактобактерий было достоверно ниже, а относительное количество бактерий родов *Mycoplasma* и *Prevotella* – достоверно выше, чем в контроле.

Авторы считают микоплазму потенциальным биомаркером СПКЯ. Так, если относительное количество микоплазм в микробиоме превышает 0,02%, у пациентки с высокой долей вероятности может быть выявлен СПКЯ. Чувствительность этого метода составляет 100%, специфичность – 72,5%, положительная прогностическая ценность – 78%.

Похожая закономерность была выявлена для *L. crispatus* и *Prevotella spp.* В случае, если относительное количество *L. crispatus* составляет менее 13%, а *Prevotella spp.* более 0,25%, у пациентки с высокой долей вероятности может быть диагностирован СПКЯ.

Интересно, что степень чистоты влагалища достоверно не коррелировала с результатами 16S рРНК секвенирования и достоверно не отличалась у пациенток обеих групп. Это позволяет сделать вывод, что исследование микробиома методом 16S рРНК секвенирования является более информативным, чем бактериоскопическое исследование. Кроме того, 16S рРНК секвенирование позволяет дифференцировать различные виды лактобактерий, которые обладают неодинаковыми протективными свойствами (например, *L. crispatus* и *L. iners*).

В работе Y. Tu et al. (2020) были изучены особенности микробиома влагалища и цервикального канала у 47 пациенток с СПКЯ и 50 здоровых женщин репродуктивного возраста [81]. Диагноз СПКЯ был установлен на основании Роттердамских критериев [80]. Все пациенткам определяли уровень свободного тестостерона. В статье нет указания на то, что у пациенток определяли уровни других гормонов в крови.

Было установлено, что род *Lactobacillus* преобладал и в цервикальном канале, и во влагалище как у женщин с СПКЯ, так и в группе контроля. Состав цервикального и влагалищного микробиома в образцах каждой из пациенток не отличался между собой. Авторы не выявили достоверных различий в альфа- и бета-разнообразии микробиомов влагалища и цервикального канала у пациенток основной и контрольной группы.

Однако у пациенток с нормальным менструальным циклом доля лактобактерий во влагалищном и цервикальном микробиоме составила более 90%, в то время как у 30% женщин с СПКЯ во влагалищном микробиоме концентрация лактобактерий была менее 50%.

Было установлено, что количество бактерий рода *Lactobacillus* в цервикаль-

ном канале и во влагалище у пациенток с СПКЯ было достоверно ниже, чем в группе контроля. В то же время в цервикальном микробиоме пациенток с СПКЯ количество *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Prevotella spp.*, *Aerococcus christensenii* и *Dialister spp.* было выше, чем в группе контроля. Во влагалищном микробиоме у пациенток с СПКЯ достоверно чаще, чем в контроле, выявляли *Prevotella spp.*, *Peptoniphilus spp.*, *Mycoplasma hominis*.

Была также проанализирована взаимосвязь особенностей микробиома и клинико-анамнестических данных (менструального цикла, количества беременностей в анамнезе, индекса массы тела, уровня тестостерона, наличия воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе). Было установлено, что особенности микробиома нижних отделов половых путей имели достоверную корреляционную связь с длительностью менструального цикла и наличием бактериального вагиноза в анамнезе.

Изменения цервикального и влагалищного микробиома у пациенток с СПКЯ представлены на рисунке 2.

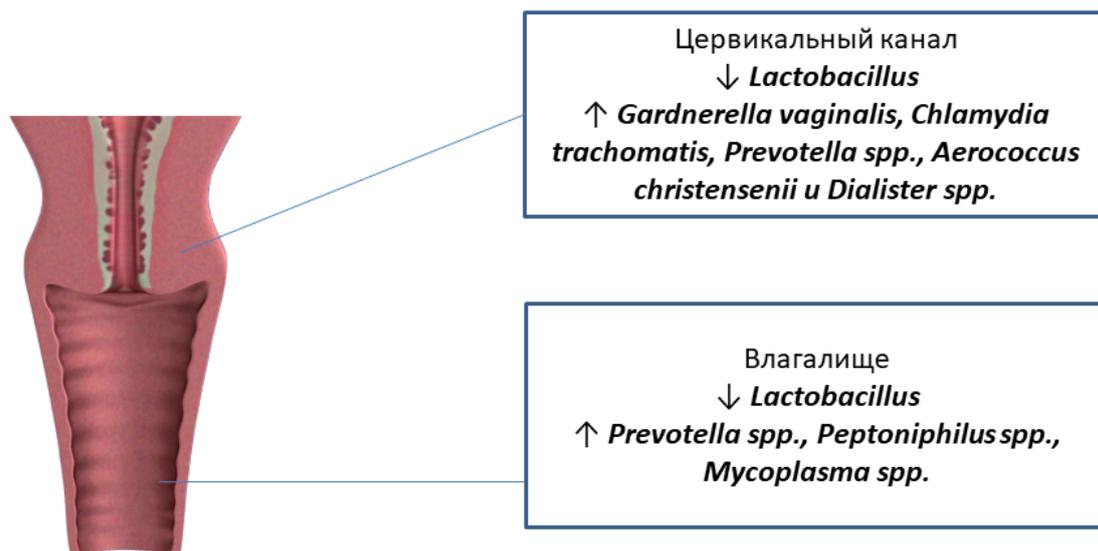


Рис. 2. Особенности цервикального и влагалищного микробиома у пациенток с СПКЯ.

Fig. 2. Cervical and vaginal microbiome in patients with PCOS.

Также представляет интерес исследование J. Zhang et al. (2019), в котором авторы выявили влияние кишечной микробиоты на секрецию половых гормонов у пациенток с СПКЯ [82]. В работе был исследован микробиом кишечника у 38 пациенток с СПКЯ и 26 здоровых женщин того же возраста. У здоровых женщин достоверно чаще преобладали микроорганизмы родов *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Bifidobacterium* и *Blautia*, а у пациенток с СПКЯ – бактерии родов *Parabacteroides*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Oscillibacter*, *Escherichia/Shigella* и *Clostridium*. У 14 пациенток с СПКЯ была проведена коррекция кишечного микробиома с помощью пробиотика, содержащего *Bifidobacterium lactis* V9 в количестве 10^6 КОЕ/мл, который они принимали 1 раз в день в течение 10 недель. У 9 пациенток произошло достоверное снижение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и соотношения лютеинизирующего гормона к фолликулостимулирующему гормону (ЛГ/ФСГ) по сравнению с началом лечения. У 5 пациенток никаких достоверных изменений уровней ЛГ и ФСГ не наблюдалось. Было установлено, что у пациенток, которые откликнулись на терапию пробиотиком, в кишечнике наблюдалось увеличение количества бактерий родов *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Butyricimonas* и *Akkermansia*, а также снижение *Collinsella*, *Coprococcus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Actinomyces*, *Streptococcus*, *Eubacterium* и *Ochrobactrum* по сравнению с их количеством до начала лечения. У пациенток, которые не откликнулись на терапию пробиотиком, выраженных изменений микрофлоры не наблюдалось.

Однако аналогичных исследований с применением интравагинальных пробиотиков и оценкой их влияния на секрецию половых гормонов не проводилось.

Также в литературе отсутствуют исследования особенностей влагалищного микробиома у пациенток с гиперпролактинемией, врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН), психогенной аменореей, заболеваниями щитовидной желе-

зы, болезнью Кушинга и Аддисона, которые также могут приводить к нарушениям менструального цикла.

Заключение. Таким образом, исследования влияния нарушений менструального цикла на микробиом влагалища являются единичными. В основном они касаются только СПКЯ. Однако, недостатком данных работ является то, что у пациенток не определялось наличие инсулинорезистентности, хотя известно, что патогенез СПКЯ у пациенток с инсулинорезистентностью и без нее различен. Следует подчеркнуть, что индекс массы тела не является обязательным маркером наличия или отсутствия инсулинорезистентности [83], поэтому для их выявления необходима оценка уровней глюкозы, инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Кроме того, для дифференциальной диагностики с другими состояниями необходимо определение уровней пролактина, 17-ОН-прогестерона, кортизола, ДГА-S и ряда других гормонов, что не было выполнено в вышеуказанных работах. Также следует подчеркнуть, что общий тестостерон не всегда отражает наличие гиперандрогении, поэтому в клинической практике чаще используется определение индекса свободного тестостерона на основании определения общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны. В вышеуказанных работах этого сделано не было.

Известно, что нарушения микробиома приводят к целому ряду репродуктивных осложнений [84-88]. По-видимому, дисбиотические состояния, вызванные нарушениями менструального цикла, в случае возникновения беременности могут оказывать влияние на ее течение и исход.

Все это диктует необходимость дальнейших исследований микробиома у пациенток с нарушениями менструального цикла различного генеза, а также разработки методов коррекции выявленных нарушений. Полученные данные могут быть использованы для улучшения репродуктивных исходов.

Информация о финансировании

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МД-2326.2017.7.

Financial support

This work was supported by the grant of the President of the Russian Federation MD-2326.2017.7.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11234>
2. Larsen OFA, Claassen E. The mechanistic link between health and gut microbiota diversity. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20141-6>
3. Sung J, Kim S, Cabatbat JJT, et al. Global metabolic interaction network of the human gut microbiota for context-specific community-scale analysis. *Nature Communications*. 2017;8(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15393>
4. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical and Experimental Allergy*. 2014;44(6):842-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12253>
5. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(1):129-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.011>
6. Reiger M, Schwierzeck V, Traidl-Hoffmann C. [Atopic eczema and microbiome]. *Hautarzt*. 2019;70(6):407-15. DOI: [10.1007/s00105-019-4424-6](https://doi.org/10.1007/s00105-019-4424-6)
7. Szari S, Quinn JA. Supporting a Healthy Microbiome for the Primary Prevention of Eczema. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2019;57(2):286-93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08758-5>
8. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(3):646-652.e1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.060>
9. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, et al. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*. 2013;62(10):3341-9. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-0844>
10. Castaner O, Goday A, Park Y-M, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018:e4095789. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4095789>
11. Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, et al. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell Host and Microbe*. 2017;22(5):589-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.005>
12. Ferreira CM, Vieira AT, Vinolo MAR, et al. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Journal of Immunology Research*. 2014;2014:689492. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/689492>
13. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474(7351):327-36. DOI: [10.1038/nature10213](https://doi.org/10.1038/nature10213)
14. Lakhan SE, Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. *Nutrition and Metabolism*. 2010;7:79. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-79>
15. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of Neuroscience Research*. 2019;97(10):1223-41. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.24476>
16. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*. 2013;36(5):305-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
17. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, et al. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):36-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>
18. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, et al. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 2018;33(4):570-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.015>
19. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, et al. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism.

- Nature Reviews Microbiology. 2016;14(5):273-87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.17>
20. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Translational Research*. 2012;160(4):267-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.008>
21. Kamińska D, Gajecka M. Is the role of human female reproductive tract microbiota underestimated? *Beneficial Microbes*. 2017;8(3):327-43. DOI: <https://doi.org/10.3920/BM2015.0174>
22. van de Wijgert JNHM, Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Research in Microbiology*. 2017;168(9-10):859-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.003>
23. Manning R, James CP, Smith MC, et al. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for pre-term birth in high-risk women. *Scientific Reports*. 2019;9(1):11246. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47756-7>
24. Лобанова ЕН, Комзин КВ, Соловьева МИ, и др. Особенности микробиоценоза влагалища при различных клинических вариантах невынашивания беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(1):13-19. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.1.013-019>
25. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Medicine*. 2018;16(1):9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0999-x>
26. Bridwell RE, Carius BM, Long B, et al. Sepsis in Pregnancy: Recognition and Resuscitation. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2019;20(5):822-32. DOI: <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.6.43369>
27. Яковчук ЕК, Сулима АН, Рыбалка АН, и др. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(5):37-41. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush201616537-41>
28. Воропаева ЕЕ, Казачков ЕЛ, Медвед БИ, и др. Структурные особенности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков, ассоциированным с хроническим эндометритом. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина*. 2009;(6):332-338.
29. Brown J. Surgical gynaecological infections [Internet]. *O&G Magazine*. 2019 [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.ogmagazine.org.au/21/4-21/surgical-gynaecological-infections/>
30. Soper DE. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;222(3):219-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.002>
31. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016;29(2):223-38. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-15>
32. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, et al. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(4):324-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1089>
33. Rukhliada NN, Bren AK. Abnormal vaginal microflora as a risk factor for reproductive loss. *Global Reproduction*. 2020;3:15-18.
34. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of Physiology*. 2017;595(2):451-63. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP271694>
35. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4680-7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
36. Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science Translational Medicine*. 2012;4(132):132ra52-132ra52. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003605>
37. Aiyar A, Quayle AJ, Buckner LR, et al. Influence of the tryptophan-indole-IFN γ axis on human genital Chlamydia trachomatis infection: role of vaginal co-infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2014;4:72. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00072>
38. Pyles RB, Vincent KL, Baum MM, et al. Cultivated vaginal microbiomes alter HIV-1 infection and antiretroviral efficacy in colonized epithelial multilayer cultures. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e93419. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093419>
39. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*. 2015;42(5):965-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.019>

40. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reproductive Medicine and Biology*. 2019;18(1):40-50. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12249>
41. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(6):684-703. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
42. Macklaim JM, Fernandes AD, Di Bella JM, et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome*. 2013;1(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-12>
43. van Houdt R, Ma B, Bruisten SM, et al. *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to *Chlamydia trachomatis* infection in Dutch women: a case-control study. *Sexually Transmitted Infections*. 2018;94(2):117-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2017-053133>
44. Mls J, Stránik J, Kacerovský M. *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota in pregnancy. *Ceska Gynekologie*. 2019;84(6):463-7.
45. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, et al. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere*. 2020;5(4). DOI: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00593-20>
46. Moosa Y, Kwon D, De Oliveira T, et al. Determinants of vaginal microbiota composition. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00467>
47. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, et al. Uterine immunity and microbiota: a shifting paradigm. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2387. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02387>
48. Hickey RJ, Zhou X, Settles ML, et al. Vaginal Microbiota of Adolescent Girls Prior to the Onset of Menarche Resemble Those of Reproductive-Age Women. *mBio*. 2015;6(2):e00097-15. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00097-15>
49. Murphy K, Keller M, Anastos K, et al. Impact of reproductive aging on the vaginal microbiome and soluble immune mediators in women living with and at-risk for HIV infection. *PLoS ONE*. 2019;14:e0216049. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216049>
50. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>
51. Bastianelli C, Farris M, Bianchi P, et al. The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021;14(7):1-16. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917373>
52. Lebedeva OP, Kalutsky PV. Anti-infectious defense of vagina during use of low-dose monophasic contraceptives. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2007;(1):67-9.
53. Maldonado-Barragán A, Caballero-Guerrero B, Martín V, et al. Purification and genetic characterization of gassericin E, a novel co-culture inducible bacteriocin from *Lactobacillus gasseri* EV1461 isolated from the vagina of a healthy woman. *BMC Microbiology*. 2016;16(1):37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0663-1>
54. Кира ЕФ, Молчанов ОЛ, Семенова КЕ. Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микроэкосистемы влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2014;12:31-36.
55. Кира ЕФ, Душкина ЕА, Бадикова НС. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013;3:102-106.
56. Селихова МС, Солтыс ПА, Смольянинов АА. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные акценты проблемы: монография. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет; 2020.
57. Солтыс ПА, Селихова МС. Микробиом репродуктивного тракта женщины и воспалительные заболевания органов малого таза. *Якутский Медицинский Журнал*. 2020;1(69):95-8. DOI: <https://doi.org/10.25789/УМЖ.2020.69.23>
58. Кира ЕФ, Прилепская ВН, Костава МН, и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012;7:60-67.
59. Spurbeck RR, Arvidson CG. *Lactobacilli* at the front line of defense against vaginally acquired infections. *Future Microbiology*.

- 2011;6(5):567-82. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.11.36>
60. Lebedeva OP, Pakhomov SP, Ivashova ON, et al. Expression of TLR 1-10 and caspase-3 alfa in human endometrium at women with early miscarriages. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2013;35(1):270-1.
61. Aboussahoud W, Aflatoonian R, Bruce C, et al. Expression and function of Toll-like receptors in human endometrial epithelial cell lines. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010;84(1):41-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.09.008>
62. Rose WA, McGowin CL, Spagnuolo RA, et al. Commensal Bacteria Modulate Innate Immune Responses of Vaginal Epithelial Cell Multilayer Cultures. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32728. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032728>
63. Krause M, Wheeler TL, Snyder TE, et al. Local Effects of Vaginally Administered Estrogen Therapy: A Review. *Journal of Pelvic Medicine and Surgery*. 2009;15(3):105-14. DOI: <https://doi.org/10.1097/SPV.0b013e3181ab4804>
64. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, et al. Glycogen Levels in Undiluted Genital Fluid and Their Relationship to Vaginal pH, Estrogen, and Progesterone. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153553. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153553>
65. Miller L, Patton DL, Meier A, et al. Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and changes in vaginal flora and epithelium. *Obstetrics and Gynecology*. 2000;96(3):431-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00906-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00906-6)
66. Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk Between Female Gonadal Hormones and Vaginal Microbiota Across Various Phases of Women's Gynecological Lifecycle. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:551. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00551>
67. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014;21(5):450-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a4690b>
68. Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP, et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome*. 2014;2(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-23>
69. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014;2(1):18. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>
70. Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL, et al. Influence of the Normal Menstrual Cycle on Vaginal Tissue, Discharge, and Microflora. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(6):901-7. DOI: <https://doi.org/10.1086/313818>
71. Morison L, Ekpo G, West B, et al. Bacterial vaginosis in relation to menstrual cycle, menstrual protection method, and sexual intercourse in rural Gambian women. *Sexually Transmitted Infections*. 2005;81(3):242-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.2004.011684>
72. Roberts SA, Brabin L, Diallo S, et al. Mucosal lactoferrin response to genital tract infections is associated with iron and nutritional biomarkers in young Burkinabé women. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019;73(11):1464-72. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0444-7>
73. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazembalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(4):219-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.217>
74. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. The salivary microbiome in polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with disease-related parameters: a pilot study. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1270. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01270>
75. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0168390. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168390>
76. Thackray VG. Sex, microbes, and polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2019;30(1):54-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.11.001>
77. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(4):1502-11. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02153>
78. Chu W, Han Q, Xu J, et al. Metagenomic analysis identified microbiome alterations and pathological association between intestinal microbiota and polycystic ovary syndrome.

Fertility and Sterility. 2020;113(6):1286-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.027>

79. Kriebs A. IL-22 links gut microbiota to PCOS. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(10):565-565. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0255-x>

80. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004;81(1):19-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>

81. Tu Y, Zheng G, Ding G, et al. Comparative Analysis of Lower Genital Tract Microbiome Between PCOS and Healthy Women. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:1108. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01108>

82. Zhang J, Sun Z, Jiang S, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 Regulates the Secretion of Sex Hormones in Polycystic Ovary Syndrome Patients through the Gut-Brain Axis [Internet]. *mSystems*. 2019 Apr 30 [cited 2021 Apr 8];4(2). Available from: <https://msystems.asm.org/content/4/2/e00017-19>. doi:10.1128/mSystems.00017-19

83. García AG, Treviño MVU, Sánchez DCV, et al. Diagnostic accuracy of triglyceride/glucose and triglyceride/HDL index as predictors for insulin resistance in children with and without obesity. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2019;13(4):2329-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.020>

84. Радзинский ВЕ, Оразмурадов АА, Оразмурадова ЛД, и др. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. 3-е издание. Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Медиабюро Статус презенс»; 2018.

85. Радзинский ВЕ, Ордянец ИМ, Добрецова ТА. Эндометрий в огне. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2016;2(31):126-132.

86. Соловьева АВ, Герасимова ОП, Ермоленко КС, и др. Состояние биоценоза у беременных женщин с привычным невынашиванием в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:106-111. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.106-111>

87. Torcia MG. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *International Journal*

of Molecular Sciences. 2019;20(2):266. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20020266>

88. Tsonis O, Gkrozou F, Harrison E, et al. Female genital tract microbiota affecting the risk of preterm birth: What do we know so far? A review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;245:168-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.003>

References

1. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11234>

2. Larsen OFA, Claassen E. The mechanistic link between health and gut microbiota diversity. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20141-6>

3. Sung J, Kim S, Cabatbat JJT, et al. Global metabolic interaction network of the human gut microbiota for context-specific community-scale analysis. *Nature Communications*. 2017;8(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15393>

4. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical and Experimental Allergy*. 2014;44(6):842-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12253>

5. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(1):129-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.011>

6. Reiger M, Schwierzeck V, Traidl-Hoffmann C. [Atopic eczema and microbiome]. *Hautarzt*. 2019;70(6):407-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4424-6>

7. Szari S, Quinn JA. Supporting a Healthy Microbiome for the Primary Prevention of Eczema. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2019;57(2):286-93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08758-5>

8. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(3):646-652.e1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.060>

9. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, et al. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*. 2013;62(10):3341-9. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-0844>

10. Castaner O, Goday A, Park Y-M, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018:e4095789. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4095789>
11. Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, et al. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell Host and Microbe*. 2017;22(5):589-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.005>
12. Ferreira CM, Vieira AT, Vinolo MAR, et al. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Journal of Immunology Research*. 2014;2014:689492. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/689492>
13. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474(7351):327-36. DOI: [10.1038/nature10213](https://doi.org/10.1038/nature10213)
14. Lakhan SE, Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. *Nutrition and Metabolism*. 2010;7:79. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-79>
15. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of Neuroscience Research*. 2019;97(10):1223-41. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.24476>
16. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*. 2013;36(5):305-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
17. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, et al. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):36-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>
18. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, et al. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 2018;33(4):570-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.015>
19. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, et al. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(5):273-87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.17>
20. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Translational Research*. 2012;160(4):267-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.008>
21. Kamińska D, Gajecka M. Is the role of human female reproductive tract microbiota underestimated? *Beneficial Microbes*. 2017;8(3):327-43. DOI: <https://doi.org/10.3920/BM2015.0174>
22. van de Wijgert JHHM, Jespers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Research in Microbiology*. 2017;168(9-10):859-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.003>
23. Manning R, James CP, Smith MC, et al. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for pre-term birth in high-risk women. *Scientific Reports*. 2019;9(1):11246. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47756-7>
24. Lobanova EN, Komzin KV, Solovyova MI, et al. Vaginal microbiocenosis in various clinical forms of miscarriage. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):13-19. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.1.013-019>
25. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Medicine*. 2018;16(1):9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0999-x>
26. Bridwell RE, Carius BM, Long B, et al. Sepsis in Pregnancy: Recognition and Resuscitation. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2019;20(5):822-32. DOI: <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.6.43369>
27. Yakovchuk EK, Sulima AN, Rybalka AN, Dizha MA, Anikin SS, Simacheva SA. Chronic endometritis: State-of-the-art, main aspects of pathogenesis, impact on reproductive function. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(5):37-41. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush201616537-41>
28. Voropaeva EE, Kazachkov EL, Medvedev BI, et al. Structural features of the endometrium in women with early miscarriages associated with chronic endometritis. *Bulletin of Russian University of People's Friendship. Medicine*. 2009;(6):332-338. Russian.
29. Brown J. Surgical gynaecological infections [Internet]. *O&G Magazine*. 2019 [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.ogmagazine.org.au/21/4-21/surgical-gynaecological-infections/>
30. Soper DE. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;222(3):219-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.002>

31. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016;29(2):223-38. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-15>
32. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, et al. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(4):324-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1089>
33. Rukhliada NN, Bren AK. Abnormal vaginal microflora as a risk factor for reproductive loss. *Global Reproduction*. 2020;3:15-18.
34. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of Physiology*. 2017;595(2):451-63. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP271694>
35. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4680-7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
36. Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science Translational Medicine*. 2012;4(132):132ra52-132ra52. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003605>
37. Aiyar A, Quayle AJ, Buckner LR, et al. Influence of the tryptophan-indole-IFN γ axis on human genital Chlamydia trachomatis infection: role of vaginal co-infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2014;4:72. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00072>
38. Pyles RB, Vincent KL, Baum MM, et al. Cultivated vaginal microbiomes alter HIV-1 infection and antiretroviral efficacy in colonized epithelial multilayer cultures. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e93419. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093419>
39. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*. 2015;42(5):965-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.019>
40. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reproductive Medicine and Biology*. 2019;18(1):40-50. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12249>
41. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(6):684-703. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
42. Macklaim JM, Fernandes AD, Di Bella JM, et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome*. 2013;1(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-12>
43. van Houdt R, Ma B, Bruisten SM, et al. *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to Chlamydia trachomatis infection in Dutch women: a case-control study. *Sexually Transmitted Infections*. 2018;94(2):117-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2017-053133>
44. Mls J, Stránik J, Kacerovský M. *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota in pregnancy. *Ceska Gynekologie*. 2019;84(6):463-7.
45. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, et al. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere*. 2020;5(4). DOI: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00593-20>
46. Moosa Y, Kwon D, De Oliveira T, et al. Determinants of vaginal microbiota composition. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00467>
47. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, et al. Uterine immunity and microbiota: a shifting paradigm. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2387. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02387>
48. Hickey RJ, Zhou X, Settles ML, et al. Vaginal Microbiota of Adolescent Girls Prior to the Onset of Menarche Resemble Those of Reproductive-Age Women. *mBio*. 2015;6(2):e00097-15. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00097-15>
49. Murphy K, Keller M, Anastos K, et al. Impact of reproductive aging on the vaginal microbiome and soluble immune mediators in women living with and at-risk for HIV infection. *PLoS ONE*. 2019;14:e0216049. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216049>
50. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>
51. Bastianelli C, Farris M, Bianchi P, et al. The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome. *Expert Review of Clinical*

- cal Pharmacology. 2021;14(7):1-16. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917373>
52. Lebedeva OP, Kalutsky PV. Anti-infectious defense of vagina during use of low-dose monophasic contraceptives. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2007;(1):67-9.
53. Maldonado-Barragán A, Caballero-Guerrero B, Martín V, et al. Purification and genetic characterization of gassericin E, a novel co-culture inducible bacteriocin from *Lactobacillus gasseri* EV1461 isolated from the vagina of a healthy woman. *BMC Microbiology*. 2016;16(1):37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0663-1>
54. Kira EF, Molchanov OL, Semenova KE. Biological role of lactic acid in the stability of the vaginal microecosystem. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2014;12:31-36. Russian.
55. Kira EF, Dushkina EA, Badikova NS. Biological role of vaginal acidity, stability mechanisms and correction methods. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2013;3:102-106. Russian.
56. Selikhova MS, Soltys PA, Smolyaninov Pelvic inflammatory diseases: modern accents of the problem: a monograph. Volgograd: Volgogradskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2020. Russian.
57. Soltys PA, Selikhova MS. Female reproductive tract microbiome and pelvic inflammatory diseases. *Yakut Medical Journal*. 2020;1(69):95-8. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.69.23>
58. Kira EF, Prilepskaya VN, Kostava MN, et al. Modern approaches to the choice of locally applied drug in the therapy of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2012;7:60-67. Russian.
59. Spurbeck RR, Arvidson CG. Lactobacilli at the front line of defense against vaginally acquired infections. *Future Microbiology*. 2011;6(5):567-82. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.11.36>
60. Lebedeva OP, Pakhomov SP, Ivashova ON, et al. Expression of TLR 1-10 and caspase-3 alfa in human endometrium at women with early miscarriages. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2013;35(1):270-1.
61. Aboussahoud W, Aflatoonian R, Bruce C, et al. Expression and function of Toll-like receptors in human endometrial epithelial cell lines. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010;84(1):41-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.09.008>
62. Rose WA, McGowin CL, Spagnuolo RA, et al. Commensal Bacteria Modulate Innate Immune Responses of Vaginal Epithelial Cell Multilayer Cultures. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32728. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032728>
63. Krause M, Wheeler TL, Snyder TE, et al. Local Effects of Vaginally Administered Estrogen Therapy: A Review. *Journal of Pelvic Medicine and Surgery*. 2009;15(3):105-14. DOI: <https://doi.org/10.1097/SPV.0b013e3181ab4804>
64. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, et al. Glycogen Levels in Undiluted Genital Fluid and Their Relationship to Vaginal pH, Estrogen, and Progesterone. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153553. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153553>
65. Miller L, Patton DL, Meier A, et al. Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and changes in vaginal flora and epithelium. *Obstetrics and Gynecology*. 2000;96(3):431-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00906-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00906-6)
66. Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk Between Female Gonadal Hormones and Vaginal Microbiota Across Various Phases of Women's Gynecological Lifecycle. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:551. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00551>
67. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014;21(5):450-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a4690b>
68. Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP, et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome*. 2014;2(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-23>
69. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014;2(1):18. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>
70. Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL, et al. Influence of the Normal Menstrual Cycle on Vaginal Tissue, Discharge, and Microflora. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(6):901-7. DOI: <https://doi.org/10.1086/313818>
71. Morison L, Ekpo G, West B, et al. Bacterial vaginosis in relation to menstrual cycle,

menstrual protection method, and sexual intercourse in rural Gambian women. *Sexually Transmitted Infections*. 2005;81(3):242-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.2004.011684>

72. Roberts SA, Brabin L, Diallo S, et al. Mucosal lactoferrin response to genital tract infections is associated with iron and nutritional biomarkers in young Burkinabé women. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019;73(11):1464-72. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0444-7>

73. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazembalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(4):219-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.217>

74. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. The salivary microbiome in polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with disease-related parameters: a pilot study. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1270. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01270>

75. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0168390. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168390>

76. Thackray VG. Sex, microbes, and polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2019;30(1):54-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.11.001>

77. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(4):1502-11. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02153>

78. Chu W, Han Q, Xu J, et al. Metagenomic analysis identified microbiome alterations and pathological association between intestinal microbiota and polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2020;113(6):1286-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.027>

79. Kriebs A. IL-22 links gut microbiota to PCOS. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(10):565-565. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0255-x>

80. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.

Fertility and Sterility. 2004;81(1):19-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>

81. Tu Y, Zheng G, Ding G, et al. Comparative Analysis of Lower Genital Tract Microbiome Between PCOS and Healthy Women. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:1108. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01108>

82. Zhang J, Sun Z, Jiang S, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 Regulates the Secretion of Sex Hormones in Polycystic Ovary Syndrome Patients through the Gut-Brain Axis [Internet]. *mSystems*. 2019 Apr 30 [cited 2021 Apr 8];4(2). Available from: <https://msystems.asm.org/content/4/2/e00017-19>. doi:10.1128/mSystems.00017-19

83. García AG, Treviño MVU, Sánchez DCV, et al. Diagnostic accuracy of triglyceride/glucose and triglyceride/HDL index as predictors for insulin resistance in children with and without obesity. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2019;13(4):2329-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.020>

84. Radzinsky VE, Orazmuradov AA, Orazmuradova LD, et al. Early pregnancy. From pre-conception care to the healthy gestation: 3-rd edition. Moscow: Obschestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu «Mediabyupo Ctatys ppezens». 2018. Russian.

85. Radzinsky VE, Ordiyants IM, Dobretsova TA. Endometrium on fire. Acute and chronic inflammation of the endometrium: from the novel view to new strategies. *StatusPraesens. Gynecology, obstetrics and infertility*. 2016;2(31):126-132. Russian.

86. Soloveva AV, Gerasimova OP, Ermolenko KS, et al. The status of biocenosis in pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:106-111. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.106-111>

87. Torcia MG. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(2):266. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20020266>

88. Tsonis O, Gkrozou F, Harrison E, et al. Female genital tract microbiota affecting the risk of preterm birth: What do we know so far? A review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;245:168-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.003>

Статья поступила в редакцию 27 август 2020 г.
Поступила после доработки 21 мая 2021 г.
Принята к печати 29 июля 2021 г.

Received 27 August 2020
Revised 21 May 2021
Accepted 29 July 2021

Информация об авторах

Ольга Петровна Лебедева, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: safonova2@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7188-6780>.

Мария Владимировна Грязнова, младший научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: mariya-vg@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2076-3868>.

Олеся Николаевна Козаренко, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: ivashovao2@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1480-2234>.

Михаил Юрьевич Сыромятников, кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории метагеномики и пищевых биотехнологий ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», доцент кафедры генетики, цитологии и биоинженерии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: mihan.vrn@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>.

Василий Николаевич Попов, доктор биологических наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО

«Воронежский государственный университет инженерных технологий», заведующий кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: pvn@bio.vsu.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>.

Information about the authors

Olga P. Lebedeva, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Metagenomics and Food Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia, E-mail: safonova2@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7188-6780>.

Mariya V. Gryaznova, Junior Researcher at the Laboratory of Metagenomics and Food Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia, E-mail: mariya-vg@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2076-3868>.

Olesya N. Kozarenko, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Metagenomics and Food Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia, E-mail: ivashovao2@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1480-2234>.

Mikhail Y. Syromyatnikov, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Metagenomics and Food Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies, Associate Professor at the Department of Genetics, Cytology and Bioengineering, Voronezh State University, Voronezh, Russia, E-mail: mihan.vrn@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>.

Vasily N. Popov, Doct. Sci. (Biology), Professor, Rector, Voronezh State University of Engineering Technologies, Head of the Department of Genetics, Cytology and Bioengineering, Voronezh State University, Voronezh, Russia, E-mail: pvn@bio.vsu.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-10

УДК 617.7-007.254+(364.82:27.831)

Алло статическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией

О.Л. Фабрикантов¹ , Н.М. Агарков² , И.В. Лев¹ , Т.С. Гурко¹ ,
М.М. Яблоков¹ , Е.О. Москалева² , А.А. Москалев² 

¹ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова»,
Бескудниковский бульвар, д. 59а, г. Москва, 127486, Российская Федерация,

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет»,
ул. 50 лет Октября, д. 94, г. Курск, 305040, Российская Федерация

Автор для переписки: Н.М. Агарков (vitalaxen@mail.ru)

Резюме

Актуальность: В последние годы у пожилых наблюдается увеличение распространённости сочетанных офтальмологических заболеваний, изменяющих их функциональную активность в быту и обществе. В геронтологической практике для оценки возрастной жизнеспособности используются преимущественно тесты и шкалы, отличающиеся существенным субъективным восприятием пациентов. Алло статическая нагрузка, являющаяся объективным отражением возрастной жизнеспособности, у пациентов старших возрастных групп при наличии офтальмологических заболеваний практически не изучена. **Цель исследования:** Анализ возрастной жизнеспособности у пожилых пациентов с офтальмологической патологией на основе алло статической нагрузки. **Материалы и методы:** Изучение возрастной жизнеспособности проведено в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова» в 2018-2020 гг. у 45 пациентов 60-74 лет с первичной закрытоугольной глаукомой, 52 пациентов 60-74 лет с диабетической ретинопатией и 68 пациентов 60-74 лет с сочетанной закрытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией. Для оценки возрастной жизнеспособности применялось определение алло статической нагрузки по комплексу показателей: индекс массы тела, содержание в крови С-реактивного белка, гомоцистеина, общего холестерина, триглицеридов, уровень альбуминов крови, скорость клубочковой фильтрации, диастолического и систолического артериального давления. **Результаты:** У пациентов пожилого возраста, имеющих коморбидную офтальмологическую патологию, по сравнению с контролем, по показателям алло статической нагрузки наблюдаются существенные различия. При коморбидной первичной закрытоугольной глаукоме и диабетической ретинопатии величина алло статической нагрузки составляет $3,4 \pm 0,3$ балла, что статистически значимо вы-

ше, чем у пациентов такого же возраста с первичной закрытоугольной глаукомой ($1,8 \pm 0,2$ балла) и диабетической ретинопатией ($2,4 \pm 0,2$ балла). Все составляющие аллостатической нагрузки у пациентов 60-74 лет с сочетанной первичной закрытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией статистически значимо различаются и имеют отклонения от референсных значений, за исключением скорости клубочковой фильтрации. Уровень альбуминов составляет $51,2 \pm 0,8\%$ против $57,8 \pm 0,6\%$ при первичной закрытоугольной глаукомой, индекс массы тела $28,8 \pm 0,5$ кг/м² против $24,7 \pm 0,3$ кг/м², С-реактивного белка $13,1 \pm 0,3$ мг/л против $6,7 \pm 0,2$ мг/л, гликированного гемоглобина $6,8 \pm 0,4$ % против $4,1 \pm 0,2\%$, систолического артериального давления $151,6 \pm 2,0$ мм рт. ст. против $142,8 \pm 1,9$ мм рт. ст. **Заключение:** Аллостатическая нагрузка у пожилых пациентов с офтальмологическими заболеваниями может служить объективным методом оценки возрастной жизнеспособности пациентов пожилого возраста с патологией органа зрения.

Ключевые слова: аллостатическая нагрузка; возрастная жизнеспособность; пожилые; офтальмологические заболевания

Для цитирования: Фабрикантов ОЛ, Агарков НМ, Лев ИВ, и др. Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(3): 451-460. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-10

Allostatic load as a method of objectification of age-related viability of patients with ophthalmopathology

Oleg L. Fabrikantov¹ , Nikolay M. Agarkov² , Inna V. Lev¹ ,
Tatyana S. Gurko¹ , Maxim M. Yablokov¹ , Ekaterina O. Moskaleva² ,
Aleksandr A. Moskalev² 

¹ Fyodorov Eye Microsurgery State Institution,
59a Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, 127486, Russia,

² Southwest State University,
94 50 let Oktyabrya St., Kursk, 305040, Russia

Corresponding author: Nikolay M. Agarkov (vitalaxen@mail.ru)

Abstract

Background: In recent years, the elderly have seen an increase in the prevalence of combined ophthalmic diseases that change their functional activity in everyday life and society. In gerontological practice, tests and scales that differ significantly in the subjective perception of patients are mainly used to assess age-related viability. Allostatic load, which is an objective reflection of age-related viability, has not been practically studied in patients of older age groups in the presence of ophthalmic diseases. **The aim of the study:** To analyze the age-related viability in elderly patients with ophthalmic pathology based on allostatic load. **Materials and methods:** The study of age-related viability was conducted in the Tambov Branch of the Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery in 2018-2020 in 45 60-74-year-old patients with primary angle-closure glaucoma, 52 60-74-year-old patients with diabetic retinopathy, and 68 60-74-year-old

patients with combined angle-closure glaucoma and diabetic retinopathy. To assess the age-related viability, the allostatic load was determined by a set of indicators: body mass index, blood content of C-reactive protein, homocysteine, total cholesterol, triglycerides, blood albumin level, glomerular filtration rate, diastolic and systolic blood pressure. **Results:** There are significant differences in the indicators of allostatic load in elderly patients with comorbid ophthalmic pathology, compared with the control. In comorbid primary angle-closure glaucoma and diabetic retinopathy, the allostatic load is 3.4 ± 0.3 points, which is statistically significantly higher than in patients of the same age with primary angle-closure glaucoma (1.8 ± 0.2 points) and diabetic retinopathy (2.4 ± 0.2 points). All components of allostatic load in patients aged 60-74 years with combined primary angle-closure glaucoma and diabetic retinopathy differ significantly and have deviations from the reference values, with the exception of glomerular filtration rate. The level of albumins is $51.2 \pm 0.8\%$ vs. 57.8 ± 0.6 in primary angle-closure glaucoma, body mass index 28.8 ± 0.5 kg / m² vs. 24.7 ± 0.3 kg / m², C-reactive protein 13.1 ± 0.3 mg / l vs. 6.7 ± 0.2 mg / L, glycated hemoglobin 6.8 ± 0.4 % vs. 4.1 ± 0.2 %, systolic blood pressure 151.6 ± 2.0 mmHg vs. 142.8 ± 1.9 mmHg. **Conclusion:** Allostatic load in elderly patients with ophthalmic diseases can serve as an objective method for assessing the age-related viability of elderly patients with visual organ pathology.

Keywords: allostatic load; resilience; elderly; ophthalmological diseases

For citation: Fabrikantov OL, Agarkov NM, Lev IV, et al. Allostatic load as a method of objectification of age-related viability of patients with ophthalmopathy. Research Results in Biomedicine. 2021;7(3): 451-460. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-10

Введение. Здоровье глаз и зрения имеют различные и глубокие последствия для многих аспектов жизни, индивидуального и общественного здоровья, устойчивого развития экономики. Тем не менее в настоящее время многие люди, семьи, население продолжают страдать от последствий плохого зрения и недоступности в высококачественной офтальмологической помощи, что приводит к снижению остроты зрения и слепоте [1-4]. В 2020г. 596 миллионов человек во всем мире имели нарушения зрения, из которых у 43 миллионов развилась слепота [1].

С потерей зрения ассоциируются многие проблемы человека: социальная изоляция, гендерное неравенство, возможности получения образования, условия занятости, разработка и реализация систем здравоохранения и программ общественного здоровья [3, 5, 6]. Среди ведущих причин наступления слепоты важное место принадлежит диабетической ретинопатии и глаукоме, вследствие которых утрата зрения в 2020г. обусловлена у 1,07 милли-

она и 3,61 миллиона человек [1]. Среди пожилого населения отмечается увеличение распространенности сочетанных офтальмологических заболеваний, в том числе первичной закрытоугольной глаукомы с диабетической ретинопатией, что существенно снижает подвижность, базовую и социальную функциональную активность, негативно влияет на психологическое состояние, усугубляет риск развития деменции, когнитивных нарушений и вызывает существенные ограничения жизнедеятельности таких пациентов [7, 8]. Однако оценка возрастной жизнеспособности у пациентов с офтальмологическими заболеваниями проводится преимущественно по тестам и шкалам, на результаты которых влияет субъективное мнение обследуемых. В современной геронтологической практике при изучении возрастной жизнеспособности у пациентов, страдающих офтальмопатологией, практически не применяется аллоstaticкая нагрузка, считающаяся объективным критерием возрастной жизнеспособности [9, 10, 11], несмотря на то,

что аллостатическая нагрузка представляет кумулятивный, интегральный показатель старения организма [12, 13, 14].

Цель исследования. Анализ возрастной жизнеспособности у пожилых пациентов с офтальмологической патологией на основе аллостатической нагрузки.

Материал и методы исследования. В 2018-2020 гг. на базе Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени С.Н. Федорова» проведено изучение возрастной жизнеспособности у 45 пожилых пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой, 52 пациентов 60-74 лет с диабетической ретинопатией и 68 пациентов 60-74 лет с сочетанной первичной закрытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией. Оценка возрастной жизнеспособности изучена посредством определения аллостатической нагрузки по 10 показателям: содержание в крови С-реактивного белка, гомоцистеина, общего холестерина, триглицеридов, скорость клубочковой фильтрации, уровень альбуминов крови, диастолического и систолического артериального давления, индекс массы тела. Последний определялся по общепринятой формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Гемодинамические параметры определялись механическим манометром. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась с учётом «Национальных рекомендаций. Хроническая болезнь почек». Липидный спектр и С-реактивный белок оценивали автоанализатором «EXPPRESS PLUS» (Англия). Уровень гомоцистеина, гликированного гемоглобина, альбуминов, определяли спектрофотометрически.

Верификацию закрытоугольной глаукомы осуществляли в соответствии с критериями «Национального руководства по глаукоме» [15]. Диабетическая ретинопатия диагностировалась с учетом критериев, предложенных Solomon S.D. et al. [16]

При проведении настоящего исследования соблюдались общепринятые требования и принципы Хельсинской декларации.

Для статистической обработки применялись стандартный пакет «Statistica 10.0» и непараметрический критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение. Аллостатическая нагрузка у пожилых пациентов с изученной офтальмологической патологией статистически значимо различается в зависимости от наличия или отсутствия коморбидных заболеваний глаза (рисунок). Среди пациентов 60-74 лет, имеющих изолированную первичную закрытоугольную глаукому среднее значение аллостатической нагрузки составляет $1,8 \pm 0,2$ балла, что соответствует низкой аллостатической нагрузке. Величина аллостатической нагрузки у пациентов того же возраста, страдающих диабетической ретинопатией, статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у ранее рассмотренной аналогичного возрастного ценза клинической группы. Вместе с тем среднеарифметический показатель аллостатической нагрузки среди пациентов пожилого возраста с изолированной первичной закрытоугольной глаукомой и изолированной диабетической ретинопатией, несмотря на вышеуказанное различие, соответствует низкой аллостатической нагрузке.

Аллостатическая нагрузка существенно возрастает, а возрастная жизнеспособность, напротив, снижается у пациентов 60-74 лет с коморбидной первичной закрытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией. В данной клинической группе показатель аллостатической нагрузки имеет максимальное значение с достоверным различием к двум ранее рассмотренным группам, и его величина указывает на умеренную аллостатическую нагрузку. Следовательно, величина аллостатической нагрузки объективно свидетельствует о повышении её среди пациентов пожилого возраста вследствие сформировавшейся коморбидной первичной закрытоугольной глаукомы и снижении возрастной жизнеспособности при сочетании названных офтальмологических заболеваний по сравнению с пациентами такого же возраста, имеющих только изолированную патологию органа зрения.



Рис. Аллостатическая нагрузка у пациентов пожилого возраста, страдающих коморбидными и изолированными офтальмологическими заболеваниями ($M\pm m$, баллы).

Fig. Allostatic load in elderly patients suffering from comorbid and isolated ophthalmic diseases ($M\pm m$, points)

По оси абсцисс представлены пациенты 60-74 лет с различной офтальмологической патологией, по оси ординат – величина аллостатической нагрузки.

1- пациенты 60-74 лет с первичной закрытоугольной глаукомой,

2- пациенты 60-74 лет с диабетической ретинопатией,

3- пациенты 60-74 лет с коморбидной первичной закрытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией.

* $p < 0,05$ между пациентами 60-74 лет с первичной закрытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией,

** $p < 0,01$ между пациентами 60-74 лет с изолированной диабетической ретинопатией и коморбидной диабетической ретинопатией с первичной закрытоугольной глаукомой,

$p < 0,001$ между пациентами 60-74 лет с коморбидной диабетической ретинопатией с первичной закрытоугольной глаукомой и изолированной первичной закрытоугольной глаукомой.

Таким образом, коморбидная первичная закрытоугольная глаукома и диабетическая ретинопатия статистически значимо снижают возрастную жизнеспособность пациентов в пожилом возрасте, что имеет важное научное и практическое значение для современной офтальмологии, геронтологии и гериатрии в аспекте коррекции возрастной жизнеспособности немедикаментозными и медикаментозными средствами.

Анализ составляющих аллостатической нагрузки среди пациентов 60-74 лет с изолированной первичной закрытоугольной глаукомой и пациентов 60-74 лет с сочетанной первичной закрытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией выявил статистически значимые различия по большинству рассматриваемых параметров аллостатической нагрузки (таблица), за исключением величины скорости клубочковой фильтрации. У пациентов 60-74 лет, страдающих коморбидной первичной закрытоугольной глаукомой с диабетической ретинопатией по сравнению с пациентами того же возраста, имеющих только изолированную первичную закрытоугольную глаукому статистически значимо снижено содержание альбуминов в крови ниже референсного уровня. Индекс массы тела и содержание С-реактивного белка, напротив, статистически значимо выше в группе

укомой и диабетической ретинопатией выявил статистически значимые различия по большинству рассматриваемых параметров аллостатической нагрузки (таблица), за исключением величины скорости клубочковой фильтрации. У пациентов 60-74 лет, страдающих коморбидной первичной закрытоугольной глаукомой с диабетической ретинопатией по сравнению с пациентами того же возраста, имеющих только изолированную первичную закрытоугольную глаукому статистически значимо снижено содержание альбуминов в крови ниже референсного уровня. Индекс массы тела и содержание С-реактивного белка, напротив, статистически значимо выше в группе

пожилых пациентов с обсуждаемой коморбидной офтальмологической патологией. Величина индекса массы тела у паци-

ентов 60-74 лет с коморбидными болезнями органа зрения указывает на наличие предрасположения.

Таблица

Показатели аллостатической нагрузки у пациентов пожилого возраста с изолированной закрытоугольной глаукомой и коморбидной закрытоугольной глаукомой с диабетической ретинопатией (M±m)

Table

Indicators of allostatic load in elderly patients with isolated angle-closure glaucoma and comorbid angle-closure glaucoma with diabetic retinopathy (M±m)

Параметр аллостатической нагрузки, единица измерения	Пациенты 60-74 лет с первичной закрытоугольной глаукомой	Пациенты 60-74 лет с коморбидной закрытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией	P
Альбумины крови, %	57,8±0,6	51,2±0,8	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	24,7±0,3	28,8±0,5	<0,001
C-реактивный белок, мг/л	6,7±0,2	13,1±0,3	<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	80,2±4,1	76,0±4,5	>0,05
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	85,7±1,6	97,4±2,1	<0,05
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	142,8±1,9	151,6±2,0	<0,05
Гликированный гемоглобин, %	4,1±0,2	6,8±0,4	<0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,6±0,2	13,4±0,3	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±0,2	6,9±0,2	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,2	2,9±0,2	<0,001

Уровень C-реактивного белка в обеих группах превышает референсные значения. Показатель системной гемодинамики как систолическое артериальное давление превышает допустимые границы в обеих группах пациентов. Вместе с тем диастолическое артериальное давление у пациентов пожилого возраста с изолированной первичной закрытоугольной глаукомой соответствует референсному уровню. Значения гликированного гемоглобина и гомоцистеина существенно отличаются у пожилых пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой с диабетической ретинопатией против таковых пациентов, имеющих только первичную закрытоугольную глаукому, и превышают референсные величины. Существенные среди пациентов с коморбидными офтальмологическими заболеваниями выявлены нарушения липидтранспортной системы по уровню в крови как общего холестерина, так и триглицеридов, превосходящие

границы нормы. Вместе с тем у пациентов 60-74 лет с изолированной первичной закрытоугольной глаукомой содержание этих продуктов липидного обмена не превышает референсные значения.

Итак, конкретные параметры аллостатической нагрузки, также как и среднее значение аллостатической нагрузки указывают на то, что возрастная жизнеспособность у пациентов 60-74 лет с коморбидной первичной закрытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией существенно снижена по отношению к пациентам такой же возрастной когорты с изолированной первичной закрытоугольной глаукомой. Это свидетельствует о том, что коморбидная офтальмологическая патология более существенно ухудшает возрастную жизнеспособность у пожилых пациентов, нежели изолированная первичная закрытоугольная глаукома.

Офтальмологическая патология, сопровождающаяся снижением остроты зре-

ния, повышает аллостатическую нагрузку до 2,5 баллов и более существенно у тех, кто умер в ближайшие годы до 2,6 баллов [17]. Такие результаты были получены в исследовании, выполненном, по мнению авторов [17], впервые, когда установлена связь между аллостатической нагрузкой и остротой зрения. При этом 8,1% имели незначительное снижение остроты зрения, 5,4% умеренное снижение остроты зрения и 1,7% - тяжелое снижение остроты зрения. Высказано предположение, что острота зрения влияет на аллостатическую нагрузку пациентов с офтальмологическими заболеваниями.

У пожилых пациентов с диабетической ретинопатией и первичной закрытоугольной глаукомой, изученных нами, величина аллостатической нагрузки составила соответственно $2,4 \pm 0,2$ балла и $1,8 \pm 0,2$ балла ($P < 0,05$), что незначительно отличается для пациентов с диабетической ретинопатией по сравнению с пациентами со снижением остроты зрения с офтальмологической патологией (2,5 баллов), установленный ранее в исследовании Zheng D.D. et al. [17] Вместе с тем при коморбидной диабетической ретинопатии с первичной закрытоугольной глаукомой аллостатическая нагрузка возрастает до $3,4 \pm 0,3$ баллов, превышая статистически значимо таковую у пациентов со снижением остроты зрения при офтальмопатологии – 2,5 баллов и у умерших в ближайшие годы – 2,6 баллов, выявленную Zheng D.D. et al. [17].

Аллостатическая нагрузка влияет на другие показатели здоровья [18]. Например, в перекрестном исследовании пожилых людей на Тайване обнаружили, что более высокая аллостатическая нагрузка связана с более низкой (плохой) самооценкой собственного здоровья и некоторыми трудностями в физической активности, хотя ассоциации с повседневной деятельностью и инструментальной деятельностью в повседневной жизни ограничения были незначительными [18]. Однако у пациентов с низкой остротой зрения величина базовой и инструментальной функциональной активности достигла соответственно $4,6 \pm 1,7$ баллов и $4,2 \pm 2,3$ баллов, что значи-

тельно ниже офтальмологических пациентов, умерших в ближайшее время $5,5 \pm 2,4$ баллов и $5,4 \pm 3,1$ баллов [17].

В ходе продолжительного наблюдения в популяции Тайвани [18] изучена исходная аллостатическая нагрузка и последующие в течение 3 летнего периода показатели здоровья и показано, что аллостатическая нагрузка может служить ранним признаком ухудшения здоровья в будущем. Однако немногочисленные исследования, посвященные аллостатической нагрузке у пациентов старших возрастных групп с офтальмологическими заболеваниями указывают на её повышение, но маркеры аллостатической нагрузки, отражающие объективно возрастную жизнеспособность, подробно изученные нами, в современных публикациях не представлены, что актуализирует полученные нами результаты и свидетельствует о необходимости продолжения исследований по обсуждаемой важной проблеме геронтологии и гериатрии [19, 20].

Заключение. Аллостатическая нагрузка статистически значимо повышается у пожилых пациентов с диабетической ретинопатией и первичной закрытоугольной глаукомой и более выражено при сочетании этих коморбидных офтальмологических заболеваний, что объективно свидетельствует о снижении их возрастной жизнеспособности. Среди параметров, определяющих аллостатическую нагрузку и возрастную жизнеспособность, наиболее существенно у пациентов 60-74 лет с сочетанной диабетической ретинопатией с закрытоугольной глаукомой по сравнению с пациентами такого же возрасте с первичной закрытоугольной глаукомой изменились уровень гликированного гемоглобина, гомоцистеина, С-реактивного белка и общего холестерина. Поэтому при оценке возрастной жизнеспособности пациентов пожилого возраста с рассматриваемой сочетанной офтальмопатологией необходимо учитывать вышеназванные показатели аллостатической нагрузки, которые наряду со средним баллом аллостатической нагрузки объективно отражают их возрастную жизнеспособность.

Информация о финансировании

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. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *The Lancet Global Health*. 2021;9(4):e489-e551. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30488-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30488-5)
2. Rono HK, Macleod D, Bastawrous A, et al. Utilization of Secondary Eye Care Services in Western Kenya. *International Journal Environmental Research and Public Health*. 2019;16(18):3371. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16183371>
3. Ramke J, Kyari F, Mwangi N, et al. Cataract Services are Leaving Widows Behind: Examples from National Cross-Sectional Surveys in Nigeria and Sri Lanka. *International Journal Environmental Research and Public Health*. 2019;16(20):3854. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16203854>
4. Reddy PA, Congdon N, MacKenzie G, et al. Effect of providing near glasses on productivity among rural Indian tea workers with presbyopia (PROSPER): a randomised trial. *The Lancet Global Health*. 2018;6(9):e1019-e1027. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30329-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30329-2)
5. Glick P, Luoto J, Orrs MS, et al. The individual and household impacts of cataract surgery on older blind adults in Ethiopia. *Ophthalmic Epidemiology*. 2019;26(1):7-18. DOI: <https://doi.org/10.1080/09286586.2018.1504310>
6. Assi L, Rosman L, Chamseddine F, et al. Eye health and quality of life: an umbrella review protocol. *BMJ Open*. 2020;10(8):e037648. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037648>
7. Luo Y, He P, Guo C, et al. Association between sensory impairment and dementia in older adults: evidence from China. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018;66(6):480-486. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.15202>
8. Flaxman SR, Bourne RA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis *The Lancet Global Health*. 2017;5(12):e1221-e1234. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
9. D'Amico DJ. Observations on Ophthalmic Care and Surgery for Very Important People. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(10):1015-1016. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.2971>
10. Давидян ОВ, Масная МВ, Силютин МВ, и др. Возрастная жизнеспособность при выходе на пенсию. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020;3:481-491. DOI: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00088>
11. Calabrese EJ, Kozumbo WJ. The phyto-protective agent sulforaphane prevents inflammatory degenerative diseases and age-related pathologies via Nrf2-mediated hormesis. *Pharmacological Research*. 2021;163:105283. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105283>
12. Shiels PG, Buchanan S, Selman C, et al. Allostatic load and ageing: linking the microbiome and nutrition with age-related health. *Biochemical Society Transactions*. 2019;47(4):1165-1172. DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20190110>
13. Weiss SJ, Kovacs K, Gonzales-Gonzales LA, et al. The Expanded Clinical Spectrum of Coxsackie Retinopathy. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina*. 2020;51(9):529-532. DOI: <https://doi.org/10.3928/23258160-20200831-08>
14. Sun HJ, Jin XM, Xu J, et al. Baicalin Alleviates Age-Related Macular Degeneration via miR-223/NLRP3-Regulated Pyroptosis. *Pharmacology*. 2020;105(1-2):28-38. DOI: <https://doi.org/10.1159/000502614>
15. Егоров ЕА, Еричев ВП. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
16. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-418. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>
17. Zheng DD, Christ SL, Lam BL, et al. Visual acuity and increased mortality: the role of allostatic load and functional status. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2014;55(8):5144-5150. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14202>

18.Sanna R, Napoli PE, Iovino C, et al. Resolution of pinguecula-related dry eye disease after argon laser photocoagulation. *International Medical Case Reports Journal*. 2017;10:247-250. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S138786>

19.Guidi J, Lucente M, Sonino N, et al. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2021;90(1):11-27. DOI: <https://doi.org/10.1159/000510696>

20.Mathew A, Doorenbos AZ, Li H. Allostatic Load in Cancer: A Systematic Review and Mini Meta-Analysis. *Biological Research For Nursing*. 2021;23(3):341-361. DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800420969898>

References

1. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *The Lancet Global Health*. 2021;9(4):e489-e551. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30488-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30488-5)

2. Rono HK, Macleod D, Bastawrous A, et al. Utilization of Secondary Eye Care Services in Western Kenya. *International Journal Environmental Research and Public Health*. 2019;16(18):3371. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16183371>

3. Ramke J, Kyari F, Mwangi N, et al. Cataract Services are Leaving Widows Behind: Examples from National Cross-Sectional Surveys in Nigeria and Sri Lanka. *International Journal Environmental Research and Public Health*. 2019;16(20):3854. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16203854>

4. Reddy PA, Congdon N, MacKenzie G, et al. Effect of providing near glasses on productivity among rural Indian tea workers with presbyopia (PROSPER): a randomised trial. *The Lancet Global Health*. 2018;6(9):e1019-e1027. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30329-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30329-2)

5. Glick P, Luoto J, Orrs MS, et al. The individual and household impacts of cataract surgery on older blind adults in Ethiopia. *Ophthalmic Epidemiology*. 2019;26(1):7-18. DOI: <https://doi.org/10.1080/09286586.2018.1504310>

6. Assi L, Rosman L, Chamseddine F, et al. Eye health and quality of life: an umbrella review protocol. *BMJ Open*. 2020;10(8):e037648. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037648>

7. Luo Y, He P, Guo C, et al. Association between sensory impairment and dementia in older adults: evidence from China. *Journal of the*

American Geriatrics Society. 2018;66(6):480-486. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.15202>

8. Flaxman SR, Bourne RA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis *The Lancet Global Health*. 2017;5(12):e1221-e1234. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)

9. D'Amico DJ. Observations on Ophthalmic Care and Surgery for Very Important People. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(10):1015-1016. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.2971>

10.Davidyan OV, Myasnaya MV, Selyutina MV, et al. Resilience in retired people. Current problems of health care and medical statistics. 2020;3:481-491.

DOI: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00088>

11.Calabrese EJ, Kozumbo WJ. The phyto-protective agent sulforaphane prevents inflammatory degenerative diseases and age-related pathologies via Nrf2-mediated hormesis. *Pharmacological Research*. 2021;163:105283. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105283>

12.Shiels PG, Buchanan S, Selman C, et al. Allostatic load and ageing: linking the microbiome and nutrition with age-related health. *Biochemical Society Transactions*. 2019;47(4):1165-1172. DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20190110>

13.Weiss SJ, Kovacs K, Gonzales-Gonzales LA, et al. The Expanded Clinical Spectrum of Coxsackie Retinopathy. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina*. 2020;51(9):529-532. DOI: <https://doi.org/10.3928/23258160-20200831-08>

14.Sun HJ, Jin XM, Xu J, et al. Baicalin Alleviates Age-Related Macular Degeneration via miR-223/NLRP3-Regulated Pyroptosis. *Pharmacology*. 2020;105(1-2):28-38. DOI: <https://doi.org/10.1159/000502614>

15.Egorov EA, Elichev VP. National guide to glaucoma for practicing physicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.

16.Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-418. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>

17.Zheng DD, Christ SL, Lam BL, et al. Visual acuity and increased mortality: the role of allostatic load and functional status. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*.

2014;55(8):5144-5150. DOI:
<https://doi.org/10.1167/iovs.14-14202>

18.Sanna R, Napoli PE, Iovino C, et al. Resolution of pinguecula-related dry eye disease after argon laser photocoagulation. *International Medical Case Reports Journal*. 2017;10:247-250. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S138786>

19.Guidi J, Lucente M, Sonino N, et al. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2021;90(1):11-27. DOI:
<https://doi.org/10.1159/000510696>

20.Mathew A, Doorenbos AZ, Li H. Allostatic Load in Cancer: A Systematic Review and Mini Meta-Analysis. *Biological Research For Nursing*. 2021;23(3):341-361. DOI:
<https://doi.org/10.1177/1099800420969898>

Статья поступила в редакцию 16 июня 2021 г.
Поступила после доработки 21 августа 2021 г.
Принята к печати 20 сентября 2021 г.

Received 16 June 2021

Revised 21 August 2021

Accepted 20 September 2021

Информация об авторах

Олег Львович Фабрикантов, доктор медицинских наук, профессор, директор Тамбовского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: mntk@mntk-tambov.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0097-991X>.

Николай Михайлович Агарков, доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>.

Инна Валерьевна Лев, кандидат медицинских наук, заведующий первым хирургическим отделением, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: michina.inna@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3436-4059>.

Татьяна Станиславовна Гурко, врач-офтальмолог высшей категории, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail:

mntk@mntk-tambov.ru, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-0202-7795>.

Максим Михайлович Яблоков, врач-офтальмолог, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», г. Тамбов, Российская Федерация, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7902-0589>.

Елена Олеговна Москалёва, студент ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-1225>.

Александр Александрович Москалёв, студент ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-9130>.

Information about the authors

Oleg L. Fabrikantov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Director of the Tambov Branch of the Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: mntk@mntk-tambov.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0097-991X>.

Nikolai M. Agarkov, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Biomedical Engineering, Southwest State University, Kursk, Russia, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>.

Inna V. Lev, Cand. Sci. (Medicine), Head of the First Surgical Department, Tambov Branch of the Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: michina.inna@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3436-4059>.

Tatyana S. Gorko, Ophthalmologist of the Highest Category, Tambov Branch of the Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: mntk@mntk-tambov.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0202-7795>.

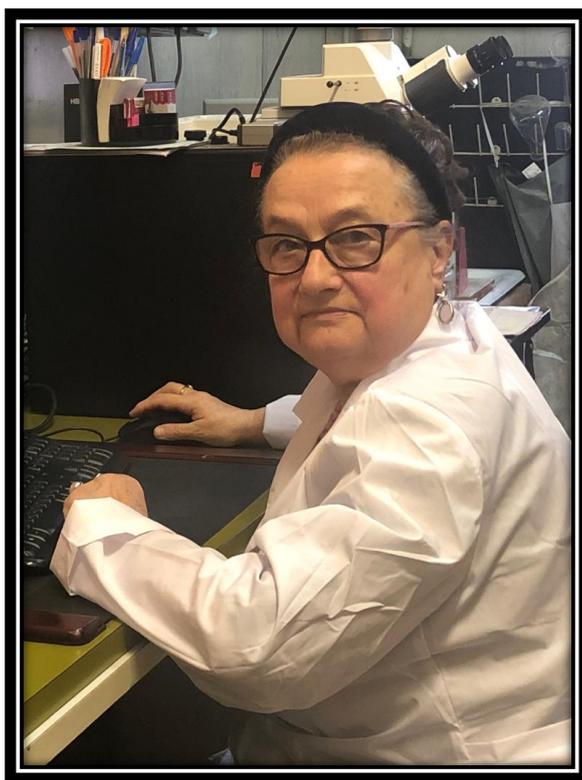
Maxim M. Yablokov, Ophthalmologist, Tambov Branch of the Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7902-0589>.

Elena O. Moskaleva, Student, Southwest State University, Kursk, Russia, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-1225>.

Alexander A. Moskalev, Student, Southwest State University, Kursk, Russia, E-mail: vitalaxen@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-9130>.

**НЕКРОЛОГ
OBITUARY**

**Памяти профессора
Ворсановой Светланы Григорьевны
(21 марта 1945 г. – 31 августа 2021 г.)**



**In memory of Professor
Svetlana G. Vorsanova
(March 21, 1945 - August 31, 2021)**

It is with the deepest regret that the editors of Research Results in Biomedicine report on the passing away of one of the most prominent members of the editorial board, Professor Svetlana G Vorsanova. She was the remarkable scientist in the field of medical genetics, whose achievements can be hardly listed. This loss is immense for Russian medical genetics, in particular, and Russian science, as a whole. This is also a grievous personal loss for her family and all those who have known her personally. We express our condolences to her family and colleagues. The memory of Svetlana G. Vorsanova will remain in our hearts.

С прискорбием сообщаем, что на 77-ом году жизни после болезни ушла из жизни выдающийся генетик Светлана Григорьевна Ворсанова – блестящий и талантливый ученый, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник здравоохранения РФ, врач высшей категории, эксперт в Федеральном реестре экспертов научно-технической сферы РФ, лауреат всевозможных российских и международных премий. Светлана Григорьевна родилась в городе Москве в 1945 году. Начала свой большой трудовой путь с работы медицинской сестрой. В 1969 году окончила Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова по специальности «Генетика и селекция». После окончания университета работала в области медицинской генетики и генетики человека, прошла профессиональную подготовку под руководством выдающихся отечественных генетиков чл.-корр. АМН СССР А.А. Прокофьевой-Бельговской и чл.-корр. АМН СССР А.Ф. Захарова. В 1975 г. защитила кандидатскую и в 1991 г. докторскую диссертации по специальности – «Генетика». Работала в ОСП НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 1983 года в должности старшего научного сотрудника, а с 1992 года и до последних дней – в должности заведующей лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний – первой и единственной подобной государственной лаборатории в России, которая по уровню проводимых исследований соответствует высоким международным стандартам.

Основными направлениями научной деятельности Светланы Григорьевны являлись фундаментальные исследования в области медицинской генетики, педиатрии и генетики человека, связанные с изучением механизмов наследственных и врожденных болезней у детей и у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции, а также с разработкой новых высоко-

эффективных технологий молекулярно-цитогенетической диагностики.

Светлана Григорьевна Ворсанова является одним из основоположников молекулярно-цитогенетической диагностики. Благодаря Светлане Григорьевне и при ее активном участии в начале 90-х годов прошлого века впервые в мире и в России научно обоснованы, разработаны и внедрены в практику здравоохранения новые молекулярно-цитогенетические методы многоцветовой флюоресцентной гибридизации нуклеиновых кислот *in situ* (FISH) для эффективной диагностики тяжелых социально значимых наследственных заболеваний; создана молекулярно-цитогенетическая школа, в рамках которой получена оригинальная отечественная коллекция хромосомспецифичных ДНК зондов на все хромосомы человека, которая не уступает зарубежным аналогам.

Под ее руководством впервые в России успешно внедрены в практику педиатрии инновационные технологии на основе серийной сравнительной геномной гибридизации или молекулярного кариотипирования для диагностики микроделеций, микродупликаций и несбалансированных микротранслокаций при недифференцированных формах умственной отсталости и аутизма у детей. А в последние годы под ее руководством развиты биоинформатические технологии оценки патогенности геномных перестроек, способствующие внедрению методов *in silico* в медицину. Эти научные разработки объединились в приоритетное научное направление – молекулярную цитогеномику.

Фундаментальные работы Светланы Григорьевны имеют широкое признание, обеспечивая значительный технологический прорыв и лидерство в этой области биомедицины в России. Они широко известны и признаны научной общественностью не только в нашей стране, но и за рубежом. Объективная оценка ее деятельности отражена в значениях критерия Хирша (одних из самых высоких в своей специальности): по Web of Science – 28, Scopus – 31, по Google – 44 и по РИНЦ – 35. Ею

опубликовано более 1400 научных работ, 15 монографий и 41 глава в монографиях и учебных пособиях, получено 9 патентов на изобретения в соавторстве с другими учеными, 6 рационализаторских предложений, 4 методические рекомендации, 5 информационных писем. Светлана Григорьевна являлась членом редколлегии научных журналов «Molecular Cytogenetics», «Journal of Pediatric Neurology», «World Journal of Clinical Pediatrics», «Научные результаты биомедицинских исследований», «Современные проблемы науки и образования».

За свой многолетний труд С.Г. Ворсанова имеет золотую, серебряную медали и дипломы ВВЦ, 3 почетные грамоты Минздрава РФ, знак «Отличник здравоохранения», почетное звание «Заслуженный работник Здравоохранения» РФ и

«Заслуженный деятель науки» РФ; лауреат национальной премии «За выдающиеся достижения в развитии отечественной науки»; награждена медалью имени В.Н. Вернадского, медалью имени Н.И. Вавилова, медалью им. Ю.Е. Вельтищева множеством других российских и международных премий и наград.

Сложно понять и невозможно принять мысль об утрате этого замечательного человека. Смерть Светланы Григорьевны – огромная утрата для всех ее коллег и близких, невозможная потеря для отечественной и мировой медицинской науки.

Выражаем искреннее и глубокое соболезнование семье, родственникам и коллегам в связи с тяжелой утратой. Память о Светлане Григорьевне навсегда сохранится в наших сердцах.