

ISSN 2658-6533

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS IN BIOMEDICINE

11(3) 2025

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 11, №3. 2025

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2014 г.

ISSN 2658-6533



Volume 11, №3. 2025

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.**, член-корреспондент Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор, 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
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
Прощаев К.И., доктор медицинских наук, профессор, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «ГЕРОНТОЛОГИЯ», Москва, РФ
Радзинский В.Е., академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ
Руженкова В.В., доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
Сорокин А.В., кандидат медицинских наук, Национальный институт сердца, легких и крови, Бетесда, США
Степанов В.А., академик Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор, НИИ медицинской генетики

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**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Biology), Professor, 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
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. Miljkovic, 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. Prashchayeu, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Research Medical Center "Gerontology", Moscow, Russia
V.E. Radzinsky, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
V.V. Ruzhenkova, Doct. 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, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. Sci. (Biology), Professor, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
M.B. Freydin, Doct. Sci. (Biology), Queen Mary University of London, London, UK
M.B. Khamoshina, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, РФ

Фрейдин М.Б., доктор биологических наук, Лондонский университет королевы Марии, 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

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

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

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

И.Н. Безменова, И.В. Аверьянова Ассоциации полиморфизма 786T>C (rs2070744) гена <i>NOS3</i> с основными соматометрическими показателями и характеристиками сердечно-сосудистой системы в возрастном аспекте у мужчин-северян	400	Irina N. Bezmenova, Inessa V. Averyanova Associations of the 786T>C (rs2070744) polymorphism of the <i>NOS3</i> gene with main somatometric indices and cardiovascular system characteristics in the age aspect in northern men	400
Е.Г. Неронова, В.А. Ли Влияние пандемии COVID-19 на частоту и спектр хромосомных нарушений абортусов при невынашивании беременности раннего срока	416	Elizaveta G. Neronova, Vasilissa A. Li Effect of the COVID-19 pandemic on the frequency and spectrum of chromosomal abnormalities in abortions in early pregnancy failure	416
И.М. Хидиятова, Е.В. Сайфуллина, Е.В. Гайсина, Р.Ф. Кутлубаева, А.С. Карунас, Л.А. Смакова, А.В. Поляков, О.А. Щагина, В.А.Кадникова, П.А. Чаусова, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова Сейпинопатии: клинические варианты наследственной моторно-сенсорной нейропатии и спастической параплегии, обусловленные мутациями в гене <i>BSCL2</i> , у пациентов из Волго-Уральского региона	432	Irina M. Khidiyatova, Elena V. Saifullina, Elena V. Gaisina, Rimma F. Kutlubaeva, Alexandra S. Karunas, Liliya A. Smakova, Alexandr V. Polyakov, Olga A. Shchagina, Varvara A. Kadnikova, Polina A. Chausova, Rim V. Magzhanov, Elza K. Khusnutdinova Seipinopathies: clinical variants of hereditary motor-sensory neuropathy and spastic paraplegia caused by mutations in the <i>BSCL2</i> gene in patients from the Volga-Ural region	432

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACOLOGY

А.Р. Сагъдеева, Л.А. Арслан, А.А. Рыбалов, Е.С. Хазанова, Э.Р. Булатов, А.А. Ризванов, Р.Р. Мифтахова, Р.Н. Мингалеева Обзор клинических испытаний перспективных биспецифических кандидатов в препараты клеточной CAR-T терапии	451	Aisylu R. Sagdeeva, Leysan A. Arslan, Alexey A. Rybalov, Elena S. Khazanova, Emil R. Bulatov, Albert A. Rizvanov, Regina R. Miftakhova, Rimma N. Mingaleeva Review of clinical trials of promising bispecific candidates for CAR-T cell therapy	451
Aparna Ramesh, Sasidharan S. Kumar, Nikashini, R Krishnan, Gokulkrishnan, Alish K. Victoriya, Venkatesa P. Sundramurthy Exploring the Medicinal Potential of <i>Jatropha gossypifolia</i> Leaf Extract: a Comprehensive Analysis of Bioactive Compounds, Antimicrobial Activities, and Molecular Interactions in the Treatment of Atopic Dermatitis	476	Aparna Ramesh, Sasidharan S. Kumar, Nikashini, R Krishnan, Gokulkrishnan, Alish K. Victoriya, Venkatesa P. Sundramurthy Exploring the Medicinal Potential of <i>Jatropha gossypifolia</i> Leaf Extract: a Comprehensive Analysis of Bioactive Compounds, Antimicrobial Activities, and Molecular Interactions in the Treatment of Atopic Dermatitis	476

С.С. Арутюнян, Е.В. Шекунова, Н.М. Фаустова, В.А. Кашкин, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, М.Ф. Фазылов, В.Ю. Балабаньян Изучение эффектов фонтура цетама на модели хронического непредсказуемого умеренного стресса (CUMS) у крыс	491	Sona S. Arutyunyan, Elena V. Shekunova, Natalia M. Faustova, Vladimir A. Kashkin, Marina N. Makarova, Valery G. Makarov, Marat F. Fazylov, Vadim Yu. Balabanyan Evaluation of the therapeutic effects of fonturacetam in the chronic unpredictable mild stress (CUMS) model in rats	491
О.А. Шевченко, А.А. Должиков, М.В. Покровский, О.С. Гудырев, И.Н. Должикова Остеопротекторный и регенераторный эффекты растительного полифенола ресвератрола при постменопаузальном остеопорозе: экспериментально-фармакологическое исследование	515	Olga A. Shevchenko, Aleksandr A. Dolzhikov, Mikhail V. Pokrovskii, Oleg S. Gudyrev, Irina N. Dolzhikova Osteoprotective and regenerative effects of the plant polyphenol resveratrol in postmenopausal osteoporosis: an experimental pharmacological study	515

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

MEDICINE

К.Н. Мингареева Влияние характера питания и пищевых привычек, дефицита макро- и микронутриентов на репродуктивное здоровье женщин (обзор)	532	Karina N. Mingareeva The influence of eating patterns and dietary habits, deficiency of macro- and micronutrients on the reproductive health of women (review)	532
А.Е. Копылов Влияние саркопенического ожирения и зрительного дефицита на физическую функциональность пожилых пациентов	558	Andrey E. Kopylov Effect of sarcopenic obesity and visual deficits on the physical functionality of elderly patients	558
Ю.С. Новокович, О.С. Глотов, Л.Г. Данилов, М.С. Севастенкова, В.В. Дудурич, А.В. Кусакин, Е.Д. Ермаченко, А.С. Глотов Особенности кишечного микробиома у лиц с повышенной тревожностью	574	Yulia S. Novokovich, Oleg S. Glotov, Lavrentii G. Danilov, Marina S. Sevastenkova, Vasilisa V. Dudurich, Alexsey V. Kusakin, Ekaterina D. Ermachenco, Andrey S. Glotov Features of the gut microbiome in people with increased anxiety	574

ГЕНЕТИКА
GENETICS



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-1

УДК 575.1:612-17

Ассоциации полиморфизма 786Т>С (rs2070744) гена *NOS3* с основными соматометрическими показателями и характеристиками сердечно-сосудистой системы в возрастном аспекте у мужчин-северян

И.Н. Безменова , И.В. Аверьянова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, пр. Карла Маркса, д. 24, г. Магадан, 685000, Российская Федерация
Автор для переписки: И.Н. Безменова (lependina_bel@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Недостаток информации об ассоциации вариантов полиморфизма гена *NOS3* с возрастными изменениями основных соматометрических характеристик и системы кровообращения не позволяет составить полной картины возрастных изменений основных показателей сердечно-сосудистой системы у жителей-северян. **Цель исследования:** Анализ возрастной динамики соматометрических характеристик и показателей сердечно-сосудистой системы у мужчин-северян, а также выявление ассоциаций данных показателей с различными вариантами полиморфизма 786Т>С (rs2070744) гена *NOS3*. **Материалы и методы:** Исследованная выборка общей численностью 245 человек была разделена на три возрастные группы: юношеского (n=109), зрелого (n=97) и пожилого (n=39) периодов онтогенеза. Проведено генотипирование локуса эндотелиальной синтазы окиси азота (rs2070744) методом ПЦР в режиме реального времени. В каждой возрастной группе были выделены подгруппа 1 (генотипы ТС+СС) и подгруппа 2 (гомозиготы с генотипом ТТ), которые сравнивались по соматометрическим характеристикам и показателям сердечно-сосудистой системы. **Результаты:** Выявлены прогрессивные изменения показателей массы тела, ИМТ, общего содержания жира в организме в онтогенетическом ряду от юношей к группе пожилых мужчин. Установлено возраст-ассоциированное увеличение систолического, диастолического артериального давления и общего периферического сопротивления сосудов, при уменьшении объёмных характеристик сердечно-сосудистой системы – ударного и минутного объёмов кровообращения. Показано, что наличие аллеля *NOS3* *С в генотипе ассоциировано с менее выраженными изменениями массы тела, ИМТ и общего содержания жира в организме. При

этом наличие данного аллеля в генотипе можно рассматривать в качестве дополнительного фактора риска возраст-ассоциированных нарушений показателей сердечно-сосудистой системы. Так, только у мужчин пожилого возраста группы 2 (генотипы TC+CC) выявлена систолическая изолированная гипертензия с вазоконстрикторными проявлениями. Снижение систолического объема крови в возрастном аспекте было обусловлено сочетанным воздействием факторов «возраст» и «генотип». **Заключение:** Полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциаций полиморфизма 786T>C (rs2070744) гена NOS3 с такими показателями сердечно-сосудистой системы, как систолическое, диастолическое артериальное давление и общее периферическое сопротивление сосудов.

Ключевые слова: юноши; мужчины зрелого возраста; мужчины пожилого возраста; антропометрические показатели; сердечно-сосудистая система; полиморфизм 786T>C (rs2070744) гена NOS3

Для цитирования: Безменова ИН, Аверьянова ИВ. Ассоциации полиморфизма 786T>C (rs2070744) гена NOS3 с основными соматометрическими показателями и характеристиками сердечно-сосудистой системы в возрастном аспекте у мужчин-северян. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(3):400-415. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-1

Associations of the 786T>C (rs2070744) polymorphism of the NOS3 gene with main somatometric indices and cardiovascular system characteristics in the age aspect in northern men

Irina N. Bezmenova , Inessa V. Averyanova 

Arktika Research Center, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences,
24 Karl Marx Ave., Magadan, 685000, Russia

Corresponding author: Irina N. Bezmenova (lependina_bel@mail.ru)

Abstract

Background: A lack of information regarding the association between NOS3 gene polymorphism variants and age-related changes in basic somatometric characteristics and the circulatory system prevents us from forming a comprehensive understanding of age-related changes in fundamental cardiovascular indicators among northerners. **The aim of the study:** The objective of this study was to conduct an analysis of the age-related dynamics of somatometric parameters and indicators of the cardiovascular system among men living in the northern regions, as well as to uncover associations between these indicators and different variants of the 786T>C (rs2070744) polymorphism of the NOS3 gene. **Materials and methods:** Totally 245 people made up the study sample which was divided into three age groups depending on ontogeny: adolescent (n=109), mature (n=97) and elderly (n=39). In each age group, subgroup 1 (TC+CC genotypes) and subgroup 2 (homozygotes with TT genotype) were identified and compared based on somatometric characteristics and cardiovascular system indicators. **Results:** Progressive changes in body mass, BMI and total body fat content have been revealed in the ontogenetic line from young men to elderly men. Systolic and diastolic blood pressure as well as total peripheral vascular resistance tended to increase with age with a fall in the

cardiovascular system volume characteristics – stroke volume and cardiac output. The NOS3 *C allele in the genotype showed the link to less pronounced changes in body mass, BMI and total body fat content. At the same time, the presence of this allele in the genotype can be considered as an additional risk factor for age-associated disorders in cardiovascular performance. Only the elderly men of Group 2 (TC+CC genotypes) experienced systolic isolated hypertension with vasoconstriction signs. Decreased in the age aspect stroke (systolic) volume was caused by the combined effect of the age and genotype factors. **Conclusion:** The results obtained indicate associations of the 786T>C (rs2070744) polymorphism of the NOS3 gene with such cardiovascular indices as systolic and diastolic blood pressure and total peripheral vascular resistance.

Keywords: young adults; mature men; elderly men; anthropometric indices; cardiovascular system; 786T>C (rs2070744) polymorphism of the NOS3 gene

For citation: Bezmenova IN, Averyanova IV. Associations of the 786T>C (rs2070744) polymorphism of the NOS3 gene with main somatometric indices and cardiovascular system characteristics in the age aspect in northern men. Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):400-415. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-1

Список сокращений

ССС – сердечно-сосудистая система;

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;

БСК – болезни системы кровообращения;

АГ – артериальная гипертензия;

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота;

NO – оксида азота;

ИМТ – индекс массы тела;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

АД – артериальное давление;

САД – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.;

ДАД – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.;

ЧСС – частота сердечных сокращений, уд. / мин;

УО – ударный объем, мл;

МОК – минутный объем кровообращения, л/мин;

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов, дин² с см⁻⁵.

Введение. Отличительной особенностью демографической ситуации современного общества является демографическое старение населения и увеличение доли пожилых людей во всех мировых популяциях человека независимо от экономического развития регионов. Это привело к активизации научного интереса к проблемам изучения детерминант продолжительности жизни и первичных механизмов старения [1]. Одним из перспективных направлений является изучение функционально ослабленных полиморфных вариантов генов, составляющих основу мультифакториальной патологии (ССЗ,

ожирение, сахарный диабет 2 типа и т.д.), т.к. именно эти гены связаны с продолжительностью периода активного долголетия. Выявление всей совокупности фундаментальных механизмов старения является научно обоснованной базой для разработки эффективных мер сохранения активного долголетия [2, 3, 4], что достаточно наглядно представлено в Указе Президента Российской Федерации от 18 июня 2024 г. № 529 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий» одним из которых является – «Превентивная и персонализированная

медицина, обеспечение здорового долголетия».

ССС представляет собой сложную систему артерий, капилляров, вен и центрального органа – сердца, которое систематически обеспечивает циркуляцию крови по всему организму. Это критическая система, которая управляет транспортировкой жизненно важных ресурсов и сигналов в различные области организма, при этом изофермент eNOS взаимодействует с сердечно-сосудистой системой, регулируя передачу сигналов и распределение ресурсов [5]. eNOS экспрессируется в эндотелии (единственный слой клеток, образующих выстилку кровеносных сосудов) дисфункция которого, как считается, лежит в основе большинства типов ССЗ [6] и является основным физиологическим источником NO, который рассматривается как вазоактивный метаболит, определяющий регуляцию гомеостаза ССС: модулирует, контролирует и поддерживает сосудистый тонус ССС, ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, предотвращает адгезию между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, а также сдерживает пролиферацию гладкомышечных клеток [7, 8]. В настоящее время функциональному состоянию эндотелия придаётся большое значение в контексте этиологии, патогенеза и прогрессирования артериальной гипертензии [9, 10]. Функция эндотелия зависит от eNOS, а должным образом функционирующая активность eNOS в эндотелии имеет решающее значение для целостности сосудов и гомеостаза [8, 11]. Полиморфизмы гена NOS3 детерминируют различные функциональные варианты eNOS и могут увеличивать риски развития ССЗ.

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP, single nucleotide polymorphism) rs2070744 гена NOS3, расположенный в промоторе гена изучен достаточно подробно. Предполагают, что наиболее вероятным механизмом снижения активности промотора является

специфическое связывание с репликационным белком A1 и уменьшение количества информационных РНК. В результате чего экспрессия eNOS снижается и, соответственно, угнетается продукция NO [12, 13]. Пациенты с таким состоянием имеют повышенный риск развития гипертензии [14], ретинопатии [15] и мигрени [16]. Доказана ассоциация этого аллеля с более частыми эпизодами коронарного вазоспазма, разрывом аневризмы с последующим субарахноидальным кровоизлиянием и вазоспазмом [17, 18, 19].

Результатов относительно влияния вариантов полиморфизма -786T>C (rs2070744) NOS3 на соматометрические показатели в доступных нам научных источниках недостаточно. Имеются данные, что NO, полученный eNOS, способствует биогенезу митохондрий [20] и может способствовать антивозрастному эффекту ограничения калорий. Хроническое воздействие относительно высоких уровней NO приводит к биогенезу митохондрий, которые могут перепрограммировать клетку или ткань на более высокую метаболическую способность [21]. Избыточная экспрессия NOS3 предотвращает увеличение веса на мышинной модели ожирения, вызванного диетой [22]. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что изменения в функции сосудов могут регулировать метаболический гомеостаз, а молекула NO может играть ключевую роль в регуляции системного метаболизма, состава тела и чувствительности к инсулину [23, 24].

Цель исследования. Анализ возрастной динамики соматометрических характеристик и показателей сердечно-сосудистой системы у мужчин-северян, а также выявление ассоциаций данных показателей с различными вариантами полиморфизма 786T>C (rs2070744) гена NOS3.

Материал и методы исследования. Общий объем комплексно обследованной выборки мужчин-северян составил 245 человека. Критерии включения в выборку:

1-2 группа здоровья, возраст, пол, регион проживания (уроженцы или постоянные жители Магаданской области), информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Критерии исключения: наличие в анамнезе хронических кардиологических заболеваний, отсутствие информированного согласия. Для анализа возрастной динамики соматометрических характеристик и показателей ССС были выделены 3 группы мужчин разных периодов жизненного цикла: 1 группа – юноши (17-21 год) (109 респондентов, средний возраст $18,1 \pm 0,4$ лет), 2 группа – мужчины зрелого возраста (22-60 лет) (97 респондентов, средний возраст $39,5 \pm 0,8$ года) и 3 группа – мужчины пожилого возраста (61-74 года) (39 респондентов, средний возраст $65,5 \pm 1,5$ лет). Данные группы были выделены согласно общепринятой возрастной периодизации (1965 г.).

Комплексное обследование представителей выделенных групп включало:

1) анализ основных показателей соматометрического статуса: длины тела стоя (см), массы тела (кг), ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), определение общего содержания жира в организме (%) с использованием биоимпедансного анализатора обменных процессов и состава тела ABC-02 «МЕДАСС»(Россия);

2) генетическое тестирование полиморфизма -786 T>C (rs 2070744) гена NOS3 методом ПЦР в режиме реального времени, проведённого на базе лаборатории Молекулярной генетики человека кафедры медико-биологических дисциплин НИУ БелГУ (руководитель – проф., д.м.н. М.И. Чурносков) с использованием коммерческих наборов «SNP-Скрин» (производства Синтол, Россия);

3) исследование основных

параметров гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС, УО по Старру, МОК, ОПСС). Высокое нормальное артериальное давление (ВНАД) и артериальная гипертензия (АГ) определялись согласно классификации Mancia G et al., 2023 [25].

Биоэтические принципы проведения исследования соблюдены. Было получено положительное заключение Локального этического комитета НИЦ «Арктика» ДВО РАН (№ 002/021 от 26.11.2021 г.).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Statistica 7.0. Проверку нормальности распределения выполнили с использованием критерия Шапиро–Уилка. В связи с тем, что распределение всех изученных количественных признаков соответствует нормальному, данные представлены в виде средней арифметической величины (М) и ошибки средней (m). Для анализа значимости различий между выделенными группами использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. При множественном сравнении был использован параметрический двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для выявления статистически значимых различий между конкретными группами – апостериорный анализ с помощью теста для множественных сравнений Scheffe.

Результаты и их обсуждение.

Результаты SNP-генотипирования мужчин-северян трех возрастных групп представлены в таблице 1. Во всех исследуемых группах были выявлены 2 аллельных варианта гена NOS3: NOS3*T и NOS3*C. Средняя частота гена NOS3*C варьировала в пределах от 32,24% до 35,9%, и данный размах вариабельности типичен для европеоидов. Выделенные группы по частотам генов и генотипов не различаются, равновесие Харди–Вайнберга ($p > 0,05$) не нарушено.

Таблица 1

Распределение частот генотипов (No/Ne), частот аллелей локуса NOS3 (rs2070744) в популяциях мужчин-северян разных возрастных групп

Table 1

Genotype (No/Ne) and allele frequencies of the NOS3 locus (rs2070744) in populations of Northern men of different age groups

Частоты генотипов, аллелей			Возрастные группы		
			Юноши (1) (от 17 до 21 года)	Мужчины среднего возраста (2) (от 25 до 60 лет)	Пожилые мужчины (3) (от 61 до 75 лет)
NOS3 (rs 2070744)	n		108	76	39
	No (Ne)	TT	12 (12,34)	9 (7,89)	5 (5,03)
		TC	49 (48,33)	31 (33,20)	18 (17,95)
		CC	47 (47,34)	36 (34,90)	16 (16,03)
	NOS3*C		73	49	28
	NOS3*T		143	103	50
	$\chi^2_{(HWE)}(p)$		0,021 (0,885)	0,334 (0,563)	0,000 (0,986)

Для последующего анализа мужчины каждой возрастной группы были разделены на две подгруппы: подгруппа 1 (генотип TT) и подгруппа 2 (генотипы TC+CC, у которых генетически обусловленная сниженная продукция NO).

В таблице 2 и 3 представлены основные соматометрические показатели, а также уровни значимости различий между анализируемыми характеристиками у обследуемых из числа юношей, мужчин зрелого и пожилого возрастов в выделенных подгруппах. Установлено, что

вне зависимости от генотипа NOS3 происходит значимое возраст-ассоциированное увеличение основных показателей соматометрического статуса: массы тела, ИМТ, а также общего содержания жира в организме. При этом следует отметить значимые различия между подгруппами 1 и 2 у мужчин пожилого возраста, где обследуемым подгруппы 2 (генотипы TC+CC) были характерны значимо более низкие значения массы тела, общего содержания жира в организме и ИМТ.

Таблица 2 (начало)

Показатели соматометрического статуса у мужчин-северян в выделенных группах

Beginning of Table 2

Indicators of somatometric status in Northern men in the selected groups

Анализируемые показатели	Возрастные группы		
	Юноши (1) (от 17 до 21 года)		p*
	TT (n=48)	TC+CC (n=61)	
Возраст, лет	18,2±0,5	18,0±0,3	0,372
Масса тела, кг	68,8±2,2	72,2±1,9	0,121
Длина тела, см	179,5±1,1	178,8±0,8	0,324
ИМТ	21,3±0,6	22,5±0,6	0,068
Общее содержание жира, %	10,5±0,8	12,7±1,3	0,062
	Мужчины среднего возраста (2) (от 25 до 60 лет)		p*
	TT (n=45)	TC+CC (n=52)	
Возраст, лет	39,6±0,8	39,4±0,8	0,462
Масса тела, кг	87,5±1,7	85,4±1,9	0,213
Длина тела, см	180,7±0,7	180,6±1,1	0,489
ИМТ	26,8±0,5	26,2±0,6	0,201
Общее содержание жира, %	19,2±0,7	19,0±0,8	0,423

Таблица 2 (окончание)

Показатели соматометрического статуса у мужчин-северян в выделенных группах

End of Table 2

Indicators of somatometric status in Northern men in the selected groups

Анализируемые показатели	Возрастные группы		
	Юноши (1) (от 17 до 21 года)		p*
	ТТ (n=48)	ТС+СС (n=61)	
	Пожилые мужчины (3) (от 61 до 75 лет)		p*
	ТТ (n=16)	ТС+СС (n=23)	
Возраст, лет	64,9±1,5	66,1±1,5	0,292
Масса тела, кг	90,0±1,2	83,2±2,1	0,004
Длина тела, см	174,7±1,2	172,6±1,2	0,121
ИМТ	29,4±0,6	27,9±0,5	0,032
Общее содержание жира, %	28,3±1,4	24,6±0,8	0,003

Примечание: p* – уровень значимости различий между выделенными группами.

Note: p* – level of significance of differences between selected groups.

Таблица 3

**Уровни значимости различий между изучаемыми показателями
у мужчин-северян выделенных групп**

Table 3

P-value of differences between the studied indicators in Northern men of the selected groups

Анализируемые показатели группы	Подгруппа 1 (генотип ТТ)			Подгруппа 2 (генотипы ТС+СС)		
	1-2	2-3	1-3	1-2	2-3	1-3
Возраст, лет	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Масса тела, кг	0,000	0,237	0,000	0,000	0,431	0,000
Длина тела, см	0,196	0,000	0,005	0,183	0,000	0,000
ИМТ	0,000	0,000	0,000	0,000	0,025	0,000
Общее содержание жира, %	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

На рисунке представлены результаты двухфакторного дисперсионного анализа основных показателей сердечно-сосудистой системы у юношей, мужчин зрелого и пожилого возрастов в выделенных подгруппах: подгруппа 1 (гомозиготы ТТ) и подгруппа 2 (генотипы ТС+СС).

В онтогенетическом ряду от юношей к пожилому возрасту выявлен возраст-ассоциированный тренд увеличения основных показателей ССС (САД, ДАД, ОПСС) на фоне снижения УО и МОК. Анализ изменчивости основных параметров гемодинамики в выделенных в зависимости от генотипа подгруппах показал, что в группе юношей межгрупповых отличий относительно

основных показателей ССС в выделенных подгруппах не выявлено. Далее, в группе мужчин зрелого возраста отмечаются значимо более низкие величины систолического объема крови в подгруппе 2 (генотипы ТС+СС) с одновременной тенденцией возрастания ОПСС и снижения МОК. В возрастной категории пожилого периода онтогенеза из 6 проанализированных показателей сердечно-сосудистой системы значимые отличия в подгруппах были выявлены уже относительно 5 характеристик. Так, в группе пожилых мужчин установлены значимо более высокие показатели САД, ДАД, ОПСС на фоне значимого снижения УО и МОК в подгруппе 2 (генотипы ТС+СС) относительно сверстников подгруппы 1 (генотип ТТ).

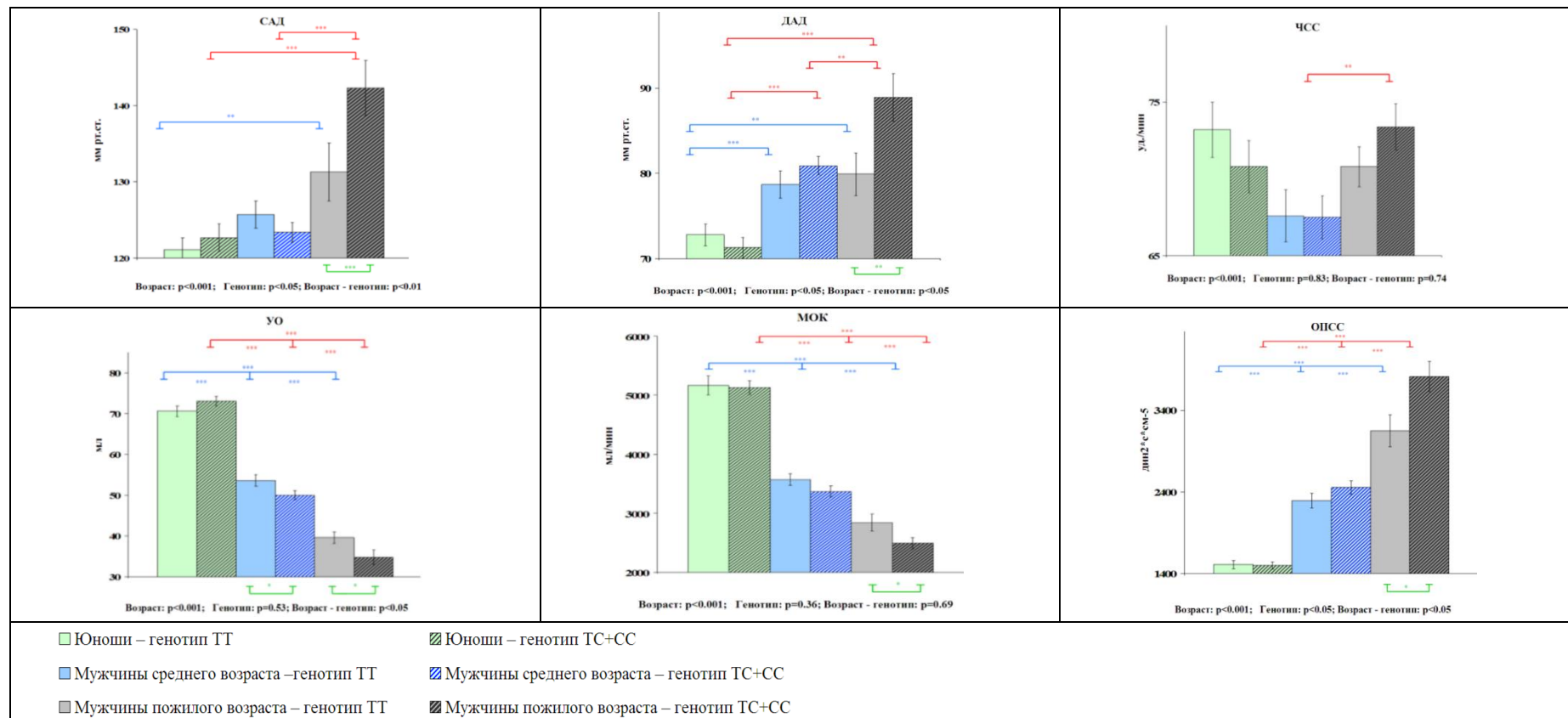


Рис. Показатели сердечно-сосудистой системы в группах лиц юношеского периода онтогенеза, мужчин зрелого и пожилого возраста в выделенных подгруппах с различными генотипами по полиморфизму 786T>C (rs2070744) гена NOS3. Результаты двухфакторного ANOVA представлены под каждым графиком. *, **, *** означают $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ для сравнения показателей в возрастном аспекте: подгруппа 1 гомозиготы TT (синий цвет), подгруппа 2 (генотипы TC+CC) (красный цвет) согласно тесту Scheffe и межгрупповые различия (генотип TT и TC+CC) в каждой возрастной группе (зеленый цвет) согласно t-критерию Стьюдента для независимых выборок

Fig. 1. Cardiovascular system parameters in groups of adolescent, mature and elderly men in the selected subgroups with different genotypes for the NOS3 polymorphism 786T>C (rs2070744). The results of two-factor ANOVA are presented below each graph. *, **, *** denote $p < 0,05$, $p < 0,01$ and $p < 0,001$ for age-specific comparisons: subgroup 1 TT homozygotes (blue), subgroup 2 (TC+CC genotypes) (red) according to Scheffe test and intergroup differences (TT and TC+CC genotype) in each age group (green) according to Student's t-test for independent samples

Результаты двухфакторного дисперсионного анализа свидетельствуют о том, что отдельно фактор «возраст» имел значимое влияние лишь на показатели ЧСС и МОК. Полиморфизм 786T>C (rs2070744) гена *NOS3* (фактор «генотип») был значимо связан с возрастным увеличением САД, ДАД и ОПСС, которое в большей степени было выражено у пожилых мужчин подгруппы 2 (генотипы ТС+СС). Совокупное действие двух факторов «возраст» и «генотип» обуславливает значимое снижение УО и увеличение САД, ДАД, ОПСС в онтогенетическом ряду, более низкие/высокие значения которых были характерны мужчинам подгруппы 2 (генотипы ТС+СС).

Общеизвестный факт, что АД определяется рядом параметров, включая объем крови и МОК (количество крови, перекачиваемое сердцем в минуту), а также баланса артериального тонуса, на который влияют как внутрисосудистый объем, так и нейрогуморальные системы [26]. Уровень САД неуклонно и непрерывно повышается с возрастом как у мужчин, так и у женщин и объясняется тем, что возраст является показателем вероятности и продолжительности воздействия многочисленных факторов окружающей среды (нарушение баланса поступления натрия и калия с пищей, гиподинамия, избыточный вес и др.) которые постепенно повышают АД с течением времени. Другие факторы, такие как генетическая предрасположенность, имеют небольшие, но определенные ассоциации с высоким уровнем АД во взрослом возрасте [26]. Полученные нами данные свидетельствуют о возраст-ассоциированном повышении величин АД независимо от генотипа по локусу *NOS3*, однако, при наличии в генотипе аллеля *NOS3*С* возрастная динамика данного параметра оказывается более выраженной. Так в группе пожилых мужчин подгруппы 2 (носители функционально ослабленного варианта с генотипами ТС+СС) наблюдались максимально высокие (различия значимы) величины САД и ДАД. У пожилых мужчин

подгруппы 2 (генотипы ТС+СС) относительно обследуемых мужчин зрелого возраста этой же подгруппы отмечается значительный прирост САД, достигающий 19 мм рт.ст., что в результате может приводить к формированию изолированной систолической артериальной гипертензии, являющейся важным подтипом АГ, лишь у представителей данной подгруппы. Изолированная систолическая гипертензия определяется как САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД < 90 мм рт. ст. [27] и является достаточно прогностическим предиктором ССЗ [28].

Хотя повышение как САД, так и ДАД свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистых событий, в настоящее время признано, что повышенное САД может быть более важным компонентом сердечно-сосудистого риска, чем повышенное ДАД [29]. Это связано с тем, что прогностическая ценность САД увеличивается с возрастом и становится информативнее, чем прогностическое значение ДАД именно в выборке пожилых людей [30]. Еще более частым предвестником и лучшим предиктором развития систолической гипертензии является жесткость аорты, чем АД [31], также имеются сведения о том, что артериальная ригидность является фактором, определяющим повышенное САД, в результате структурных изменений в сосудистой системе, опосредованных нейрогормональными изменениями, которые происходят с возрастом и заключаются в потере функции эндотелия и, в более общем плане, в снижении выработки сосудорасширяющих факторов (например, оксида азота) и повышенной выработки сосудосуживающих веществ (например, эндотелинов, норадреналина и т.д.) [32]. Эндотелиальная дисфункция и артериальная жесткость являются тесно взаимосвязанными медиаторами возрастной сосудистой дисфункции [31]. eNOS играет одну из ключевых ролей в регуляции АД и опосредуется выработкой NO, что приводит к вазодилатации за счет

активации ЦГМФ-зависимая протеинкиназы в клетках гладкой мускулатуры сосудов [33, 34]. У пожилых людей ряд функциональных и структурных нарушений, включая эндотелиальную дисфункцию, обусловленную в том числе снижением выработки NO вызывают увеличение жесткости крупных эластичных артерий, что приводит к увеличению САД [35], что согласуется с результатами наших исследования, когда лишь в группе пожилых мужчин подгруппы 2 (генотипы ТС+СС), у которых в генотипе присутствует одна или две копии функционально ослабленного аллельного варианта *NOS3*С* было выявлено наличие систолической изолированной гипертензии.

Известно, что изолированная артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска ССЗ и смертности от БСК, поэтому полученные нами данные указывают о достаточно высоком риске развития ССЗ именно у пожилых мужчин – носителей минорного аллеля *NOS3*С* (подгруппа 2, генотипы ТС+СС).

Показатель ОПСС играет ключевую роль в регуляции градиента давления артериально-венозной системы. Варьирование его значений отражает состояние прекапиллярного кровотока и может служить чувствительным маркером ССС. Анализ возрастной динамики ОПСС указывает на то, что у обследуемых двух выделенных по генотипам *NOS3* подгрупп в возрастном ряду от юношей к группе мужчин пожилого возраста оно значимо возрастает, с более выраженными вазоконстрикторными проявлениями в подгруппе 2 (генотипы ТС+СС). Известно, что такие возраст-ассоциированные изменения обусловлены снижением эластичности и диаметра просвета артериального дерева и связанные с этим структурные изменения в сердце. Кроме того, мелкие артерии и артериолы становятся менее чувствительными к сосудорасширяющим средствам, таким как NO, что способствует нарушению тонуса

гладкомышечных волокон и ещё больше увеличивает периферическое сопротивление [36]. Данный эффект достаточно наглядно проявляется и в наших исследованиях, когда у мужчин подгруппы 2 (генотипы ТС+СС) показатели ОПСС достигают наибольших величин при значимом влиянии фактора «генотип».

Способность ССС быстро реагировать на какие-либо изменения путём адекватного обеспечения кровью организма отражает функциональные резервы ССС, о которых можно судить по таким гемодинамическим параметрам, как систолический и минутный объемы крови [37, 38]. Согласно литературным данным эти изменения могут быть обусловлены возрастными дегенеративными процессами, которые приводят к увеличению удельной массы соединительной ткани в миокарде и снижению сократительной способности кардиомиоцитов [39]. В результате наших исследований установлено значимое возрастное снижение функциональных резервов ССС мужчин-северян обусловленное уменьшением значений МОК и УО. Так у мужчин-северян наблюдается выраженное уменьшение объёмных гемодинамических показателей, которое начинается уже в период зрелого возраста и далее прогрессивно нарастает, при этом более выраженная динамика снижения УО наблюдается в подгруппе 2 (генотипы ТС+СС). Таким образом данные изменения обусловлены совокупным влиянием двух главных факторов – «генотип» и «возраст». По-видимому, снижение объёмных характеристик гемодинамики – минутного и ударного объёма крови направлено на уравнивание или перекрытие значительно повышенного сосудистого сопротивления.

Вариабельность ЧСС у мужчин-северян в выделенных подгруппах различна, в зависимости от генотипов локуса *NOS3*. Так у гомозигот подгруппы 1 (генотип ТТ) значимого возрастного изменения параметров ЧСС не

наблюдалось, в отличие от гомо- и гетерозиготных носителей аллельного варианта *NOS3**C подгруппы 2 (генотипы TC+CC), где выявлено значимое увеличение ЧСС у мужчин пожилого возраста, относительно группы мужчин среднего возраста.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциаций полиморфизма 786T>C (rs2070744) гена *NOS3* с такими показателями сердечно-сосудистой системы, как САД, ДАД, ЧСС и ОПСС. Это обуславливает необходимость проведения мониторинговых исследований основных показателей ССС с одновременной оценкой полиморфизма гена *NOS3* как базы для концептов персонализированной и превентивной медицины, при этом мужчин пожилого возраста с физиологически сниженной продукцией NO (генотипы TC и CC) стоит рассматривать как группу риска по развитию ССЗ.

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект №23-15-20001.

Financial support

This work was supported by the Russian Research Foundation, grant №23-15-20001.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Thinggaard M, Jeune B, Osler M, et al. Are Advances in Survival Among the Oldest Old Seen Across the Spectrum of Health and Functioning? Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2020;75(12):2354-2360. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa009>
2. Агарков НМ, Копылов АЕ, Титов АА, и др. Особенности гериатрического статуса у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):112-125. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-7>
3. Айрапетов КВ, Голованова ЕД, Титарева ЛВ. Влияние саркопении на гемодинамику у пациентов с сердечно-сосудистой патологией при патологическом старении. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(3):393-401. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-9>
4. Слепухина АА, Зеленская ЕМ, Лифшиц ГИ. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и геновые сети. Российский кардиологический журнал. 2019;24(10):78-85. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-10-78-85>
5. Jain V, Bordes SJ, Bhardwaj A. Physiology, Pulmonary Circulatory System. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
6. Xia T, Yu J, Du M, et al. Vascular endothelial cell injury: causes, molecular mechanisms, and treatments. MedComm. 2025;6(2):e70057. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.70057>
7. Hong FF, Liang XY, Liu W, et al. Roles of eNOS in atherosclerosis treatment. Inflammation Research. 2019;68(6):429-441. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01229-9>
8. Tran N, Garcia T, Anika M, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. American Journal of Biomedical Science and Research. 2022;15(2):153-177.
9. Yi K, Guo T, Wang W X, et al. The relationship of nitric oxide synthase 3(NOS3) gene polymorphism in the risk of pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. Nitric Oxide. 2025;154:51-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.11.009>
10. Mir R, Elfaki I, Javid J, et al. Genetic Determinants of Cardiovascular Disease: The Endothelial Nitric Oxide Synthase 3 (eNOS3), Krüppel-Like Factor-14 (KLF-14), Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR), MiRNAs27a and Their Association with the Predisposition and Susceptibility to Coronary Artery Disease. Life. 2022;12(11):1905. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12111905>
11. Daiber A, Xia N, Steven S, et al. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in

Cardiovascular Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(1):187. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20010187>

12.Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. Gene. 2016;575(2Pt3):584-599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.061>

13.Shah W, Gong Y, Qiao X, et al. Exploring Endothelial Cell Dysfunction's Impact on the Brain-Retina Microenvironment Connection: Molecular Mechanisms and Implications. Molecular Neurobiology. 2025;62:7484-7505. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-025-04714-x>

14.Shnayder NA, Petrova MM, Moskaleva PV, et al. The Role of Single-Nucleotide Variants of NOS1, NOS2, and NOS3 Genes in the Comorbidity of Arterial Hypertension and Tension-Type Headache. Molecules. 2021;26(6):1556. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26061556>

15.Hossen MS, Aziz MA, Barek MA., et al. A systematic review and meta-analysis of the association between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) rs2070744 polymorphism and preeclampsia. Cytokine. 2025;187:156870. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2025.156870>

16.García-Martín E, Navarro-Muñoz S, Rodriguez C, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase (NOS3) rs2070744 and the risk for migraine. Pharmacogenomics Journal. 2020;20(3):426-432. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0133-x>

17.Bhat MA, Singh J, Goyal S. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in North Indian Punjabi Population. Biochemical Genetics. 2022;60(6):2120-2136. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10528-022-10208-5>

18.Karimi Y, Sehati F, Sarreshtedari A, et al. Endothelial nitric oxide synthase Asp298Glu (894G/T) gene polymorphism as a possible risk factor for the coronary slow flow phenomenon among Iranians. BMC Cardiovascular Disorders. 2022;22(1):300. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02736-0>

19.Medina-Suárez J, Rodríguez-Esparragón F, Sosa-Pérez C, et al. A Review of Genetic Polymorphisms and Susceptibilities to Complications after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. International Journal of Molecular

Sciences. 2022;23(23):15427. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232315427>

20.Lee-Huang S, Huang PL, Huang PL. Endothelial Nitric Oxide Synthase Knockdown in Human Stem Cells Impacts Mitochondrial Biogenesis and Adipogenesis: Live-Cell Real-Time Fluorescence Imaging. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(4):631. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10040631>

21.Chen CW, Chen LK, Huang TY, et al. Nitric Oxide Mobilizes Intracellular Zn²⁺ via the GC/cGMP/PKG Signaling Pathway and Stimulates Adipocyte Differentiation. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(10):5488. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23105488>

22.Cano-Martínez LJ, De los Santos S, Coral-Vázquez RM, et al. Variations in protein levels of the apelinergic system in adipose tissue of hypertensive individuals with class 3 obesity. Gene. 2023;854:147107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.147107>

23.Abdullah S, Jarrar Y, Alhawari H, et al. The Influence of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Genetic Polymorphisms on Cholesterol Blood Levels Among Type 2 Diabetic Patients on Atorvastatin Therapy. Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets. 2021;21(2):352-359. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871530320666200621174858>

24.Man AWC, Zhou Y, Reifenberg G, et al. Deletion of adipocyte NOS3 potentiates high-fat diet-induced hypertension and vascular remodelling via chemerin. Cardiovascular Research. 2023;119(17):2755-2769. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad164>

25.Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of Hypertension. 2023;41(12):1874-2071. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>

26.Goorani S, Zangene S, Imig JD. Hypertension: A Continuing Public Healthcare Issue. International Journal of Molecular Sciences. 2024;26(1):123. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26010123>

27.Tan I, Barin E, Butlin M, et al. Relationship between heart rate and central aortic blood pressure: implications for assessment and

treatment of isolated systolic hypertension in the young. *Minerva medica*. 2022;113(5):807-816. DOI: <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.21.07631-x>

28. Atasoy S, Middeke M, Johar H, et al. Cardiovascular mortality risk in young adults with isolated systolic hypertension: findings from population-based MONICA/KORA cohort study. *Journal of Human Hypertension*. 2022;36(12):1059-1065. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00619-z>

29. Yano Y, Kim HC, Lee H, et al. Isolated Diastolic Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease: Controversies in Hypertension - Pro Side of the Argument. *Hypertension*. 2022;79(8):1563-1570. DOI: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.18459>

30. Egan BM, Mattix-Kramer HJ, Basile JN, et al. Managing Hypertension in Older Adults. *Current Hypertension Reports*. 2024;26(4):157-167. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-023-01289-7>

31. Boutouyrie P, Chwienczyk P, Humphrey JD, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circulation Research*. 2021;128(7):864-886. DOI: <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318061>

32. Gaczoł M, Rajzer M, Wojciechowska W. Ventricular-arterial coupling: changes with ageing and implications across cardiovascular conditions. *Blood Pressure*. 2025;34(1):2457698. DOI: <https://doi.org/10.1080/08037051.2025.2457698>

33. Pala R, Mohieldin AM, Shamloo K, et al. Personalized Nanotherapy by Specifically Targeting Cell Organelles To Improve Vascular Hypertension. *Nano Letters*. 2019;19(2):904-914. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b04138>

34. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(4):235-250. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4>

35. Tomiyama H. Vascular function: a key player in hypertension. *Hypertension Research*. 2023;46(9):2145-2158. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01354-3>

36. Бестававшили АА, Бестававшили АА, Саидова АИ, и др. Сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(2):10-15. DOI: <https://doi.org/10.33529/ANGI02020209>

37. Кузьменко НВ, Галагудза ММ, Федоренко АА, и др. Сезонная динамика сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5773. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5773>

38. Гудков АБ, Беляев РВ, Попова ОН, и др. Кардиореспираторная система человека в Арктике. Санкт-Петербург: ООО «Реноме»; 2024.

39. Aronow WS. Cardiovascular System. Birren JE, editor. *Encyclopedia of Gerontology* (Second Edition). Elsevier; 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/B0-12-370870-2/00029-9>

References

1. Thinggaard M, Jeune B, Osler M, et al. Are Advances in Survival Among the Oldest Old Seen Across the Spectrum of Health and Functioning? *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2020;75(12):2354-2360. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa009>

2. Agarkov NM, Kopylov AE, Titov AA, et al. Features of geriatric status in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (review). *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(1):112-125. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-7>

3. Airapetov KV, Golovanova ED, Titareva LV. Effects of sarcopenia on hemodynamics in patients with cardiovascular diseases and pathological aging. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(3):393-401. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-9>

4. Slepukhina AA, Zelenskaya EM, Lifshits GI. Genetic risk factors for vascular aging: molecular mechanisms, polymorphism of candidate genes and gene networks. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):78-85. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-10-78-85>

5. Jain V, Bordes SJ, Bhardwaj A. Physiology, Pulmonary Circulatory System. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

6. Xia T, Yu J, Du M, et al. Vascular endothelial cell injury: causes, molecular mechanisms, and treatments. *MedComm*. 2025;6(2):e70057. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.70057>

7. Hong FF, Liang XY, Liu W, et al. Roles of eNOS in atherosclerosis treatment.

Inflammation Research. 2019;68(6):429-441. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01229-9>

8. Tran N, Garcia T, Aniq M, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. American Journal of Biomedical Science and Research. 2022;15(2):153-177.

9. Yi K, Guo T, Wang W X, et al. The relationship of nitric oxide synthase 3(NOS3) gene polymorphism in the risk of pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. Nitric Oxide. 2025;154:51-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.11.009>

10. Mir R, Elfaki I, Javid J, et al. Genetic Determinants of Cardiovascular Disease: The Endothelial Nitric Oxide Synthase 3 (eNOS3), Krüppel-Like Factor-14 (KLF-14), Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR), MiRNAs27a and Their Association with the Predisposition and Susceptibility to Coronary Artery Disease. Life. 2022;12(11):1905. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12111905>

11. Daiber A, Xia N, Steven S, et al. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(1):187. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20010187>

12. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. Gene. 2016;575(2Pt3):584-599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.061>

13. Shah W, Gong Y, Qiao X, et al. Exploring Endothelial Cell Dysfunction's Impact on the Brain-Retina Microenvironment Connection: Molecular Mechanisms and Implications. Molecular Neurobiology. 2025;62:7484-7505. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-025-04714-x>

14. Shnayder NA, Petrova MM, Moskaleva PV, et al. The Role of Single-Nucleotide Variants of NOS1, NOS2, and NOS3 Genes in the Comorbidity of Arterial Hypertension and Tension-Type Headache. Molecules. 2021;26(6):1556. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26061556>

15. Hossen MS, Aziz MA, Barek MA., et al. A systematic review and meta-analysis of the association between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) rs2070744 polymorphism and preeclampsia. Cytokine. 2025;187:156870. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2025.156870>

16. García-Martín E, Navarro-Muñoz S, Rodríguez C, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase (NOS3) rs2070744 and the risk for migraine. Pharmacogenomics Journal. 2020;20(3):426-432. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0133-x>

17. Bhat MA, Singh J, Goyal S. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in North Indian Punjabi Population. Biochemical Genetics. 2022;60(6):2120-2136. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10528-022-10208-5>

18. Karimi Y, Sehati F, Sarreshtedari A, et al. Endothelial nitric oxide synthase Asp298Glu (894G/T) gene polymorphism as a possible risk factor for the coronary slow flow phenomenon among Iranians. BMC Cardiovascular Disorders. 2022;22(1):300. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02736-0>

19. Medina-Suárez J, Rodríguez-Esparragón F, Sosa-Pérez C, et al. A Review of Genetic Polymorphisms and Susceptibilities to Complications after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(23):15427. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232315427>

20. Lee-Huang S, Huang PL, Huang PL. Endothelial Nitric Oxide Synthase Knockdown in Human Stem Cells Impacts Mitochondrial Biogenesis and Adipogenesis: Live-Cell Real-Time Fluorescence Imaging. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(4):631. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10040631>

21. Chen CW, Chen LK, Huang TY, et al. Nitric Oxide Mobilizes Intracellular Zn²⁺ via the GC/cGMP/PKG Signaling Pathway and Stimulates Adipocyte Differentiation. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(10):5488. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23105488>

22. Cano-Martínez LJ, De los Santos S, Coral-Vázquez RM, et al. Variations in protein levels of the apelinergic system in adipose tissue of hypertensive individuals with class 3 obesity. Gene. 2023;854:147107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.147107>

23. Abdullah S, Jarrar Y, Alhawari H, et al. The Influence of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Genetic Polymorphisms on Cholesterol Blood Levels Among Type 2 Diabetic Patients on Atorvastatin Therapy. Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets. 2021;21(2):352-359. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871530320666200621174858>

24. Man AWC, Zhou Y, Reifenberg G, et al. Deletion of adipocyte NOS3 potentiates high-fat diet-induced hypertension and vascular remodelling via chemerin. *Cardiovascular Research*. 2023;119(17):2755-2769. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad164>

25. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874-2071. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>

26. Goorani S, Zangene S, Imig JD. Hypertension: A Continuing Public Healthcare Issue. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;26(1):123. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26010123>

27. Tan I, Barin E, Butlin M, et al. Relationship between heart rate and central aortic blood pressure: implications for assessment and treatment of isolated systolic hypertension in the young. *Minerva medica*. 2022;113(5):807-816. DOI: <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.21.07631-x>

28. Atasoy S, Middeke M, Johar H, et al. Cardiovascular mortality risk in young adults with isolated systolic hypertension: findings from population-based MONICA/KORA cohort study. *Journal of Human Hypertension*. 2022;36(12):1059-1065. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00619-z>

29. Yano Y, Kim HC, Lee H, et al. Isolated Diastolic Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease: Controversies in Hypertension - Pro Side of the Argument. *Hypertension*. 2022;79(8):1563-1570. DOI: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.18459>

30. Egan BM, Mattix-Kramer HJ, Basile JN, et al. Managing Hypertension in Older Adults. *Current Hypertension Reports*. 2024;26(4):157-167. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-023-01289-7>

31. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circulation Research*. 2021;128(7):864-886. DOI: <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318061>

32. Gaczoł M, Rajzer M, Wojciechowska W. Ventricular-arterial coupling: changes with ageing

and implications across cardiovascular conditions. *Blood Pressure*. 2025;34(1):2457698. DOI: <https://doi.org/10.1080/08037051.2025.2457698>

33. Pala R, Mohieldin AM, Shamloo K, et al. Personalized Nanotherapy by Specifically Targeting Cell Organelles To Improve Vascular Hypertension. *Nano Letters*. 2019;19(2):904-914. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b04138>

34. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(4):235-250. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4>

35. Tomiyama H. Vascular function: a key player in hypertension. *Hypertension Research*. 2023;46(9):2145-2158. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01354-3>

36. Bestavashvili AA, Bestavashvili AA, Saidova AI, et al. Vascular age in patients with arterial hypertension. *Angiology and vascular surgery*. 2020;26(2):10-15. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33529/ANGI02020209>

37. Kuzmenko NV, Galagudza MM, Fedorenko AA, et al. Seasonal dynamics of cardiovascular events in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5773. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5773>

38. Gudkov AB, Belyaev RV, Popova ON, et al. Cardiorespiratory system of a human in the Arctic. *St. Petersburg: «Renome»*; 2024. Russian.

39. Aronow WS. Cardiovascular System. Birren JE, editor. *Encyclopedia of Gerontology (Second Edition)*. Elsevier; 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/B0-12-370870-2/00029-9>

Статья поступила в редакцию 10 октября 2024 г.

Поступила после доработки 18 марта 2025 г.

Принята к печати 28 марта 2025 г.

Received 10 October 2024

Revised 18 March 2025

Accepted 28 March 2025

Информация об авторах

Ирина Николаевна Безменова, кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний ФГБОУ НИЦ «Арктика» Дальневосточного отделения РАН, г. Магадан, Российская Федерация, E-mail: lependina_bel@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-5159>.

Инеcса Владиславовна Аверьянова, доктор биологических наук, профессор ДВО РАН, заведующий лабораторией физиологии экстремальных состояний, главный научный сотрудник ФГБОУ НИЦ «Арктика» Дальневосточного отделения РАН, г. Магадан, Российская Федерация, E-mail: inessa1382@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4511-6782>.

Information about the authors

Irina N. Bezmenova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Researcher at the Laboratory

of Physiology of Extreme Conditions, Arktika Research Center, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia, E-mail: lependina_bel@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-5159>.

Inessa V. Averyanova, Doct. Sci. (Biology), Professor of FEB RAS, Head of the Laboratory of Physiology of Extreme Conditions, Chief Researcher, Arktika Research Center, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia, E-mail: inessa1382@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4511-6782>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-2

УДК 616-022.1363:575.174.2

Влияние пандемии COVID-19 на частоту и спектр хромосомных нарушений абортусов при невынашивании беременности раннего срока

Е.Г. Неронова , В.А. Ли

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова»,
ул. Академика Лебедева, д. 4/2, г. Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.Г. Неронова (neliner@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Неблагоприятное воздействие COVID-19 сказалось на состоянии различных органов и систем человека, в том числе и репродуктивной системы; в связи с этим оценка негативных последствий COVID-19 для репродукции стала предметом научных исследований. **Цель исследования:** Изучение влияния пандемии COVID-19 на генетические процессы раннего эмбрионального развития человека. **Материалы и методы:** Молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-диагностика с использованием центромерных и локус-специфических проб к хромосомам X, Y, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22) выполнено на интерфазных клетках 1408 образцов абортного материала при невынашивании беременности раннего срока. Определены частота и спектр хромосомных аномалий в образцах, полученных до объявления пандемии COVID-19 и в период пандемии. **Результаты:** Частота абортусов с хромосомными нарушениями в период пандемии соответствует допандемийным показателям. Установлены изменения числа абортусов с различными типами хромосомных нарушений, не достигающие уровней статистически достоверных различий до пандемии COVID-19 и во время пандемии, для большинства изученных показателей. Однако в период пандемии выявлено статистически достоверное увеличение частоты абортусов с трисомией хромосомы 22. Анализ показал, что во время пандемии возросло количество обращений в лабораторию пациенток старше 36 лет, что явилось причиной увеличения числа эмбрионов с данным типом патологии. Полученные результаты позволяют предположить изменение репродуктивных намерений различных возрастных групп населения, что привело к росту пациенток старше 36 лет и увеличению частоты эмбрионов с хромосомными нарушениями. Также в период пандемии был выявлен сдвиг соотношения полов эмбрионов: увеличилось количество абортусов женского пола и возросла частота хромосомной патологии именно у эмбрионов этого пола. **Заключение:** По результатам настоящего исследования, COVID-19 и пандемия COVID-19 не привели к увеличению общей частоты хромосомной патологии в процессе раннего эмбриогенеза человека, но демонстрируют изменения спектра выявляемой генетической патологии, обусловленные возрастом пациенток. Необходимо продолжать исследования в данной области для более глубокого понимания влияния как вируса, так и социальных проявлений пандемии COVID-19 на генетические процессы, что может привести к увеличению мутационного груза в популяциях человека.

Ключевые слова: пандемия COVID-19; невынашивание беременности раннего срока; абортусы; хромосомные аномалии; мутационный груз

Для цитирования: Неронова ЕГ, Ли ВА. Влияние пандемии COVID-19 на частоту и спектр хромосомных нарушений абортусов при невынашивании беременности раннего срока. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(3):416-431. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-2

Effect of the COVID-19 pandemic on the frequency and spectrum of chromosomal abnormalities in abortions in early pregnancy failure

Elizaveta G. Neronova , Vasilissa A. Li 

Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine,
4/2 Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia
Corresponding author: Elizaveta G. Neronova (neliner@yandex.ru)

Abstract

Background: The adverse effects of COVID-19 have affected the condition of various human organs and systems, including the reproductive system; in this regard, the assessment of the negative effects of COVID-19 on reproduction has become the subject of scientific research. **The aim of the study:** To investigate the impact of the COVID-19 pandemic on the genetic processes of early human embryonic development. **Materials and methods:** Fluorescence in situ hybridisation with centromeric and locus-specific probes for chromosomes X, Y, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22 was performed on interphase cells from 1408 abortions in early pregnancy failure. The frequency and spectrum of chromosomal abnormalities in samples obtained before the COVID-19 pandemic and during the pandemic period were determined. **Results:** The frequency of abortus with chromosomal abnormalities during the pandemic corresponds to pre-pandemic values. Changes in the number of abortuses with different types of chromosomal abnormalities were observed, but these changes did not reach statistically significant levels before or during the pandemic for most of the abnormalities studied. However, a statistically significant increase in the frequency of abortuses with trisomy of chromosome 22 was found during this period of the pandemic. The analysis showed that there was an increase in the number of patients over 36 years of age. This was the reason for the increase in the number of embryos with this type of pathology. The results obtained suggest a change in the reproductive intentions of different age groups in the population. This has led to an increase in patients over the age of 36 and an increase in the frequency of chromosomally abnormal embryos. During the pandemic, a shift in the sex ratio of embryos was also detected: the number of female abortuses increased, as did the frequency of chromosomal abnormalities in this sex. **Conclusion:** COVID-19 and the pandemic of COVID-19 did not increase the total frequency of chromosomal abnormalities during early human embryogenesis but results demonstrate changes in the spectrum of detectable genetic pathology due to the age of the patients. Further research in this area is needed to better understand the impact of both the virus and the social manifestations of the COVID-19 pandemic on genetic processes that may lead to an increased mutation burden in human populations.

Keywords: COVID-19 pandemic; early pregnancy failure; abortus; chromosomal abnormalities; mutation burden

For citation: Neronova EG, Li VA. Effect of the COVID-19 pandemic on the frequency and spectrum of chromosomal abnormalities in abortions in early pregnancy failure. Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):416-431. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-2

Введение. COVID-19 представляет собой острое респираторное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). Вспышка неизвестной ранее вирусной пневмонии, вследствие инфицирования новым коронавирусом, впервые была зафиксирована в декабре 2019 года в Ухане в Китае. 11 марта 2020 года [1] ВОЗ объявила о пандемии заболевания, которая продлилась 3 года 1 месяц и 24 дня. За время пандемии было зарегистрировано свыше 775 млн. подтверждённых случаев заболевания COVID-19 по всему миру [2] и более 7 млн. летальных исходов заболевания [3]. Заболевание протекало в различных клинических формах: от легкой, с симптомами ринита, лихорадки, кашля и одышки, до тяжелой с острым респираторным дистресс-синдромом [4].

Оказалось, что кроме поражения органов дыхания, коронавирусная инфекция негативно влияет и на другие системы организма, включая репродуктивную. Изучение краткосрочных и долгосрочных эффектов инфекции на репродуктивное здоровье стало важной областью научно-практических исследований. Большое внимание было уделено изучению течения беременности у женщин с подтвержденной коронавирусной инфекцией и оценке риска внутриутробного инфицирования плода [5, 6, 7]. Установлено, что беременность повышает риск тяжелого течения COVID-19 [8], а частота госпитализаций в отделения интенсивной терапии у беременных с COVID-19 была выше по сравнению с не беременными женщинами, однако показатели смертности среди этих групп не различались [9]. У беременных с COVID-19 выявлены нарушения свертываемости крови, которые, в

сочетании с гиперкоагуляционным синдромом, негативно влияли на течение беременности [10, 11].

Анализ применения вакцин против COVID-19 во время беременности [12, 13] свидетельствует об отсутствии повышенного риска самопроизвольного прерывания беременности после вакцинации [14, 15]. Кроме этого, у женщин, вакцинированных против 2019-nCoV (не зависимо от типа вакцины), вероятность заражения вирусом 2019-nCoV во время беременности, вероятность госпитализации, риск гипертонических нарушений и кесарева сечения снижались по сравнению с не вакцинированными пациентами. В целом, вакцинация во время беременности не повышает риск неблагоприятных исходов беременности или родов [16]. Однако имеются наблюдения, что вакцины, не содержащие мРНК, связаны с более низкой частотой гибели плода или новорожденного, хотя и с более высокой частотой повышения температуры по сравнению с вакцинами, содержащими мРНК [17].

Оценивалось влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных [18]. Было установлено, что заболевание матерей COVID-19 на поздних сроках беременности, связано с более высоким уровнем заражения 2019-nCoV у новорожденных и более длительным пребыванием в больнице. Однако сравнение частоты осложнений, таких как преждевременные роды, кесарево сечение, низкий вес новорожденного, состояние слуха, наличие врожденных пороков сердца, величина показателя по шкале Апгар, а также соответствие роста и веса детей в возрасте 6 месяцев, между неинфицированными и инфицированными участниками не достигало статистической

значимости. Не было выявлено связи между инфекцией 2019-nCoV на ранних сроках беременности (до 20 недель) и исходами для плода, новорожденного или матери; однако было установлено увеличение частоты выкидышей на 44%, что требует дальнейших исследований [19].

Также изучалось влияние коронавирусной инфекции на качество половых клеток и успешность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в результате обнаружено ухудшение качества спермы [20, 21], яйцеклеток и ранних эмбрионов [22, 23], что приводило к снижению эффективности программ ВРТ [24, 25]. В литературе имеются данные, что SARS-Cov-2, как и другие коронавирусы, может вызывать повреждение ДНК в клетках млекопитающих, следствием чего является нестабильность генома, нарушение регуляции клеточного цикла, старение клеток [26, 27, 28]. Однако в отношении половых клеток подобного рода данные весьма ограничены.

Одним из осложнений беременности является ее остановка на ранних сроках, что встречается у 15-25% пар и составляет около 80% репродуктивных потерь первого триместра [29, 30]. Наиболее частой причиной этого осложнения является хромосомная патология плода, вследствие нарушений генетических процессов во время созревания половых клеток, оплодотворения и ранних стадий эмбрионального развития [30].

Цель исследования. Изучение влияния пандемии COVID-19 на генетические процессы раннего эмбрионального развития человека, а именно анализ частоты и спектра хромосомных аномалий в материале абортусов при невынашивании беременности раннего срока до и во время пандемии.

Материалы и методы исследования. Объектом настоящего исследования являлись 1408 абортусов (спонтанных и индуцированных) раннего

срока беременности, поступивших в лабораторию с целью выявления генетических причин прерывания беременности. Материал был получен в период с 1 января 2017 года по 1 мая 2023 года. 951 образец поступил в лабораторию до момента объявления пандемии COVID-19 и 457 образцов получены в период пандемии COVID-19. Материал доставлялся в физиологическом растворе или в сухом флаконе от нескольких часов до 3 суток после прерывания беременности. Пациенты предоставляли добровольное информированное согласие, информацию о возрасте, сроке беременности. Возраст пациенток составлял от 16 до 48 лет: до пандемии, 65% пациенток были в возрасте до 36 лет и 35% составили женщины старше 36, тогда как во время пандемии пациентки в возрасте до 36 лет составили 57% и 43% составили женщины в возрасте после 36 лет. 75% полученного для исследования материала составили абортусы 5-8 недель беременности и 25% образцов абортного материала было получено от беременностей сроком 9-12 недель.

Отбор эмбрионального материала проводили под бинокулярной лупой. Полученные ворсины хориона или элементы эмбриона помещали в фиксатор (смесь 3:1, этанол 95% : ледяная уксусная кислота), в котором материал сохранялся до момента исследования. Для приготовления препаратов несколько ворсин извлекали из фиксатора, просушивали фильтровальной бумагой и помещали в эппендорф с 60% уксусной кислотой на 8 минут при 37°C. Полученные суспензии клеток фиксировали в фиксаторе. Смену фиксатора проводили 2 раза с промежуточным центрифугированием образцов. Суспензию клеток наносили на предметные стекла и сушили на воздухе при комнатной температуре. Окрашивание препаратов проводили с применением флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) в соответствие с оригинальной инструкцией

производителя фирмы Kreatech (Нидерланды). В работе были использованы центромерные пробы к хромосомам X, Y, 15, 16, 18 (локусы Xp11.11-Xq11.11(DXZ1), Yp11.11-Yq11.11(DYZ3), 15p11.2(D15Z1), 16q11.21(D16Z3), 18p11.11-18q11.11(D18Z1), соответственно) и локус-специфические пробы к хромосомам 13, 14, 21, 22 (локусы 13q14(RB1), 14q32(IGH), 21q22(RCAN1), 22q11.2 (TBX1), соответственно). Анализ препаратов проводился под флуоресцентным микроскопом с использованием фильтров для визуализации флуорохромов красного, зеленого и голубого спектра. Для каждого молекулярного маркера анализировали от 100 до 300 интерфазных клеток.

Для статистической обработки полученных данных были использованы электронные таблицы Excel 2013 и пакет прикладных программ SPSS Statistic 23.0. Вычисление статистической значимости различий между частотами сравниваемых показателей проводили с использованием критерия χ^2 . Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Был выполнен корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение. Целью данной работы являлось изучение влияния пандемии COVID-19 на генетические процессы раннего эмбрионального развития человека. В исследование было включено 1408 образцов абортного материала раннего срока беременности. Был выполнен молекулярно-цитогенетический анализ абортусов, определены частота и спектр хромосомных нарушений. Полученные результаты проанализированы за два периода: с 1 января 2017 года по 10 марта 2020 года (до официального объявления ВОЗ пандемии COVID-19) и с 11 марта 2020 года по 30 апреля 2023 года (с момента объявления пандемии COVID-19 и до момента ее официальной отмены).

Молекулярно-цитогенетическое исследование выполнено методом FISH на

интерфазных клетках трофобласта или эмбриональных тканей с применением центромерных и локус-специфических зондов к хромосомам X, Y, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, численные нарушения которых у эмбрионов, по данным литературы, являются наиболее частой причиной прерывания беременности раннего срока [30, 32]. Золотым стандартом изучения хромосомного набора клеток является кариотипирование. Этот метод основан на анализе метафазных хромосом и позволяет выявлять структурные перестройки и количественные нарушения хромосомного комплекса клеток [33]. Однако, проведение данного типа исследования на плодном материале при невынашивании беременности раннего срока зачастую бывает затруднено в виду отсутствия метафазных клеток, как в прямых препаратах, так и образцах, подвергнутых культивированию [33]. Также, при культивировании, может происходить контаминация образца материнскими клетками, что приводит к ложноотрицательным результатам [34, 35, 36]. В связи с этим, по данным литературы, при применении кариотипирования в 20% случаев не удается выдать ответ по исследованию [33, 37]. При применении FISH-анализа практически все исследования будут успешны и, с учетом использованного в настоящем исследовании набора хромосомных зондов, только единичные результаты могут оказаться ложноотрицательными, что позволяет рассматривать данный анализ в качестве эффективного метода при оценке хромосомной патологии плода при невынашивании беременности раннего срока [29].

Анализ полученных результатов показал, что до пандемии COVID-19 было выявлено 56,4% абортусов с генетической патологией и 54,9% – в период пандемии (Табл. 1). Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о распространенности хромосомных

аномалий в плодном материале раннего срока беременности [33, 34]. Различия в частоте встречаемости абортусов с хромосомной патологией до и во время пандемии COVID-19 обнаружены не были (Табл. 1, $p=0,611$,

$\chi^2=0,259$). Однако, при анализе спектра выявленных нарушений были установлены различия в частоте встречаемости некоторых типов хромосомных aberrаций плодного материала.

Таблица 1

Частота абортусов раннего срока беременности с хромосомной патологией до и во время пандемии COVID-19

Table 1

Frequency of early term abortuses with chromosomal abnormalities before and during the pandemic of COVID-19

Частота абортусов	до пандемии	во время пандемии	всего, n	уровень значимости
без хромосомной патологии	43,6%	45,1%	621	$p=0,611$, $\chi^2=0,259$
с хромосомной патологией	56,4%	54,9%	787	
Всего, n	951	457	1408	

Таблица 2

Частота хромосомных нарушений, выявленных у абортусов до и во время пандемии COVID-19

Table 2

Frequency of chromosomal abnormalities detected in abortuses before and during the pandemic of COVID-19

Тип нарушений	Частота нарушений %, (n)		Уровень значимости, $p=$
	До пандемии	Во время пандемии	
Моносомия хромосомы X	11,6 (62)	15,9(40)	0,089
Трисомия хромосомы 13	8,2 (44)	5,2(13)	0,127
Трисомия хромосомы 14	3,7 (20)	6,4 (16)	0,099
Трисомия хромосомы 15	9,1 (49)	9,6 (24)	0,850
Трисомия хромосомы 16	22,2 (119)	17,1(43)	0,102
Трисомия хромосомы 18	2,4 (13)	0,8 (2)	0,202
Трисомия хромосомы 21	8 (43)	6,8 (17)	0,539
Трисомия хромосомы 22	12 (64)*	19,4 (49)*	0,005
Полипloidии (трипloidии, тетрапloidии)	20,2 (108)	18,3 (46)	0,549
Мозаицизм	1,1 (6)	0 (0)	0,214
Сочетанная патология	1,5 (8)	0,4 (1)	0,325
Всего, % (n)	100% (536)	100% (251)	

Примечание: * – различия достоверны, $p<0,01$.

Note: * – differences are reliable, $p<0.01$.

Самым частым нарушением хромосомного набора клеток абортусов до пандемии COVID-19 была трисомия хромосомы 16, которая составила 22,2% случаев от всех патологических образцов (Табл. 2). Так же, чаще других, в этом периоде были выявлены абортусы с полипloidным набором хромосом,

трисомией хромосомы 22 и моносомией хромосомы X (20,2%, 11,9% и 11,6% случаев, соответственно). Количество абортусов с трисомией всех остальных исследованных хромосом находилось в пределах от 2,4 до 9,1%. С частотой 1,5% были выявлены образцы с анеупloidиями по двум исследованным хромосомам.

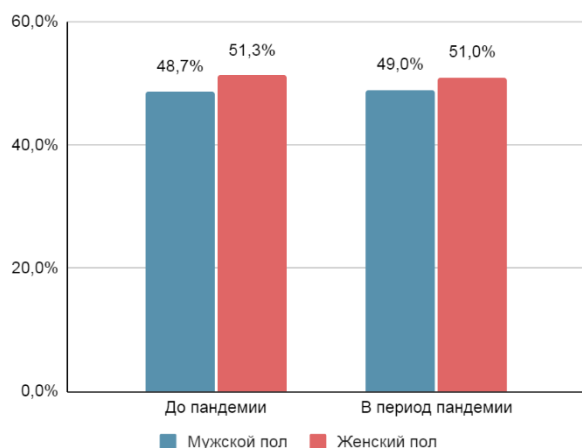
Мозаичные формы нарушений в виде наличия клеток с нормальным и аномальным (полиплоидии, анеуплоидии) хромосомным набором встретились с частотой 1,1%. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о встречаемости этих типов генетических нарушений в плодном материале при невынашивании беременности раннего срока [32, 38, 39, 40]. Однако, в период пандемии COVID-19 наиболее частой причиной остановки беременности было наличие трисомии хромосомы 22. Количество абортусов с этим типом нарушений составило 19,4% от всех аномальных образцов, что статистически значимо превысило показатели допандемийного периода (11,9%, $p=0,005$, $\chi^2=7,991$). Также, чаще других нарушений, во время пандемии COVID-19, встречались полиплоидии (18,3% случаев), трисомия хромосомы 16 (17,1%) и моносомия хромосомы X (15,9% случаев). Во время пандемии трисомия хромосомы 16 и полиплоидии встречались несколько реже, а моносомия хромосомы X – чаще, однако, эти изменения не достигали уровней статистически значимых различий. Частота остальных типов хромосомных нарушений находилась в пределах от 0% до 9,6%, как до пандемии.

Было проанализировано распределение абортусов по полу. До пандемии абортусы мужского и женского пола встречались практически с одинаковой частотой. Соотношение полов (мужской : женский) в этот период стремилось к 1 и составило 0,93, что соответствует данным других авторов, полученным при тестировании контрольных групп медицинских индуцированных абортусов [41]. Во время пандемии абортусы женского пола обнаруживались несколько чаще, чем абортусы мужского пола, что привело к сдвигу в соотношении полов абортусов, которое составило 0,79. Выявленные различия не достигли значений статистически достоверных. Частота и

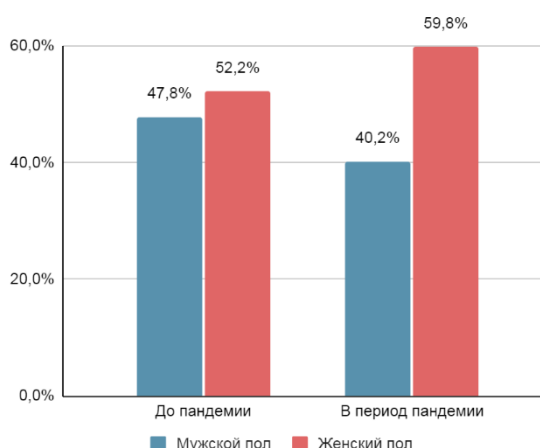
соотношение полов в группе абортусов без хромосомной патологии практически не изменялись до и в период пандемии COVID-19. Однако, во время пандемии произошло статистически значимое увеличение количества абортусов женского пола с хромосомной патологией ($p=0,049$, $\chi^2=3,903$) (Рис. 1) и соотношение полов составило 0,67 по сравнению с 0,91. По мнению ряда исследователей, подобного рода изменения могут происходить в связи с контаминацией исследуемого плодного материала материнскими клетками [42], однако, в нашем случае, произошло увеличение количества патологических образцов женского пола и снижение частоты образцов мужского пола, что позволяет отвергнуть эту теорию и предположить наличие иных причин происхождения этого явления. В качестве одного из объяснений может быть увеличение количества абортусов с моносомией хромосомы X во время пандемии (с 11,6% до 15,9%). Различия в частоте возникновения этого нарушения не достигли статистически достоверных, однако могли привести к сдвигу в соотношении полов абортусов с хромосомной патологией. Известно, что потеря хромосомы X чаще всего связана с ошибками в мейотических делениях клеток отца, а не матери [43, 44]. Имеются данные литературы, свидетельствующие о наличии патологических изменений в репродуктивных органах у мужчин, перенесших COVID-19, и связанные с изменениями показателей спермы (морфология спермы, измененная подвижность, увеличение индекса фрагментации ДНК, снижение концентрации сперматозоидов, снижение общего количества сперматозоидов и значительное увеличение лейкоцитов и цитокинов [45, 46, 47]). Также имеются данные литературы о связи повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов с повышенной частотой анеуплоидных спермиев и анеуплоидных эмбрионов [48, 49]. Таким образом, учитывая негативные последствия COVID-19 для мужской репродукции, можно предположить

участие мужского фактора в увеличении количества эмбрионов с моносомией

хромосомы X, выявленного в период пандемии.



а.



б.

Рис. 1. Распределение абортусов по полу до и во время пандемии: а. в группе абортусов без хромосомной патологии; б. в группе абортусов с хромосомными нарушениями
Fig. 1. Distribution of abortus by sex before and during the pandemic: a. in the group of abortus without chromosomal abnormality; b. in the group of abortus with chromosomal abnormalities

Была проанализирована связь между выявленными хромосомными нарушениями и возрастом матери. В результате установлена достоверная положительная корреляционная связь возраста женщин и наличия хромосомной патологии абортусов (Рис. 2а) ($r=0,91$, $p=0,001$). Подобные результаты были продемонстрированы в ряде исследований, и наши данные согласуются с выводами других авторов [32, 50]. Это свидетельствует о том, что возраст женщины является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на частоту возникновения хромосомной патологии у эмбрионов. Предполагается, что возрастное повреждение нуклеиновых кислот в женских половых клетках, дисфункция контрольных точек сборки веретена деления, ошибки мейотической рекомбинации, укорочение теломер, нарушение энергетического баланса и кальциевого обмена клеток, изменения гладкого эндоплазматического ретикулума и цитоскелета, могут приводить к

нарушению хромосомного комплекса клеток эмбрионов [51, 52, 53]. Однако, при анализе материала, полученного во время пандемии COVID-19, положительная корреляционная связь с возрастом выявлена только в группе пациенток в возрасте до 40 лет ($r=0,74$, $p=0,014$) (Рис. 2б). В период пандемии среди женщин старше 41 года зафиксировано увеличение числа абортусов без хромосомной патологии, что привело к отсутствию корреляционной связи между возрастом и частотой абортусов с хромосомной патологией. Вероятно, пациентки старшего возраста оказались наиболее уязвимой группой в отношении влияния различных факторов пандемии, таких как социальные и психологические, а также здоровья и возможного влияния COVID-19 на течение и прерывание беременности на ранних сроках, так что возрастные особенности, приводящие к нерасхождению хромосом, не оказались на первом плане.

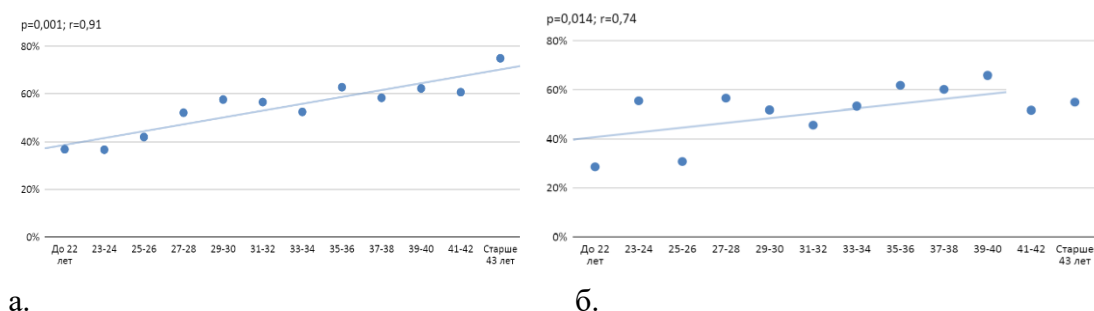


Рис. 2. Зависимость частоты абортусов с хромосомными нарушениями от возраста женщин:
а. до пандемии COVID-19; б. во время пандемии COVID-19

Fig. 2. Dependence of the frequency of abortus with chromosomal abnormalities on the age of women: a. before the COVID-19 pandemic; b. during the COVID-19 pandemic

В исследовании было установлено, что во время пандемии среди пациенток, обратившихся в лабораторию по поводу генетической диагностики плодного материала, произошло увеличение количества лиц старше 36 лет (43,1% во время пандемии по сравнению с 35,0% до пандемии, соответственно). Известно, что возраст, в котором женщины рожают первенца в России, последние годы стремительно сдвигается к 30 годам. Эта тенденция обусловлена желанием женщин получить образование, построить карьеру и достичь высокого уровня доходов. Таким образом, влияние социальных и психоэмоциональных факторов пандемии COVID-19, вероятно, сказалось на возрастной структуре выборки пациентов. Факторы пандемии могли подтолкнуть возрастные пары к безотлагательному планированию беременности, в то время как молодые люди приняли решение о временном откладывании зачатия из-за неопределенности экономической и эпидемиологической обстановки. Наличие подобных тенденций позволяет предположить изменения в репродуктивном поведении в период пандемии. Это положение подтверждается социологическими исследованиями, в рамках которых анализировались репродуктивные намерения и динамика рождаемости населения разных стран, включая Россию, в период пандемии COVID-19 [54, 55, 56]. В результате был

выявлен рост количества возрастных родительских пар.

Можно предположить, что данные социальные процессы привели к росту частоты абортусов с хромосомной патологией. Так, среди женщин с наличием абортусов с трисомией хромосомы 22 был проанализирован возраст и установлено увеличение количества пациенток старше 36 лет, обратившихся в лабораторию во время пандемии по поводу выявления генетической причины невынашивания беременности раннего срока. При этом до пандемии абортусы с трисомией хромосомы 22 были выявлены у матерей в возрасте до и после 36 лет с одинаковой частотой (5,6% и 6,5% соответственно). Однако во время пандемии этот тип нарушений кариотипа стал встречаться чаще, и частота абортусов с этим типом aberrаций у женщин старше 36 лет возросла до 11,1% по сравнению с 8,33% в группе до 36 лет. Статистический анализ частоты абортусов с трисомией хромосомы 22 в разных возрастных группах матерей свидетельствует о влиянии пандемии на увеличение частоты абортусов с трисомией хромосомы 22 у женщин старше 36 лет ($X^2=4,891$, $p=0,027$).

Заключение. По результатам настоящего исследования, COVID-19 и пандемия COVID-19 не привели к увеличению общей частоты хромосомной патологии в процессе раннего эмбриогенеза человека. Однако

полученные результаты демонстрируют изменение спектра выявляемой генетической патологии в плодном материале при невынашивании беременности раннего срока в период пандемии COVID-19, а именно увеличение частоты абортусов с трисомией хромосомы 22. В этот период отмечен рост количества пациенток старше 36 лет, обратившихся в лабораторию за диагностикой. Полученные результаты позволяют предположить изменение репродуктивных намерений различных возрастных групп населения во время пандемии, что привело к росту количества данного типа хромосомных нарушений, который, как известно, связан с возрастом женщины. Также в период пандемии отмечен сдвиг соотношения полов эмбрионов: увеличилось количество абортусов женского пола и частота хромосомной патологии именно у эмбрионов женского пола, что может быть связано и с нарушениями сперматогенеза.

Необходимо продолжать исследования в данной области для лучшего понимания влияния факторов пандемии COVID-19 (биологических, психологических) и социальных явлений на генетические процессы, которые могут увеличить мутационный груз в популяциях человека.

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. Вступительное слово Генерального директора на пресс брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (11 марта 2020) [Электронный ресурс] [дата обращения 04.02.2025]. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. «World Health Organization» Coronavirus (COVID-19). Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс] [дата обращения 04.02.2025]. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
3. Number of COVID-19 deaths reported to WHO (cumulative total) [Электронный ресурс] [дата обращения 04.02.2025]. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>
4. Баклаушев ВП, Кулемзин СВ, Горчаков АА, и др. Covid-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика. 2020;11(1):7-20. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>
5. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet. 2020;395(10226):809-815. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
6. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. JAMA. 2020;323(18):1846-1848. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
7. Kazemi SN, Hajikhani B, Didar H, et al. COVID-19 and cause of pregnancy loss during the pandemic: A systematic review. PLoS ONE. 2021;16(8):e0255994. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255994>
8. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022;226(2):177-186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.054>
9. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69(25):769-775. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925a1>
10. Fei Y, Tang N, Liu H, et al. Coagulation dysfunction a hallmark in COVID-19. Archives of Pathology and Laboratory Medicine.

- 2020;144(10):1223-1229. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0324-SA>
11. Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*. 2020;7(6):438-440. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
12. Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A, et al. Ilmiovaccino COVID19 collaborating group. COVID-19 vaccination in pregnancy, paediatrics, immunocompromised patients, and persons with history of allergy or prior SARS-CoV-2 infection: overview of current recommendations and pre- and post-marketing evidence for vaccine efficacy and safety. *Drug Safety*. 2021;44(12):1247-1269. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01131-6>
13. Shook LL, Kishkovich TP, Edlow AG. Countering COVID-19 vaccine hesitancy in pregnancy: the "4 Cs". *American Journal of Perinatology*. 2022;39(10):1048-1054. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1673-5546>
14. National Health Service. Pregnancy, breastfeeding, fertility and coronavirus (COVID-19) vaccination [Электронный ресурс] [дата обращения 04.02.2025]. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/pregnancy-breastfeeding-fertility-and-coronavirus-covid-19-vaccination/>
15. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, et al. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. *JAMA*. 2021;326(16):1629-1631. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15494>
16. Fernández-García S, Del Campo-Albendea L, Sambamoorthi D, et al. PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccines on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*. 2024;9(4):e014247. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-014247>
17. Oliveira JA, da Silva EG, Karasu AFG, et al. Neonatal and maternal outcomes of mRNA versus Non-mRNA COVID-19 vaccines in pregnant patients: a systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2024;46:e-rbgo69. DOI: <https://doi.org/10.61622/rbgo/2024rbgo69>
18. Du T, Zhang Y, Zha X, et al. Association of SARS-CoV-2 infection during late pregnancy with maternal and neonatal outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024;24(1):632. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06816-1>
19. Rodriguez-Wallberg KA, Nilsson HP, Røthe EB, et al. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in early pregnancy-A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2024;103(5):786-798. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14764>
20. Xie Y, Mirzaei M, Kahrizi MS, et al. SARS-CoV-2 effects on sperm parameters: a meta-analysis study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022;39(7):1555-1563. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02540-x>
21. Zhang QF, Zhang YJ, Wang S, et al. Does COVID-19 affect sperm quality in males? the answer may be yes, but only temporarily. *Virology Journal*. 2024;21(1):24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02290-5>
22. Ma L, Yao Y, Zhang Z, et al. SARS-CoV-2 infection negatively impacts on the quality of embryos by delaying early embryonic development. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2024;91(3):e13831. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13831>
23. Tian F, Li S, Li N, et al. Association of SARS-CoV-2 infection during controlled ovarian stimulation with oocyte- and embryo-related outcomes. *JAMA Network Open*. 2023;6(7):e2323219. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.23219>
24. Долгушина НВ, Ермакова ДМ, Ломова НА, и др. Влияние COVID-19 на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2022;10:115-122. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.115-122>
25. Lie Y, Zhao Q, Ma S, et al. SARS-CoV-2 infection is detrimental to pregnancy outcomes after embryo transfer in IVF/ICSI: a prospective cohort study. *BMC Medicine*. 2024;22(1):124. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03336-9>
26. Grand RJ. SARS-CoV-2 and the DNA damage response. *Journal of General Virology*. 2023;104(11):1918. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001918>
27. Pánico P, Ostrosky-Wegman P, Salazar AM. The potential role of COVID-19 in the induction of DNA damage. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2022;789:108411. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2022.108411>
28. SARS-CoV-2 causes DNA damage, cellular senescence and inflammation. *Nature Cell Biology*. 2023;25:526-527. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01097-w>

29. Доброхотова ЮЭ, Кузнецов ПА, Джогадзе ЛС. Привычное невынашивание. Актуальное сегодня (Протокол ESHRE 2023 г., Национальные клинические рекомендации «Привычный выкидыш» 2021 г., материалы Всемирного конгресса ESHRE 2023 г.). РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(3):219-225. DOI: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-3-1>
30. Бектемирова ДР, Романова ЖВ, Душпанова АТ. Неразвивающаяся беременность: основные абортивные причины (обзор литературы). Вестник КазНМУ. 2021;2:25-32. DOI: <https://doi.org/10.53065/KAZNMU.2021.93.53.004>
31. Хамошина МБ, Исмаилова А, Рамазанова ФУ, и др. Ранние репродуктивные потери и COVID-19: реалии и перспективы. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021;9(3):43-47. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-43-47>
32. Баранов, ВС. Кузнецова ТВ. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. СПб: Издательство Н-Л; 2006.
33. Smits MAJ, van Maarle M, Hamer G, et al. Cytogenetic testing of pregnancy loss tissue, a meta-analysis. Reproductive BioMedicine Online. 2020;40(6):867-879. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.02.001>
34. Bell KA, Van Deerlin PG, Haddad BR, et al. Cytogenetic diagnosis of “normal 46 XX” karyotypes in spontaneous abortions frequently may be misleading. Fertility and Sterility. 1999;71(2):334-341. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00445-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00445-2)
35. Lomax B, Tang S, Separovic E, et al. Comparative genomic hybridization in combination with flow cytometry improves results of cytogenetic analysis of spontaneous abortions. American Journal of Human Genetics. 2000;66(5):1516-1521. DOI: <https://doi.org/10.1086/302878>
36. Shearer BM, Thorland EC, Carlson AW, et al. Reflex fluorescent in situ hybridization testing for unsuccessful product of conception cultures: A retrospective analysis of 5555 samples attempted by conventional cytogenetics and fluorescent in situ hybridization. Genetics in Medicine. 2011;13(6):545-552. DOI: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31820c685b>
37. Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. Genetics in Medicine. 2017;19(1):83-89. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2016.69>
38. Чиряева ОГ, Петрова ЛИ, Садик НА, и др. Цитогенетический анализ хориона при неразвивающейся беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2007;56(1):35-45.
39. van den Berg MMJ, van Maarle MC, van Wely M, et al. Genetics of early miscarriage. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2012;1822(12):1951-1959. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.07.001>
40. Никитина ТВ, Лебедев ИН. Цитогенетика привычного невынашивания беременности. Генетика. 2014;50(5):501-514. DOI: <https://doi.org/10.7868/S001667581402012X>
41. Evdokimova VN, Nikitina TV, Lebedev IN, et al. Sex ratio in early embryonal mortality in man. Ontogenez. 2000;31(4):251-257.
42. Nikitina TV, Lebedev IN, Sukhanova NN, et al. A mathematical model for evaluation of maternal cell contamination in cultured cells from spontaneous abortions: significance for cytogenetic analysis of prenatal selection factors. Fertility and Sterility. 2005;83(4):964-972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.12.009>
43. Hassold T, Benham F, Leppert M. Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. American Journal of Human Genetics. 1988;42(4):534-541.
44. Segawa T, Kuroda T, Kato K, et al. Cytogenetic analysis of the retained products of conception after missed abortion following blastocyst transfer: a retrospective, large-scale, single-centre study. Reproductive BioMedicine Online. 2017;34(2):203-210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.11.005>
45. Rodrigo L. Sperm genetic abnormalities and their contribution to embryo aneuploidy and miscarriage. Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020;34(6):101477. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101477>
46. Wang S, Zhang A, Pan Y, et al. Association between COVID-19 and male fertility: systematic review and meta-analysis of observational studies. World Journal of Men's Health. 2023;41(2):311-329. DOI: <https://doi.org/10.5534/wjmh.220091>
47. Stark J, Kuster SP, Hungerbühler V. Impact of COVID-19 disease on the male factor in

reproductive medicine - how-to advise couples undergoing IVF/ICSI. *Reproduction, Fertility and Development*. 2024;36:RD23205. DOI: <https://doi.org/10.1071/RD23205>

48. Kaarouch I, Bouamoud N, Louanjli N, et al. Impact of sperm genome decay on Day-3 embryo chromosomal abnormalities from advanced-maternal-age patients. *Molecular Reproduction and Development*. 2015;82(10):809-819. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrd.22526>

49. Kaarouch I, Bouamoud N, Madkour A, et al. Paternal age: Negative impact on sperm genome decays and IVF outcomes after 40 years. *Molecular Reproduction and Development*. 2018;85(3):271-280. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrd.22963>

50. Frederiksen LE, Ølgaard SM, Roos L, et al. Maternal age and the risk of fetal aneuploidy: A nationwide cohort study of more than 500 000 singleton pregnancies in Denmark from 2008 to 2017. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2024;103(2):351-359. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14713>

51. Mihalas BP, Marston AL, Wu LE, et al. Reproductive Ageing: Metabolic contribution to age-related chromosome missegregation in mammalian oocytes. *Reproduction*. 2024;168(2):e230510. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-23-0510>

52. Ferreira AF, Soares M, Almeida-Santos T, et al. Aging and oocyte competence: A molecular cell perspective. *WIREs Mechanisms of Disease*. 2023;15(5):e1613. DOI: <https://doi.org/10.1002/wsbm.1613>

53. Huang W, Li X, Yang H, et al. The impact of maternal age on aneuploidy in oocytes: Reproductive consequences, molecular mechanisms, and future directions. *Ageing Research Reviews*. 2024;97:102292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102292>

54. Вакуленко ЕС, Макарова МР, Горский ДИ. Репродуктивные намерения и динамика рождаемости населения разных стран в период пандемии COVID-19: аналитический обзор исследований. *Демографическое обозрение*. 2022;9(4):138-159. DOI: <https://doi.org/10.17323/demreview.v9i4.16747>

55. Зырянова МА. Рождаемость и репродуктивные установки населения до и после ухудшения эпидемиологической ситуации. *Регионология*. 2022;30(4):903-923. DOI: <https://doi.org/10.15507/2413-1407.121.030.202204.903-923>

56. Зырянова МА. Рождаемость в период пандемии COVID-19: причины формирования динамики. *Вопросы управления*. 2022;5:66-80. DOI: <https://doi.org/10.22394/2304-3369-2022-5-66-80>

References

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet] [cited 2025 Feb 4]. Russian. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

2. «World Health Organization» Coronavirus (COVID-19) [Internet] [cited 2025 Feb 4]. Russian. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>

3. Number of COVID-19 deaths reported to WHO (cumulative total) [Internet] [cited 2025 Feb 4]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>

4. Baklaushev VP, Kulemzin SV, Gorchakov AA, et al. COVID-19. Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):7-20. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>

5. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020;395(10226):809-815. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)

6. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846-1848. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>

7. Kazemi SN, Hajikhani B, Didar H, et al. COVID-19 and cause of pregnancy loss during the pandemic: A systematic review. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0255994. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255994>

8. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2):177-186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.054>

9. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status. *Morbidity and Mortality Weekly*

- Report. 2020;69(25):769-775. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925a1>
10. Fei Y, Tang N, Liu H, et al. Coagulation dysfunction a hallmark in COVID-19. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2020;144(10):1223-1229. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0324-SA>
11. Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*. 2020;7(6):438-440. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
12. Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A, et al. Ilmiovaccino COVID19 collaborating group. COVID-19 vaccination in pregnancy, paediatrics, immunocompromised patients, and persons with history of allergy or prior SARS-CoV-2 infection: overview of current recommendations and pre- and post-marketing evidence for vaccine efficacy and safety. *Drug Safety*. 2021;44(12):1247-1269. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01131-6>
13. Shook LL, Kishkovich TP, Edlow AG. Countering COVID-19 vaccine hesitancy in pregnancy: the "4 Cs". *American Journal of Perinatology*. 2022;39(10):1048-1054. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1673-5546>
14. National Health Service. Pregnancy, breastfeeding, fertility and coronavirus (COVID-19) vaccination [Internet] [cited 2025 Feb 4]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/pregnancy-breastfeeding-fertility-and-coronavirus-covid-19-vaccination/>
15. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, et al. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. *JAMA*. 2021;326(16):1629-1631. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15494>
16. Fernández-García S, Del Campo-Albendea L, Sambamoorthi D, et al. PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccines on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*. 2024;9(4):e014247. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-014247>
17. Oliveira JA, da Silva EG, Karasu AFG, et al. Neonatal and maternal outcomes of mRNA versus Non-mRNA COVID-19 vaccines in pregnant patients: a systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2024;46:e-rbgo69. DOI: <https://doi.org/10.61622/rbgo/2024rbgo69>
18. Du T, Zhang Y, Zha X, et al. Association of SARS-CoV-2 infection during late pregnancy with maternal and neonatal outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024;24(1):632. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06816-1>
19. Rodriguez-Wallberg KA, Nilsson HP, Røthe EB, et al. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in early pregnancy-A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2024;103(5):786-798. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14764>
20. Xie Y, Mirzaei M, Kahrizi MS, et al. SARS-CoV-2 effects on sperm parameters: a meta-analysis study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022;39(7):1555-1563. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02540-x>
21. Zhang QF, Zhang YJ, Wang S, et al. Does COVID-19 affect sperm quality in males? the answer may be yes, but only temporarily. *Virology Journal*. 2024;21(1):24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02290-5>
22. Ma L, Yao Y, Zhang Z, et al. SARS-CoV-2 infection negatively impacts on the quality of embryos by delaying early embryonic development. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2024;91(3):e13831. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13831>
23. Tian F, Li S, Li N, et al. Association of SARS-CoV-2 infection during controlled ovarian stimulation with oocyte- and embryo-related outcomes. *JAMA Network Open*. 2023;6(7):e2323219. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.23219>
24. Dolgushina NV, Ermakova DM, Lomova NA, et al. The impact of COVID-19 on the outcomes of assisted reproductive technology programs. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;10:115-122. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.115-122>
25. Lie Y, Zhao Q, Ma S, et al. SARS-CoV-2 infection is detrimental to pregnancy outcomes after embryo transfer in IVF/ICSI: a prospective cohort study. *BMC Medicine*. 2024;22(1):124. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03336-9>
26. Grand RJ. SARS-CoV-2 and the DNA damage response. *Journal of General Virology*. 2023;104(11):1918. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001918>
27. Pánico P, Ostrosky-Wegman P, Salazar AM. The potential role of COVID-19 in the induction of DNA damage. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*.

- 2022;789:108411. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2022.108411>
- 28.SARS-CoV-2 causes DNA damage, cellular senescence and inflammation. *Nature Cell Biology*. 2023;25:526-527. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41556-023-01097-w>
- 29.Dobrokhotova YuE, Kuznetsov PA, Dzhokhadze LS. Current discourse on recurrent pregnancy loss (ESHRE Protocol 2023, National Clinical Guidelines "Recurrent Pregnancy Loss" 2021, materials of the World Congress of ESHRE 2023). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(3):219-225. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-3-1>
- 30.Bektemirova DR, Romanova ZhV, Duschpanova AT. Non-developing pregnancy: main abortive causes. (literature review). *Vestnik KAZNMU*. 2021;2:25-32. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.53065/KAZNMU.2021.93.53.004>
- 31.Khamoshina MB, Ismailova A, Ramazanova FU, et al. Early reproductive loss and COVID-19: realities and prospects. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2021;9(3):43-47. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-43-47>
- 32.Baranov VS, Kuznetsova TV. Cytogenetics of human embryonic development: Scientific and practical aspects. St Petersburg: N-L Publishing House; 2006. Russian.
- 33.Smits MAJ, van Maarle M, Hamer G, et al. Cytogenetic testing of pregnancy loss tissue, a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020;40(6):867-879. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.02.001>
- 34.Bell KA, Van Deerlin PG, Haddad BR, et al. Cytogenetic diagnosis of "normal 46 XX" karyotypes in spontaneous abortions frequently may be misleading. *Fertility and Sterility*. 1999;71(2):334-341. DOI:
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00445-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00445-2)
- 35.Lomax B, Tang S, Separovic E, et al. Comparative genomic hybridization in combination with flow cytometry improves results of cytogenetic analysis of spontaneous abortions. *American Journal of Human Genetics*. 2000;66(5):1516-1521. DOI:
<https://doi.org/10.1086/302878>
- 36.Shearer BM, Thorland EC, Carlson AW, et al. Reflex fluorescent in situ hybridization testing for unsuccessful product of conception cultures: A retrospective analysis of 5555 samples attempted by conventional cytogenetics and fluorescent in situ hybridization. *Genetics in Medicine*. 2011;13(6):545-552. DOI:
<https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31820c685b>
- 37.Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genetics in Medicine*. 2017;19(1):83-89. DOI:
<https://doi.org/10.1038/gim.2016.69>
- 38.Chiryaeva OG, Petrova LI, Sadik NA, et al. Direct cytogenetic study of chorionic samples from the arrested pregnancy tissues. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2007;56(1):35-45. Russian.
- 39.van den Berg MMJ, van Maarle MC, van Wely M, et al. Genetics of early miscarriage. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(12):1951-1959. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.07.001>
- 40.Nikitina TV, Lebedev IN. Cytogenetics of recurrent pregnancy loss. *Russian Journal of Genetics*. 2014;50(5):501-514. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.7868/S001667581402012X>
- 41.Evdokimova VN, Nikitina TV, Lebedev IN, et al. Sex ratio in early embryonal mortality in man. *Ontogenez*. 2000;31(4):251-257.
- 42.Nikitina TV, Lebedev IN, Sukhanova NN, et al. A mathematical model for evaluation of maternal cell contamination in cultured cells from spontaneous abortions: significance for cytogenetic analysis of prenatal selection factors. *Fertility and Sterility*. 2005;83(4):964-972. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.12.009>
- 43.Hassold T, Benham F, Leppert M. Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. *American Journal of Human Genetics*. 1988;42(4):534-541.
- 44.Segawa T, Kuroda T, Kato K, et al. Cytogenetic analysis of the retained products of conception after missed abortion following blastocyst transfer: a retrospective, large-scale, single-centre study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;34(2):203-210. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.11.005>
- 45.Rodrigo L. Sperm genetic abnormalities and their contribution to embryo aneuploidy and miscarriage. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;34(6):101477. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101477>
- 46.Wang S, Zhang A, Pan Y, et al. Association between COVID-19 and male fertility: systematic review and meta-analysis of observational studies. *World Journal of Men's*

Health. 2023;41(2):311-329. DOI:
<https://doi.org/10.5534/wjmh.220091>

47. Stark J, Kuster SP, Hungerbühler V. Impact of COVID-19 disease on the male factor in reproductive medicine - how-to advise couples undergoing IVF/ICSI. *Reproduction, Fertility and Development*. 2024;36:RD23205. DOI:
<https://doi.org/10.1071/RD23205>

48. Kaarouch I, Bouamoud N, Louanjli N, et al. Impact of sperm genome decay on Day-3 embryo chromosomal abnormalities from advanced-maternal-age patients. *Molecular Reproduction and Development*. 2015;82(10):809-819. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrd.22526>

49. Kaarouch I, Bouamoud N, Madkour A, et al. Paternal age: Negative impact on sperm genome decays and IVF outcomes after 40 years. *Molecular Reproduction and Development*. 2018;85(3):271-280. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrd.22963>

50. Frederiksen LE, Ølgaard SM, Roos L, et al. Maternal age and the risk of fetal aneuploidy: A nationwide cohort study of more than 500 000 singleton pregnancies in Denmark from 2008 to 2017. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2024;103(2):351-359. DOI:
<https://doi.org/10.1111/aogs.14713>

51. Mihalas BP, Marston AL, Wu LE, et al. Reproductive Ageing: Metabolic contribution to age-related chromosome missegregation in mammalian oocytes. *Reproduction*. 2024;168(2):e230510. DOI:
<https://doi.org/10.1530/REP-23-0510>

52. Ferreira AF, Soares M, Almeida-Santos T, et al. Aging and oocyte competence: A molecular cell perspective. *WIREs Mechanisms of Disease*. 2023;15(5):e1613. DOI:
<https://doi.org/10.1002/wsbm.1613>

53. Huang W, Li X, Yang H, et al. The impact of maternal age on aneuploidy in oocytes: Reproductive consequences, molecular mechanisms, and future directions. *Ageing Research Reviews*. 2024;97:102292. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102292>

54. Vakulenko ES, Makarova MR, Gorskiy DI. Reproductive intentions and fertility trends in different countries during the COVID-19 pandemic: an analytical review of studies. *Demographic Review*. 2022;9(4):138-159. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.17323/demreview.v9i4.16747>

55. Zyryanova MA. Fertility and Reproductive Attitudes of the Population Before and After the Epidemiological Situation Worse.

Regionology. Russian Journal of Regional Studies. 2022;30(4):903-923. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.15507/2413-1407.121.030.202204.903-923>

56. Zyryanova MA. Fertility in the COVID-19 pandemic: dynamics reasons. *Management Issues*. 2022;5:66-80. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.22394/2304-3369-2022-5-66-80>

Статья поступила в редакцию 10 октября 2024 г.

Поступила после доработки 5 февраля 2025 г.

Принята к печати 25 февраля 2025 г.

Received 10 October 2024

Revised 5 February 2025

Accepted 25 February 2025

Информация об авторах

Елизавета Геннадьевна Неронова, кандидат биологических наук, доцент, заведующая лабораторией генетической диагностики и биодозиметрии, ведущий научный сотрудник НИЦ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: neliner@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4522-2849>.

Василисса Андреевна Ли, врач-лабораторный генетик лаборатории генетической диагностики и биодозиметрии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: vasilissalee@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9930-5927>.

Information about the authors

Elizaveta G. Neronova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Head of the Laboratory of Genetic Diagnostics and Biodosimetry, Leading Researcher at the Research and Development Centre, Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, St Petersburg, Russia, E-mail: neliner@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4522-2849>.

Vasilissa A. Li, Laboratory Geneticist at the Laboratory of Genetic Diagnostics and Biodosimetry, Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, St Petersburg, Russia, E-mail: vasilissalee@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9930-5927>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-3

УДК 61.616.8-056.7

Сейпинопатии: клинические варианты наследственной моторно-сенсорной нейропатии и спастической параплегии, обусловленные мутациями в гене *BSCL2*, у пациентов из Волго-Уральского региона

И.М. Хидиятова^{1,2,3} , Е.В. Сайфуллина⁴ , Е.В. Гайсина⁵ ,
Р.Ф. Кутлубаева⁶ , А.С. Карунас^{1,2,4} , Л.А. Смакова¹ , А.В. Поляков⁷ ,
О.А. Шагина⁷ , В.А.Кадникова⁷ , П.А. Чаусова⁷ , Р.В. Магжанов⁴ ,
Э.К. Хуснутдинова^{1,2,3,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,
пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»,
ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076, Российская Федерация

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

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»,
ул. Ленина, д.3, г. Уфа, 450008, г. Уфа, Российская Федерация

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Республиканский медико-генетический центр»,
ул. М. Гафури, д. 74, г. Уфа, 450076, Российская Федерация

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Республиканский кардиологический центр»,

ул. Ст. Кувыкина, д. 96, г. Уфа, 450106, Российская Федерация

⁷ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Российская Федерация

Автор для переписки: И.М. Хидиятова (imkhid@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Нейрональные формы сейпинопатий являются редкими патологиями, и в основном обусловлены двумя патогенными вариантами гена *BSCL2* – с.269C>T (p.Ser90Leu) и с.263A>G (p.Asn88Ser). Неполная пенетрантность и субклиническая экспрессивность этих мутаций затрудняют установление генетической этиологии таких случаев болезни. В связи с этим, дальнейшие исследования клинко-генетических

особенностей сейпинопатий и их распространенности в различных популяциях являются актуальными. **Цель исследования:** Установить генетическую причину заболевания у пациентов с редкими формами наследственных моторно-сенсорных нейропатий (НМСН) и наследственных спастических параплегий (НСП) и охарактеризовать клинический фенотип больных с мутациями в гене *BSCL2*; определить частоту выявленных мутаций в выборках пациентов с НМСН и НСП из Республики Башкортостан (РБ) – одного из многонациональных регионов Урало-Поволжья. **Материалы и методы:** В семье с НМСН II поиск генетической причины заболевания проведен методом прямого секвенирования гена *BSCL2*, в семье с НСП – методом секвенирования экзона таргетной панели генов. Скрининг на наличие/отсутствие выявленных мутаций гена *BSCL2* в выборках из других 199 неродственных пациентов с НМСН и 62 пациентов с НСП – жителей РБ, – проведен методом высокочувствительного анализа кривых плавления (HRM). **Результаты:** У четырех пациентов с НМСН II из одной семьи в гене *BSCL2* идентифицирована мутация с.269C>T(p.Ser90Leu) в гетерозиготном состоянии. У всех больных членов этой семьи клиническая картина заболевания соответствовала фенотипу синдрома Сильвера, включающему сочетание признаков пирамидной недостаточности, особенностей нарушения походки и гипотрофии мышц кистей. У пациента с неосложненной формой НСП, а также у его отца с субклиническими проявлениями заболевания обнаружена мутация с.263A>G (p.Asn88Ser). У других неродственных пациентов с НМСН и НСП из РБ данные мутации в гене *BSCL2* не обнаружены. **Заключение:** Полученные данные пополняют сведения о клинико-генетических вариантах сейпинопатий, их географии и распространенности; также они подчеркивают значительную гетерогенность двух групп нейродегенеративных заболеваний – НМСН и НСП, выявляя в их отдельных формах общие механизмы патогенеза и некоторые клинические симптомы, которые могут облегчить точную постановку диагноза. **Ключевые слова:** сейпинопатии; ген *BSCL2*; наследственные моторно-сенсорные нейропатии; наследственные спастические параплегии

Благодарности: Для исследования использовано оборудование регионального центра коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН. Образцы ДНК для исследования взяты из «Коллекции биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

Для цитирования: Хидиятова ИМ, Сайфуллина ЕВ, Гайсина ЕВ, и др. Сейпинопатии: клинические варианты наследственной моторно-сенсорной нейропатии и спастической параплегии, обусловленные мутациями в гене *BSCL2*, у пациентов из Волго-Уральского региона. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(3):432-450. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-3

Seipinopathies: clinical variants of hereditary motor-sensory neuropathy and spastic paraplegia caused by mutations in the *BSCL2* gene in patients from the Volga-Ural region

Irina M. Khidiyatova^{1,2,3} , Elena V. Saifullina⁴ , Elena V. Gaisina⁵ ,
Rimma F. Kutlubaeva⁶ , Alexandra S. Karunas^{1,2,4} , Liliya A. Smakova¹ ,
Alexandr V. Polyakov⁷ , Olga A. Shchagina⁷ , Varvara A. Kadnikova⁷ ,
Polina A. Chausova⁷ , Rim V. Magzhanov⁴ , Elza K. Khusnutdinova^{1,2,3,4} 

¹ Ufa Scientific Center, RAS,

71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Ufa University of Science and Technology,

32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

³ St Petersburg University,

7-9 Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

⁴ Bashkir State Medical University,

3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

⁵ Republican Medical and Genetic Centre,

74 M. Gafuri St., Ufa, 450076, Russia

⁶ Republican Cardiology Centre,

96 S. Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia

⁷ Research Centre of Medical Genetics,

1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Corresponding author: Irina M. Khidiyatova (imkhid@mail.ru)

Abstract

Background: Neuronal forms of seipinopathies are rare pathologies and are mainly caused by two pathogenic variants of the *BSCL2* gene, p.269C>T (p.Ser90Leu) and p.263A>G (p.Asn88Ser). Incomplete penetrance and subclinical expression of these mutations make it difficult to establish the genetic etiology of such cases of the disease. In this regard, further studies of clinical and genetic features of seipinopathies and their prevalence in different populations are relevant. **The aim of the study:** To determine the genetic cause of the disease in patients with rare forms of hereditary motor-sensory neuropathies (HMSN) and hereditary spastic paraplegia (HSP) and to characterize the clinical phenotype of patients with mutations in the *BSCL2* gene; to determine the frequency of identified mutations in samples of patients with HMSN and HSP from the Bashkortostan Republic (BR), one of the multinational regions of the Volga-Ural region. **Materials and methods:** In a family with HMSN II the search for the genetic cause of the disease was carried out by direct sequencing of the *BSCL2* gene, in a family with HSP – by exome sequencing of the target gene panel. Screening for the presence/absence of identified mutations of the *BSCL2* gene in samples from other 199 unrelated patients with HMSN and 62 patients with HSP-residents of the BR – was performed by the high-sensitivity melting curve analysis (HRM). **Results:** In four patients with HMSN II from one family, a heterozygous c.269C>T(p.Ser90Leu) mutation was identified in the *BSCL2* gene. In all patients from this family, the clinical picture of the disease corresponded to the phenotype of Silver syndrome, including a combination of signs of pyramidal insufficiency, features of gait disturbance and

hypotrophy of hand muscles. A c.263A>G (p.Asn88Ser) mutation was found in a patient with uncomplicated HSP, as well as in his father with subclinical manifestations of the disease. In other unrelated patients with HMSN and HSP from BR these mutations in the *BSCL2* gene were not detected. **Conclusion:** The obtained data add to the data on clinical and genetic variants of seipinopathies, their genogeography and prevalence; they also emphasize the significant heterogeneity of two groups of neurodegenerative diseases – HMSN and HSP, revealing in their separate forms common mechanisms of pathogenesis and some clinical symptoms that may facilitate accurate diagnosis.

Keywords: seipinopathies; *BSCL2* gene; hereditary motor-sensory neuropathies; hereditary spastic paraplegia

Acknowledgements: The equipment of the Regional Collective Use Centre «Agidel» of the UFIC RAS was used for the study. DNA samples for the study were taken from the «Human Biological Materials Collection» of the IBG UFITC RAS, supported by the Bioresource Collections Programme of FANO of Russia (Agreement No. 007-030164/2).

For citation: Khidiyatova IM, Saifullina EV, Gaisina EV, et al. Seipinopathies: clinical variants of hereditary motor-sensory neuropathy and spastic paraplegia caused by mutations in the *BSCL2* gene in patients from the Volga-Ural region. Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):432-450. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-3

Введение. Ген *BSCL2* (Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2), локализованный в хромосомной области 11q12.3, кодирует сейпин – трансмембранный белок эндоплазматического ретикулума (ЭПР), играющий основную роль в дифференцировке адипоцитов и адипогенезе. В гене *BSCL2* на сегодняшний день зарегистрировано 58 различных патогенных вариантов (Human Gene Mutation Database, 2023.4), в большинстве случаев обуславливающих заболевание липидного обмена – врожденную генерализованную липодистрофию Берардинелли-Сейпа типа 2 (CGL2, OMIM №269700) и реже – патологии нейродегенеративного генеза, к которым относят прогрессирующую энцефалопатию с липодистрофией или без нее (PELD, OMIM №615924), а также заболевания двигательных нейронов – дистальную моторную нейропатию (dHMN-V, OMIM №619112), иногда называемую дистальной спинальной мышечной атрофией (dSMA5C, OMIM №606158), аксональную форму наследственной моторно-сенсорной нейропатии (HMSN II) и одну из форм наследственных спастических параплегий (НСП) – синдром Сильвера (SPG17, OMIM

№270685) [1, 2]. Все заболевания, обусловленные мутациями в гене *BSCL2*, объединяют под общим названием «сейпинопатии» [3], хотя ранее было выдвинуто предложение называть сейпинопатиями только заболевания двигательных нейронов, связанных с *BSCL2* [4].

Наследственные нейропатии (болезнь Шарко-Мари-Тута), в том числе моторно-сенсорные нейропатии (HMSN), и наследственные спастические параплегии (НСП) – это две клинически и генетически гетерогенные группы нервных болезней, для каждой из которых идентифицировано более 100 различных генов, мутации в которых являются причинами соответствующих заболеваний (<http://www.neuromuscular.wustl.edu>). В обеих группах встречаются генетические формы с различными типами наследования – аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным, а также с митохондриальным наследованием. Клинические проявления наследственных моторно-сенсорных нейропатий связаны преимущественно с поражением периферической нервной системы, а спастических параплегий – с поражением центрального мотонейрона, при этом,

клинические особенности этих патологий и тип наследования могут зависеть не только от самого причинного гена, но и от характера мутаций: различные патогенные варианты в одном и том же гене могут приводить к различным клиническим формам. Известны генетические «перекрывания» НМСН и НСП, связанные с различными мутациями в одних и тех же генах, примером чего в том числе являются и сейпинопатии – клинические варианты этих заболеваний, обусловленные мутациями в гене *BSCL2* [5]. Точная дифференциация генетических вариантов, как при НМСН, так и при НСП возможна только на основе ДНК-анализа. Для поиска генетического дефекта наиболее эффективными являются методы NGS – секвенирования (Next Generation Sequencing), но, в то же время, учитывая их достаточно высокую стоимость, часто более рациональным подходом является использование более простых классических методов. В клинической практике в каждом отдельном случае для выбора адекватного метода ДНК-диагностики важными являются наиболее полные сведения о клинико-генеалогическом фенотипе пациента. Знание же молекулярной причины расстройства крайне важно для пациентов и членов их семей, поскольку устраняет необходимость в постоянном поиске возможных триггеров болезни и значительно повышает эффективность медико-генетического консультирования: позволяет прогнозировать характер течения заболевания, проводить раннюю – пресимптоматическую и пренатальную, – диагностику.

Заболевания двигательных нейронов, связанные с мутациями в гене *BSCL2*, были выявлены в разных странах Европы и Азии, но, в целом, их частота невелика и, вероятно, может варьировать в различных регионах мира. К наиболее частым причинам таких сейпинопатий относятся патогенные варианты в двух позициях третьего экзона гена *BSCL2* – с.263A>G (p.Asn88Ser) и с.269C>T (p.Ser90Leu) (NM_032667.6). Клиническая картина у

пациентов с этими мутациями достаточно гетерогенна, даже в семьях с одинаковой мутацией, поэтому дальнейшее накопление информации о таких случаях, их клинических особенностях и распространенности в различных популяциях представляет определенный научно-практический интерес.

Цель исследования. Установить генетическую причину заболевания у пациентов с редкими формами наследственных моторно-сенсорных нейропатий (НМСН) и наследственных спастических параплегий (НСП) и охарактеризовать клинический фенотип больных с мутациями в гене *BSCL2*; определить частоту выявленных мутаций в выборках пациентов с НМСН и НСП из Республики Башкортостан (РБ) – одного из многонациональных регионов Урало-Поволжья.

Материалы и методы исследования. Данное исследование было проведено в рамках общего проекта по эпидемиологическому и молекулярно-генетическому изучению наследственных моторно-сенсорных нейропатий и спастических параплегий в Республике Башкортостан. Банк ДНК сформирован на основе данных о больных, состоящих на диспансерном учете в Республиканском медико-генетическом центре (РМГЦ). Больные и их ближайшие родственники наблюдаются специалистами – нейрогенетиками, а также сотрудниками кафедры неврологии Башкирского государственного медицинского университета. ДНК выделена методом фенольно-хлороформной экстракции из цельной венозной крови.

На сегодняшний день наша коллекция ДНК «НМСН» включает образцы 312 больных и 100 их близких родственников без клинических симптомов заболевания из 200 неродственных семей (71 – русских, 56 – татарских, 38 – башкирских, 23 – метисных и других национальностей). Во всех 200 семьях, в соответствие с типом НМСН, ранее был проведен поиск мутаций в генах *PMP22*, *MPZ*, *GJB1*, *EGR2*, *MFN2*,

GDAP1, *NEFL*, наиболее часто связанных с заболеванием. Мутации в этих генах были идентифицированы в 121 семье (60,5%). Коллекция ДНК «НСП» включает образцы 76 пациентов и 40 их близких родственников без клинических симптомов заболевания из 63 неродственных семей (27 – татарских, 14 – русских, 5 – башкирских, по одной семье – чувашской, украинской; марийской, 8 – метисных семей, а также 6 семей с неустановленной этнической принадлежностью). В этих 63-х семьях с НСП ранее были исследованы гены *SPAST*, *ATL1A*, *REEP1* и *NIPA1*, мутации в которых были идентифицированы в 28 семьях (44%).

Патогенный нуклеотидный вариант с.269C>T в гене *BSCL2* был идентифицирован у пациентки с НМСН в результате целенаправленного исследования этого гена методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Патогенный вариант с.263A>G был выявлен методом массового параллельного экзомного секвенирования у пациента с НСП с отсутствием мутаций в указанных выше генах. Это исследование было проведено на секвенаторе нового поколения Ion S5. Для пробоподготовки использована технология ультрамультиплексной ПЦР, сопряженная с последующим секвенированием (AmpliSeq™). Анализ проведен с использованием кастомной панели «Спастические параличи», включающей кодирующие последовательности генов: *GJC2*, *AP4B1*, *AMPD2*, *IBA57*, *ALDH18A1*, *ZFYVE27*, *NT5C2*, *ENTPD1*, *MTPAP*, *CAPN1*, *BSCL2*, *KLC2*, *KIF5A*, *C12orf65*, *MARS*, *VAMP1*, *B4GALNT1*, *SPG20*, *SACS*, *ATL1*, *ZFYVE26*, *DDHD1*, *TECPR2*, *AP4S1*, *NIPA1*, *SPG11*, *SPG21*, *AP4E1*, *USP8*, *SPG7*, *FA2H*, *ARL6IP1*, *KIF1C*, *AFG3L2*, *RTN2*, *PNPLA6*, *C19orf12*, *CPT1C*, *MAG*, *HSPD1*, *KIF1A*, *REEP1*, *PGAP1*, *MARS2*, *SPAST*, *SLC33A1*, *TFG*, *WDR48*, *CYP2U1*, *ARSI*, *ZFR*, *REEP2*, *AP5Z1*, *AP4M1*, *CYP7B1*, *KIAA0196*, *ERLIN2*, *VPS37A*, *DDHD2*, *GBA2*, *L1CAM*, *PLP1*, *SLC16A2*. По данным AmpliSeq™ Coverage Analysis, среднее покрытие панели «Спастические

параличи» составляет 363.1, Uniformity 92,02%. Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого ThermoFisher Scientific (Torrent Suite™), а также программного обеспечения Gene-Talk. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и Genome Aggregation Database (gnomAD). Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>), база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional версия 2023.4 (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/uk>), специализированные базы данных по соответствующим заболеваниям (<https://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>) и литературные данные.

Патогенные варианты, выявленные у пробандов, были идентифицированы также у их близких родственников методом секвенирования по Сэнгеру: для амплификации участка 3-го экзона гена *BSCL2* праймеры подобраны с помощью программы Primer3 (v.0.4.0) (<http://fokker.wi.mit.edu/primer3/input.htm>); секвенирование проведено на автоматическом анализаторе ABI PRISM 3500 XL (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, USA). Для дальнейшего поиска нуклеотидных замен с.269C>T и с.263A>G в гене *BSCL2* в группах других больных из обследованных выборок НМСН и НСП был использован метод высокочувствительного анализа кривых плавления (HRM); анализ проведен на термоциклере для амплификации нуклеиновых кислот LightCycler 96 (Roche, Швейцария). Скрининг на наличие/отсутствие данных мутаций был проведен у всех неродственных пациентов в каждой из выборок (200 – с НМСН, 63 – с НСП), в том числе у пациентов с выявленными мутациями в других генах. Такой подход был использован для того, чтобы повысить точность оценки частоты

исследуемых мутаций в группах больных из обследуемого региона, поскольку известны случаи выявления у пациентов одновременно двух мутаций в различных генах, приводящих к развитию одного и того же заболевания.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Исследования

были одобрены биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН.

Результаты исследования. У пациентки-пробанда с аутосомно-доминантной моторно-сенсорной нейропатией II типа (семья НМСН – М.263, русской этнической принадлежности) методом прямого секвенирования кодирующих последовательностей гена *BSCL2* был выявлен ранее описанный патогенный вариант с.269C>T (p.Ser90Leu) в гетерозиготном состоянии (Рис. 1), впоследствии обнаруженный также у троих ее детей – у дочери и у двух сыновей – монозиготных близнецов. Другие родственники, к сожалению, не были доступны для данного анализа.

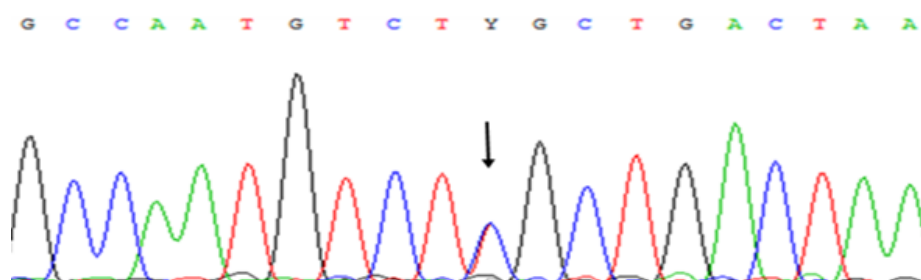


Рис. 1. Секвенирование 3-го экзона гена *BSCL2*: нуклеотидная замена с.269C>T (p.Ser90Leu) в гетерозиготном состоянии

Fig. 1. Sequencing of the 3rd exon of the *BSCL2* gene: nucleotide substitution c.269C>T (p.Ser90Leu) in the heterozygous state

Семья М.263 наблюдается в медико-генетической консультации с диагнозом: наследственная моторно-сенсорная нейропатия II типа. Изменение походки – «ходьбу на носочках» родители пробанда Н.М. начали отмечать с 4-летнего возраста дочери и за последующие годы, несмотря на регулярное лечение, назначенное неврологом, походка у девочки продолжала ухудшаться. Генетиком при первом осмотре пробанда в возрасте 12 лет был предположен вариант наследственной спастической параплегии, так как были отмечены нарушение походки с опорой на передние отделы стоп, затруднение ходьбы на пятках и приседания на полную ступню, легкое повышение тонуса по спастическому типу в мышцах – разгибателях голени, повышение сухожильных рефлексов в руках и ногах,

положительные стопные знаки Россолимо и Бабинского с обеих сторон. Мать пробанда оказалась фенотипически здоровой, сообщила о измененной походке у отца девочки и его матери – бабушки по отцовской линии. Клинический фенотип пробанда в возрасте 28 лет соответствовал проявлениям моторной полинейропатии: изменение походки по типу «степпажа», деформации стоп по типу «полых», ретракция ахилловых сухожилий с невозможностью приседания на полную ступню, мышечные гипотрофии в кистях рук, стопах, голених со снижением мышечной силы преимущественно в мышцах-разгибателях: стоп – до 2 баллов, кистей – до 4 баллов. Сухожильные рефлексы рук и коленные рефлексы были повышены, а ахилловы – отсутствовали, чувствительных расстройств выявлено не

было. С учетом электрофизиологических показателей (значительное снижение амплитуды М-ответов (до 1 мВ) с двигательных волокон нервов рук и ног при скорости распространения возбуждения от 45 до 68 м/с) был установлен клинический диагноз аксональной наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН II типа). В последующие осмотры, проведенные в возрасте 31 и 40 лет, у пробанда отмечены медленное нарастание гипотрофий (особенно мышц кистей) и слабости в мышцах ног и рук, сохраняющаяся гиперрефлексия коленных рефлексов и сухожильных рефлексов с рук, прогрессирующая эквиноварусная деформация стоп (в возрасте 31 года проведена экзартикуляция 1 пальца правой стопы вследствие остеомиелита, развившегося в результате нагноения натоптыша), снижение поверхностной чувствительности в стопах. При повторном электронейромиографическом исследовании (возраст пробанда 40 лет) М-ответы с двигательных волокон нервов ног не регистрировались, с нервов рук были снижены до 0,05-0,1 мВ, по двигательным волокнам нервов рук и ног скорость распространения возбуждения составила от 28 до 40 м/с; по сенсорным волокнам нервов ног – 41-56 м/с при нормальных показателях амплитуды.

Дочь пробанда, А.М., была впервые осмотрена в возрасте 6 лет; из анамнеза известно, что изменение походки («начала косолапить») и частые спотыкания появились в возрасте 4 лет. При осмотре выявлены затруднение ходьбы на пятках, снижение ахилловых рефлексов при одновременном повышении коленных рефлексов и сухожильных рефлексов с рук; патологических стопных знаков и нарушений чувствительности не было. В 8-летнем возрасте добавилось изменение походки по типу «степпаж». Следующие осмотры были проведены в возрасте 20 и 22 лет, к жалобам добавилась слабость и похудание мышц ног и рук, а также прогрессирующее ухудшение ходьбы. В клинической картине отмечались

дистальные мышечные гипотрофии, снижение мышечной силы, преимущественно в мышцах-разгибателях стоп (до 2 баллов) и кистей (до 3 баллов), гиперрефлексия с рук, повышение коленных рефлексов, отсутствие ахилловых рефлексов, положительные патологические знаки Бабинского и Россоломо с обеих сторон, легкое снижение поверхностной чувствительности в стопах. При электронейромиографическом исследовании (возраст пробанда 21 год) выявлено снижение амплитуды М-ответов по двигательным волокнам нервов ног – 0,5-1,0 мВ, нервов рук – 1,5-4,5 мВ, скорость распространения возбуждения составила 34-39 м/с по нервам ног, 35-72 м/с – по нервам рук. По сенсорным волокнам нервов рук и ног регистрировались нормальные амплитуды ответов и скорости распространения возбуждения, за исключением небольшого снижения скорости по обоим суральным нервам.

Сыновья пробанда – монозиготные близнецы С.М. и А.М. – были осмотрены в возрасте 10 лет. У обоих с 5-летнего возраста регистрировалось нарушение походки, позднее появились жалобы и на слабость в мышцах ног. С.М., в отличие от брата, ходит с опорой на передние отделы стоп («на носочках»), не может стоять на пятках, у него отмечается выраженная ретракция ахилловых сухожилий, частичные контрактуры голеностопных суставов. У А.М. затруднена ходьба на пятках. У обоих братьев есть гипотрофии мышц кистей и снижение их силы до 4 баллов; снижение силы мышц-разгибателей стоп до 3 баллов у С.М. и до 4 баллов у А.М.; у обоих братьев сухожильные рефлексы рук и коленные рефлексы повышены, а ахилловы рефлексы отсутствуют, регистрируются положительные стопные знаки; чувствительных нарушений нет.

В целом, в семье М.263 по результатам электрофизиологического исследования был установлен II тип наследственной моторно-сенсорной

нейропатии; в дальнейшем, учитывая особенности фенотипа: признаки пирамидной недостаточности, особенности нарушения походки и отчетливые гипотрофии мышц кистей (особенно мышц тенара и мышц 1 межкостного промежутка), был предположен диагноз сейпинопатии, и в результате анализа гена *BSCL2* была выявлена ранее описанная патогенная мутация с.269C>T (p.Ser90Leu).

У другого пробанда – пациента с аутосомно-доминантной спастической

параплегией (семья НСП – Е.47, русской этнической принадлежности), – методом таргетного секвенирования экзона в гене *BSCL2* был выявлен в гетерозиготном состоянии другой известный патогенный вариант – с.263A>G (p.Asn88Ser). Методом секвенирования по Сэнгеру (Рис. 2) данный нуклеотидный вариант был подтвержден у пробанда, выявлен у его отца, также имеющего признаки НСП, и исключен у здорового сибса.

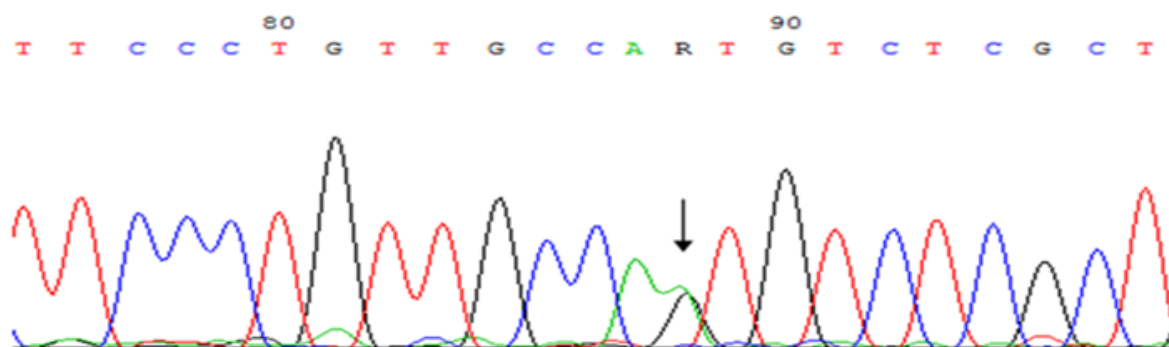


Рис. 2. Секвенирование 3-го экзона гена *BSCL2*: нуклеотидная замена с.263A>G в гетерозиготном состоянии

Fig. 2. Sequencing of the 3rd exon of the *BSCL2* gene: nucleotide substitution с.263A>G in the heterozygous state

Клиническая картина обследованного нами пациента с мутацией с.263A>G (p.Asn88Ser) в гене *BSCL2* соответствовала неосложненной форме НСП. Впервые этот пациент в возрасте 17 лет обратился с жалобами на скованность в мышцах нижних конечностей, необходимость расхаживаться, что беспокоило его в течение последних трех лет. В неврологическом статусе: нижний спастический парепарез с повышенным мышечным тонусом до 1-2 баллов по шкале Ашворт.

Отец пробанда при осмотре не имел жалоб, но в неврологическом статусе были субклинические проявления заболевания в виде оживления глубоких сухожильных рефлексов, наличия патологических стопных знаков.

Для поиска мутаций с.269C>T и

с.263A>G в гене *BSCL2* могут быть использованы различные методы. Так, методом ПДРФ-анализа мутация с.269C>T может быть идентифицирована с помощью эндонуклеазы *BsmAI*, для которой при наличии нуклеотидной замены существующий в норме сайт рестрикции исчезает. Мутация с.263A>G идентифицируется с помощью эндонуклеаз *BsrI* и *TspRI*, для которых при наличии нуклеотидной замены появляется сайт рестрикции, отсутствующий в норме. В нашем исследовании для скрининга данных мутаций в группах неродственных больных НМСН и НСП мы использовали HRM – анализ, как более удобный метод, не требующий наличия рестриктаз, позволяющий идентифицировать оба интересующие нас варианта (Рис. 3).

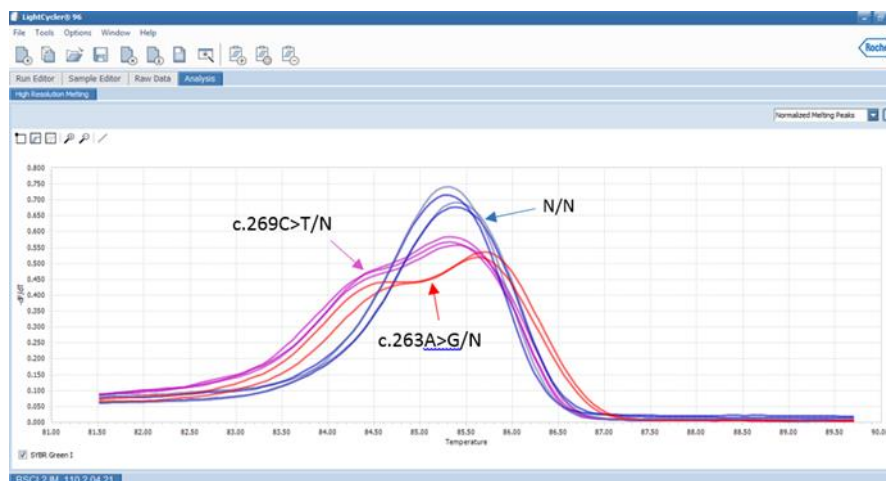


Рис. 3. HRM – анализ, демонстрирующий различия в кривых плавления ампликонов, содержащих нуклеотидные варианты третьего экзона гена *BSCL2*: синим цветом выделены образцы ДНК с последовательностью нуклеотидов «дикого» типа в гомозиготном состоянии, красным цветом – с нуклеотидным вариантом c.263A>G в гетерозиготном состоянии, фиолетовым цветом – с нуклеотидным вариантом c.269C>T в гетерозиготном состоянии

Fig. 3. HRM – analysis demonstrating differences in melting curves of amplicons containing nucleotide variants of the third exon of the *BSCL2* gene: DNA samples with wild-type nucleotide sequence in the homozygous state are highlighted in blue, with nucleotide variant c.263A>G in the heterozygous state in red, with nucleotide variant c.269C>T in the heterozygous state in purple

В результате проведенного скрининга у других пациентов с НМСН и НСП, не родственных описанным выше пробандам, не было выявлено изменений кривых плавления, отличных от нормы, и, соответственно, искомые нуклеотидные замены в третьем экзоне гена *BSCL2* обнаружены не были. Таким образом, частота мутации c.269C>T (p.Ser90Leu) в общей выборке неродственных пациентов с НМСН из РБ составила 0,5% (1/200), а среди русских пациентов – 1,4%; частота мутации c.263A>G (p.Asn88Ser) в общей выборке неродственных пациентов с НСП составила 1,6% (1/63), а среди русских больных – 7%.

Обсуждение. Кодированный геном *BSCL2* белок сейпин участвует в биогенезе липидных капель (ЛД) – органелл для хранения триацилглицеролов в жировой ткани, играющих ключевую роль в гомеостазе липидов и нормальной физиологии клеток [6]. В частности, было установлено, что сейпин образует мультимерные фокусы и, являясь частью белкового механизма, действующего в местах контакта ЭПР-ЛД, способствует

росту зарождающихся ЛД. При дефиците сейпина образующиеся в клетках липидные капли имеют неправильный, неоднородный, размер и аномальный состав липидов и белков, что, вероятно, приводит к клеточной дисфункции в отношении хранения и восстановления липидов для клеточных нужд [7]. Ген *BSCL2* широко экспрессируется в различных тканях человека, но самые высокие уровни его экспрессии обнаруживаются в жировой ткани, головном мозге и яичках [8, 9]. В центральной нервной системе этот ген экспрессируется не только в головном, но и в спинном мозге [10, 11]. Детальное обсуждение физиологических функций сейпина, механизмов его участия в процессе адипогенеза и в развитии заболеваний человека представлено в недавних обзорах [12, 13].

Аномальная экспрессия сейпина, обусловленная мутациями в гене *BSCL2*, может приводить к повреждению различных органов и развитию ряда наследственных заболеваний. Дефицит сейпина приводит к развитию врожденной

генерализованной липодистрофии 2 типа, характеризующейся почти полной потерей жировой ткани и тяжелыми метаболическими нарушениями [8, 14]. С накоплением токсичных олигомеров сейпина связывают развитие нейрональных нарушений [15]. Патологиями нейродегенеративного генеза являются прогрессирующая энцефалопатия с липодистрофией или без нее – фатальное детское заболевание, характеризующееся регрессом развития двигательных и когнитивных навыков в первые годы жизни [3, 16], и BSCL2-ссоциированные заболевания двигательных нейронов.

Различия в структурно-функциональных нарушениях белка сейпина связаны с различным характером мутаций в гене *BSCL2*. Структурно, в белке сейпина его N- и C- концы экспонированы в цитоплазму, а две трансмембранные спирали в просвете ЭПР соединяются с большой, эволюционно консервативной люминальной петлей, содержащей мотив N- гликозилирования (аминокислотные остатки 31-252) [17, 18]. Мутации, нарушающие процесс гликозилирования сейпина, в том числе с.263A>G (p.Asn88Ser) и с.269C>T(p.Ser90Leu), способствуют неполноценной деградации белка убиквитин-протеасомной системой и нарушенной укладке. Накопленные в результате мисфолдинга белковые молекулы провоцируют стресс ЭПР, приводящий к апоптозу нейронов [19, 20, 21].

В настоящее время описано уже достаточно большое число пациентов с мутациями с.269C>T(p.Ser90Leu) и с.263A>G (p.Asn88Ser) в гене *BSCL2*, но, несмотря на это, установить четкие гено-фенотипические корреляции оказалось достаточно сложно. Было показано, что даже при одинаковых вариантах (p.Asn88Ser или p.Ser90Leu) у разных больных клиническая картина может сильно варьировать как по спектру симптомов, так и по степени тяжести заболевания – от совсем незаметных проявлений у их носителей до выраженных

нарушений, приводящих к инвалидности [19, 22-25]. Это подтверждает неполную пенетрантность и субклиническую экспрессию данных патогенных вариантов, а синдром Сильвера и некоторые формы дистальных наследственных моторных нейропатий, в частности, dHNMN-V, могут являться крайними фенотипами, имеющими одинаковую генетическую этиологию. Их общей особенностью является выраженная слабость и истощение мышц кисти, которые проявляются на ранних стадиях заболевания и могут преобладать в дальнейшем. Наряду с этим, у пациентов с синдромом Сильвера выявляются спастичность нижних конечностей от легкой до тяжелой, что также указывает на поражение верхних двигательных нейронов. Поражение пирамидного тракта у пациентов с синдромом Сильвера подтверждается и МРТ-исследованиями, демонстрирующими аномалии кортико-спинального тракта на изображениях FLAIR, аналогично другим заболеваниям, связанным с верхним двигательным нейроном, а именно боковому амиотрофическому склерозу [23]. Сенсорные нарушения у пациентов с мутациями p.Ser90Leu и p.Asn88Ser также являются достаточно частыми симптомами заболеваниями, описанными в ряде исследований [25, 26]. В дополнение ко всему сказанному следует также отметить, что синдром Сильвера и dHNMN-V сами по себе являются генетически гетерогенными, и некоторые индивидуумы с каждым из этих фенотипов не несут мутацию в гене *BSCL2* [19].

В нашем исследовании наиболее детальное описание клинической картины заболевания удалось получить в семье с мутацией p.Ser90Leu. У четырех больных членов этой семьи – пациентки – пробанда, ее дочери и двух сыновей – монозиготных близнецов, – целенаправленные наблюдения по поводу болезни с диагнозом НМСНП проводились на протяжении многих лет их жизни. У них у всех первые признаки заболевания – слабость в ногах и нарушение походки с опорой на передние

отделы стоп, - были отмечены в возрасте 4-6 лет. В последующем наблюдалось плавное неуклонное прогрессирование болезни, с развитием клинических признаков, в значительной степени соответствующих таковым при синдроме Сильвера. В частности, у всех выявлялись повышение сухожильных рефлексов в руках и ногах, за исключением ахилловых рефлексов, и положительные стопные знаки; гипотрофия мышц кисти со снижением их силы также была выявлена у всех этих пациентов, но в разном возрасте (зафиксированы в 28, 22 и в 10 лет), хотя точный возраст явного проявления этого признака определить сложно, поскольку обследование не было ежегодным. Спастичность нижних конечностей была отмечена только у пациентки - пробанда, на основании чего первоначально ей был поставлен диагноз «спастическая параплегия». Чувствительные расстройства в виде гипостезии поверхностной чувствительности в стопах были выявлены у пробанда и ее дочери в возрасте после 20 лет, тогда как у сыновей при осмотре их в 10-летнем возрасте таких проявлений отмечено не было. На основании электронейромиографического исследования у всех диагностировалась преимущественно моторная аксональная полинейропатия. В клинической картине монозиготных близнецов выявлены некоторые различия в степени выраженности симптомов, что, вероятно, может быть обусловлено эпигенетическими факторами. Дальнейшее наблюдение за ними и углубленный молекулярный анализ представляют несомненный интерес.

В другой семье, с мутацией c.263A>G (p.Asn88Ser), неврологическое обследование пробанда было проведено единожды, в возрасте 17 лет и, к сожалению, расширенное описание его клинической картины, данные ЭНМГ-исследования отсутствуют. У этого пациента на момент осмотра не было выявлено явных признаков сейпинопатии, а были зарегистрированы только симптомы

неосложненной формы НСП. У отца пробанда были выявлены субклинические проявления заболевания. Такая картина, как показывает анализ опубликованных данных, также может наблюдаться при синдроме Сильвера, обусловленном мутацией p.Asn88Ser, но точный генетический диагноз в такой ситуации предсказать сложно.

По распространенности BSCL2-ассоциированных заболеваний двигательных нейронов деталей сведений пока нет. Синдром Сильвера, обусловленный мутацией p.Asn88Ser, ранее был идентифицирован в целом ряде семей из Европы (Англия, Австрия, Германия, Голландия, Италия, Франция, Португалия [19, 22, 23, 24, 27, 28, 29] и Азии (Япония) [25, 30]), но общая распространенность этого заболевания считается относительно низкой (<1/100000), и нуклеотидный вариант c.263A>G в гене *BSCL2* также регистрируется с низкой частотой – 0,00001591 (Genome Aggregation Database (gnomAD, 2024)). В работах, посвященных данной мутации, было показано ее отсутствие у здоровых лиц из контрольных популяционных выборок (250 австрийцев, 100 бельгийцев, 200 англичан [19], 100 итальянцев [23]). Сравнение гаплотипов в австрийской, итальянской и двух английских семьях с синдромом Сильвера, проведенное Windpassinger et al. (2004), показало, что эти семьи не имеют общих предков, и что в каждой семье мутация p.Asn88Ser возникла независимо. Нуклеотидный вариант c.269C>T(p.Ser90Leu) также был зарегистрирован в различных регионах мира – в семьях пациентов из Бразилии, Бельгии [19, 24], Италии [31], Кореи [32], Китая [33], Тайваня [21], Японии [26], но его общая частота также является низкой, составляет 0,000006573 (gnomAD, 2024). Описаны случаи выявления мутации p.Ser90Leu *de novo* в семьях с синдромом Сильвера и дистальной наследственной моторной нейропатией [32, 34]. Кроме этих двух относительно частых мутаций, в третьем экзоне гена *BSCL2* был зарегистрирован еще один патогенный

вариант – с.287G>A (Arg96His), выявленный в Тайване у пациента со спорадической формой дистальной моторной нейропатии [21]. Все эти факты – близкое расположение описанных нуклеотидных вариантов, их широкое географическое распространение и независимое происхождение в разных семьях, случаи *de novo*, – свидетельствуют об определенной нестабильности соответствующей области третьего экзона гена *BSCL2*. Учитывая также неполную пенетрантность, можно предположить высокую вероятность повсеместного выявления пациентов с заболеваниями, обусловленными данными мутациями. Описанные в нашем исследовании случаи сейпинопатии среди пациентов с НМСН и НСП из Республики Башкортостан подтверждают это предположение.

Заключение. Обобщая приведенные данные, можно сделать заключение, что четкие гено-фенотипические корреляции для сейпинопатий пока установить достаточно сложно, как ввиду неполной пенетрантности мутаций, так и вероятного наличия других генетических и эпигенетических факторов, модифицирующих клинический фенотип. Важно также отметить, что несмотря на доминантный характер описанных мутаций в гене *BSCL2*, из-за их неполной пенетрантности или иногда – субклинической экспрессии, или медленного прогрессирования заболевания, – семейная история сейпинопатий может прослеживаться не всегда. Но и в таких случаях генетический анализ имеет важное значение. Сочетание у пациента определенных клинических проявлений – признаков пирамидной недостаточности, особенностей нарушения походки и гипотрофии мышц кистей, – позволяет заподозрить вариант сейпинопатии и провести целенаправленное исследование гена *BSCL2*, с первоначальным поиском мутаций в его третьем экзоне. Таким опытом явилось проведенное нами исследование в семье с НМСН с мутацией p.Ser90Leu, у больных членов которой

прослеживались клинические признаки, описанные ранее у пациентов с сейпинопатиями. У пациентов другой семьи, с мутацией p.Asn88Ser, нами были выявлены только симптомы неосложненной формы НСП, не являющиеся характерными для какой-то определенной генетической формы заболевания. Очевидно, что в таких случаях для поиска генетической причины болезни наиболее эффективным методом является NGS-секвенирование. В Республике Башкортостан исследованные патогенные варианты гена *BSCL2* являются редкими причинами заболеваний, обнаруженными пока в единичных семьях пациентов с НМСН и НСП, но, учитывая доминантный характер мутаций, следует ожидать появления в регионе и других аналогичных случаев, и при проведении медико-генетического консультирования обращать внимание также и на происхождение пациентов – их этнос, место жительства, семейную историю в отношении болезни.

Полученные данные дополняют сведения о клинко-генетических вариантах сейпинопатий, их геногеографии и распространенности. Также они еще раз подчеркивают значительную гетерогенность двух групп нейродегенеративных заболеваний – НМСН и НСП, выявляя в их отдельных формах общие механизмы патогенеза и некоторые клинические симптомы, которые могут облегчить точную постановку диагноза.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№122041400169-2), при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 17-44-020951) и Санкт-Петербургского государственного университета (ID PURE: 103964756).

Financial support

The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (№122041400169-2), with partial

financial support of the RFBR grant (№ 17-44-020951) and St. Petersburg State University (ID PURE: 103964756).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Silver JR. Familial spastic paraplegia with amyotrophy of the hands. *Annals of Human Genetics.* 1966;30(1):69-75. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1966.tb00007.x>
2. Patel H, Hart PE., Warner TT, et al. The Silver syndrome variant of hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 11q12-q14, with evidence for genetic heterogeneity within this subtype. *American Journal of Human Genetics.* 2001;69(1):209-215. DOI: <https://doi.org/10.1086/321267>
3. Sánchez-Iglesias S, Fernández-Pombo A, Cobelo-Gómez S, et al. Celia's Encephalopathy (BSCL2-Gene-Related): Current Understanding. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(7):1435. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10071435>
4. Ito D, Suzuki N. Seipinopathy: A novel endoplasmic reticulum stress-associated disease. *Brain.* 2009;132(1):8-15. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awn216>
5. Eggermann K, Gess B, Häusler M, et al. Hereditary neuropathies: clinical presentation and genetic panel diagnosis. *Deutsches Arzteblatt International.* 2018;115(6):91-97. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0091>
6. Olzmann JA, Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2019;20:137-155. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0085-z>
7. Wang H, Becuwe M, Housden BE, et al. Seipin is required for converting nascent to mature lipid droplets. *eLife.* 2016;5:e16582. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.16582>
8. Magré J, Delépine M, Khallouf E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nature Genetics.* 2001;28(4):365-370. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng585>
9. Sánchez-Iglesias S, Fernández-Liste A, Guillín-Amarelle C, et al. Does Seipin Play a Role in Oxidative Stress Protection and Peroxisome Biogenesis? New Insights from Human Brain Autopsies. *Neuroscience.* 2019;396:119-137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.11.004>
10. Windpassinger C, Wagner K, Petek E, et al. Refinement of the Silver syndrome locus on chromosome 11q12-q14 in four families and exclusion of eight candidate genes. *Human Genetics.* 2003;114(1):99-109. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-003-1021-6>
11. Ito D, Fujisawa T, Iida H, et al. Characterization of SEIPIN/BSCL2, a protein associated with spastic paraplegia 17. *Neurobiology of Disease.* 2008;31(2):266-277. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.05.004>
12. Li Y, Yang X, Peng L, et al. Role of Seipin in Human Diseases and Experimental Animal Models. *Biomolecules.* 2022;12(6):840. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12060840>
13. Salo VT. Seipin-still a mysterious protein? *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2023;11:1112954. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1112954>
14. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies – New insights into metabolic dysfunction. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015;11:522-534. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.123>
15. Rao MJ, Goodman JM. Seipin: harvesting fat and keeping adipocytes healthy. *Trends in Cell Biology.* 2021;31(11):912-923. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2021.06.003>
16. Guillén-Navarro E, Sánchez-Iglesias S, Domingo-Jiménez R, et al. A new seipin-associated neurodegenerative syndrome. *Journal of Medical Genetics.* 2013;50(6):401-409. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101525>
17. Agarwal AK, Garg A. Seipin: a mysterious protein. *Trends in Molecular Medicine.* 2004;10(9):440-444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.07.009>
18. Lundin C, Nordström R, Wagner K, et al. Membrane topology of the human seipin protein. *FEBS Letters.* 2006;580(9):2281-2284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.03.040>
19. Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nature Genetics.* 2004;36(3):271-276. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1313>
20. Ito D, Suzuki N. Molecular pathogenesis of SEIPIN/BSCL2-related motor

neuron diseases. *Annals of Neurology*. 2007;61(3):237-250. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.21070>

21. Hsiao CT, Tsai PC, Lin CC, et al. Clinical and Molecular Characterization of BSCL2 Mutations in a Taiwanese Cohort with Hereditary Neuropathy. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147677. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147677>

22. Auer-Grumbach M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, et al. Austrian Peripheral Neuropathy Study Group. Phenotypes of the N88S Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 mutation. *Annals of Neurology*. 2005;57(3):415-424. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.20410>

23. Cafforio G, Calabrese R, Morelli N, et al. The first Italian family with evidence of pyramidal impairment as phenotypic manifestation of Silver syndrome BSCL2 gene mutation. *Neurological Sciences*. 2008;29(3):189-191. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0937-y>

24. Irobi J, Van den Bergh P, Merlini L, et al. The phenotype of motor neuropathies associated with BSCL2 mutations is broader than Silver syndrome and distal HMN type V. *Brain*. 2004;127(9):2124-2130. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awh232>

25. Choi BO, Park MH, Chung KW, et al. Clinical and histopathological study of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with a novel S90W mutation in BSCL2. *Neurogenetics*. 2013;14(1):35-42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10048-012-0346-5>

26. Ishihara S, Okamoto Y, Tanabe H, et al. Clinical features of inherited neuropathy with BSCL2 mutations in Japan. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2020;25(2):125-131. DOI: <https://doi.org/10.1111/jns.12369>

27. Brusse E, Majoor-Krakauer D, de Graaf BM, et al. A novel 16p locus associated with BSCL2 hereditary motor neuronopathy: a genetic modifier? *Neurogenetics*. 2009;10(4):289-297. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10048-009-0193-1>

28. Ollivier Y, Magot A, Latour P, et al. Clinical and electrophysiological features in a French family presenting with seipinopathy. *Neuromuscular Disorders*. 2015;25(2):161-164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.10.006>

29. Monteiro A, Real R, Nadais G, et al. BSCL2 N88S mutation in a Portuguese patient with the Silver syndrome. *Muscle and Nerve*. 2015;51(3):456-458. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.24455>

30. Minami K, Takahashi S, Nihei Y, et al. The First Report of a Japanese Case of Seipinopathy with a BSCL2 N88S Mutation. *Internal Medicine*. 2018;57(4):613-615. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8765-16>

31. Luigetti M, Fabrizi GM, Madia F, et al. Seipin S90L mutation in an Italian family with CMT2/dHMN and pyramidal signs. *Muscle and Nerve*. 2010;42(3):448-451. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.21734>

32. Cho HJ, Sung DH, Ki CS. Identification of de novo BSCL2 Ser90Leu mutation in a Korean family with Silver syndrome and distal hereditary motor neuropathy. *Muscle and Nerve*. 2007;36(3):384-386. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.20792>

33. Cen Z, Lu X, Wang Z, et al. BSCL2 S90L mutation in a Chinese family with Silver syndrome with a review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(2):429-430. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.08.010>

34. Ramos-Lopes J, Ribeiro J, Laço M, et al. A De Novo BSCL2 Gene S90L Mutation in a Progressive Tetraparesis with Urinary Dysfunction and Corpus Callosum Involvement. *Journal of Pediatric Genetics*. 2021;10(3):253-258. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713768>

References

1. Silver JR. Familial spastic paraplegia with amyotrophy of the hands. *Annals of Human Genetics*. 1966;30(1):69-75. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1966.tb00007.x>
2. Patel H, Hart PE., Warner TT, et al. The Silver syndrome variant of hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 11q12-q14, with evidence for genetic heterogeneity within this subtype. *American Journal of Human Genetics*. 2001;69(1):209-215. DOI: <https://doi.org/10.1086/321267>
3. Sánchez-Iglesias S, Fernández-Pombo A, Cobelo-Gómez S, et al. Celia's Encephalopathy (BSCL2-Gene-Related): Current Understanding. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(7):1435. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10071435>
4. Ito D, Suzuki N. Seipinopathy: A novel endoplasmic reticulum stress-associated disease. *Brain*. 2009;132(1):8-15. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awn216>
5. Eggermann K, Gess B, Häusler M, et al. Hereditary neuropathies: clinical presentation and genetic panel diagnosis. *Deutsches Arzteblatt*

- International. 2018;115(6):91-97. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0091>
6. Olzmann JA, Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019;20:137-155. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0085-z>
7. Wang H, Becuwe M, Housden BE, et al. Seipin is required for converting nascent to mature lipid droplets. *eLife*. 2016;5:e16582. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.16582>
8. Magré J, Delépine M, Khallouf E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nature Genetics*. 2001;28(4):365-370. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng585>
9. Sánchez-Iglesias S, Fernández-Liste A, Guillén-Amarelle C, et al. Does Seipin Play a Role in Oxidative Stress Protection and Peroxisome Biogenesis? New Insights from Human Brain Autopsies. *Neuroscience*. 2019;396:119-137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.11.004>
10. Windpassinger C, Wagner K, Petek E, et al. Refinement of the Silver syndrome locus on chromosome 11q12-q14 in four families and exclusion of eight candidate genes. *Human Genetics*. 2003;114(1):99-109. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-003-1021-6>
11. Ito D, Fujisawa T, Iida H, et al. Characterization of SEIPIN/BSCL2, a protein associated with spastic paraplegia 17. *Neurobiology of Disease*. 2008;31(2):266-277. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.05.004>
12. Li Y, Yang X, Peng L, et al. Role of Seipin in Human Diseases and Experimental Animal Models. *Biomolecules*. 2022;12(6):840. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12060840>
13. Salo VT. Seipin-still a mysterious protein? *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11:1112954. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1112954>
14. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies – New insights into metabolic dysfunction. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11:522-534. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.123>
15. Rao MJ, Goodman JM. Seipin: harvesting fat and keeping adipocytes healthy. *Trends in Cell Biology*. 2021;31(11):912-923. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2021.06.003>
16. Guillén-Navarro E, Sánchez-Iglesias S, Domingo-Jiménez R, et al. A new seipin-associated neurodegenerative syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2013;50(6):401-409. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101525>
17. Agarwal AK, Garg A. Seipin: a mysterious protein. *Trends in Molecular Medicine*. 2004;10(9):440-444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.07.009>
18. Lundin C, Nordström R, Wagner K, et al. Membrane topology of the human seipin protein. *FEBS Letters*. 2006;580(9):2281-2284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.03.040>
19. Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nature Genetics*. 2004;36(3):271-276. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1313>
20. Ito D, Suzuki N. Molecular pathogenesis of SEIPIN/BSCL2-related motor neuron diseases. *Annals of Neurology*. 2007;61(3):237-250. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.21070>
21. Hsiao CT, Tsai PC, Lin CC, et al. Clinical and Molecular Characterization of BSCL2 Mutations in a Taiwanese Cohort with Hereditary Neuropathy. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147677. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147677>
22. Auer-Grumbach M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, et al. Austrian Peripheral Neuropathy Study Group. Phenotypes of the N88S Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 mutation. *Annals of Neurology*. 2005;57(3):415-424. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.20410>
23. Cafforio G, Calabrese R, Morelli N, et al. The first Italian family with evidence of pyramidal impairment as phenotypic manifestation of Silver syndrome BSCL2 gene mutation. *Neurological Sciences*. 2008;29(3):189-191. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0937-y>
24. Irobi J, Van den Bergh P, Merlini L, et al. The phenotype of motor neuropathies associated with BSCL2 mutations is broader than Silver syndrome and distal HMN type V. *Brain*. 2004;127(9):2124-2130. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awh232>
25. Choi BO, Park MH, Chung KW, et al. Clinical and histopathological study of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with a novel S90W mutation in BSCL2. *Neurogenetics*. 2013;14(1):35-42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10048-012-0346-5>
26. Ishihara S, Okamoto Y, Tanabe H, et al. Clinical features of inherited neuropathy with

BSCL2 mutations in Japan. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2020;25(2):125-131. DOI: <https://doi.org/10.1111/jns.12369>

27. Brusse E, Majoor-Krakauer D, de Graaf BM, et al. A novel 16p locus associated with BSCL2 hereditary motor neuronopathy: a genetic modifier? *Neurogenetics*. 2009;10(4):289-297. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10048-009-0193-1>

28. Ollivier Y, Magot A, Latour P, et al. Clinical and electrophysiological features in a French family presenting with seipinopathy. *Neuromuscular Disorders*. 2015;25(2):161-164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.10.006>

29. Monteiro A, Real R, Nadais G, et al. BSCL2 N88S mutation in a Portuguese patient with the Silver syndrome. *Muscle and Nerve*. 2015;51(3):456-458. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.24455>

30. Minami K, Takahashi S, Nihei Y, et al. The First Report of a Japanese Case of Seipinopathy with a BSCL2 N88S Mutation. *Internal Medicine*. 2018;57(4):613-615. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8765-16>

31. Luigetti M, Fabrizi GM, Madia F, et al. Seipin S90L mutation in an Italian family with CMT2/dHMN and pyramidal signs. *Muscle and Nerve*. 2010;42(3):448-451. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.21734>

32. Cho HJ, Sung DH, Ki CS. Identification of de novo BSCL2 Ser90Leu mutation in a Korean family with Silver syndrome and distal hereditary motor neuropathy. *Muscle and Nerve*. 2007;36(3):384-386. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.20792>

33. Cen Z, Lu X, Wang Z, et al. BSCL2 S90L mutation in a Chinese family with Silver syndrome with a review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(2):429-430. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.08.010>

34. Ramos-Lopes J, Ribeiro J, Laço M, et al. A De Novo BSCL2 Gene S90L Mutation in a Progressive Tetraparesis with Urinary Dysfunction and Corpus Callosum Involvement. *Journal of Pediatric Genetics*. 2021;10(3):253-258. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713768>

Статья поступила в редакцию 20 мая 2024 г.
Поступила после доработки 25 сентября 2024 г.
Принята к печати 18 декабря 2024 г.

Received 20 May 2024
Revised 25 September 2024
Accepted 18 December 2024

Информация об авторах

Ирина Михайловна Хидиятова, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук; профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа; ведущий научный сотрудник биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: imkhid@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-5468>.

Елена Владимировна Сайфуллина, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: riledin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-8948>.

Елена Валерьевна Гайсина, врач-генетик ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: 3300280ev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6412-9604>.

Римма Фуатовна Кутлубаева, врач-невролог ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: rima773@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4671-9040>.

Александра Станиславовна Карунас, доктор биологических наук, доцент, профессор Российской академии образования, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук; профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»; профессор кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: carunas@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-0789>.

Лилия Ануровна Смакова, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и

генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: smakova2010@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6254-6814>.

Александр Владимирович Поляков, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: apol@dnalab.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>.

Ольга Анатольевна Шагина, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: schagina@med-gen.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>.

Варвара Андреевна Кадникова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: vkadnikova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1245-4881>.

Полина Александровна Чаусова, научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: zay85@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0431-1477>.

Рим Валеевич Магжанов, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: mcjanoff@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии образования, академик Академии Наук Республики Башкортостан, директор Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО

«Уфимский университет науки и технологий»; заведующая кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа; главный научный сотрудник биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

Information about the authors

Irina M. Khidiyatova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS; Professor at the Department of Genetics and Basic Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa; Leading Researcher at the Faculty of Biology, St Petersburg University, St Petersburg, Russia, E-mail: imkhid@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-5468>.

Elena V. Saifullina, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: riledin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-8948>.

Elena V. Gaisina, Geneticist, Republican Medical and Genetic Centre, Ufa, Russia, E-mail: 3300280ev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6412-9604>.

Rimma F. Kutlubaeva, Neurologist, Republican Cardiology Centre, Ufa, Russia, E-mail: rima773@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4671-9040>.

Alexandra S. Karunas, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS; Professor at the Department of Genetics and Basic Medicine, Ufa University of Science and Technology; Professor at the Department of Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: carunas@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-0789>.

Liliya A. Smakova, Junior Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS, Ufa, Russia, E-mail: smakova2010@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6254-6814>.

Alexandr V. Polyakov, Doct. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the DNA Diagnostics Laboratory, Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia, E-mail: apol@dnalab.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>.

Olga A. Shchagina, Doct. Sci. (Medicine), Leading Researcher at the DNA Diagnostics Laboratory, Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia, E-mail: schagina@med-gen.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>.

Varvara A. Kadnikova, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the DNA Diagnostics Laboratory, Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia, E-mail: vkadnikova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1245-4881>.

Polina A. Chausova, Researcher at the DNA Diagnostics Laboratory, Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia, E-mail:

zay85@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0431-1477>.

Rim V. Magzhanov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: mcjanoff@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>.

Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS; Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology; Head of the Department of Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ufa; Leading Researcher at the Faculty of Biology, St Petersburg University, St Petersburg, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-4

УДК 615.065, 57.083.3

Обзор клинических испытаний перспективных биспецифических кандидатов в препараты клеточной CAR-T терапии

А.Р. Сагъдеева¹ , Л.А. Арслан¹ , А.А. Рыбалов² , Е.С. Хазанова² ,
Э.Р. Булатов¹ , А.А. Ризванов^{1,3} , Р.Р. Мифтахова¹ , Р.Н. Мингалеева¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «Изварино Фарма»,
Внуковское ш., домовл. 1, стр. 1, г. Москва, 108817, Российская Федерация

³ Академия наук Республики Татарстан,
ул. Баумана, д. 20, г. Казань, 420111, Российская Федерация
Автор для переписки: Р.Н. Мингалеева (rimma.mingaleeva@gmail.com)

Резюме

Актуальность: Терапия CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) клетками показала себя крайне эффективно в лечении онкогематологических заболеваний. В ключевых клинических испытаниях для лечения CD19-положительных опухолей (ZUMA-1, ZUMA-3, JULIET, TRANSCEND) полный ответ составил 58%, 51%, 40%, и 59%, соответственно. Тем не менее, успеху CAR-T терапии препятствуют две основные нерешённые проблемы: острые побочные эффекты и рецидивы онкологических заболеваний. С целью профилактики рецидивов разрабатываются стратегии модификации CAR-конструкта, улучшения экспансии и персистенции CAR-T клеток в организме. В связи с тем, что зачастую рецидивы развиваются на фоне потери экспрессии целевого антигена опухолевыми клетками, использование стратегии нацеливания на два и более опухолевых антигена может значительно снизить частоту рецидивов. **Цель исследования:** В данном обзоре собраны и проанализированы результаты клинических испытаний биспецифических CAR-T препаратов, проведено сравнение ключевых показателей клинического ответа перспективных CAR-T кандидатов с одобренными FDA препаратами данной терапии. **Материалы и методы:** Анализ литературы проводился по материалам баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, на сайте международного реестра клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov). **Результаты:** Небольшая выборка клинических исследований с опубликованными результатами не позволила нам найти достоверные отличия по основным показателям CAR-T терапии. Тем не менее, выявлена тенденция к увеличению безрецидивной

выживаемости пациентов при использовании биспецифических вариантов CAR-T по сравнению с монопрепаратами. Безрецидивная выживаемость составила 61-90% для CD19/CD20 и 40-85% для CD19/CD22 и 44-61% для моноспецифической анти-CD19 CAR-T терапии. **Заключение:** Рецидивы онкологического заболевания после CAR-T терапии часто возникают вследствие потери антигена опухолевыми клетками, результаты клинических исследований показывают, что стратегия нацеливания препаратов клеточной терапии на два и более антигена может стать эффективной для снижения риска рецидивов, не вызывая при этом ухудшения показателей иммуно- и нейротоксичности препаратов.

Ключевые слова: CAR-T; гематологические опухоли; рецидив; клинические испытания

Благодарности: Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства (ПРИОРИТЕТ-2030) Казанского (Приволжского) федерального университета.

Для цитирования: Сагдеева АР, Арслан ЛА, Рыбалов АА, и др. Обзор клинических испытаний перспективных биспецифических кандидатов в препараты клеточной CAR-T терапии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(3):451-475. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-4

Review of clinical trials of promising bispecific candidates for CAR-T cell therapy

Aisylu R. Sagdeeva¹ , Leysan A. Arslan¹ , Alexey A. Rybalov² ,
Elena S. Khazanova² , Emil R. Bulatov¹ , Albert A. Rizvanov^{1,3} ,
Regina R. Miftakhova¹ , Rimma N. Mingaleeva¹ 

¹ Kazan Federal University,
18 Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia

² Izvarino Pharma,
bld. 1, 1 Vnukovskoye Hgw., Moscow, 108817, Russia

³ Tatarstan Academy of Sciences,
20 Bauman St., Kazan, 420111, Russia

Corresponding author: Rimma N. Mingaleeva (rimma.mingaleeva@gmail.com)

Abstract

Background: CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) therapy has proven to be highly effective in the treatment of oncohematological diseases. In pivotal clinical trials for CD19-positive tumors (ZUMA-1, ZUMA-3, JULIET, TRANSCEND), complete response rates were 58%, 51%, 40%, and 59%, respectively. However, the success of CAR-T therapy is limited by two major unresolved challenges: acute side effects and cancer recurrence. To prevent recurrence, strategies are being developed to modify the CAR construct and enhance the expansion and persistence of CAR-T cells in the body. Since recurrences often occur due to loss of target antigen expression by tumor cells, targeting two or more tumor antigens may significantly reduce recurrence rates. **Aim of the study:** This review compiles and analyzes results from clinical trials of bispecific CAR-T therapies and compares key clinical response rates of promising CAR-T candidates with those of approved CAR-T therapies. **Materials and methods:** Relevant literature was reviewed using PubMed, Scopus, Web of Science, and ClinicalTrials.gov databases. **Results:** The limited number of clinical trials did not allow for identification of significant differences in primary outcomes of CAR-T therapy. Nevertheless, a trend toward increased relapse-free survival was observed in patients treated with

bispecific CAR-T variants compared to monospecific therapies. Recurrence-free survival rates ranged from 61% to 90% for CD19/CD20-targeted therapies, 40% to 85% for CD19/CD22-targeted therapies, and 44% to 61% for monospecific anti-CD19 CAR-T therapy. **Conclusion:** Cancer recurrence after CAR-T therapy is frequently associated with antigen loss by tumor cells. Clinical trial results suggest that targeting two or more antigens with CAR-T therapies may be an effective approach to reduce recurrence risk without increasing immune or neurotoxicity.

Keywords CAR-T; haematological tumours; recurrence; clinical trials

Acknowledgements: The work was carried out within the framework of the Strategic Academic Leadership Programme (PRIORITY-2030) of Kazan Federal University.

For citation: Sagdeeva AR, Arslan LA, Rybalov AA, et al. Review of clinical trials of promising bispecific candidates for CAR-T cell therapy. Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):451-475. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-4

Список сокращений

БРВ – безрецидивная выживаемость;

ВКЛ – В-клеточная лимфома;

ВКР – В-клеточный рецептор;

В-ОЛЛ – острый лимфоцитарный лейкоз В-клеток;

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барра;

ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома;

ИКАНС – синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS);

ИЛ – интерлейкин;

ЛХ – лимфома Ходжкина;

МКЛ – мантийноклеточная лимфома;

НК – натуральные киллеры;

НХЛ – неходжскинская лимфома;

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз;

СК – стволовые клетки;

МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения;

ММ – множественная миелома;

ПК – плазматические клетки;

ПМВКЛ – первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома;

р/р – рецидивирующая / рефрактерная;

СВЦ – синдром высвобождения цитокинов;

ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз;

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз;

ФЛ – фолликулярная лимфома;

ОВ – общая выживаемость;

ОО – общий ответ;

ПО – полный ответ.

Введение. Начиная с конца прошлого века в лечении онкологических заболеваний (ОЗ) стали появляться таргетные препараты, способные уничтожать опухолевые клетки путем нацеливания на специфические молекулярные мишени. Согласно данным

Национального Института Онкологии (National Cancer Institute, NCI) одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) США для терапии ОЗ получили более 300 препаратов таргетной терапии [1].

Изначально развивавшаяся как подтип таргетной терапии, иммунотерапия стала следующим рубежом в борьбе с опухолями. Моноклональные антитела, направленные на специфические мишени, показали свою эффективность против многих типов ОЗ [2]. Революционной формой иммунотерапии стала CAR-T клеточная терапия, в основе которой лежит использование химерного антигенного рецептора (CAR). Ниша CAR-T терапии на данный момент – пациенты на поздних стадиях ОЗ, резистентные к другим типам лекарственной терапии. CAR-T клетки показали беспрецедентные результаты в лечении рецидивирующих и рефрактерных

(р/р) гематологических злокачественных опухолей.

Гематологические злокачественные новообразования характеризуются неконтролируемым ростом гемопоэтических и лимфоидных клеток и составляют 6,6% всех случаев онкологических заболеваний во всем мире [3]. По состоянию на начало 2024 года одобрение FDA получили шесть CAR-T препаратов, два из которых направлены на лечение В-клеточных лейкозов, четыре - на различные подтипы лимфом, тогда как два препарата разработаны для лечения множественной миеломы (MM) (Рис. 1).

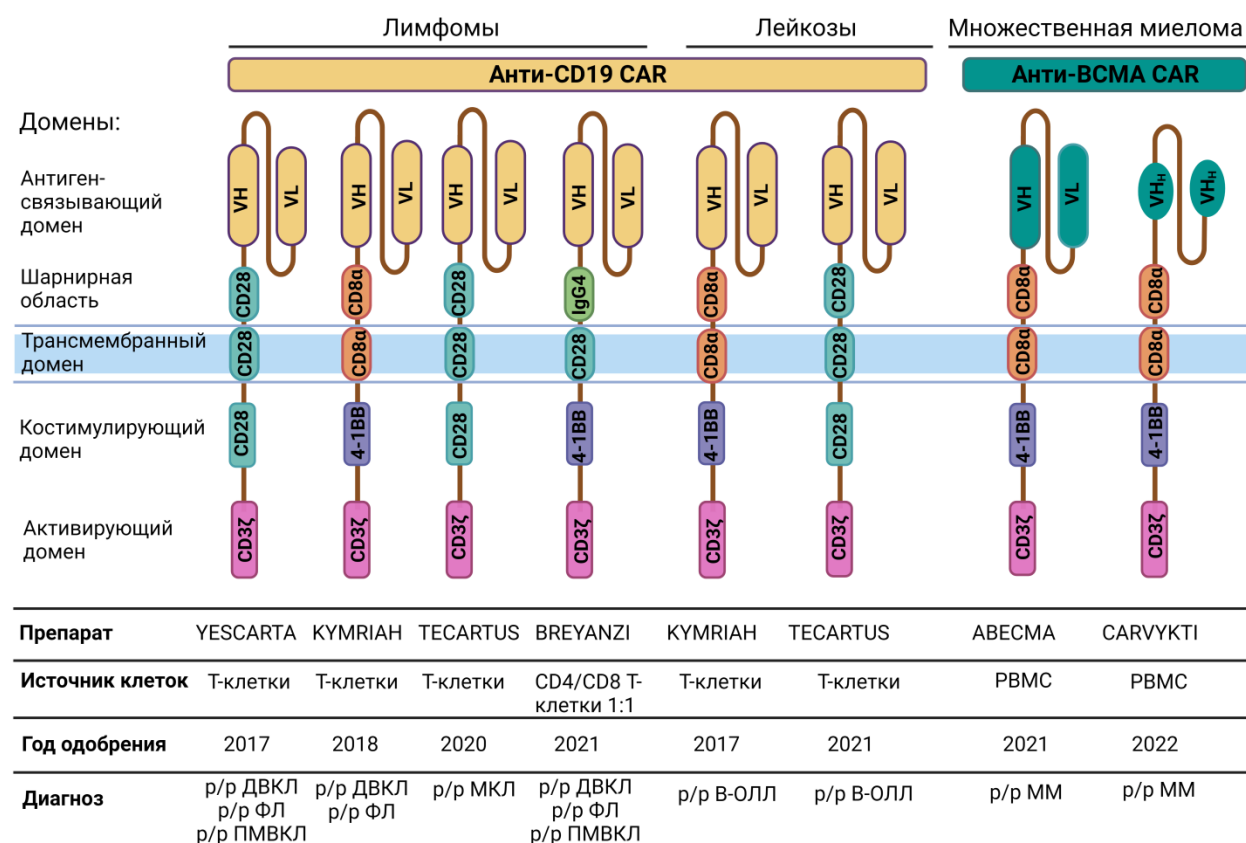


Рис. 1. Перечень и структура CAR-T препаратов, одобренных FDA

Fig. 1. List and structure of CAR-T Drugs Approved by the FDA

Во всех одобренных FDA препаратах, нацеленных на CD19, антигенсвязывающий домен CAR представлен одним и тем же фрагментом моноклонального антитела мыши FMC63. Препараты Yescarta (аксикабтаген

циклолейсел) и Tecartus (брексукабтаген аутолейсел) имеют в своей основе одинаковый CAR, но отличаются технологией производства: в схеме получения Tecartus присутствует дополнительный этап по удалению из

продукта лейкафереза злокачественных клеток. В препарате Kymriah (тисагенлеклейсел) CAR имеет другие шарнирные, трансмембранный и костимуляторный домены. Технология производства Breyanzi (лизокабтаген маралейсел) предполагает доставку определенного соотношения CD4⁺ к CD8⁺ Т-клеток. Антигенсвязывающий домен CAR в обоих препаратах против ММ нацелен на антиген созреваания В-клеток (BCMA): в препарате Abecma (идекаптаген виклейсел) он представлен одноцепочечным вариабельным фрагментом мыши 11D5-3, тогда как в препарате Carvykti (цилтакабтаген аутолейсел) состоит из двух связанных между собой антигенузнающих участков однодоменных антител ламы (VHH). Kymriah, Breyanzi, Abecma и Carvykti имеют лентивирусную систему доставки, тогда как Yescarta и Tecartus используют ретровирусные вектора [4].

Перспективность CAR-T терапии подтверждается высоким клиническим ответом: при лечении неходжкинских лимфом общий ответ (ОО) на терапию Kymriah составил 52%, на Breyanzi – 61%, на Yescarta – 82%, на Tecartus – 85% [5], при лечении ММ общий ответ на терапию Abecma и Carvykti составил 72% [6] и 98% [7], соответственно. Однако все еще остро стоит проблема рецидивов для пациентов, достигших ремиссии после CAR-T терапии. Например, медиана безрецидивной выживаемости у пациентов, получивших Abecma, составляет 8,8 мес [8], у пациентов, получивших Breyanzi – 6,8 мес, у пациентов, получивших Yescarta – 5,9 мес [5].

Накоплено множество доказательств того, что успешность лечения онкогематологических заболеваний зависит от исходных параметров заболевания и от ответа на полученную ранее терапию [9]. Стратификация пациентов по таким параметрам как опухолевая нагрузка, наличие или отсутствие экстрамедуллярного заболевания, полученная ранее терапия

позволит предсказать ответ на CAR-T терапию и увеличить продолжительность ремиссии [1]. Помимо учета индивидуальных параметров пациента, важно оптимизировать протоколы пре- и постинфузионного лечения, процесс производства CAR-T клеток и дизайн CAR-конструкта [4]. Для увеличения продолжительности ремиссии исследователи предлагают изменить каркас CAR в направлении оптимизации шарнирного, трансмембранного и костимуляторного доменов, а также нацелить CAR на несколько антигенов. В данном обзоре мы подробно разберем результаты клинических испытаний (КИ) моделей CAR-T, нацеленных на два и более антигена, и сравним клинические ответы моноспецифических и биспецифических CAR-T.

Цель исследования. Собрать и проанализировать результаты КИ биспецифических CAR-T, провести сравнение ключевых показателей клинического ответа с показателями одобренных FDA моноспецифических препаратов для CAR-T-терапии онкогематологических заболеваний.

Материалы и методы исследования. Для изучения механизмов резистентности к CAR-T-терапии и вариантов дизайна биспецифических CAR-T клеток проводился анализ литературы в базах данных PubMed, Scopus, WoS. Также был проведен поиск клинических исследований для оценки эффективности и безопасности биспецифических CAR-T-препаратов на сайте международного реестра клинических исследований Национального института здоровья США <https://clinicaltrials.gov/>. Статистическую обработку полученных данных проводили методом однофакторного дисперсионного анализа (One Way ANOVA) с помощью встроенного пакета в программе GraphPad Prism 8. Статистически достоверными считались значения при $p \leq 0,05$. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

Результаты и их обсуждение

Причины возникновения рецидивов

Рецидивы возникают как из исходных CD19⁺ клеток, так и из CD19⁻ клеток опухоли. CD19⁻ -рецидивы (20-30% пациентов) являются следствием опухолевой гетерогенности и возникают в присутствии прекрасно функционирующих CAR-T клеток [10]. Так, у части пациентов с В-ОЛЛ (и взрослых, и детей) уже на момент постановки диагноза есть клоны клеток, в которых экспрессируются альтернативные формы CD19, например, дефектные по экзону 2, кодирующему эпитоп [11]. У таких пациентов после воздействия CAR-T клеток на CD19⁺

опухолевые клетки остается живым пул CD19⁻ клеток, который продолжает существовать и в итоге становится доминантным [12].

К рецидивам от CD19⁺ клеток (70-80% пациентов) могут приводить недостаточная экспансия и персистенция CAR-T клеток, а также различные модификации антигена. Воздействие на антиген может быть следствием: (1) приобретенных мутаций в антигене или альтернативного сплайсинга мРНК антигена, (2) снижения уровня экспрессии антигена, (3) переключения фенотипа клеточной линии, (4) потери или маскировки эпитопа, (5) трофоцитоза (Рис. 2).

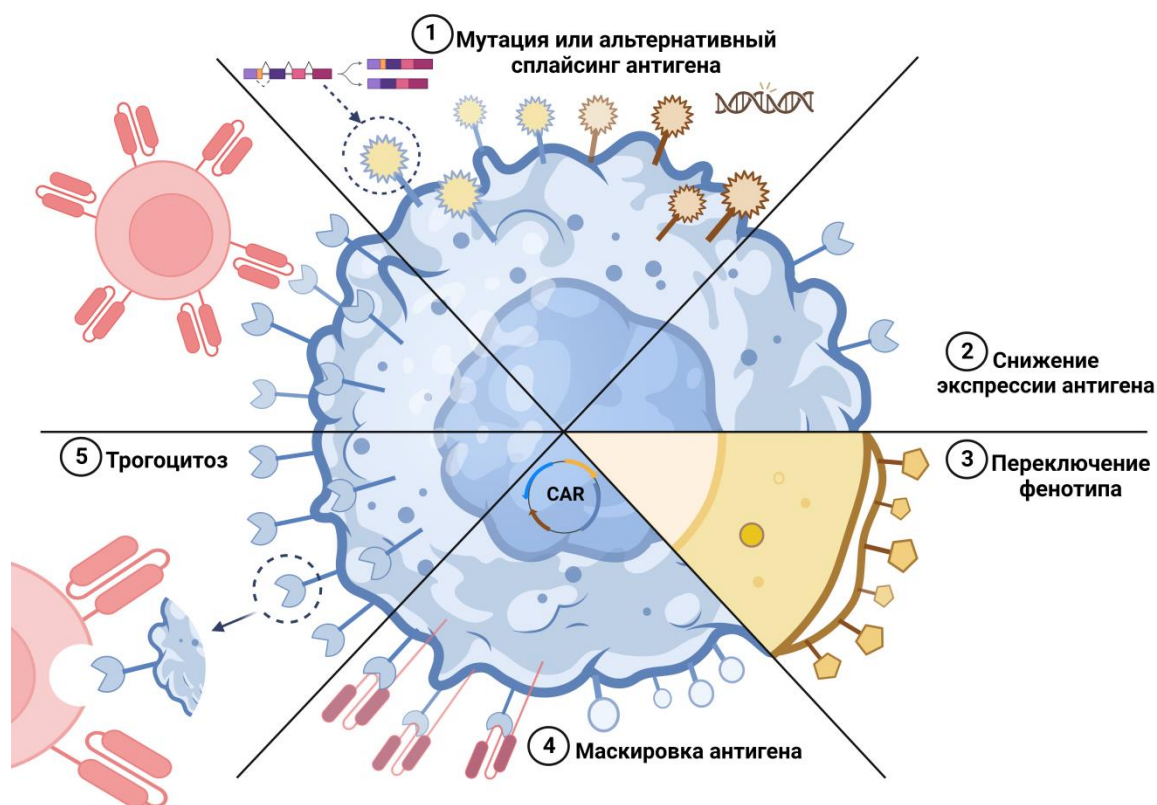


Рис. 2. Механизмы потери антигена, обусловленной CAR-T терапией [12]

Fig. 2. Mechanisms of antigen loss due to CAR-T therapy

Основной причиной потери антигена CD19 считается альтернативный сплайсинг, в результате иммунного пресса под действием CAR-T терапии клетки с альтернативными формами CD19 становятся доминантными (Рис. 2(1)) [13]. Мутации и альтернативный сплайсинг

приводят к изменению исходной мишени, модулируя связывание CAR-T и опухолевой клетки. При этом иногда образуются варианты таргетного белка, которые не позволяют ему выходить на поверхность, но сохраняют при этом часть своих функций [13]. Снижение экспрессии

также является частой характеристикой, приобретенной в процессе терапии (Рис. 2(2)). Для приобретения устойчивости к CAR-T терапии опухолевым клеткам не всегда требуется полностью удалить антиген, иногда достаточно снизить его плотность ниже порогового уровня [14].

Также показано, что при длительном воздействии на организм, которое характерно для CAR-T клеток, возможно перепрограммирование В-клеточной линии в миелоидный фенотип, что сопровождается потерей множества лимфоидных маркеров (Рис. 2(3)) [15]. В клиническом исследовании по применению анти-CD19 CAR-T терапии для лечения В-ОЛЛ у 7 пациентов, имеющих транслокацию гена *MLL*, была достигнута полная ремиссия у всех пациентов. Однако, в течение 1 месяца после инфузии у 2 из 7 пациентов был диагностирован ОМЛ, клонально связанный с клетками В-ОЛЛ и отрицательный на CD19 [16]. Также описан случай переключения линий после лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) с трансформацией по Рихтеру с помощью CAR-T клеток к CD19: спустя 6 месяцев у пациента возникла плазмобластная лимфома без остаточных маркеров В-лимфоидной дифференцировки [17]. Авторы указывают на то, что селективно воздействуя на CD19, можно изменить дифференцировку лимфоидной ткани или способствовать клональной экспансии опухолевых клеток со статусом дифференцировки, отличным от основного пула опухолевых клеток.

В статье Ruella *et al.* впервые был описан случай рецидива лейкоза после лечения CD19 CAR-T клетками вследствие экспрессии CAR опухолевой клеткой [18]. Последовательность CAR была непреднамеренно введена в опухолевую В-клетку во время производства Т-клеток, и его продукт связался с эпитопом CD19 на поверхности опухолевой клеток, маскируя его от распознавания и придавая устойчивость к CD19 CAR-T клеткам (Рис. 2(4)).

Интересным вариантом взаимодействия CAR-T и опухолевых клеток является трогоцитоз, при котором CAR-T клетки, контактируя с опухолевыми клетками, встраивают часть мембраны этих клеток с целевым антигеном CD19 на свою поверхность (Рис 2(5)). В результате этого снижается плотность антигена на опухолевых клетках, что приводит к неэффективному лизису опухоли. Кроме того, такие CD19⁺ CAR-T клетки сами становятся мишенями CAR-T клеток, на поверхности которых нет этого антигена [19].

Применение монотаргетной CAR-T терапии приводит к потере антигена вне зависимости от изначальной мишени терапии. Так, у пациентов с рецидивами после анти-CD19 CAR-T препаратов, возникшими из-за наличия CD19⁺ клонов опухолевых клеток, в процессе применения анти-CD22 CAR-T были выявлены CD22⁺ клетки лейкоза [20]. В противовес этому, одновременное воздействие на несколько антигенов может не только снизить риск возникновения рецидива в результате потери антигена, но и повысить продолжительность ответа и эффективность терапии [20]. Воздействовать на два и более антигена одновременно можно разными способами. Например, комбинируя CAR-T терапию с моноклональными антителами к другой мишени. Так, в КИ NCT04002401 исследуется комбинация Yescarta и ритуксимаба, моноклонального антитела к CD20 [21]. Биспецифические антитела и биспецифические CAR-T представляют собой другой вариант воздействия на две мишени в одном цикле терапии.

Варианты дизайна биспецифических CAR-T клеток

Принцип, лежащий в основе работы биспецифических CAR-T, заключается в том, что при снижении или потере одного антигена на поверхности опухолевых клеток, CAR-T клетки сохраняют способность узнавать и уничтожать опухолевые клетки за счет связывания со вторым антигеном. А при наличии на

опухолевых клетках двух и более пан-В-клеточных маркеров (например, CD19 и CD20/CD22/CD123), значительно

повышается эффективность CAR-T терапии за счет воздействия на два антигена.

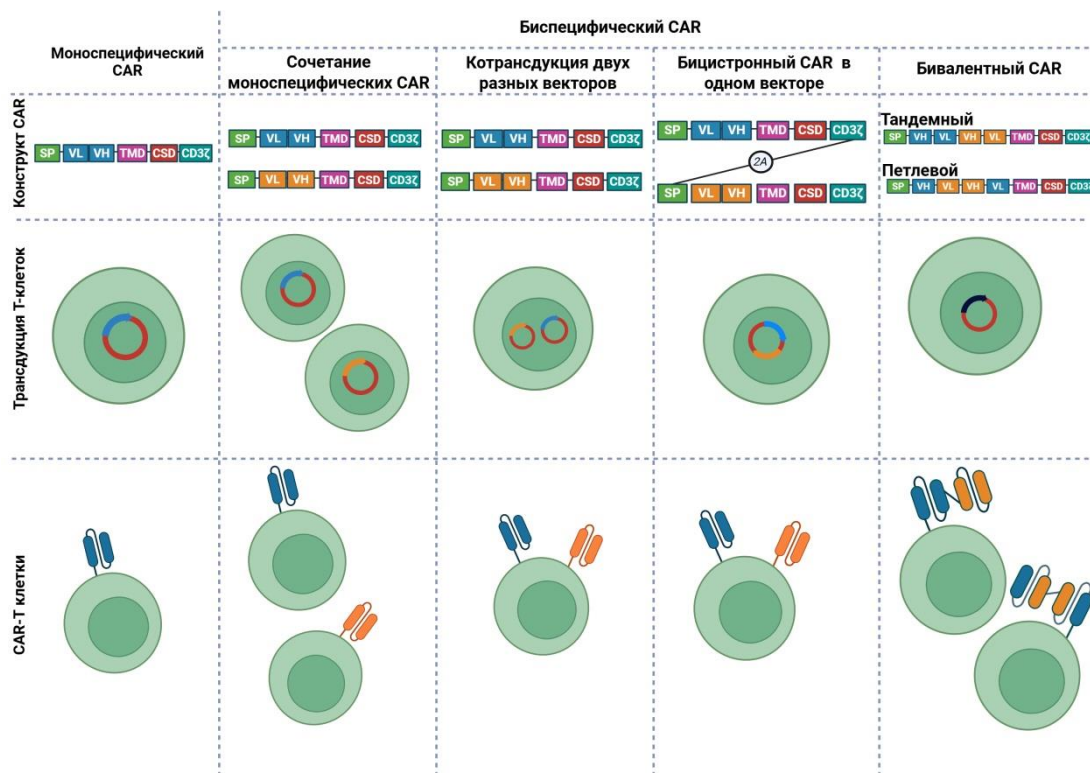


Рис. 3. Схема моноспецифического и биспецифических CAR. CAR с двойной мишенью можно разделить на три категории: смешанные CAR, бицистронные CAR и бивалентные CAR

Fig. 3. Scheme of monospecific and bispecific CARs. Dual-targeted CARs can be divided into three categories: mixed CARs, bicistronic CARs, and bivalent CARs

Есть несколько способов реализации биспецифических CAR-T (Рис. 3):

1) коктейль/последовательное использование двух продуктов моноспецифических CAR-T клеток, индивидуально трансдуцированных двумя разными векторами;

2) биспецифические CAR-T клетки, полученные путем совместной трансдукции двух векторов, каждый из которых кодирует один индивидуальный CAR или путем трансдукции бицистронного вектора для введения двух отдельных CAR, каждый из которых имеет свой антигенсвязывающий домен;

3) биспецифические CAR-T клетки, экспрессирующие один двухвалентный

CAR с двумя антигенсвязывающими доменами. Бивалентный CAR можно разделить на две разные структуры, поместив тяжелую (VH) и легкую (VL) цепь антигенсвязывающего домена scFv в разном порядке, т.е. с VL-VH одного scFv, непосредственно связанного с VL-VH другого scFv, определенного как бивалентный тандемный CAR или с VL-VH одного scFv, разделенных VL-VH другого scFv, определяемого как двухвалентный петлевой CAR.

Наиболее оптимальный вариант получения биспецифических CAR еще предстоит определить, в данный момент разные варианты исследуются в КИ. При этом важно помнить, что при выборе

антигенов для биспецифических CAR-T необходимо учитывать синергизм и комплементарность двух мишеней.

Мишени для CAR-T при В-клеточных и плазмоклеточных злокачественных заболеваниях в КИ

Первые CAR-конструкты, дошедшие до стадии одобрения FDA, имеют антиген-распознающую область антитела к CD19. Данный мембранный белок, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов, участвует в процессах

дифференцировки и созревания В-клеток, его экспрессия теряется на стадии созревания до плазматических клеток (ПК). CD19 можно встретить на поверхности большинства В-клеточных злокачественных опухолей (включая ХЛЛ, В-ОЛЛ и многих НХЛ), что делает его хорошей мишенью для нацеливания CAR-T.

В таблице 1 представлены мишени, для которых иницированы КИ.

Таблица 1

Мишени для CAR-T терапии при В-клеточных и плазмоклеточных злокачественных новообразованиях

Table 1

Targets for CAR-T therapy in B-cell and plasma cell malignancies

Мишень	Экспрессия в клетках	Заболевание	Количество КИ на clinicaltrials.gov (по состоянию на 06.12.23)
CD19	В-клетки, СК, ММ	ВКЛ, ММ, МГНЗ	602
BCMA	ПК, некоторые зрелые В-клетки	ММ	178
BAFF-R	В-клетки (кроме ПК), Т-клетки памяти	ОЛЛ	2
CD20	пре-В-клетки и зрелые В-клетки	ХЛЛ, ВКЛ	93
CD22	В-клетки	НХЛ, ОЛЛ, ВКЛ (включая ДВККЛ и ФЛ)	104
CD30	подмножество активированных Т- и В-лимфоцитов	ВКЛ, ЛХ, НХЛ	29
CD37	зрелые В-клетки	ВКЛ, ОМЛ, НХЛ, ХЛЛ, ММ	9
CD38	Т-клетки, В-клетки, НК, ПК, моноциты	ОМЛ, ММ, ОЛЛ, ВКЛ	21
CD70	АПК, активированные Т- и В-клетки	ОМЛ, НХЛ, ММ	23
CD79B	В клетки	ВКЛ, ОЛЛ, НХЛ	6
CD123	базофилы, плазмацитоидные ДК	ОМЛ, ОЛЛ, БПДКН	37
CD138	эпителиальные клетки, гепатоциты, ПК	ММ	7
GPRC5D	эпителиальные клетки волосяных фолликулов, ПК, В-клетки	ММ и ПКЛ	16
LMP1	ВЭБ-инфицированные клетки	Гематологические опухоли	1
ROR1	различные клетки в процессе эмбриогенеза	ХЛЛ, ВКЛ (включая ДВККЛ и МКЛ), ОЛЛ	8
SLAMF7 (CS1)	В- и Т-клетки, ДК, НК, моноциты	ММ	11

Мишени, указанные в таблице 1, рассматриваются как для создания моноспецифических, так и для разработки биспецифических вариантов CAR-T. Согласно данным международного реестра КИ Национального института здоровья США (clinicaltrials.gov) максимальное количество КИ зарегистрировано для комбинаций CD19/CD22, CD19/CD20 и CD19/BCMA.

CD22 (Siglec-2) представляет собой трансмембранный белок, который экспрессируется на ранних стадиях онтогенеза В-клеток и сохраняется до дифференцировки в ПК; на поверхности злокачественных В-клеток, особенно в маргинальной зоне, мантийных и фолликулярных В-клетках. Препараты на основе антител, нацеленных на CD22, такие как инотузумаб озогамидин и пинатузумаб

ведотин, оказались успешными в лечении В-НХЛ и В-ОЛЛ.

Биспецифические CAR против CD19/CD22 при В-клеточных злокачественных новообразованиях исследуют для лечения ОЛЛ, НХЛ, ДВКЛ,

МКЛ, ФЛ. Для данных мишеней на конец 2023 года зарегистрировано (clinicaltrials.gov) всего 55 КИ в 1 фазе и 37 КИ во 2 фазе. Результаты некоторых КИ, проведенных в Китае и США, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты КИ биспецифических CAR-T, нацеленных на CD19/CD22

Table 2

Results of clinical trials of bispecific CAR-T targeting CD19/CD22

Мишень	CD19/CD22					
КИ	ChiCTR1800015575	NCT03233854		ChiCTR-OPN-16009847	ChiCTR2000032211	NCT03289455
Страна	Китай	США		Китай	Китай	США
Фаза	1	1		1	2	1/2
Диагноз	р/р ВКЛ	р/р В-ОЛЛ	р/р ВКЛ	р/р ВКЛ	детский р/р В-ОЛЛ гематологический рецидив	р/р В-ОЛЛ экстремедулярный рецидив
Дизайн CAR-T	тандемный	петлевой		смешанный	бицистронный	бицистронный
Количество пациентов	16	17	21	42	194	31
ОО, %	87,5	100	62	90,5	99	100
ПО, %	62,5	88	29	81	НИ ¹	НИ
Медиана наблюдения, мес	13	9,3	10	24,3	НИ	НИ
ОВ, %	77,3	НИ		90,5	НИ	НИ
БРВ, %	40,2	НИ		85,7	73,5	68,6
Медиана ОВ, мес	НД ²	11,8	22,5	НД	НИ	НИ
Медиана БРВ, мес	8	5,8	3,2	НД	НИ	НИ
СВЦ, %	100	76		96	88	
1-2 степени	94	71		91	59,6	
3-4 степени	6	5		5	28,4	
ИКАНС, %	0	37		21	20,9	
1-2 степени	0	27		16	НИ	
3-4 степени	0	10		5	НИ	
Публикация	[22]	[23]		[24]	[25]	

Примечание: ¹ – НИ – нет информации, ² – НД – не достигнута.

Note: ¹ – НИ – no information, ² – НД – not reached.

Исследование под идентификационным номером ChiCTR2000032211 – наиболее крупное из выявленных нами. В нем приняли участие 225 детей с р/р ОЛЛ: 194 – с гематологическим рецидивом и 31 – экстрамедулярным рецидивом. ОО составил 99 и 100%, БРВ – 73,5 и 68,6 %, соответственно. У 28,4 % пациентов наблюдался СВЦ 3 степени и выше [25].

В других, описанных в таблице 2, КИ ОО варьировал от 62 до 100%, полный

ответ (ПО) наблюдался у 29-88% пациентов [22-26]. Процент общей выживаемости варьировал от 53,7 до 90,5. БРВ – от 25,8 до 85,7%. СВЦ тяжелой степени наблюдался у 5-28% пациентов. Наиболее выраженная нейротоксичность наблюдалась в исследовании NCT03233854 и составила 37% [23]. В исследовании ChiCTR-OPN-16009847 наблюдалась лимфоцитопения четвертой степени у всех пациентов [24].

CD20 уже несколько десятилетий является мишенью для моноклональных

антител и считается неотъемлемой частью лечения зрелых В-клеточных злокачественных опухолей [27]. Он представляет собой негликозилированный трансмембранный фосфопротеин массой 33-37 кДа, который экспрессируется только В-клетками [28]. Как и CD22, CD20 экспрессируется в большинстве В-клеточных лейкозов и лимфом, что делает его привлекательной мишенью для клеточной иммунотерапии [27]. Преимуществом CD20 как мишени для CAR-T является низкая частота потери этого антигена, несмотря на повторные циклы терапии, нацеленной на CD20 [29].

По данным Национального института здоровья США с комбинацией антигенов-мишеней CD19/CD20 на конец 2023 года было инициировано 39 КИ на 1 фазе и 21 КИ на 2 фазе. В таблице 3 собраны результаты шести исследований по CD19/CD20 CAR-T терапии. Наиболее крупное из них – NCT03097770 [32]. В нем приняло участие 87 пациентов. ОО

составил 78%, ПО наблюдался у 70% пациентов. Общая выживаемость наблюдалась у 79% и составила 1 год, тогда как БРВ – у 61% и составила 1 год. У 10% испытуемых наблюдался СВЦ высокой степени, а у 17% – нейротоксичность 2 и более степени. Лейкопения наблюдалась у 81%, а тромбоцитопения – у 56% пациентов.

Согласно исследованиям, описанным в таблице 3, ОО на анти CD19/CD20 CAR-T терапию варьировал в среднем от 78 до 90%, полный ответ от 60 до 84% [30-34]. Медиана общей выживаемости в одном исследовании не достигла 8 месяцев, а в другом исследовании составила 20,3 месяцев. БРВ варьировала от 6,6 до 27,6 месяцев. Показатели СВЦ ≥ 3 степени были относительно низкими во всех исследованиях и не превышали 10%. Нейротоксичность ≥ 3 степени была максимальной в исследовании NCT03019055 и наблюдалась у 14% пациентов [30].

Таблица 3 (начало)

Перечень КИ биспецифических CAR-T препаратов, нацеленных на CD19/CD20

Beginning of Table 3

List of clinical trials of bispecific CAR-T drugs targeting CD19/CD20

Мишень	CD19/CD20					
КИ	NCT03019055	NCT04186520	NCT03097770	NCT04317885, NCT04655677, NCT04696432, NCT04693676	NCT04007029	
Страна	США	США	Китай	Китай	США	
Фаза	1	1/2	1/2	1	1	
Диагноз	р/р ВКЛ	р/р МКЛ	р/р НХЛ	р/р НХЛ	р/р ВКЛ	
Дизайн CAR-T	тандемный	тандемный	тандемный	тандемный	тандемный	
Количество пациентов	26	10	87	28	5	10
ОО, %	82	100	78	92	80	90
ПО, %	64	60	70	84	80	70
Медиана наблюдения, мес	10,1	18	27,7	5,3	11,1	17
ОВ, %	НИ ¹	90	79	НИ	НИ	НИ
БРВ, %	НИ	90	61	87,3 (6 месяцев)	НИ	НИ
Медиана ОВ, мес	20,3	НД ²	НД	НИ	7,8	НД
Медиана БРВ, мес	НИ	НД	27,6	НИ	6,6	18
СВЦ, %	64	100	70	96	100	Не выше 1 степени
1-2 степени	59	100	60	92	100	
3-4 степени	5	0	10	4	0	0

Таблица 3 (окончание)

Перечень КИ биспецифических CAR-T препаратов, нацеленных на CD19/CD20

End of Table 3

List of clinical trials of bispecific CAR-T drugs targeting CD19/CD20

Мишень	CD19/CD20					
КИ	NCT03019055	NCT04186520	NCT03097770	NCT04317885, NCT04655677, NCT04696432, NCT04693676	NCT04007029	
ИКАНС, %	32	20	17	НИ	0	0
1-2 степени	18	10	15	НИ	0	0
3-4 степени	14	10	2	НИ	0	0
Публикация	[30]	[31]	[32]	[33]	[34]	[29]

Примечание: ¹ – НИ – нет информации, ² – НД – не достигнута.Note: ¹ – НИ – no information, ² – НД – not reached.

В таблице 4 представлено несколько вариантов других перспективных биспецифических CAR-T. Среди них результаты КИ доступны для мишеней BCMA/CD38, BCMA/CS1 и BCMA/TACI.

Таблица 4

Перечень КИ биспецифических CAR-T клеток, нацеленных на разные перспективные мишени

Table 4

List of clinical trials of bispecific CAR-T cells targeting different promising targets

Мишень	Заболевание	Количество КИ
CD19/CD79b	В-клеточные злокачественные новообразования	2 (bi-4SCAR)
CD19/CD123		1 (bi-4SCAR)
CD19/CD38		1 (bi-4SCAR)
CD19/CD30		1 (bi-4SCAR)
BCMA/CD38	ММ	1
BCMA/TACI	ММ	2
BCMA/GPRC5D	ММ	3
BCMA/CS1	ММ	1
CLL-1/CD33	ОМЛ	7
CLL-1/CD123	ОМЛ	3
CD33/CD123	ОМЛ	2

Для пациентов с ММ наиболее распространенной мишенью является антиген созревания В-клеток (BCMA, CD269, TNFRSF17). Экспрессия BCMA специфична для ПК и не была обнаружена в других тканях человека так же, как и на поверхности первичных CD34⁺ гемопоэтических клеток. BCMA присутствует практически на всех клетках ММ [35].

BCMA является членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. Его связывание и стимуляция способствует росту и пролиферации ПК в костном мозге, его сверхэкспрессия имеет прогностическое

значение при миеломе [36]. BCMA может находиться как в связанном с мембраной состоянии, так и в растворенной форме. Сывороточный уровень BCMA является диагностическим маркером при ММ [37]. Было показано снижение уровня растворимого BCMA в сыворотке крови после курса анти-BCMA CAR-T терапии и, наоборот, увеличение концентрации при прогрессировании заболевания.

Препараты CAR-T против BCMA отличаются высокой эффективностью. Тем не менее, проблема терапевтической устойчивости, которую связывают с гетерогенностью опухоли и потерей

антигена, диктует необходимость разработки модификаций CAR, нацеленных на BCMA.

Новым подходом лечения MM является использование анти-CD19 CAR-T клеток в виде монотерапии или в комбинации с анти-BCMA CAR-T клетками. В 2015 году пациенту с MM после аутологичной трансплантации СК ввели CAR-T, нацеленные на CD19, что привело к полному ответу, отсутствию признаков прогрессирования и измеримого моноклонального белка в сыворотке или моче при наблюдении в течение 12 месяцев [38]. Были опубликованы результаты КИ NCT02135406, согласно которым анти-CD19 CAR-T терапия эффективна в лечении пациентов с р/р MM, несмотря на отсутствие экспрессии CD19 в 99,95% неопластических ПК [39]. Авторы предположили, что данная CAR-T терапия воздействует на минорные субпопуляции клеток миеломы с фенотипом опухолевых стволовых клеток, которые экспрессируют CD19 [8]. Альтернативным объяснением эффективности такой терапии может быть то, что анти-CD19 CAR-T клетки воздействуют на незлокачественные CD19-положительные В-клетки, а они сами по себе могут воздействовать на противоопухолевый иммунитет, секретируя ростовые факторы [40]. Дальнейшие попытки использовать анти-CD19 CAR-T клетки для лечения MM привели к противоречивым результатам. Например, в КИ NCT02135406 только у 2 из 10 испытуемых наблюдался положительный клинический ответ от применения анти-CD19 CAR-T терапии [41]. Это может быть следствием вынужденного использования более низкой дозы CAR-T, либо отсутствием CD19⁺ популяции у отдельных пациентов. Авторы указывают на то, что, вероятно, данный поверхностный иммунофенотип не является надежной прогностической характеристикой, поскольку варьирует от пациента к пациенту и зависит от истории самого заболевания.

Противоречивые данные были получены и в ходе исследования, описанного в статье Garfall *et al.*, где была

оценена безопасность и целесообразность комбинации анти-BCMA и анти-CD19 CAR-T, а также возможность использования CAR-T в более ранних линиях терапии (Табл. 5) [42]. Фрагмент антитела к CD19 в данном КИ был представлен гуманизированной формой - huCART-19. Ответ на CAR-T терапию сравнивали у пациентов после нескольких линий терапии (фаза А) и у пациентов с высоким риском после ответа на начальную терапию (фаза В). Пациенты фазы А получали анти-BCMA CAR-T совместно с анти-CD19 CAR-T, а пациенты фазы В получали либо только анти-BCMA CAR-T, либо совместно анти-BCMA и анти-CD19 CAR-T (Табл. 5). СВИЦ был низкой степени тяжести, однако было установлено, что использование CAR-T клеток в ранних линиях терапии миеломы может дать лишь небольшие, а не трансформационные улучшения по сравнению с их применением в более поздних линиях терапии. Кроме того, авторы не обнаружили клинического эффекта от добавления huCART19 к анти-BCMA CAR-T, что возможно связано с тем, что CD19 не является значимой мишенью для большинства пациентов.

В публикации Du *et al.* представлены результаты по применению биспецифических CAR-T клеток, нацеленных на BCMA и CD19 [43]. ОО составил 93,1% (27/29), ПО – 82,8%, медиана БРВ – 38 месяцев (95% ДИ 11,8-НД). СВИЦ наблюдался у 86,2% пациентов, у 6,9% в тяжелой степени. Нейротоксичность не была выявлена.

В работе Wang *et al.* была оценена эффективность и безопасность комбинации анти-BCMA и анти-CD19 CAR-T клеток среди пациентов с р/р MM [44]. ОО составил 92% (57/62), а ПО наблюдался у 37 пациентов (60%). Медиана БРВ составила 18,3 месяца (95% ДИ от 9,9 до 26,7), а медиана общей выживаемости не была достигнута. СВИЦ был выявлен у 95% пациентов, из них 10% пациентов были диагностированы с СВИЦ 3 степени или выше. Нейротоксичность была выявлена у семи пациентов (11%), в том числе ≥ 3 степени тяжести у 3%.

Таблица 5

Результаты исследования биспецифических CAR-T к BCMA

Table 5

Results of the study of bispecific CAR-T to BCMA

Мишень	BCMA/ CD19				BCMA/CD38			BCMA/CS1	BCMA/TAC1	
КИ	NCT03549442			NCT04236011, NCT04182581	ChiCTR-OIC- 17011272	ChiCTR180 0018143	ChiCTR190002 6286	ChiCTR18000 17051	NCT046620 99	NCT04657861 и NCT03287804
Страна	США			Китай	Китай	Китай	Китай	Китай	Китай	Китай
Фаза	1			1	2	1	1	2	1	2
Диагноз	ММ (фаза А: 3 линии терапии)	ММ (фаза Б: 1-2 линии терапии)		p/p ММ	p/p ММ	p/p ММ	p/p ММ	p/p ММ	p/p ММ	p/p ММ
Дизайн CAR-T	CAR-T BCMA+hu CART CD19	CAR-T BCMA	CAR-T BCMA+hu CART CD19	BCMA/CD19 CAR-T	Комби-нация CD19 и BCMA CAR-T	Гуманизиро ванный тандемный BCMA/CD3 8 CAR-T	Тандемный BCMA/CD38 CAR-T	Гуманизиро ванный BCMA CAR-T и мышинный CD38 CAR-T	Мышинный тандемный BCMA/CS1 CAR-T	НИ
Количество пациентов	10	10	10	29	62	23	16	22	16	11
ОО, %	10 из 15 пациентов – частичный ответ; из 26: 9 – улучшили категорию ответа, 4 - ПО			93,1	92	87	87,5	90,9	81	45,5
ПО, %				82,8	60	52	81,2	54,5	37,5	0
Медиана наблюдения, мес	35,3	25,1	26,8	12	21,3	9	11,5	24	9,6	24
ОВ, % (1 год)	НИ ¹			НИ	92	93	75	НИ	83,9	НИ
БРВ, % (1 год)	НИ			НИ	89	68	68,8	НИ	55,2	НИ
Медиана ОВ, мес	16,1	НД ²		НД	НД	НД	НИ	НИ	НД	12,3
Медиана БРВ, мес	5,3	15	10	38	18,3	17,2	НИ	НИ	НД	5
СВЦ, % (всего)	90			86,2	95	87	75	100	38	45,5
1-2 степени	90			79,3	85	65	43,7	72,7	32	45,5
3-4 степени	0			6,9	10	22	31,3	27,3	6	0
ИКАНС, % (всего)	3			0	11	0	НИ	13,6	0	0
1-2 степени	3			0	8	НИ	НИ	13,6	НИ	0
3-4 степени	0			0	3	НИ	НИ	0	НИ	0
Публикация	[42]			[43]	[44]	[45]	[46]	[47]	[48]	[49]

Примечание: ¹ – НИ– нет информации,² – НД – не достигнута.Note: ¹ – НИ– no information,² – НД – not reached..

CD38 относится к подтвержденным опухолевым антигенам при ММ. Также в качестве мишени его используют для лечения Т-клеточного ОЛЛ и ОМЛ (NCT03067571 и NCT03384654) [33]. Эффективны моноклональные антитела к CD38 (например, даратумумаб, изатуксимаб).

Анализ результатов тестирования CAR-T клеток, нацеленных на BCMA и CD38, представлен в таблице 5 на основании данных трех КИ [45-47]. Общая выживаемость варьировала от 87 до 90% в трех исследованиях. ПО наблюдался более чем у 52% испытуемых. ОВ для 1 года составляла 75-93%, БРВ – 55-68%. СВЦ тяжелой степени наблюдался у 22-30% испытуемых, получавших BCMA/CD38 CAR-T клетки. Нейротоксичность была зафиксирована в одном исследовании, характеризовалась легкой степенью и составила 13%. Цитопения наблюдалась у большинства испытуемых.

Однако следует отметить, что экспрессия CD38, как правило, наблюдается в небольшом количестве на клетках миеломы и снижается при прогрессировании заболевания [36]; таким образом, ожидаемо появление резистентности к анти-CD38 CAR-T. Кроме того, существует вероятность развития токсичности on-target/off-tumor, поскольку CD38 также экспрессируется на активированных Т-клетках, НК-клетках и нормальных клетках предстательной железы, нейронов и мышц.

Интерес к антигену CS1 вызван тем, что он часто гиперэкспрессируется в клетках миеломы, его используют для создания CAR-T клеток как в моноформе, так и для получения биспецифических CAR-T. В статье Li *et al.* приведены результаты тестирования анти-BCMA/CS1 CAR-T (NCT04662099) [48]. ОО составил 81%, строгий полный ответ – 37,5% при медиане наблюдения 9 месяцев медианы общей выживаемости и безрецидивной выживаемости не были достигнуты, у одного пациента был зафиксирован СВЦ высокой степени тяжести.

AUTO2 – CAR Т-клетка, предназначенная для одновременного воздействия на BCMA и TACI с помощью новой CAR-конструкции, использующей усеченную форму лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL), в качестве домена, нацеленного на опухоль. В КИ 1 фазы были включены пациенты с р/р ММ в рамках эскалации дозы. В общей сложности 11 пациентов достигли минимального срока наблюдения и были оценены по конечным точкам безопасности. У пяти пациентов наблюдался СВЦ первой степени, а случаев нейротоксичности не было. Среди пациентов, получивших дозу $\geq 225 \times 10^6$ клеток, ОО составил 45,5 % в этой ранней фазе исследования [49].

Триспецифические CAR также вошли на стадию КИ. В работе Fousek *et al.* представлено сравнение двух моделей триспецифических CAR: первая модель (TriCAR) представляет собой три моновалентных CAR второго поколения, которые нацелены на антигены CD19, CD20 и CD22, вторая модель – два CAR, первый из которых нацелен на CD19, а второй (SideCAR) представляет собой бивалентный CAR, нацеленный на CD20 и CD22 [50]. В данном исследовании было показано, что триспецифические CAR являются более эффективными вариантами, чем моновалентный CAR в лечении CD19-негативных опухолевых клеток при ОЛЛ.

Сравнительный анализ эффективности биспецифических модификаций CAR-T

Для оценки эффективности биспецифических CAR-T нами был проведен статистический анализ основных показателей представленных КИ, включая ОО, ПО, БРВ, СВЦ в целом и 3-4 степени отдельно для модификаций CAR-T, направленных на элиминацию CD19+ клеток (данные не представлены). В ходе анализа было выбрано два варианта биспецифических CAR-T (CD19/CD20, CD19/CD22), которые в дальнейшем сравнивали с одобренными FDA анти-CD19 CAR-T препаратами (Рис. 4).

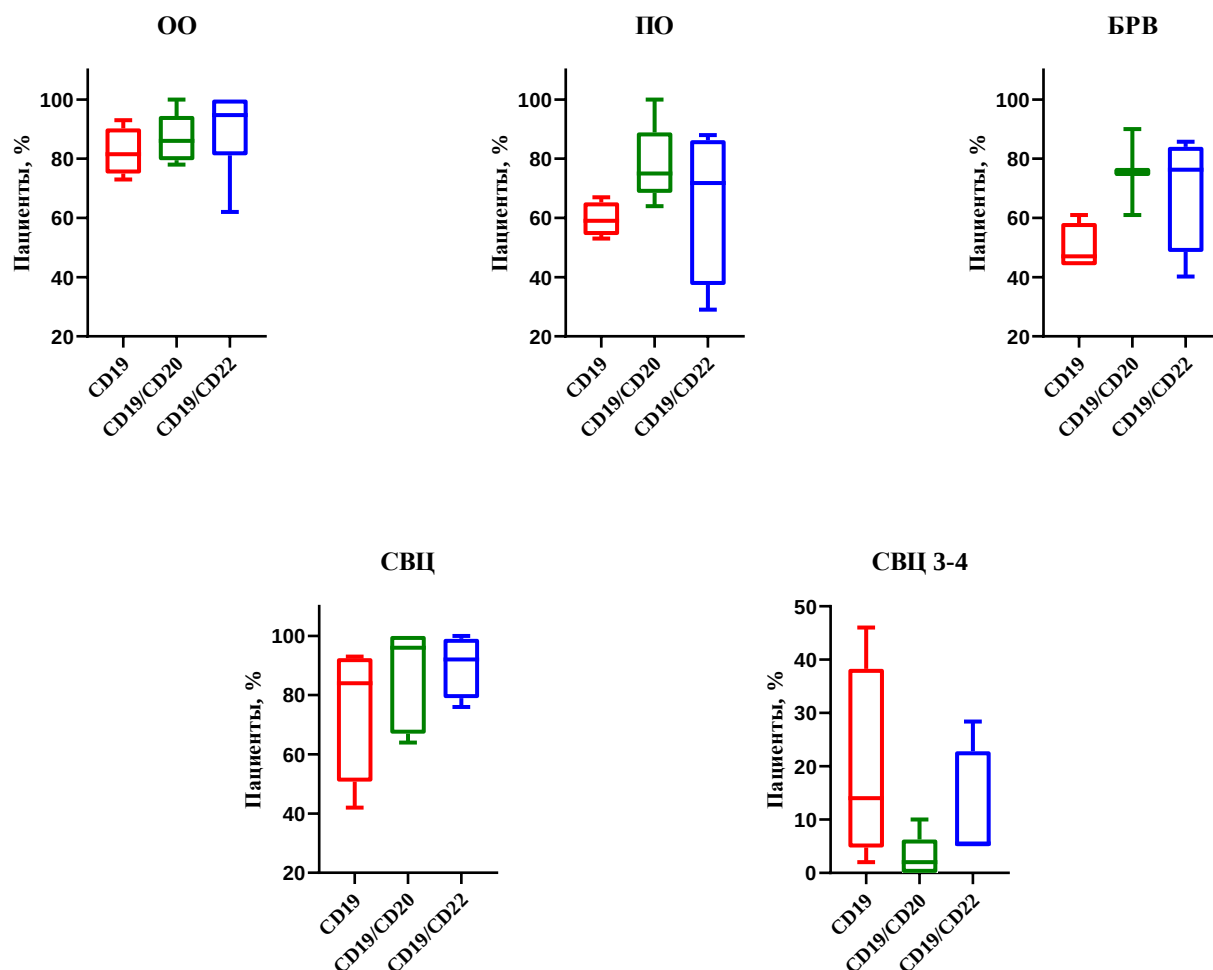


Рис. 4. Сравнение показателей клинического ответа биспецифических CAR-T и препаратов, одобренных FDA. Сравнение проводилось по общему ответу (ОО), полному ответу (ПО), безрецидивной выживаемости (БРВ), синдрому высвобождения цитокинов в общем (СВЦ) и 3-4 степеней (СВЦ 3-4). Представлены данные для анти-CD19 CAR-T препаратов (CD19) и биспецифических CAR-T (CD19/CD22 и CD19/CD20). Для препаратов Kymriah, Yescarta, Tecartus, Breyanzi в анализ включали значения показателей, указанные в статьях [51-54], соответственно. Значения, включенные в анализ по биспецифическим CAR-T, указаны в таблицах 2 и 3

Fig. 4. Comparison of clinical response rates between bispecific CAR-T and FDA-approved drugs. Comparisons occurred for overall response (OR), complete response (CR), disease-free survival (RFS), overall cytokine release syndrome (CRS), and grades 3–4 (CRS 3–4). Data are presented for anti-CD19 CAR-T drugs (CD19) and bispecific CAR-T drugs (CD19/CD22 and CD19/CD20). For the drugs Kymriah, Yescarta, Tecartus, Breyanzi, the analysis included the values of the indicators specified in the articles [51–54], respectively. The values included in the bispecific CAR-T analysis are shown in Tables 2 and 3

При анализе КИ мы не смогли обнаружить достоверные отличия по основным показателям CAR-T терапии. При этом стоит отметить, что БРВ пациентов, получивших биспецифические

варианты CAR-T, составила 61-90% для CD19/CD20 и 40-85% для CD19/CD22 по сравнению с 44-61% для моноспецифической анти-CD19 CAR-T терапии.

Заключение. Несмотря на высокие показатели ремиссии, достигнутые при использовании CAR-T клеток для терапии гематологических злокачественных новообразований, у значительной доли пациентов возникает рецидив заболевания. Результаты КИ показали, что снижение экспрессии антигена-мишени и ограниченная персистенция CAR-T клеток являются основными причинами развития рецидива заболевания. Риск развития иммуно- и нейротоксичности после введения CAR-T клеток также является препятствием, которое необходимо преодолеть для улучшения показателей терапии.

Описанные задачи привели к созданию нескольких десятков стратегий оптимизации CAR-T препаратов. В данном обзоре мы рассмотрели один из вариантов модификации CAR-T терапии В-клеточных и плазмоклеточных злокачественных новообразований – биспецифические CAR-T. Мы собрали имеющиеся данные о результатах КИ биспецифических CAR-T, одной из мишеней которых является CD19 или BCMA. Для таких модификаций, как CD19/CD20 и CD19/CD22 была оценена их эффективность по сравнению с одобренными FDA препаратами. К сожалению, нам не удалось обнаружить достоверных отличий между группами, что связано с небольшим количеством КИ для каждой группы, однако БРВ имеет тенденцию на увеличение в группах с биспецифическими CAR-T по сравнению с монопрепаратами к CD19. А значит стратегия использования биспецифических CAR-T может стать эффективной для снижения риска рецидивов, связанных с потерей антигена. Данный подход может быть использован для расширения списка целевых опухолей и увеличения общего количества пациентов, направленных на CAR-T терапию.

Информация о финансировании

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для

выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (Проект № FZSM-2022-0016).

Financial support

The work was carried out using funds from a subsidy allocated to Kazan Federal University to fulfill a State Assignment in the field of scientific activity (Project No. FZSM-2022-0016).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. NIC [Электронный ресурс]. List of Targeted Therapy Drugs Approved for Specific Types of Cancer [дата обращения: 25.12.2023]. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list>
2. Hou J, He Z, Liu T, et al. Evolution of molecular targeted cancer therapy: mechanisms of drug resistance and novel opportunities identified by CRISPR-Cas9 screening. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:755053. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.755053>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023;20:359-371. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00754-1>
5. Crees ZD, Ghobadi A. Cellular therapy updates in B-cell lymphoma: the state of the CAR-T. *Cancers*. 2021;13(20):5181. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13205181>
6. ABECMA [Электронный ресурс]. Proven CAR T Cell Therapy Power in the Patients You're Likely to See [дата обращения: 25.12.2023]. URL: <https://www.abecmahcp.com/efficacy>
7. CARVYCTI [Электронный ресурс]. EFFICACY OUTCOMES FROM THE PIVOTAL CARTITUDE-1 STUDY [дата обращения:

- 25.12.2023]. URL: <https://www.carvykti.hcp.com/efficacy>
8. Garfall A, Cohen A, Susanibar-Adaniya S, et al. CAR T cells targeting BCMA and CD19 for newly diagnosed and relapsed multiple myeloma patients responding to current therapy [Электронный ресурс]. Blood Cancer Discovery. 2022 [дата обращения: 25.12.2023]. URL: <https://oak.novartis.com/id/eprint/47478>
9. Jain A, Jain A, Malhotra P. Re-defining prognosis of hematological malignancies by dynamic response assessment methods: lessons learnt in chronic myeloid leukemia, Hodgkin lymphoma, diffuse large b cell lymphoma and multiple myeloma. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2020;36:447-457. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01213-7>
10. Aparicio-Pérez C, Carmona M, Benabdellah K, et al. Failure of ALL recognition by CAR T cells: a review of CD 19-negative relapses after anti-CD 19 CAR-T treatment in B-ALL. Frontiers in Immunology. 2023;14:1165870. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1165870>
11. Fischer J, Paret C, El Malki K, et al. CD19 isoforms enabling resistance to CART-19 immunotherapy are expressed in B-ALL patients at initial diagnosis. Journal of Immunotherapy. 2017;40(5):187-195. DOI: <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000169>
12. Xie D, Jin X, Sun R, et al. Relapse mechanism and treatment strategy after chimeric antigen receptor T-cell therapy in treating B-cell hematological malignancies. Technology in Cancer Research and Treatment. 2022;21:15330338221118413. DOI: <https://doi.org/10.1177/15330338221118413>
13. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, et al. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. Cancer Discovery. 2015;5(12):1282-1295. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1020>
14. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. Nature Medicine. 2018;24(1):20-28. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4441>
15. Jacoby E, Nguyen SM, Fountaine TJ, et al. CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity. Nature Communications. 2016;7(1):12320. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms12320>
16. Gardner R, Wu D, Cherian S, et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. Blood. 2016;127(20):2406-2410. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-665547>
17. Evans A, Burack R, Rothberg PG, et al. Evolution to Plasmablastic Lymphoma (PBL) after CAR-T Cell Therapy in a Case of SLL/CLL with Richter's Transformation. Blood. 2014;124(21):5660-5660. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.5660.5660>
18. Ruella M, Xu J, Barrett DM, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell. Nature Medicine. 2018;24(10):1499-1503. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0201-9>
19. Hamieh M, Dobrin A, Cabriolu A, et al. CAR T cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape. Nature. 2019;568(7750):112-116. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1054-1>
20. Cronk RJ, Zurko J, Shah NN. Bispecific chimeric antigen receptor T cell therapy for B cell malignancies and multiple myeloma. Cancers. 2020;12(9):2523. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12092523>
21. Strati P, Leslie LA, Shiraz P, et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in combination with rituximab (Rtx) for the treatment (Tx) of refractory large B-cell lymphoma (R-LBCL): Outcomes of the phase 2 ZUMA-14 study. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):7567-7567. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7567
22. Wei J, Zhang Y, Zhao H, et al. CD19/CD22 Dual-Targeted CAR T-cell Therapy for Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphoma: A Safety and Efficacy Study. Cancer Immunol Res. 2021; 9 (9): 1061–1070. DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0675>
23. Spiegel JY, Patel S, Muffly L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. Nature Medicine. 2021;27(8):1419-1431. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01436-0>
24. Cao Y, Xiao Y, Wang N, et al. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cell Cocktail Therapy following Autologous Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas. Transplantation and Cellular

Therapy. 2021;27(11):910.e1-910.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.08.012>

25. Wang T, Tang Y, Cai J, et al. Coadministration of CD19- and CD22-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(9):1670-1683. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01214>

26. Roddie C, Lekakis LJ, Marzolini MA, et al. Dual targeting of CD19 and CD22 with bicistronic CAR-T cells in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(20):2470-2482. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2022018598>

27. Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1245. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01245>

28. Le Jeune C, Thomas X. Antibody-based therapies in B-cell lineage acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Haematology*. 2015;94(2):99-108. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.12408>

29. Larson SM, Walthers CM, Ji B, et al. CD19/CD20 bispecific chimeric antigen receptor (CAR) in naïve/memory T cells for the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Discovery*. 2023;13(3):580-597. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0964>

30. Shah NN, Johnson BD, Schneider D, et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nature Medicine*. 2020;26(10):1569-1575. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1081-3>

31. Shah NN, Furqan F, Szabo A, et al. Results from a Phase 1/2 Study of Tandem, Bispecific Anti-CD20/Anti-CD19 (LV20. 19) CAR T-Cells for Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):9318-9319. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158695>

32. Zhang Y, Wang Y, Liu Y, et al. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single-arm, phase 1–2 trial. *Leukemia*. 2022;36(1):189-196. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01345-8>

33. Liang A, Zhou L, Li P, et al. Safety and efficacy of a novel anti-CD20/CD19 bi-specific CAR T-cell therapy (C-CAR039) in relapsed or refractory (r/r) B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-

NHL). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):2507-2507. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2507

34. Ghafouri SN, Walthers C, Roshandell M, et al. Abstract CT007: CD19/CD20 bispecific chimeric antigen receptor (CAR) in naïve/memory T-cells for the treatment of relapsed or refractory B-cell lymphomas. *Cancer Research*. 2021;81(13_Supplement):CT007. DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT007>

35. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(8):2048-2060. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2422>

36. Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(4):84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00469-5>

37. Sanchez E, Li M, Kitto A, et al. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *British Journal of Haematology*. 2012;158(6):727-738. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09241.x>

38. Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, et al. Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(11):1040-1047. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504542>

39. Garfall AL, Maus MV, Lacey SF, et al. Safety and efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-modified autologous T cells (CTL019) in advanced multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:8517-8517. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8517

40. Shimabukuro-Vornhagen A, Schloesser HA, von Bergwelt-Baildon MS. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(2):193-194. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1512760>

41. Garfall AL, Stadtmauer EA, Hwang WT, et al. Anti-CD19 CAR T cells with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory multiple myeloma. *JCI Insight*. 2018;3(8):e120505. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120505>

42. Garfall AL, Cohen AD, Susanibar-Adaniya SP, et al. Anti-BCMA/CD19 CAR T cells with early immunomodulatory maintenance for

multiple myeloma responding to initial or later-line therapy. *Blood Cancer Discovery*. 2023;4(2):118-133. DOI: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-22-0074>

43. Du J, Fu WJ, Jiang H, et al. Updated results of a phase I, open-label study of BCMA/CD19 dual-targeting fast CAR-T GC012F for patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):8005. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8005

44. Wang Y, Cao J, Gu W, et al. Long-term follow-up of combination of B-cell maturation antigen and CD19 chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(20):2246-2256. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01676>

45. Mei H, Li C, Jiang H, et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Hematology and Oncology*. 2021;14(1):161. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01170-7>

46. Tang Y, Yin H, Zhao X, et al. High efficacy and safety of CD38 and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2022;41(1):2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02214-z>

47. Zhang H, Liu M, Xiao X, et al. A combination of humanized anti-BCMA and murine anti-CD38 CAR-T cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma*. 2022;63(6):1418-1427. DOI: <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2030476>

48. Li C, Wang X, Wu Z, et al. Bispecific CS1-BCMA CAR-T cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma: an updated clinical study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):4573-4574. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-170686>

49. Lee L, Lim WC, Galas-Filipowicz D, et al. Limited efficacy of APRIL CAR in patients with multiple myeloma indicate challenges in the use of natural ligands for CAR T-cell therapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2023;11(6):e006699. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006699>

50. Fousek K, Watanabe J, Joseph SK, et al. CAR T-cells that target acute B-lineage leukemia irrespective of CD19 expression. *Leukemia*. 2021;35(1):75-89. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0792-2>

51. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(5):439-448. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>

52. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(26):2531-2544. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>

53. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(14):1331-1342. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347>

54. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*. 2020;396(10254):839-852. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0)

References

1. NIC [Электронный ресурс]. List of Targeted Therapy Drugs Approved for Specific Types of Cancer [дата обращения: 25.12.2023]. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list>

2. Hou J, He Z, Liu T, et al. Evolution of molecular targeted cancer therapy: mechanisms of drug resistance and novel opportunities identified by CRISPR-Cas9 screening. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:755053. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.755053>

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

4. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023;20:359-371. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00754-1>

5. Crees ZD, Ghobadi A. Cellular therapy updates in B-cell lymphoma: the state of the CAR-T. *Cancers*. 2021;13(20):5181. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13205181>

6. ABECMA [Электронный ресурс]. Proven CAR T Cell Therapy Power in the Patients You're Likely to See [дата обращения:

- 25.12.2023]. URL:
<https://www.abecmahcp.com/efficacy>
7. CARVYCTI [Электронный ресурс]. EFFICACY OUTCOMES FROM THE PIVOTAL CARTITUDE-1 STUDY [дата обращения: 25.12.2023]. URL:
<https://www.carvykti.hcp.com/efficacy>
8. Garfall A, Cohen A, Susanibar-Adaniya S, et al. CAR T cells targeting BCMA and CD19 for newly diagnosed and relapsed multiple myeloma patients responding to current therapy [Электронный ресурс]. Blood Cancer Discovery. 2022 [дата обращения: 25.12.2023]. URL:
<https://oak.novartis.com/id/eprint/47478>
9. Jain A, Jain A, Malhotra P. Re-defining prognosis of hematological malignancies by dynamic response assessment methods: lessons learnt in chronic myeloid leukemia, Hodgkin lymphoma, diffuse large b cell lymphoma and multiple myeloma. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2020;36:447-457. DOI:
<https://doi.org/10.1007/s12288-019-01213-7>
10. Aparicio-Pérez C, Carmona M, Benabdellah K, et al. Failure of ALL recognition by CAR T cells: a review of CD 19-negative relapses after anti-CD 19 CAR-T treatment in B-ALL. Frontiers in Immunology. 2023;14:1165870. DOI:
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1165870>
11. Fischer J, Paret C, El Malki K, et al. CD19 isoforms enabling resistance to CART-19 immunotherapy are expressed in B-ALL patients at initial diagnosis. Journal of Immunotherapy. 2017;40(5):187-195. DOI:
<https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000169>
12. Xie D, Jin X, Sun R, et al. Relapse mechanism and treatment strategy after chimeric antigen receptor T-cell therapy in treating B-cell hematological malignancies. Technology in Cancer Research and Treatment. 2022;21:15330338221118413. DOI:
<https://doi.org/10.1177/15330338221118413>
13. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, et al. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. Cancer Discovery. 2015;5(12):1282-1295. DOI:
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1020>
14. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. Nature Medicine. 2018;24(1):20-28. DOI:
<https://doi.org/10.1038/nm.4441>
15. Jacoby E, Nguyen SM, Fountaine TJ, et al. CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity. Nature Communications. 2016;7(1):12320. DOI:
<https://doi.org/10.1038/ncomms12320>
16. Gardner R, Wu D, Cherian S, et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. Blood. 2016;127(20):2406-2410. DOI:
<https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-665547>
17. Evans A, Burack R, Rothberg PG, et al. Evolution to Plasmablastic Lymphoma (PBL) after CAR-T Cell Therapy in a Case of SLL/CLL with Richter's Transformation. Blood. 2014;124(21):5660-5660. DOI:
<https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.5660.5660>
18. Ruella M, Xu J, Barrett DM, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell. Nature Medicine. 2018;24(10):1499-1503. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0201-9>
19. Hamieh M, Dobrin A, Cabriolu A, et al. CAR T cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape. Nature. 2019;568(7750):112-116. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1054-1>
20. Cronk RJ, Zurko J, Shah NN. Bispecific chimeric antigen receptor T cell therapy for B cell malignancies and multiple myeloma. Cancers. 2020;12(9):2523. DOI:
<https://doi.org/10.3390/cancers12092523>
21. Strati P, Leslie LA, Shiraz P, et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in combination with rituximab (Rtx) for the treatment (Tx) of refractory large B-cell lymphoma (R-LBCL): Outcomes of the phase 2 ZUMA-14 study. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):7567-7567. DOI:
https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7567
22. Wei J, Zhang Y, Zhao H, et al. CD19/CD22 Dual-Targeted CAR T-cell Therapy for Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphoma: A Safety and Efficacy Study. Cancer Immunol Res. 2021; 9 (9): 1061–1070. DOI:
<https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0675>
23. Spiegel JY, Patel S, Muffly L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. Nature Medicine. 2021;27(8):1419-1431. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01436-0>

24. Cao Y, Xiao Y, Wang N, et al. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cell Cocktail Therapy following Autologous Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021;27(11):910.e1-910.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.08.012>
25. Wang T, Tang Y, Cai J, et al. Coadministration of CD19- and CD22-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(9):1670-1683. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01214>
26. Roddie C, Lekakis LJ, Marzolini MA, et al. Dual targeting of CD19 and CD22 with bicistronic CAR-T cells in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(20):2470-2482. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2022018598>
27. Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1245. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01245>
28. Le Jeune C, Thomas X. Antibody-based therapies in B-cell lineage acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Haematology*. 2015;94(2):99-108. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.12408>
29. Larson SM, Walthers CM, Ji B, et al. CD19/CD20 bispecific chimeric antigen receptor (CAR) in naïve/memory T cells for the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Discovery*. 2023;13(3):580-597. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0964>
30. Shah NN, Johnson BD, Schneider D, et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nature Medicine*. 2020;26(10):1569-1575. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1081-3>
31. Shah NN, Furqan F, Szabo A, et al. Results from a Phase 1/2 Study of Tandem, Bispecific Anti-CD20/Anti-CD19 (LV20. 19) CAR T-Cells for Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):9318-9319. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158695>
32. Zhang Y, Wang Y, Liu Y, et al. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single-arm, phase 1–2 trial. *Leukemia*. 2022;36(1):189-196. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01345-8>
33. Liang A, Zhou L, Li P, et al. Safety and efficacy of a novel anti-CD20/CD19 bi-specific CAR T-cell therapy (C-CAR039) in relapsed or refractory (r/r) B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):2507-2507. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2507
34. Ghafouri SN, Walthers C, Roshandell M, et al. Abstract CT007: CD19/CD20 bispecific chimeric antigen receptor (CAR) in naïve/memory T-cells for the treatment of relapsed or refractory B-cell lymphomas. *Cancer Research*. 2021;81(13_Supplement):CT007. DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT007>
35. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(8):2048-2060. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2422>
36. Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(4):84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00469-5>
37. Sanchez E, Li M, Kitto A, et al. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *British Journal of Haematology*. 2012;158(6):727-738. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09241.x>
38. Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, et al. Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(11):1040-1047. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504542>
39. Garfall AL, Maus MV, Lacey SF, et al. Safety and efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-modified autologous T cells (CTL019) in advanced multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:8517-8517. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8517
40. Shimabukuro-Vornhagen A, Schloesser HA, von Bergwelt-Baildon MS. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(2):193-194. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1512760>
41. Garfall AL, Stadtmauer EA, Hwang WT, et al. Anti-CD19 CAR T cells with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation

for refractory multiple myeloma. JCI Insight. 2018;3(8):e120505. DOI:

<https://doi.org/10.1172/jci.insight.120505>

42. Garfall AL, Cohen AD, Susanibar-Adaniya SP, et al. Anti-BCMA/CD19 CAR T cells with early immunomodulatory maintenance for multiple myeloma responding to initial or later-line therapy. Blood Cancer Discovery. 2023;4(2):118-133. DOI: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-22-0074>

43. Du J, Fu WJ, Jiang H, et al. Updated results of a phase I, open-label study of BCMA/CD19 dual-targeting fast CAR-T GC012F for patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):8005. DOI:

https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8005

44. Wang Y, Cao J, Gu W, et al. Long-term follow-up of combination of B-cell maturation antigen and CD19 chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(20):2246-2256. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01676>

45. Mei H, Li C, Jiang H, et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma. Journal of Hematology and Oncology. 2021;14(1):161. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01170-7>

46. Tang Y, Yin H, Zhao X, et al. High efficacy and safety of CD38 and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2022;41(1):2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02214-z>

47. Zhang H, Liu M, Xiao X, et al. A combination of humanized anti-BCMA and murine anti-CD38 CAR-T cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia and Lymphoma. 2022;63(6):1418-1427. DOI:

<https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2030476>

48. Li C, Wang X, Wu Z, et al. Bispecific CS1-BCMA CAR-T cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma: an updated clinical study. Blood. 2022;140(Supplement 1):4573-4574. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-170686>

49. Lee L, Lim WC, Galas-Filipowicz D, et al. Limited efficacy of APRIL CAR in patients with multiple myeloma indicate challenges in the use of natural ligands for CAR T-cell therapy. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2023;11(6):e006699. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006699>

50. Fousek K, Watanabe J, Joseph SK, et al. CAR T-cells that target acute B-lineage leukemia irrespective of CD19 expression. Leukemia. 2021;35(1):75-89. DOI:

<https://doi.org/10.1038/s41375-020-0792-2>

51. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine. 2018;378(5):439-448. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>

52. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 2017;377(26):2531-2544. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>

53. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 2020;382(14):1331-1342. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347>

54. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. The Lancet. 2020;396(10254):839-852. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0)

Статья поступила в редакцию 23 февраля 2024 г.

Поступила после доработки 16 апреля 2024 г.

Принята к печати 9 августа 2024 г.

Received 23 February 2024

Revised 16 April 2024

Accepted 9 August 2024

Информация об авторах

Айсылу Разяповна Сагдеева, научный сотрудник НИЛ «Трансляционная онкология»; аспирант по научной специальности 1.5.4 – Биохимия Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: AyRSagdeeva@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9318-2004>.

Лейсан Айдаровна Арслан, научный сотрудник НИЛ «Трансляционная онкология»; аспирант по научной специальности 1.5.4 – Биохимия Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail:

LeyAMingazova@kpfu.ru, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-8317-4695>.

Алексей Алексеевич Рыбалов, руководитель направления ООО «Изварино Фарма», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: Alexey.Rybalov@izvarino-pharma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6807-069X>.

Елена Сергеевна Хазанова, PhD, директор по стратегическому развитию ООО «Изварино Фарма», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: Elena.Khazanov@izvarino-pharma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2764-1457>.

Эмиль Рафаэлевич Булатов, PhD, доцент кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии; ведущий научный сотрудник НИЛ «Индустриальная биофармацевтика»; ведущий научный сотрудник НИЛ «Биомедицинские технологии» Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: bulatovemil@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2961-0032>.

Альберт Анатольевич Ризванов, доктор биологических наук, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан, Академик-секретарь Отделения медико-биологических наук Академии наук Республики Татарстан; профессор кафедры генетики; главный научный сотрудник и заведующий НИЛ «OpenLab Генные и клеточные технологии» Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: Albert.Rizvanov@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>.

Регина Рифкатовна Мифтахова, PhD, доцент кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии; ведущий научный сотрудник и заведующий НИЛ «Трансляционная онкология» Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: ReRMiftahova@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-1968>.

Римма Ниязовна Мингалева, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ «OpenLab Генные и клеточные технологии» Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский

(Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: rimma.mingaleeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3804-3853>.

Information about the authors

Aisylu R. Sagdeeva, Research Associate at the Translational Oncology Research Laboratory; PhD candidate in the scientific specialty 1.5.4 – Biochemistry at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: AyRSagdeeva@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9318-2004>.

Leisan A. Arslan, Research Associate at the Translational Oncology Research Laboratory; PhD candidate in the scientific specialty 1.5.4 – Biochemistry at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: LeyAMingazova@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8317-4695>.

Aleksey A. Rybalov, Head of Department at Izvarino Pharma LLC, Moscow, Russian Federation, E-mail: Alexey.Rybalov@izvarino-pharma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6807-069X>.

Elena S. Khazanova, PhD, Director of Strategic Development at Izvarino Pharma LLC, Moscow, Russian Federation, E-mail: Elena.Khazanov@izvarino-pharma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2764-1457>.

Emil R. Bulatov, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology; Leading Research Associate at the Industrial Biopharmaceuticals Research Laboratory; Leading Research Associate at the Biomedical Technologies Research Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: bulatovemil@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2961-0032>.

Albert A. Rizvanov, Doctor of Biological Sciences, Corresponding Member of the Tatarstan Academy of Sciences, Academic Secretary of the Department of Medical and Biological Sciences of the Tatarstan Academy of Sciences; Professor of the Department of Genetics; Chief Researcher and Head of the OpenLab Gene and Cell Technologies Research Laboratory at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: Albert.Rizvanov@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>.

Regina R. Miftakhova, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology; Leading Research Associate and Head of the Translational Oncology Research Laboratory at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: ReRMiftakhova@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-1968>.

Rimma N. Mingaleeva, Candidate of Biological Sciences, Senior Research Associate at the OpenLab Gene and Cell Technologies Research Laboratory at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: rimma.mingaleeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3804-3853>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-5

УДК 615

Exploring the Medicinal Potential of *Jatropha gossypifolia* Leaf Extract: a Comprehensive Analysis of Bioactive Compounds, Antimicrobial Activities, and Molecular Interactions in the Treatment of Atopic Dermatitis

Aparna Ramesh¹ , Sasidharan S. Kumar² , Nikashini¹ , R Krishnan³ ,
Gokulkrishnan¹ , Alish K. Victoriya¹ , Venkatesa P. Sundramurthy¹

¹ Karpagam Academy of Higher Education,
Pollachi Main Road, Coimbatore, 641021, India

² JCT College Of Engineering and Technology,
Pichanur, Coimbatore, 641105, India

³ St. Joseph's College of Arts and Science,
Cuddalore-1, 607001, India

Corresponding author: Sasidharan S. Kumar (satheesh88in@gmail.com)

Abstract

Background: *Jatropha gossypifolia*, a plant traditionally recognized for its therapeutic properties, has gained scientific interest due to its potential pharmacological applications. However, comprehensive studies exploring its bioactive constituents and biomedical relevance remain limited. **The aim of the study:** To evaluate the phytochemical compositions, antimicrobial efficacy, and molecular interactions of *Jatropha gossypifolia* ethanolic leaf extract, with a particular focus on its potential role in managing atopic dermatitis. **Materials and methods:** The ethanolic extract of *Jatropha gossypifolia* leaves was analysed using GC-MS/MS to identify its bioactive compounds. Antimicrobial activity was assessed against clinical microbial isolates using standard in vitro methods. Molecular docking studies were performed in order to evaluate the binding affinities of key phytochemicals particularly Squalene and Phytol against target proteins involved in atopic dermatitis, including Interleukin-13, Interleukin-22, and JAK1 kinase. **Results:** GC-MS/MS analysis identified several bioactive compounds, notably Squalene and Phytol. The extract exhibited potent activity against diverse bacterial and fungal species. Molecular docking results revealed a strong binding affinity of Squalene with the selected target proteins, indicating its potential role in modulating inflammatory pathways associated with atopic dermatitis. **Conclusion:** This study highlights the therapeutic potential of *Jatropha gossypifolia* leaves, particularly its antimicrobial properties and its potential in targeting molecular pathways linked to atopic dermatitis. The findings support the necessity of further investigation into its development as a source of novel pharmacological agents for modern healthcare applications.

Keywords: antimicrobial activities; atopic dermatitis; *Jatropha gossypifolia*; GC-MS/MS analysis; molecular docking; medicinal potential

Acknowledgements: The authors gratefully acknowledge Dr. R. Ramachandra Ragunathan, Department of Biotechnology (Bio-nanotechnology), Centre for Bioscience and Nanoscience Research, for generously providing access to testing facilities. His support has been instrumental to the success of our study.

For citation: Ramesh A, Kumar SS, Nikashini, et al. Exploring the Medicinal Potential of *Jatropha gossypifolia* Leaf Extract: a Comprehensive Analysis of Bioactive Compounds, Antimicrobial Activities, and Molecular Interactions in the Treatment of Atopic Dermatitis. Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):476-490. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-5

Introduction The *Euphorbiaceae* family member *Jatropha gossypifolia* has garnered a lot of interest lately because of its varied phytochemical makeup and traditional medical applications. Commonly referred to as "Physic Nut" or "Bellyache Bush", this evergreen shrub has been used for generations in conventional medical practices in many different countries. The name is derived from the Greek words "jatos", meaning doctor, and "trophe", referring to nourishment. "Jatropha" has traditionally been utilized for medicinal purposes [1].

The fascination with the bioactive components of the plant prompted the necessity for a comprehensive phytochemical examination. Our focus revolves around identifying and quantifying secondary metabolites in *Jatropha gossypifolia*, employing cutting-edge methodologies [2]. This analysis forms the foundation for comprehending the plant's medicinal attributes and potential applications in modern medicine. To unravel the chemical composition, GC-MS/MS was employed, providing unparalleled insights into the diverse compounds that contribute to the plant's medicinal qualities. The relevance of its antimicrobial properties is accentuated against the backdrop of escalating antibiotic resistance [3]. Our study delves into the plant's efficacy against various microbial strains, exploring its potential as a source of antimicrobial drugs.

To clarify potential interactions between bioactive chemicals and important biomolecular targets, molecular docking experiments were carried out. This computational approach, estimating affinity

and binding patterns, complements experimental findings and enhances our understanding of the plant's pharmacological actions [4]. The comprehensive synthesis of data from multiple approaches contributes to a nuanced comprehension of the medicinal potential of the plant.

Our study aims to identify synergistic relationships among the plant's constituents by correlating phytochemical profiles with biological activities. This holistic approach provides a comprehensive perspective on the medicinal capabilities of *Jatropha gossypifolia* leaves. The results highlight its potential to address contemporary healthcare challenges, inspiring optimism for the development of innovative medicinal agents. Specifically, the study delves into dermatological care, offering insights into the plant's potential in treating atopic dermatitis [5, 6]. The integration of traditional knowledge with contemporary scientific investigation positions this research as a cornerstone for the development of new and natural therapies, aiming to provide comprehensive solutions for the intricate challenges associated with atopic dermatitis.

Materials and Methods

Sample collection

The fully grown, recently fresh, and untainted foliage of *Jatropha gossypifolia* was gathered from different locations in Eachanari, Coimbatore, Tamil Nadu. The leaves were thoroughly washed under running water and were subsequently air-dried in the shade for further utilization.

Preparation of Extract

The plant extract was produced using the solvent extraction method. First, the plant leaves were dried and ground into a powder using a mortar and pestle. The resulting powder was then sealed in filter paper and extracted in a Soxhlet extraction apparatus, each cycle using 200 ml of 100% ethanol as the solvent at 60° C [7, 8]. Further the extract underwent a rotary evaporation to eliminate undesired residues, yielding a concentrated extract. The resulting extract was condensed and stored 4°C for activity determination and analysis.

GC-MS/MS Analysis

The investigation of different bioactive substances within *Jatropha gossypifolia* leaf extract was accomplished through a comprehensive GC-MS/MS analysis. The evaluation utilized an Agilent make CH-GCMSMS02, 8890 GC System, and 7000 GC/featuring columns with dimensions of 30 m x 250µ x 0.25µ. Through an appropriate interface, the GC system was linked to the MS-D to facilitate mass spectrum detection. The temperature was planned to rise from its starting setting of 100°C to a final temperature of 270° C at a pace of 10°C per minute. The carrier gas utilized throughout the analysis was helium [9, 10] while the solvent system comprised Diluent-Ethanol. The entire analytical procedure for each sample spanned a total running time of 38 minutes.

Anti-bacterial activity

The antibacterial efficacy of *Jatropha gossypifolia* leaf extract was assessed using the disc diffusion method against clinical isolates of *Streptococcus aureus*, *Salmonella typhi*, and *Pseudomonas aeruginosa* obtained from CBNR, Eachanari, Coimbatore. The bacterial cultures were evenly spread on individual Muller Hinton agar plates and allowed to dry. Ampicillin (10µg) antibiotic disc, were employed for all three cultures [8]. Shortly before the experiment, the antibiotic discs were impregnated with plant extract at various concentrations (50 and 100 mg/mL) and placed on the agar surface. Ethanol was completely

removed from the extract by evaporation and a solution of the extract was made by introducing 0.1g of extract with DMSO to constitute a final concentration of 100mg/mL. Then, a part of the stock was diluted to 50mg/mL concentration. 20 µL of the 50 and 100mg/mL were impregnated separately on the sterile discs, with 5 µL of extract being flecked on either sides of the discs and left to dry before the next set of 5 µL was spotted on the discs for optimal impregnation [9]. Along with two impregnated discs, each plate included a positive control (standard antibiotic disc) and a negative control (100% DMSO). Subsequently, the plates underwent incubation, and the resulting inhibition zones were examined.

Anti-fungal activity

The antifungal effectiveness was evaluated against a clinical isolate of *Candida albicans* collected from CBNR, Eachanari, Coimbatore. For the assay, fluconazole was employed as the standard antifungal agent. The fungal culture was evenly distributed on PDA agar plates. Along with the positive control, each plate featured a negative control (disc with 100% DMSO), and two previously impregnated discs, one immersed in the 50 mg/mL concentration of the stock solution and the other in the 100 mg/mL concentration, were used [10]. The plates were examined closely to check for any resulting inhibitory zones after incubation.

Docking studies

In our analysis, we conducted a docking study for compounds identified through GC-MS/MS analysis against proteins associated with atopic dermatitis. Specifically, the proteins involved in the disease are Interleukin-13, Interleukin-22, and JAK1 kinase. To acquire the 3D structures of the compounds, we utilized the PubChem database, while the 3D structures of the proteins were acquired from the Protein Data Bank. Protein preparation was done using Discovery Studio Visualizer 3.0, and the docking analysis was completed with PyRx,

both of which are open-source tools for virtual screening.

Ligand Preparation

After conducting a screening based on Lipinski rule from the compounds screened through GC-MS/MS analysis [potential compounds were selected [11]. The 3D structures of phytol and squalene were obtained in the SDF format from the PubChem database.

Protein Preparation

Proteins associated with atopic dermatitis were selected based on existing literature. The 3D structures of IL-13 (PDB ID: 3LB6), IL-22 (PDB ID: 1YKB), and JAK1 kinase (PDB ID: 6N77) were obtained from the Protein Data Bank. The structures were prepared using Biovia software by removing any hydrogen atoms, heteroatoms or co-crystallised proteins present in the complex. Polar hydrogens were then added, and the final structures were saved in the PDB format following the protocol described by Mun et al. (2022). This preparation was necessary to reduce molecular complexity and ensure accurate docking, as crystallographic structures often lack hydrogen atom information. The same procedure was applied to all selected proteins prior to the docking analysis.

Docking

The docking study was performed using Pyrx software. For this process, the prepared protein was incorporated into Pyrx by using the open tool, designating the protein as the macromolecule. The compounds were introduced into Pyrx using Open Babel, and preparations for docking were made. Subsequently, energy minimization was

performed for the ligands and protein, which will be effective during interaction. It was done as per the Universal Force Field, where it reduced energy to the minimum to make the bonds strong. The compounds were converted to the PDBQT format using the Open Babel tool. The docking procedure commenced with the use of Vina Wizard. Initially, we selected the protein, followed by the choice of compounds for screening. Further, the grid box was adjusted to the active sites of the proteins, where the ligands were expected to interact. The docking parameters were then adjusted to the default setting to ensure an effective docking process. The docking process was initiated [12-14]. After the docking was completed; the interactions of each compound were assessed by considering binding energy (kcal/mol). For every component, the binding pose with the lowest binding energy was chosen. To comprehend and visualize these interactions, Biovia Discovery Studio software were used for the analysis of the chosen compounds and their respective targets. This process was replicated for all three proteins, and the results were thoroughly discussed.

Result and discussion

GC-MS/MS Analysis

The results of the plant extract analysis revealed the existence of a number of compounds, which are displayed in Table 1, 2; Fig. 1. Furthermore, the compounds were identified based on their molecular weight and retention time, as compared to the NIST library. Among the list of compounds, squalene and phytol were the prominent compounds in our extract which has anti-inflammatory, antimicrobial, antibacterial properties.

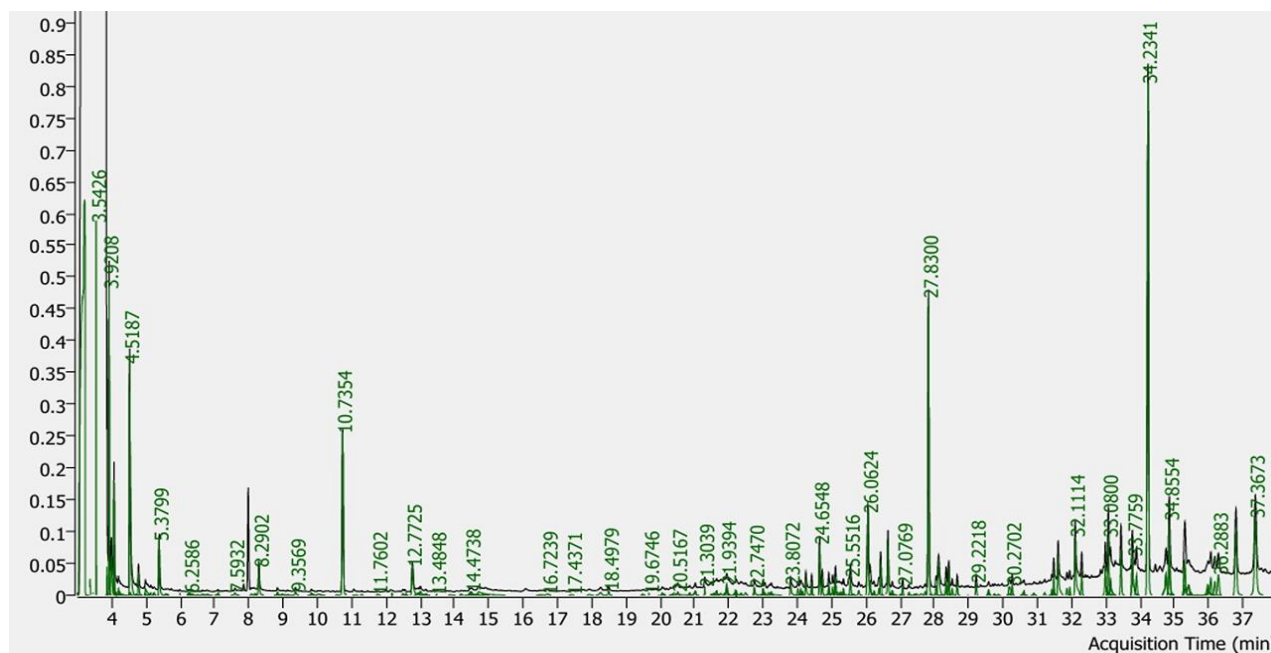


Fig. 1. Chromatogram of the ethanolic leaf extract of *Jatropha gossypifolia*

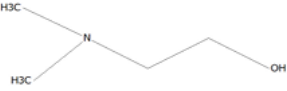
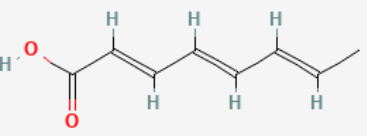
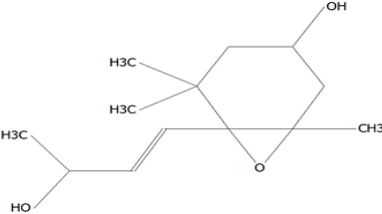
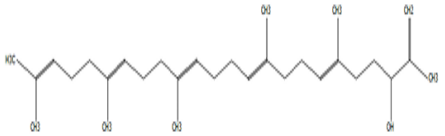
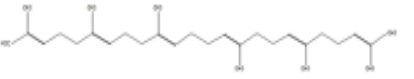
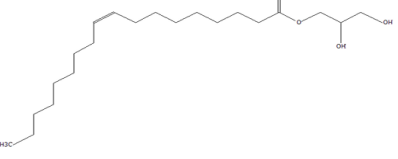
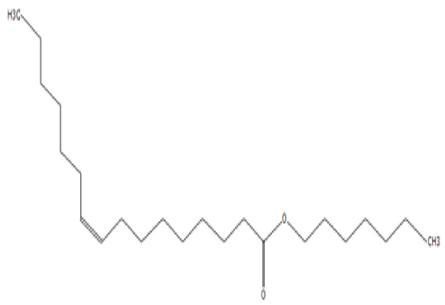
Table 1

Constituents identified in the *Jatropha gossypifolia* ethanolic leaf extract

No	Retention time (in minutes)	Compound name	Chemical formula	Match factor	Peak %
1	4.51	N,N-Dimethylaminoethanol	C ₄ H ₁₁ NO	92.2	16.25
2	5.37	Silane, diethylmethyl-	C ₅ H ₁₄ Si	80.1	3.46
3	7.59	Cyclopentane, 1,1-dimethyl-	C ₇ H ₁₄	82.5	0.22
4	9.35	2,4,6-Octatrienal	C ₈ H ₁₀ O	90.3	0.34
5	10.73	Propane, 1,1,3,3-tetraethoxy-	C ₁₁ H ₂₄ O ₄	80.3	13.23
6	12.77	Naphthalene	C ₁₀ H ₈	98.9	3.28
7	18.49	1-(3,6,6-Trimethyl-1,6,7,7a tetrahydrocyclopenta[c]pyran-1-yl)ethanone	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	87.2	0.36
8	21.30	Dodecanoic acid	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	89.5	0.19
9	20.51	Pentanoic acid, 5-hydroxy-, 2,4-di-t-butyl phenyl esters	C ₁₉ H ₃₀ O ₃	77.2	0.27
10	22.74	7-Oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 6-(3-hydroxy-1-butenyl)-1,5,5-trimethyl	C ₁₃ H ₂₂ O ₃	88.8	0.71
11	23.80	Tetradecanoic acid	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	94.9	0.88
12	24.65	Neophytadiene	C ₂₀ H ₃₈	95.3	3.12
13	25.55	Dibutyl phthalate	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	95.4	1.32
14	26.06	n-Hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	96.3	7.72
15	27.07	Ethyl 9-hexadecenoate	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	83	0.63
16	27.83	Phytol	C ₂₀ H ₄₀ O	96.9	21.35
17	29.22	(E)-9-Octadecenoic acid ethyl ester	C ₂₀ H ₃₈ O ₂	85.7	0.89
18	30.27	4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide	C ₂₁ H ₄₀ O ₂	88.9	0.70
19	33.08	Hentriacontane	C ₃₁ H ₆₄	88.3	4.10
20	34.23	Squalene	C ₃₀ H ₅₀	96.9	44.79
21	34.85	1-Hexacosanol	C ₂₆ H ₅₄ O	93.9	7.71
22	36.28	1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-(+/-)-	C ₃₀ H ₅₀ O	84.6	2.42

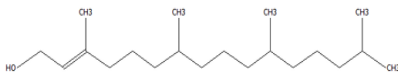
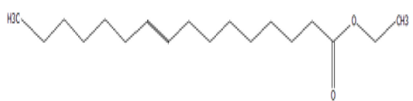
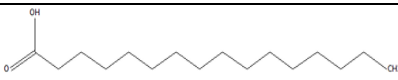
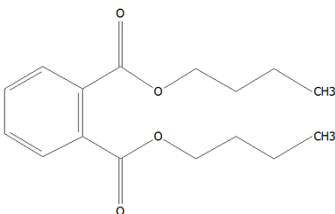
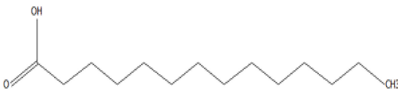
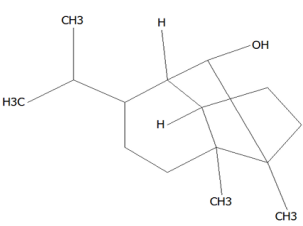
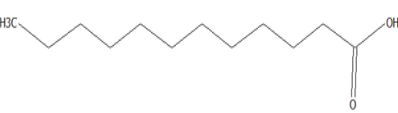
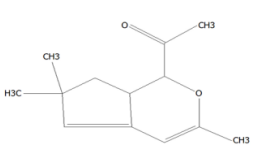
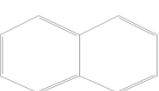
Beginning of Table 2

Significant compounds present in the *Jatropha gossypifolia*'s ethanolic leaf extract

No	Compound name	Structure	Activity
1	N,N-Dimethylaminoethanol		Anti-inflammatory, Improvement of aging skin [15].
2	2,4,6-Octatrienoic acid		Enhancer of antioxidant defence and melanogenesis in human melanocytes [16].
3	7-Oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 6-(3-hydroxy-1-butenyl)-1,5,5-trimethyl		Anti-inflammatory properties [17].
4	1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-		Anti-inflammatory antiarthritic antimicrobial antitumor antiprotezoal Chemopreventive [18].
5	1-Hexacosanol		Larvicidal and repellent property [19].
6	Squalene		Cardioprotector, Antioxidant, Antibacterial and Antifungal [20].
7	9-Octadecenoic acid (Z)-, 2,3-dihydroxy propyl ester		Food additive, biocompatible controlled-release substance, and emulsifying agent [21].
8	Hentriacontane		Antitumor, Antimicrobial, Anti-inflammatory [22].
9	cis-9-Hexadecenoic acid, heptyl ester		Reduce glutamate, oxaloacetate transaminase, catechol-o-methyl-transferase inhibitor, acidifier[23].

End of Table 2

Significant compounds present in the *Jatropha gossypifolia*'s ethanolic leaf extract

No	Compound name	Structure	Activity
10	(E)-9-Octadecenoic acid ethyl ester		Anti-Inflammatory [24].
11	Phytol		Analgesic, anti-inflammatory, Antiarthritic, Antihyperalgesic [25, 26].
12	Ethyl 9-hexadecenoate		Anticancer, Anemiagenic, Insectifuge Antiandrogenic, Dermatitigenic [27].
13	n-Hexadecanoic acid		Anti Inflammatory [28]
14	Dibutyl phthalate		Plasticizers, solvents, and perfume fixatives [29].
15	Neophytadiene		Antibacterial, antipyretic, anti-inflammatory, analgesic, and antioxidant properties [30].
16	Tetradecanoic acid		Larvicidal and repellent activity [31].
17	(1S,3aS,4S,5S,7aR,8R)-5-Isopropyl-1,7a-dimethyloctahydro-1H-1,4-methanoinden-8-ol		Antimicrobial, antitumor and antioxidant effects [32].
18	Dodecanoic acid		Antibacterial, antioxidant and anti-apoptotic activity [33].
19	1-(3,6,6-Trimethyl-1,6,7,7a-tetrahydrocyclopenta[c]pyran-1-yl)ethanone		Anti-cancer activity [34].
20	Naphthalene		Anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant, and antifungal [35].

Antibacterial activity

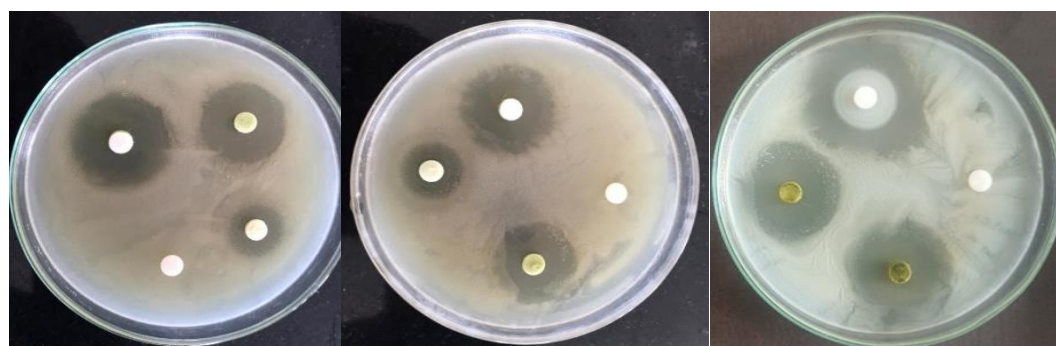
The ethanolic leaf extract of *Jatropha gossypifolia* exhibited significant activity [36] against pathogenic isolates of *Streptococcus aureus*, *Salmonella typhi*, and *Pseudomonas aeruginosa*, which were studied by the disc diffusion method. Microbial activities were quantitatively assessed based on the diameter of the inhibition zone (in millimeters) as shown in Fig. 2; Table 3. *Jatropha gossypifolia* shows the higher inhibition diameter for *Pseudomonas aeruginosa* of 30 mm for the 100 mg/mL concentration. Further, it shows the inhibition activity for all 3 species were similar in range and significant, which shows the efficiency of the antibacterial activity. Okoh et al. [37] demonstrated that the essential

oil from *Jatropha gossypifolia* exhibits weaker bactericidal activity against Gram-negative bacteria than Gram-positive ones. Conversely, this study found that the ethanolic extract exhibited significant bactericidal activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. This result can be due to the specific chemical composition and driving forces. Many essential oils have a high content of lipophilic terpenes and aromatics and therefore may have relatively little capacity to penetrate the outer membrane of Gram-negative bacteria. In contrast, ethanolic extracts have a wider range of polar components, and can penetrate easily through the dual membrane of Gram-negative bacteria, strengthening their antibacterial action.

Table 3

Zone of Inhibition in antibacterial assay against *Streptococcus aureus*, *Salmonella typhi*, and *Pseudomonas aeruginosa*.(in mm)

Bacteria	-VE control	+VE control	50mg/mL concentration	100mg/mL concentration
<i>Streptococcus aureus</i>	-	12	22	26
<i>Salmonella typhi</i>	-	10	20	21
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	26	29	30



A

B

C

Fig. 2. Antibacterial assay against A) *Streptococcus aureus* B) *Salmonella typhi* C) *Pseudomonas aeruginosa*

Antifungal activity

The ethanolic leaf extract of *Jatropha gossypifolia* leaves exhibited significant antifungal ability against the clinical isolate of *Candida albicans*. The inhibition zone was observed as shown in Table 4; Fig. 3. Antifungal activity of *Jatropha gossypifolia* shows inhibition with diameter of 21 mm for 100mg/ml concentration, which has higher than the positive control. Also, this assay

shows that at 50mg/ml concentration, it has efficient inhibition of 20 mm diameter as like the 100 mg/ml concentration. In an earlier investigation, Félix-Silva et al. [38] observed only mild antifungal effects from the chloroform and hexane fractions of *Jatropha gossypifolia*. In contrast, this study shows that the ethanolic extract shows considerably stronger activity against *Candida albicans*. This difference may be due to the polarity of

ethanol, enabling it to extract a wider range of active phytochemicals. Compounds such as squalene and phytol, present in our ethanolic extract, are likely contributors to this increased activity. These constituents are believed to interfere with the fungal cell membranes by disrupting lipid organization and inhibiting

ergosterol biosynthesis. Based on these findings, ethanol appears to be a more effective solvent for isolating antifungal agents from *J. gossypifolia* than non-polar alternatives. This underscores the importance of solvent choice in phytochemical extraction and its impact on biological activity.

Table 4

Zone of Inhibition in antifungal assay against *Candida albicans* (in mm)

Fungi	-VE control	+VE control	50mg/mL concentration	100mg/mL concentration
<i>Candida albicans</i>	-	10	20	21



Fig. 3. Antifungal assay against *Candida albicans*

Docking studies

A docking study shows how ligands interact with proteins. The Pyrx tool can screen ligands with nine different poses of the target protein's active site to identify better interactions. The interactions of each compound were assessed based on binding energy (kcal/mol), and for every compound, the binding pose with the lowest energy was chosen. These energies depict the interaction of the compounds with proteins, which involved the protein mechanism to inhibit the inflammatory proteins. To gain insights into these interactions, the selected compounds and their targets were analyzed using Biovia Studio software, facilitating visualization and comprehension of the molecular interactions. This can visualize the interaction bonds and forces of the compounds with amino acid. Further, it represents the biological changes of

the proteins during interaction. After docking, we acquired the results for three different proteins against 2 compounds which were obtained from GC-MS/MS analysis. (Table 5) represents the docking result for the Interleukin-13 (3LB6) protein against squalene and phytol. From this result, it is evident that squalene has the least binding affinity of -6.6 kcal/mol, indicating a more potent and robust interaction with the protein. (Fig. 4, 5) depict the 2D diagram illustrating the interaction between amino acids and the compound. The phytol compound interacted with Arg108 via a hydrogen bond, while Phe107, Arg11, Ile14 and Val18 interacted with the ligand via an alkyl bond. Lys and Glu interacted via van der Waals forces. Similarly, squalene strongly interacted with amino acids through strong alkyl bonds.

Table 5

Docking result for the Protein Interleukin-13 (3LB6) against squalene and phytol

Ligand	Pubchem ID	Molecular weight (g/mol)	Binding affinity(kcal/mol)
Squalene	638072	410.73	-6.6
Phytol	5280435	296.53	-4.2

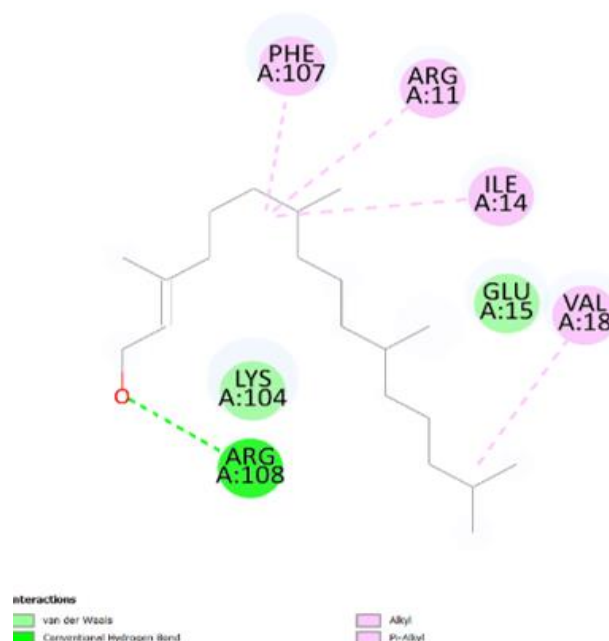


Fig. 4. 3LB6 against phytol



Fig. 5. 3LB6 against squalene

Table 6 shows the binding energy for the Interleukin-22 (1YKB) protein against the squalene and phytol compound. Based on this result, we concluded that both compounds exhibit a significant binding affinity of -5.1 kcal/mol. (Figures 6, 7) show the 2D diagram of the interaction between amino acids and

compounds. Further investigation of the bonds and interaction forces between different amino acids and ligands was carried out. Squalene strongly interacted with the amino acid's hydrogen bonds, showing significant binding energy, while phytol interacted with the amino acid through van der Waals interactions.

Table 6

Docking result for the protein Interleukin-22 (1YKB) against the compounds squalene and phytol

Ligand	Pubchem ID	Molecular weight(g/mol)	Binding affinity(kcal/mol)
Squalene	638072	410.73	-5.2
Phytol	5280435	296.53	-5.1

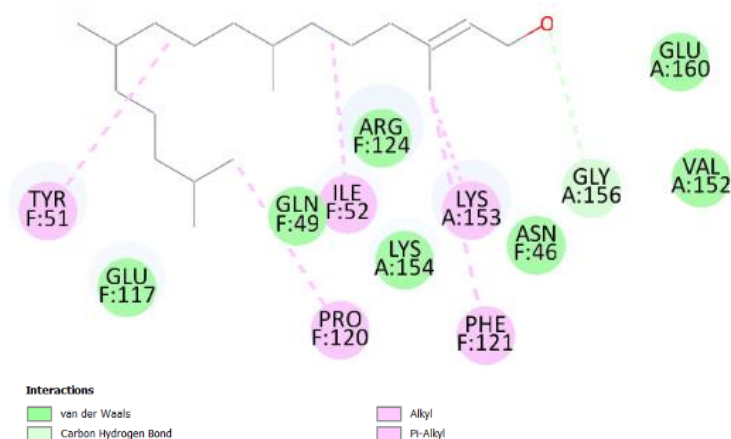


Fig. 6. 1YKB against squalene

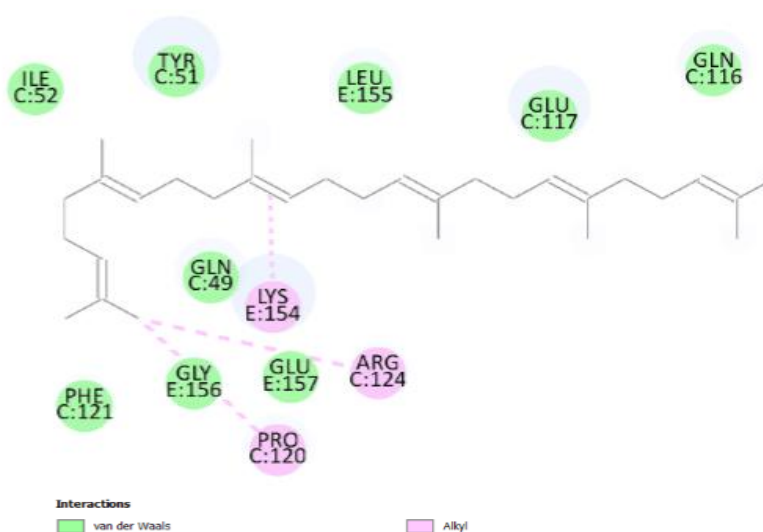


Fig. 7. 1YKB against phytol

Table 7 shows the result for the JAK1 kinase protein against the compounds. The compound squalene has the least binding affinity of -7.1 kcal/mol which has more potential in targeting this protein. Fig. 8, 9 show the 2D representation of the interaction of 6N77 protein amino acid with the

compounds. The figures illustrate the bonds and forces between the amino acid and ligands. Phytol interacts with amino acids through van der Waals forces and forms hydrogen bonds with the amino acid chains. Similarly, squalene was bound to the amino acid via alkyl bonds.

Table 7

Docking result for the JAK1 kinase protein (6N77) against the compounds

Ligand	Pubchem ID	Molecular weight (g/mol)	Binding affinity(kcal/mol)
Squalene	638072	410.73	-7.1
Phytol	5280435	296.53	-5.3

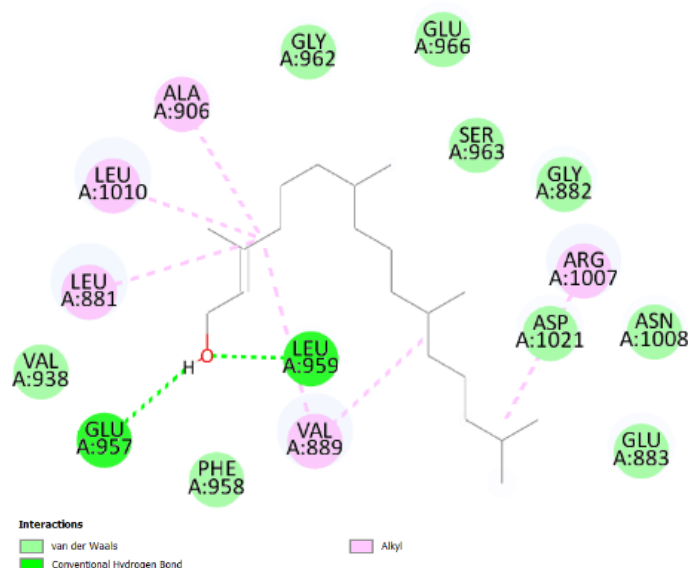


Fig. 8. 6N77 against phytol

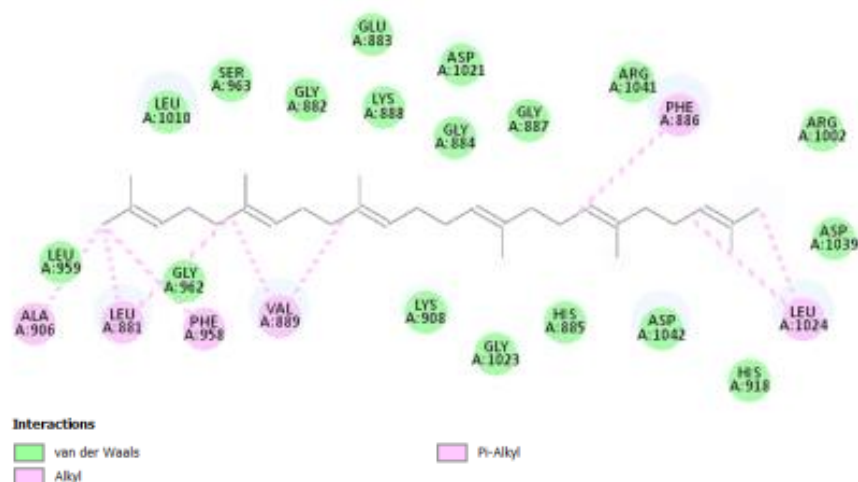


Fig. 9. 6N77 against phytol

Conclusion. In conclusion, *Jatropha gossypifolia*, renowned for its rich phytochemical composition and historical medicinal uses, has been subject to a comprehensive study. Employing advanced techniques such as GC-MS/MS and molecular docking we uncovered the plant's diverse bioactive compounds and explored their potential in medicinal applications. Notably, our research highlights the antibacterial and antimicrobial properties of *Jatropha gossypifolia*, crucial in the face of increasing antibiotic resistance. The study's integrative approach, which combines traditional knowledge with modern scientific investigation, establishes *Jatropha*

gossypifolia leaves as a promising source of novel medicinal agents. Specifically, our focus on its potential to treat atopic dermatitis adds depth to research into dermatological care, offering prospects for innovative, natural therapies. In vivo and in vitro studies are essential for improving our understanding of atopic dermatitis. Combining these approaches enhances our understanding of the complex pathophysiology and aids the development of effective treatments. Overall, this comprehensive study provides valuable insights into the multifaceted medicinal properties of *Jatropha gossypifolia*, paving the way for further exploration and potential advancements in healthcare.

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. Bhagat R, Ambavade SD, Kulkarni DK, et al. Anti-inflammatory activity of *Jatropha gossypifolia* L. leaves in albino mice and Wistar rat. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2011;70:289-292.
2. Saini V, Mishra R, Mandloi S, Yadav N. Analysis of the phytochemical content of *Jatropha gossypifolia* L. *Chemical Engineering and Processing*. 2015;35:99-104.
3. Bhagat RB, Kulkarni DK. Evaluation of phytochemical, antibacterial and antidiarrhoeal activity of *Jatropha gossypifolia* L. root methanol extract in Swiss albino mice. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;3(4):566-581.
4. Apu AS, Hossain F, Rizwan F, et al. Study of pharmacological activities of methanol extract of *Jatropha gossypifolia* fruits. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2012;4(1):20-24. DOI: <https://doi.org/10.4103/0976-0105.109404>
5. Meledathu S, Naidu MP, Brunner PM, et al. Update on atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025;155(4):1124-1132. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.01.013>
6. Furue M, Chiba T, Tsuji G, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergology International*. 2017;66(3):398-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.002>
7. Bindu TK, Udayan PS. GC-MS analysis of bioactive compounds in methanolic extract of tubers of *Pueraria tuberosa* (Roxb. ex Willd.) DC. *International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology*. 2018;3(4):1493-1498. DOI: <http://dx.doi.org/10.22161/ijeab/3.4.47>
8. Bhalodia NR, Shukla VJ. Antibacterial and antifungal activities from leaf extracts of *Cassia fistula* L. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*. 2011;2(2):104-109. DOI: <https://doi.org/10.4103/2231-4040.82956>
9. Razmavar S, Abdulla MA, Ismail SB, et al. Antibacterial activity of leaf extracts of *Baekea frutescens* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *BioMed Research International*. 2014;2014:521287. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/521287>
10. Prabha S, Kumar J. Gas chromatographic and mass spectroscopic (GC-MS) analysis of rhizome of *Acorus calamus* Linn. for identification of potent antimicrobial bio-active compounds. *Journal of Scientific Research*. 2021;13(1):263-273. DOI: <https://doi.org/10.3329/jsr.v13i1.48452>
11. Jayakumar PR, Kumar SS, Rangaraj PR, et al. Exploring the therapeutic potential of cinnamon and clove essential oils for mitigating foodborne diseases: bioactivity and molecular interactions. *Food Science and Applied Biotechnology*. 2024;7(1):122. DOI: <https://doi.org/10.30721/fsab2024.v7.i1.318>
12. Mun CS, Hui LY, Sing LC, et al. Multi-targeted molecular docking and pharmacokinetics of coumarins targeting COVID-19 proteins. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2022;29(12):103458. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103458>
13. Furue M, Chiba T, Tsuji G, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergology International*. 2017;66(3):398-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.002>
14. Kondapuram SK, Sarvagalla S, Coumar MS, et al. Docking-based virtual screening using PyRx: autophagy target Vps34. In: Coumar MS, editor. *Molecular Docking for Computer-Aided Drug Design*. 2021;463-477. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822312-3.00019-9>
15. Grossman R. The Role of Dimethylaminoethanol in Cosmetic Dermatology. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2005;6:39-47. <https://doi.org/10.2165/00128071-200506010-00005>
16. Flori E, Mastrofrancesco A, Kovacs D, et al. The activation of PPAR γ by 2,4,6-octatrienoic acid protects human keratinocytes from UVR-induced damages. *Scientific Reports*. 2017;7:9241. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09578-3>
17. Sanjeewa KKA, Kim HS, Lee HG, et al. β -Ionone from *Sargassum horneri* protects lung cells. *Applied Sciences*. 2021;11(22):10929. DOI: <https://doi.org/10.3390/app112210929>
18. Jenecius A, Uthayakumari F, Mohan VR, et al. GC-MS determination of bioactive components of *Sauropus bacciformis* Blume (Euphorbiaceae). *Journal of Current Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2012;2(4):347-358.

19. Gade S, Rajamanikyam M, Vadlapudi V, et al. Acetylcholinesterase inhibitory activity of stigmaterol & hexacosanol is responsible for larvicidal and repellent properties of *Chromolaena odorata*. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 2017;1861(3):541-550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.11.044>
20. Lozano-Grande MA, Gorinstein S, Espitia-Rangel E, et al. Plant sources, extraction methods, and uses of squalene. *International Journal of Agronomy*. 2018;2018:1-13. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1829160>
21. Lim DG, Jeong WW, Kim NA, et al. Effect of the glyceryl monooleate-based lyotropic phases on skin permeation using in vitro diffusion and skin imaging. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;9(6):324-329. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.06.008>
22. Khajuria V, Gupta S, Sharma N, et al. Anti-inflammatory potential of hentriacontane in LPS stimulated RAW 264.7 cells and mice model. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017;92:175-186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.063>
23. Owolabi OO, James DB, Sani I, et al. Phytochemical analysis, antioxidant and anti-inflammatory potential of *Feretia apodanthera* root bark extracts. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2018;18:12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2070-z>
24. Xie C, Wang S, Cao M, et al. (E)-9-Octadecenoic Acid Ethyl Ester Derived from Lotus Seedpod Ameliorates Inflammatory Responses by Regulating MAPKs and NF- κ B Signalling Pathways in LPS-Induced RAW264.7 Macrophages. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;2022:6731360. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/6731360>
25. Bindu TK, Udayan PS. GC-MS analysis of *Pueraria tuberosa*. *International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology*. 2018;3(4):1493-1498. DOI: <https://doi.org/10.22161/ijeab/3.4.47>
26. Carvalho AMS, Heimfarth L, Pereira EWM, et al. Phytol, a chlorophyll component, produces antihyperalgesic, anti-inflammatory, and antiarthritic effects: Possible NF κ B pathway involvement and reduced levels of the proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6. *Journal of Natural Products*. 2020;83(4):1107-1117. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01116>
27. Adegoke AS, Jerry OV, Ademola OG. GC-MS analysis of phytochemical constituents in methanol extract of wood bark from *Durio zibethinus* Murr. *International Journal of Medicinal Plants and Natural Products*. 2019;5(3):1-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.20431/2454-7999.0503001>
28. Aparna V, Dileep KV, Mandal PK, et al. Anti-inflammatory property of n-hexadecanoic acid. *Chemical Biology and Drug Design*. 2012;80(3):434-439. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2012.01418.x>
29. Brandt K. Final report on the safety assessment of dibutyl phthalate, dimethyl phthalate, and diethyl phthalate. *Journal of the American College of Toxicology*. 1985;4:267-303.
30. Swamy MK, Arumugam G, Kaur R, et al. GC-MS based metabolite profiling, antioxidant and antimicrobial properties of different solvent extracts of Malaysian *Plectranthus amboinicus* leaves. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017:1517683. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/1517683>
31. Sivakumar R, Jebanesan A, Govindarajan M, et al. Larvicidal and repellent activity of tetradecanoic acid against *Aedes aegypti* (Linn.) and *Culex quinquefasciatus* (Say.) (Diptera: Culicidae). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2011;4(9):706-710. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(11\)60178-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(11)60178-8)
32. De G, Santiago C, De D, et al. Pharmacological applications of farnesol: a patent review. *Expert Opinion on Medicinal Patents*. 2020;30(3):227-234. DOI: <https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1718653>
33. Zaveri M. Bioactivity of Dodecanoic Acid Extracted from *Geitlerinema* sp. TRV57. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2021;55(1):224. DOI: <https://doi.org/10.5530/ijper.55.1.25>
34. Dhanalakshmi E, Rajesh P, Arunkumar K, et al. Synthesis, GCMS, spectroscopic, electronic properties, chemical reactivity, RDG, topology and biological assessment of 1-(3, 6, 6-trimethyl-1, 6, 7, 7a-tetrahydrocyclopenta [c] pyran-1-yl) ethanone. *Chemical Physics Impact*. 2023;7:100385. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100385>
35. Luo L, Jia JJ, Zhong Q, et al. Synthesis and anticancer activity evaluation of naphthalene-substituted triazole spirodienones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;213:113039. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113039>
36. Fatokun O, Liberty O, Esievo K, et al. Phytochemistry, ethnomedicine and pharmacology of *Jatropha gossypifolia* L.: a review. *Archives of*

Current Research International. 2016;5:1-21. DOI: <https://doi.org/10.9734/ACRI/2016/28793>

37. Okoh SO, Iweriebor BC, Nwodo UU, et al. Antibacterial and Antioxidant Properties of the Leaves and Stem Essential Oils of *Jatropha gossypifolia* L. BioMed Research International. 2016;12:9392716. DOI: <http://doi.org/10.1155/2016/9392716>

38. Félix-Silva J, Giordani RB, Da Silva-Jr AA, et al. *Jatropha gossypifolia* L. (*Euphorbiaceae*): a review of traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2014;2014:369204. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/369204>

Received 20 February 2024

Revised 27 March 2024

Accepted 29 July 2024

Information about the authors

Aparna Ramesh, Student, Karpagam Academy of Higher Education, Coimbatore, India, E-mail: aparnaaparna536@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5254-0332>.

Sasidharan S. Kumar, Assistant Professor at the Department of Food Technology, JCT College Of

Engineering and Technology, Coimbatore, India, E-mail: satheesh88in@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3256-0764>.

Nikashini, Student, Karpagam Academy of Higher Education, Coimbatore, India, E-mail: nikashini286@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3312-1351>.

R Krishnan, Assistant Professor at the PG and Research Department of Microbiology, St. Joseph's College of Arts and Science, Cuddalore-1, India, E-mail: Krishnan@sjctnc.edu.in, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-030X>.

Gokulkrishnan, Student, Karpagam Academy of Higher Education, Coimbatore, India, E-mail: gokulkrishnanavs@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0080-3263>.

Alish K. Victoriya, Student, Karpagam Academy of Higher Education, Coimbatore, India, E-mail: alishvictoriya@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4951-353X>.

Venkatesa P. Sundramurthy, PhD, Associate Professor at the Department of Biotechnology; Associate Professor at the Centre for Natural Products and Functional Foods, Karpagam Academy of Higher Education, Coimbatore, India, E-mail: venkatchemdata@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1101-6051>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-6

УДК 615.21: 615.076.9

Изучение эффектов фонтурацетама на модели хронического непредсказуемого умеренного стресса (CUMS) у крыс

С.С. Арутюнян¹ , Е.В. Шекунова¹ , Н.М. Фаустова¹ , В.А. Кашкин¹ ,
М.Н. Макарова¹ , В.Г. Макаров¹ , М.Ф. Фазылов² , В.Ю. Балабаньян²

¹ Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
ул. Заводская, д. 3, г.п. Кузьмолровский, 188663, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «Гелеспон»,
б-р Большой, д. 42, г. Москва, 121205, Российская Федерация
Автор для переписки: Н.М. Фаустова (faustova.nm@doclinika.ru)

Резюме

Актуальность: Хронический стресс может приводить к таким неблагоприятным последствиям как развитие синдрома профессионального выгорания (СПВ). Учитывая социальную значимость заболевания и отсутствие общепринятых схем лечения, поиск средств терапии СПВ является актуальной задачей. Схожесть этиологии СПВ (хронический стресс), а также некоторых биохимических, поведенческих и когнитивных изменений у человека с СПВ и у животных с моделируемым стрессом делает возможным использование экспериментальных моделей стресса для изучения некоторых аспектов СПВ и оценки терапевтической эффективности препаратов. **Цель исследования:** Изучить терапевтическую эффективность препарата МНН: фонтурацетам (ООО «Гелеспон», Россия) на модели хронического непредсказуемого умеренного стресса (Chronic unpredictable mild stress, CUMS) у крыс для получения экспериментальных доказательств целесообразности применения препарата у пациентов с СПВ. **Материалы и методы:** CUMS моделировали на самцах крыс Wistar путем предъявления семи чередующихся стрессовых стимулов в течение 21 дня. Фонтурацетам (10 мг/кг, 30 мг/кг, 100 мг/кг) и препарат сравнения мезокарб (5 мг/кг) вводили внутривенно на фоне моделируемого стресса ежедневно в течение 28 дней. В эксперимент были включены две контрольные группы: «интактные» нестрессированные крысы и крысы, подвергшиеся стрессу. Обе контрольные группы получали плацебо. **Результаты:** Терапия фонтурацетамом в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг улучшала процессы обучения и памяти стрессированных крыс в тесте «Распознавание нового объекта». У этих животных не наблюдалось поведенческих изменений, характеризующих развитие тревожного поведения (тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»). В тесте Порсолта стрессированные крысы, получавшие фонтурацетам, демонстрировали стратегию поведения, которая характеризовалась высоким уровнем активного поведения. Фонтурацетам препятствовал повышению концентрации кортикостерона и кортизола в крови стрессированных крыс. Мезокарб в дозе 5 мг/кг оказал сопоставимый терапевтический эффект, за исключением влияния на когнитивные функции. **Заключение:** По совокупности полученных результатов наибольший фармакологический эффект в отношении коррекции нарушений, индуцированных хроническим стрессом у крыс, оказал фонтурацетам в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг. Полученные результаты позволяют рассматривать фонтурацетам как

лекарственный препарат, снижающий выраженность поведенческих, нейроэндокринных и когнитивных нарушений, которые возникают на фоне хронического стресса и/или СПВ.

Ключевые слова: хронический непредсказуемый умеренный стресс; синдром профессионального выгорания; депрессия; экспериментальные модели; фонтурацетам

Для цитирования: Арутюнян СС, Шекунова ЕВ, Фаустова НМ, и др. Изучение эффектов фонтурацетама на модели хронического непредсказуемого умеренного стресса (CUMS) у крыс. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(3):491-514. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-6

Evaluation of the therapeutic effects of fonturacetam in the chronic unpredictable mild stress (CUMS) model in rats

Sona S. Arutyunyan¹ , Elena V. Shekunova¹ , Natalia M. Faustova¹ ,
Vladimir A. Kashkin¹ , Marina N. Makarova¹ , Valery G. Makarov¹ ,
Marat F. Fazylov² , Vadim Yu. Balabanyan² 

¹ HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company,
3 Zavodskaya St., Kuzmolovsky, 188663, Russia

² Gelespon,
42 Bolshoy Blvd., Moscow, 121205, Russia

Corresponding author: Natalia M. Faustova (faustova.nm@doclinika.ru)

Abstract

Background: Chronic stress can lead to adverse consequences such as occupational burnout syndrome (OB). Considering the social significance of the disease and the lack of standard treatment, the development of pharmaceuticals for medical treatment of burnout is an urgent need. The similarity of the etiology of OB (chronic stress), as well as some biochemical, behavioral and cognitive changes in humans with OB and in stressed animals, makes it possible to use experimental stress models to study some aspects of OB and evaluate the effects of pharmaceuticals. **The aim of the study:** To study the therapeutic effectiveness of phenylpiracetam (INN: fonturacetam) (Gelespon, Russia) using the chronic unpredictable mild stress (CUMS) model in rats to obtain experimental evidence of the feasibility of using the phenylpiracetam in patients with OB. **Materials and methods:** The CUMS model was developed using male Wistar rats, which were exposed to seven alternating stress stimuli over a period of 21 days. Fonturacetam (10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg) and the comparison drug mesocarb (5 mg/kg) were administered intragastrically against a background of simulated stress daily for 28 days. Two control groups were included in the experiment: “intact” unstressed rats and rats exposed to stress. Both control groups were treated with placebo. **Results:** Therapy with fonturacetam at doses of 10 mg/kg and 30 mg/kg improved learning and memory processes of stressed rats in the New Object Recognition Test. These animals did not exhibit behavioral signs of anxious behavior (Elevated Plus Maze Test). Porsolt test results showed that stressed rats treated with fonturacetam demonstrated a behavioral strategy that was characterized by a high level of active behavior. Fonturacetam prevented the increase of corticosterone and cortisol concentrations in the blood of stressed rats. Mesocarb at a dose of 5 mg/kg had a comparable therapeutic effect except for the effect on cognitive function. **Conclusion:** In sum, fonturacetam in doses of 10 mg/kg and 30 mg/kg exerted

the most pronounced therapeutical effect on stress-induced changes in rats. The results obtained allow to consider fonturacetam as a pharmaceutical reducing the severity of behavioral, neuroendocrine and cognitive disorders that occur against the background of chronic stress and/or OB.

Keywords: chronic unpredictable mild stress; occupational burnout; depression; experimental models; fonturacetam

For citation: Arutyunyan SS, Shekunova EV, Faustova NM, et al. Evaluation of the therapeutic effects of fonturacetam in the chronic unpredictable mild stress (CUMS) model in rats. Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):491-514. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-6

Введение. Темп современной жизни требует от человека значительных физических и психологических усилий. Защитные нейроэндокринные механизмы позволяют организму справляться со сложными ситуациями. Но если индивидум воспринимает вредный стимул как слишком интенсивный или как слишком длительный, возникающая стрессовая реакция может стать причиной различных заболеваний. Не все стимулы, вызывающие сильные нейроэндокринные реакции, являются настоящими стрессорами, а только те, которые превышают способность человека меняться и адаптироваться [1].

Если вызвавший стресс стимул сохраняется, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к выбросу глюкокортикоидов. В ситуациях, когда стрессор является подавляющим и не может быть устранен, стресс становится хроническим. Последствиями хронического стресса могут стать общее ухудшение когнитивных способностей, увеличение риска нейродегенеративных заболеваний, развитие депрессии, а также развитие синдрома профессионального выгорания [1].

В настоящее время синдром профессионального выгорания (СПВ) признан медицинским расстройством и имеет собственный код Международной классификации болезней (МКБ) – МКБ-10 (Z73.0 – Burn-out, Переутомление) и МКБ-11 (QD85 – Burnout). В МКБ-11 СПВ определяется как синдром, являющийся результатом хронического стресса на рабочем месте, с которым не удалось

справиться. Он характеризуется тремя проявлениями: 1) чувством истощения энергии или изнеможения; 2) повышенной психической дистанцированностью от работы или чувством негативизма или цинизма по отношению к работе; и 3) чувством неэффективности и отсутствия выполненного долга [2, 3, 4].

Выгорание рассматривалось изначально как явление, исключительно связанное с профессиональным контекстом. Но на сегодняшний день этот термин приобрел более широкое понимание, и выгорание определяется как истощение из-за длительного воздействия любой эмоционально сложной ситуации, которая может не быть связана с работой [5, 6].

Будучи по своей природе психологическим феноменом, СПВ, при длительном воздействии, приводит к ряду неблагоприятных последствий, затрагивающих и физиологические функции организма. Различные исследования связывают этот синдром с проблемами концентрации внимания, ухудшением памяти, трудностями в принятии решений, снижением способности справляться с возникшими сложностями, тревожностью, депрессией, неудовлетворенностью жизнью, низкой самооценкой, бессонницей, раздражительностью и повышенным потреблением алкоголя и табака [7-10].

В настоящее время обсуждается вопрос о том, что выгорание этиологически, клинически имеет много сходных с депрессией проявлений. В ряде исследований предполагается, что выгорание может являться формой

депрессии [11-17]. Однако различия в определениях выгорания и методах его оценки затрудняют анализ имеющихся данных по изучению выгорания и депрессии и свидетельствует о важности разработки диагностических критериев [13, 18, 19]. Диагностика СПВ представляет определенные трудности в связи с общностью симптомов СПВ не только депрессии, но и тревожных расстройств [14].

Основным инструментом для постановки диагноза СПВ являются психодиагностические методики – опросники. Надежных биомаркеров СПВ на сегодняшний день не найдено [5, 20, 21].

Общепризнано, что функциональная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси нарушается при СПВ [22]. Функция ГГН оси при выгорании в основном оценивается по изменению уровня кортизола. В ряде исследований отмечается увеличение уровня кортизола при СПВ, однако также есть данные, указывающие на отсутствие таких изменений [5, 23].

Хотя симптомы выгорания и депрессии во многом сходны, данные о нейроэндокринологических изменениях свидетельствуют о том, что биологическая основа этих расстройств различна. Именно на этом основании считается, что антидепрессанты не следует назначать для терапии СПВ, потому что препараты могут усугубить основную дисфункцию ГГН системы [24].

На сегодняшний день, в числе наиболее перспективных направлений лечения СПВ, рассматриваются различные психотерапевтические методики. Медикаментозная терапия может включать использование седативных средств, анксиолитиков, антидепрессантов, гормональных средств, витаминов, а также растительных адаптогенов (например, родиола розовая, обладающая стимулирующим центральную нервную систему действием) [24-27].

Можно предположить, что ноотропные препараты, оказывающие

улучшающее когнитивные функции действие, умеренное психостимулирующее действие, повышающие работоспособность и снижающие утомляемость, могут иметь определенные терапевтические перспективы при СПВ. Одним из таких веществ может быть *N*-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидона (МНН: фонтурацетам; торговые наименования: фенотропил, карфедон).

В связи с высокой индивидуальной вариативностью протекания СПВ, сложностями дифференциальной диагностики, в том числе между СПВ и депрессией, отсутствием однозначных биомаркеров состояния, наличием факторов предрасположенности к развитию СПВ, отсутствием стандартов медикаментозного лечения, особую сложность представляет разработка экспериментальной модели СПВ для оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов. Тем не менее, учитывая патогенез СПВ, который, как признает большинство исследователей, является результатом постоянного воздействия стрессовых факторов, а также общность ряда симптомов СПВ и депрессии, представляется возможным моделировать отдельные аспекты СПВ на модели, воспроизводящей депрессивно-подобные изменения у грызунов посредством постоянного воздействия стрессовых факторов.

Хронический умеренный стресс (CMS) является широко используемой моделью вызванных стрессом депрессивно-подобных расстройств на животных [28]. Патологические изменения возникают вследствие воздействия стрессовых факторов в течение определенного времени. Модель CMS была разработана в конце 1980-х годов на основе наблюдения, что у крыс, подвергшихся воздействию множества относительно сильных стрессоров, потребление сладкого раствора сахарозы или сахара было снижено по сравнению с интактными животными [29]. Позже Р. Willner с коллегами использовали набор более

мягких стрессоров, при которых животные постоянно подвергались воздействию этих факторов непредсказуемым образом. Воздействие стрессовых факторов было продлено на срок до 3 месяцев [30]. Привлекательной особенностью модели хронического умеренного непредсказуемого стресса (chronic unpredictable mild stress – CUMS) является ряд поведенческих и физиологических изменений, наблюдаемых после воздействия стрессовых факторов, которые сходны с клиническими симптомами депрессии. Следует отметить, что модель CUMS позволяет также моделировать патологические изменения когнитивных функций (обучение, память), изменения социального поведения [31].

По CUMS накоплено большое количество данных о влиянии стресса на поведение грызунов, меньшее количество исследований посвящено клеточным и биохимическим изменениям, вызванным стрессом. Выявление биохимических изменений имеет важное трансляционное значение, поскольку данные изменения могут быть потенциальными биомаркерами депрессивно-подобных состояний. В частности, в экспериментах на крысах было показано, что CUMS приводит к повышению уровней кортизола и кортикостерона [32-35], а также к метаболическим нарушениям: повышению уровня инсулина, нарушению толерантности к глюкозе [33, 34], повышению уровня грелина, снижению лептина, снижению уровня триглицеридов и холестерина [34].

Общность ряда симптомов депрессии и СПВ, а также то, что в основе протокола CUMS лежит воздействие стрессовых факторов, позволяет рассматривать данную модель на животных как наиболее релевантную для моделирования отдельных аспектов СПВ с целью дальнейшей оценки терапевтической эффективности лекарственных кандидатов. Длительное воздействие стрессовых

факторов (до 3 месяцев) может приводить к более выраженным патологическим изменениям, характерным для депрессии. Для моделирования аспектов СПВ с целью оценки эффективности лекарственных кандидатов целесообразно использовать наиболее короткий протокол с 21-дневным предъявлением стрессовых факторов.

Цель исследования. Изучить терапевтическую эффективность препарата МНН: фонтурацетам (ООО «Гелеспон», Россия) на модели хронического непредсказуемого умеренного стресса у крыс для получения экспериментальных доказательств целесообразности применения препарата у пациентов с СПВ.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на самцах крыс Wistar возраста 6-8 недель (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»). Животных содержали в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, за исключением периода моделирования стресса. Животные случайным образом были разделены на 6 групп (12 самцов/группа). Контролем служили две группы животных – нестрессированные (далее по тексту: «интактные») и животные, подвергшиеся стрессу, не получавшие терапии.

Исследование рассмотрено на биоэтической комиссии на соответствие проекта исследования принципам «Трех R» и Директиве 2010/63/EU и одобрено для проведения (№ БЭК 1.7/22 от 02.03.2022 г.)

Для оценки терапевтической эффективности фонтурацетама были смоделированы отдельные аспекты симптомокомплекса СПВ с помощью модели хронического непредсказуемого умеренного стресса [36], с модификацией. Крысы подвергались 7 стрессорным факторам 3 раза, таким образом, общая продолжительность формирования патологии составила 21 день (Рис. 1).

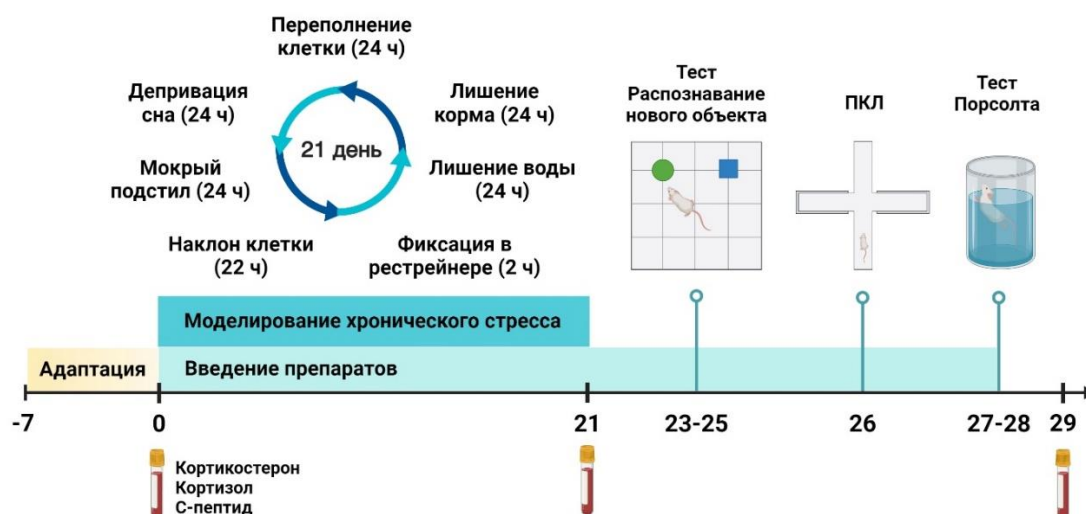


Рис. 1. Дизайн эксперимента.

Fig. 1. Experimental design.

В данном исследовании были использованы следующие стрессорные факторы:

1. Переполение клетки содержания (5 крыс в клетке, рассчитанной под индивидуальное содержание, на 24 ч). Животные были размещены таким образом, что в каждой клетке находилось по 1 особи из каждой группы. В таком же составе животные размещались вместе каждый раз, когда осуществлялось переполение клетки.

2. Депривация сна (стресс по Жуве) в течение 24 ч. В клетку содержания помещали платформу-цилиндр высотой 6 см и диаметром 6,5 см. Затем клетку наполняли холодной водой на 3 см от дна. Крыс помещали на платформу, окруженную водой. Приспосабливаясь спать на платформе, животное в моменты расслабления мышц падает в воду, затем снова возвращается на платформу, в результате в течение суток лишается сна.

3. Мокрый подстил в течение 24 ч;

4. Наклон стандартной клетки содержания на 45 градусов в течение 22 ч;

5. Фиксация животного в рестрейнере на 2 ч;

6. Водная депривация в течение 24 ч;

7. Пищевая депривация в течение 24 ч.

Препараты и плацебо вводили животным внутрижелудочно в течение 28 дней, один раз в день, начиная с первого дня эксперимента. В период проведения поведенческих тестов препараты вводили примерно за 1 ч до проведения манипуляций. Субстанции препаратов растворяли в Полисорбате 80, затем полученную суспензию доводили водой очищенной до необходимых концентраций. Контрольные («интактные» и стрессированные, не получавшие терапии) животные получали 10% водный раствор Полисорбата 80. Объем введения составил 2 мл/кг. Фонтурацетам был изучен в трех дозах – 10 мг/кг, 30 мг/кг и 100 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали мезокарб, который вводили в дозе 5 мг/кг. Мезокарб – психостимулятор, среди показаний к применению которого разные виды астенических состояний, протекающих с вялостью, апатией, снижением работоспособности [37].

Массу тела у животных регистрировали на 1-й, 7-й, 14-й, 21-й и 29-й дни эксперимента.

Для оценки последствий стресса использовали методики поведенческого анализа и проводили биохимические исследования крови.

Тест «Распознавание нового объекта». Экспериментальная камера представляла собой бокс размером 80×80×30 см с непрозрачными бортами, дно которого не покрыто подстилочным материалом. Тест выполняли в 3 этапа: адаптация к экспериментальным условиям (10 мин, 23-й день эксперимента); ознакомление с двумя одинаковыми объектами (10 мин, 24-й день); предъявление старого и нового объектов (10 мин, тестовая сессия, 25-й день).

Тест начинался с помещения животного в центр установки. В первый день теста животных габиитуировали к установке. На второй день теста в углах установки размещали 2 одинаковых объекта (стеклянные баночки высотой 11

см) для ознакомления. На третий день теста в тех же позициях был размещен знакомый объект (стеклянная баночка) и новый объект (бутылочка из непрозрачного пластика высотой 11 см). Чтобы избежать предпочтения места расположения объектов в тестовой сессии у половины животных каждой группы старый объект располагался в левом углу, новый объект – в правом углу, у остальной половины животных – наоборот.

В тестовой сессии фиксировалось общее время (в секундах), потраченное на изучение каждого объекта (обнюхивание, лизание, касание объекта или подход к нему на расстояние <1 см). Для оценки распознавания объекта был рассчитан индекс предпочтения [38] по формуле 1:

$$\text{Индекс предпочтения} = \frac{T_{\text{новый}}}{T_{\text{новый}} + T_{\text{старый}}}, (1)$$

$T_{\text{новый}}$ – это время, потраченное на изучение нового объекта, секунды;

$T_{\text{старый}}$ – это время, потраченное на изучение старого объекта, секунды.

В течение всех сессий теста также была оценена локомоторная активность животных (количество пересеченных квадратов; количество центровых посещений; количество свободных стоек; количество пристеночных стоек).

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Тест проводили на 26-й день эксперимента. Установка для проведения ПКЛ состояла из крестообразно расходящихся от центральной площадки под прямым углом 4-х рукавов: два противоположных, светлых, из прозрачного пластика, и два закрытых, темных. Центральная площадка и пол открытых рукавов прозрачны, тогда как пол и стенки закрытых рукавов окрашены в темный цвет. Процедура тестирования осуществлялась при обычном освещении с интенсивностью светового потока в 300 лк. Длительность теста – 3 мин. По истечении времени наблюдения животное извлекалось из установки и помещалось в клетку содержания. В случае если животное покидало лабиринт, его как

можно скорее помещали в центр установки, время тестирования при этом было скорректировано (увеличено с учетом времени нахождения вне лабиринта). После каждого животного установку протирали 3% раствором перекиси водорода. Оцениваемые параметры: общая продолжительность пребывания в «темных» и «светлых» рукавах; число заходов в темные и светлые рукава; количество стоек в центральной части; количество болюсов дефекации; количество попыток покинуть установку.

Тест Порсолта (тест принудительного плавания). Тест проводили на 27-28-й дни эксперимента. Для тестирования были использованы 4 цилиндра из оргстекла ($d = 20$ см; $h = 45$ см), которые были заполнены водой (температура воды $24 \pm 1^\circ\text{C}$) до глубины 30 см. Цилиндры были отделены друг от друга непрозрачными перегородками, не позволяющими животным видеть друг друга во время теста. После каждого теста проводили замену воды и мытье цилиндра, поскольку было показано, что вторичное использование воды может влиять на поведение животных из-за наличия ольфакторных «сигналов тревоги» [39].

Процедура представляла собой «классический» двухдневный протокол теста принудительного плавания [40]. В первый день (претест – этап выработки состояния «поведенческого отчаяния» [40] или пассивной копинг-стратегии [41]) крысы помещались в цилиндры с водой на 15 мин. Через 24 часа после первой посадки животным вводили препараты. Через 1 час после введения животных снова помещали в цилиндры с водой на 5 мин (тест – этап оценки стратегии поведения). В претесте (за первые 5 мин) и тесте (за 5 мин) анализировали следующие элементы поведения (продолжительность в секундах): неподвижность (дрейфование – отсутствие движений конечностями или выполнение мелких движений конечностями и хвостом для удержания головы на поверхности воды); плавание (ориентирование, сопровождающееся совершением движений всеми конечностями); гребля (ориентирование, перемещение с помощью ритмичных движений задних конечностей); залезание/карабкание на стенку (поведение избегания – тело крысы в вертикальном положении, интенсивные движения всех конечностей с выбросом передних лап над поверхностью воды с касанием стенки цилиндра); ныряние (поведение избегания – активное погружение под воду, перемещение по направлению ко дну цилиндра). В тесте также было подсчитано количество находящихся в воде болюсов дефекации (индекс эмоциональности).

Биохимический анализ крови. Кровь у животных была забрана на 3 точках: 1-й день (исходная точка), 21-й день (по окончании периода моделирования стресса), 29-й день (по окончании эксперимента). На всех точках кровь забирали в утренние часы (с 9:00 до 10:30) из хвостовой вены в объеме 1 мл, под общей ингаляционной анестезией с применением изофлурана. Изофлуран (вместо стандартной иммобилизации в рестрейнере) и габитуация были использованы для минимизации влияния острого стресса на определяемые

показатели. В сыворотке крови определяли концентрации кортикостерона и кортизола (маркеры стресса), С-пептида (маркер нарушения метаболизма глюкозы), триглицеридов.

Концентрацию С-пептида и гормонов в крови определяли методом ИФА с помощью коммерчески доступных наборов. Для определения кортикостерона использовали набор «Corticosterone ELISA» (№ EIA-4164, lot 61K012, «DRG Instruments GmbH», Germany), аналитический диапазон методики 5–240 нмоль/л; кортизола – «Кортизол-ИФА-Бест» (№ X-3964, серия 147, АО «Вектор-Бест», Россия), аналитический диапазон методики 12,5–1200 нмоль/л; С-пептида – «Elisa kit for C-Peptide» (№ CEA447Ra, lot L220615568, «Cloud-Clone Corp.», Китай), аналитический диапазон методики 0,124–10 нг/мл.

Образцы сыворотки крови крыс для определения кортикостерона перед анализом разбавляли в 100 раз 0,01М фосфатно-солевым буферным раствором (pH=7,4±0,2).

Анализ образцов выполняли в соответствии с инструкцией производителей. Оптическую плотность растворов измеряли на многофункциональном микропланшетном анализаторе «CLARIOstar» (BMG Labtech, Германия) при двух длинах волн 450 нм (основная длина волны) и 650 нм (референсная длина волны).

По окончании эксперимента животных эвтаназировали с применением CO₂ с последующим перерезанием основных кровеносных сосудов.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Prism 9 (GraphPad Software, США). Для оценки данных с признаками нормального распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA). Для оценки связанных данных использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями (Repeated measures ANOVA). В случае обнаружения достоверного влияния исследуемого

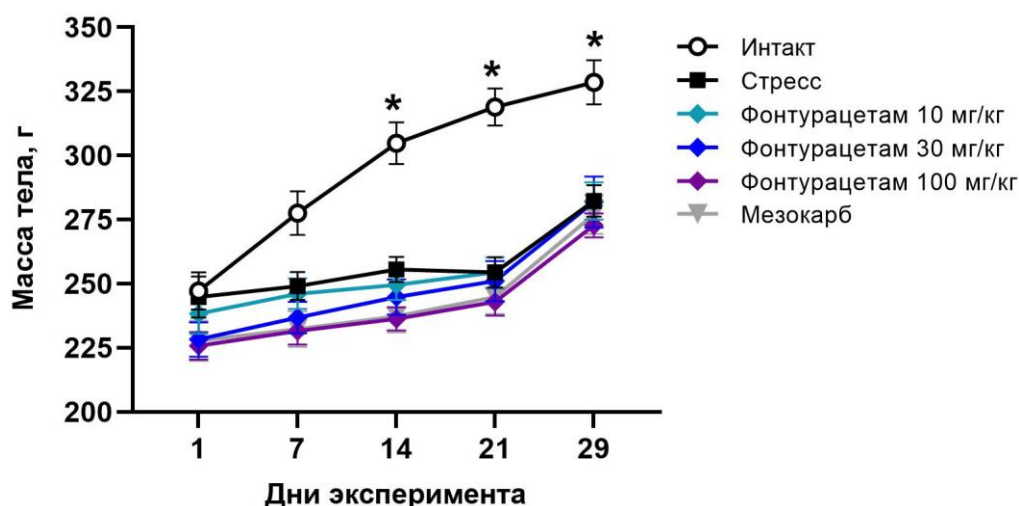
фактора последующие межгрупповые сравнения (post hoc analysis) проводили с использованием критерия Тьюки (Tukey's test analysis) или критерия Даннета (Dunnett's test). Различия определяли при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Масса тела

У контрольных «интактных» животных на протяжении всего эксперимента масса тела статистически значимо увеличивалась относительно исходного уровня. Хронический стресс привел к значительному замедлению прироста массы тела у стрессированных крыс, не получавших лечения. У

стрессированных крыс, получавших фонтурацетам и мезокарб, значимого увеличения массы относительно исходного уровня, как и у контрольных стрессированных животных, не получавших терапии, не наблюдалось (Рис. 2). Отсутствие терапевтического эффекта, вероятно, обусловлено тем, что оба исследуемых препарата обладают анорексигенной активностью при курсовом применении [37]. Замедление динамики прироста массы тела у стрессированных животных, получавших препараты, может быть связано не со стрессогенным воздействием, а со снижением потребления корма.



Примечание: Данные представлены в виде $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ($n=12$). * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной стрессированной группой (ANOVA с повторными измерениями, критерий Тьюки).

Рис. 2. Динамика массы тела стрессированных крыс в течение эксперимента.

Note: The data is represented as $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ($n=12$). * – $p < 0,05$ compared to CUMS control group (Repeated-measure ANOVA, Tukey's multiple comparisons test).

Fig. 2. Changes in body weight of rats subjected to CUMS.

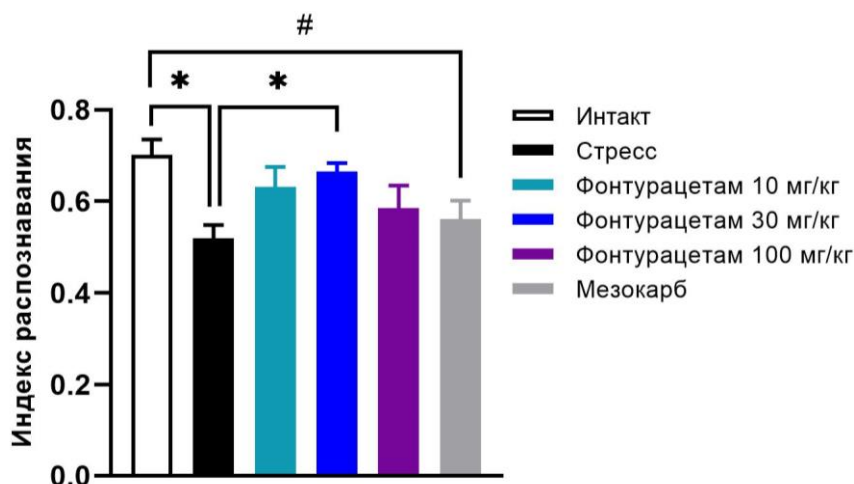
Распознавание нового объекта

Из анализа были исключены животные, у которых суммарное время изучения обоих объектов составило менее 10 секунд, а также животные, которые не исследовали один из объектов, поскольку в таких случаях невозможно утверждать, что животные потратили достаточное количество времени на изучение объектов, чтобы различать их между собой [38].

При анализе рассчитанных индексов распознавания нового объекта показано

статистически значимое снижение распознавания нового объекта у контрольных стрессированных животных, не получавших терапию, по сравнению с контрольными «интактными» крысами (Рис. 3).

У группы, получавшей фонтурацетам в дозе 30 мг/кг, индекс распознавания был выше по сравнению с контрольными стрессированными крысами, не получавшими терапию ($p < 0,05$). Та же тенденция наблюдалась в группе, получавшей фонтурацетам в дозе 10 мг/кг.



Примечание: Данные представлены в виде Mean±SEM (n=9-12). * – $p<0,05$ по сравнению с контрольной стрессированной группой, # - $p<0,05$ по сравнению с контрольной интактной группой (однофакторный ANOVA, критерий Даннета).

Рис. 3. Фонтурацетам в дозе 30 мг/кг препятствует нарушению памяти распознавания у стрессированных крыс в тесте «Распознавание нового объекта». Мезокарб 5 мг/кг не оказывает терапевтического эффекта в отношении когнитивных функций стрессированных крыс.

Note: The data is represented as Mean±SEM (n=9-12). * – $p<0,05$ compared to CUMS control group, # – $p<0,05$ compared to control intact group (One-way ANOVA, Dunnett's multiple comparisons test).

Fig. 3. 30 mg/kg fonturacetam prevents recognition memory impairment in stressed rats in New Object Recognition test. 5mg/kg mesocarb does not improve cognitive functions in stressed rats.

Фонтурацетам в дозе 100 мг/кг не оказал выраженного терапевтического эффекта. У стрессированных крыс, получавших мезокарб, отмечено значимое снижение индекса распознавания относительно контрольных «интактных» животных ($p<0,05$), то есть мезокарб не способствовал улучшению процессов обучения и памяти стрессированных крыс (Рис. 3).

При оценке локомоторной активности крыс в рамках данного теста показано, что горизонтальная локомоторная активность контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, была, в целом, сопоставима с показателями контрольных «интактных» крыс. У стрессированных животных, получавших фонтурацетам в дозах 30 мг/кг и 100 мг/кг, на протяжении всех трех сессий теста наблюдалась выраженная тенденция к увеличению локомоторной активности по сравнению с «интактными» крысами (на 31-43%) и с контрольными стрессированными крысами (на 20-37%). У животных группы мезокарба

локомоторная активность была так же выше по сравнению с контрольными группами (данные не представлены).

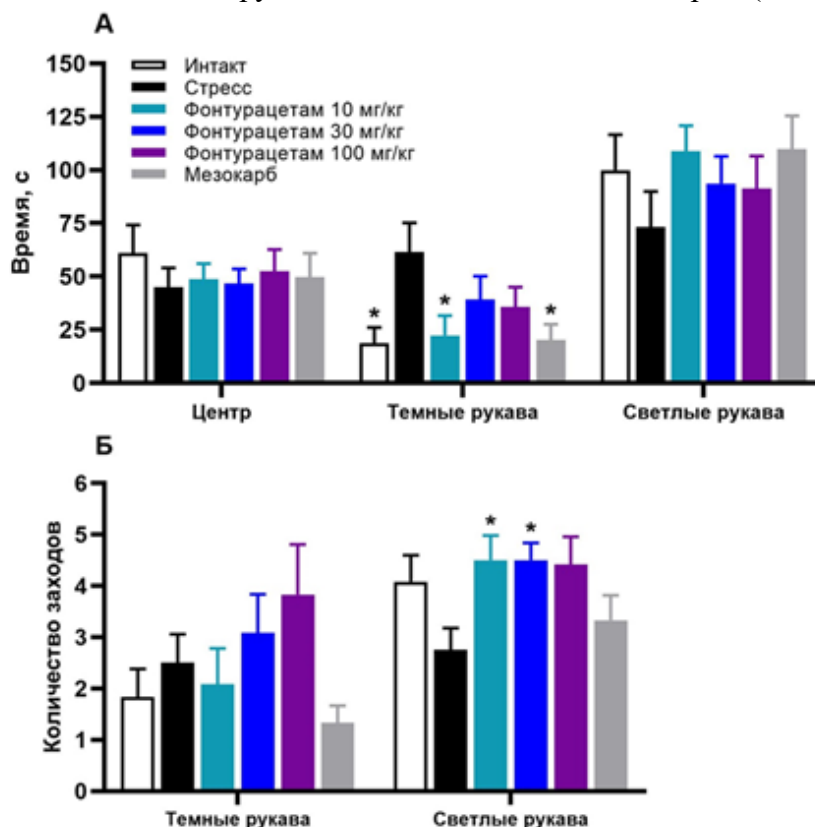
Таким образом, установлено, что фонтурацетам улучшает когнитивные функции (память, внимание, обучаемость) у стрессированных животных. Полученные на модели CUMS результаты, в совокупности с имеющимися клиническими данными о положительном влиянии фонтурацетама на когнитивные функции, позволяют прогнозировать наличие у данного препарата терапевтического действия, направленного на улучшение когнитивных функций у пациентов с установленным СПВ.

Приподнятый крестообразный лабиринт

При анализе времени пребывания в разных частях лабиринта выявлено влияние фактора «группа» на показатель «время пребывания в темных рукавах» ($p<0,05$; однофакторный ANOVA). Контрольные стрессированные крысы, не получавшие лечения, больше времени находились в

темных рукавах по сравнению с контрольными «интактными» крысами ($p < 0,05$), наблюдалась тенденция к снижению времени пребывания и количества заходов в светлые рукава и к

снижению времени пребывания в центре. Поведение стрессированных крыс, получавших препараты, достоверно не отличалось от поведения контрольных «интактных» крыс (Рис. 4).



Примечание: Данные представлены в виде $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ($n=12$). * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной стрессированной группой (однофакторный ANOVA, критерий Даннета).

Рис. 4. Поведение крыс в тесте ПКЛ: время пребывания в отсеках лабиринта (А) и количество заходов в отсеки (Б).

Note: The data is represented as $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ($n=12$). * – $p < 0,05$ compared to CUMS control group (One-way ANOVA, Dunn's multiple comparisons test).

Fig. 4. Behavioral Results in the Elevated Plus Maze: time spent in compartments of maze (А) and number of transitions to the compartments (Б).

В ходе проведения теста у некоторых животных были зарегистрированы попытки покинуть лабиринт. Наибольшее количество попыток (суммарно 10) покинуть лабиринт и количество их совершавших животных (4 крысы), было зарегистрировано у контрольных «интактных» животных. Данное поведение можно рассматривать как повышение ориентировочно-исследовательских реакций, характеризующее низкий уровень тревожности у контрольных «интактных» животных. Контрольные стрессированные крысы, не получавшие лечения, не

совершали подобных попыток вовсе. Важно отметить, что данное поведение было зарегистрировано в единичных случаях в группах, получавших фонтурацетам в дозах 30 мг/кг (1 крыса) и 100 мг/кг (1 крыса), а также в группе мезокарба (2 крысы).

Тесты на тревожность (ПКЛ, открытое поле, темно-светлая камера) основаны на конфликте между естественным стремлением грызунов исследовать новое и стремлением избегать неизвестное [42]. Животным предлагается выбор между авersive (исследование)

открытого/освещенного пространства) и неаверсивными (исследование закрытого/неосвещенного пространства) стимулами. Предпочтение крыс исследовать открытые пространства свидетельствует о сниженном уровне тревожности.

В данном эксперименте поведение контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, характеризовалось повышенным уровнем тревожности. В сравнении с контрольными «интактными» животными, стрессированные крысы, не получавшие лечения, не отдавали предпочтение светлым рукавам, больше времени проводили в темных рукавах, а также не совершали попыток покинуть лабиринт. Поведение стрессированных животных, получавших фонтурацетам, было в целом сопоставимо с поведением контрольных «интактных» животных. Животные, получавшие дозы 10 мг/кг и 30 мг/кг, чаще заходили в светлые рукава по сравнению с контрольными стрессированными крысами, не получавшими лечения (доза 100 мг/кг – аналогичная тенденция, $p=0,059$), совершали попытки покинуть лабиринт. Мезокарб оказал схожее влияние на поведение стрессированных крыс.

Полученные результаты на модели CUMS, в совокупности с имеющимися клиническими данными о анксиолитических эффектах фонтурацетама, позволяют предполагать, что фонтурацетам будет обладать анксиолитическим действием у пациентов с СПВ.

Тест Порсолта

Претест. Анализ выявил влияние фактора «группа» на все показатели ($p<0,05$; однофакторный ANOVA). У контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, соотношение подвижности и неподвижности было в большей степени смещено в сторону подвижности, чем у контрольных «интактных» животных. Увеличение подвижности контрольных стрессированных крыс, не получавших

лечения, происходило за счет значимого увеличения времени поведения ориентирования (плавания и гребли). Уже на этапе претеста можно отметить различия в стратегии поведения двух контрольных групп. Контрольные «интактные» крысы при первом ознакомлении с условиями теста отдавали предпочтение реакциям активного избегания, контрольные стрессированные крысы, не получавшие лечения – поведению ориентирования (Рис. 5). Реакции борьбы у контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, были снижены относительно контрольных «интактных» животных.

В группах, получавших фонтурацетам, наблюдалось дозозависимое увеличение времени подвижности и снижение времени неподвижности в сравнении с обеими контрольными группами. Описанное изменение в поведении стрессированных крыс, получавших терапию, достигало максимальной выраженности в группе, получавшей мезокарб (Рис. 6).

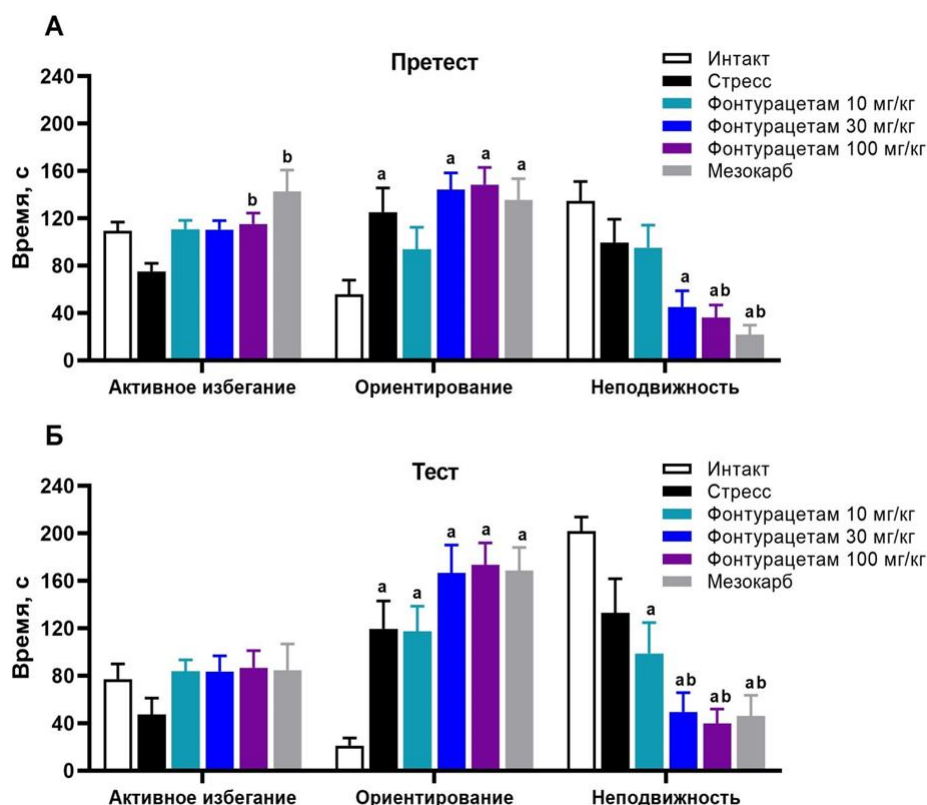
Тест. Влияние фактора «группа» выявлено на все показатели ($p<0,05$; однофакторный ANOVA), за исключением показателя «продолжительность активного избегания» ($p>0,05$).

Контрольная стрессированная группа, не получавшая лечения, характеризовалась высокой индивидуальной вариабельностью по показателям общей подвижности и неподвижности. В связи с этим увеличение общего времени подвижности и снижение неподвижности у контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, относительно контрольных «интактных» крыс отмечено только на уровне тенденции ($p=0,07$; критерий Даннета). Увеличение подвижности контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, происходило за счет значимого увеличения времени ориентирования относительно контрольных «интактных» животных ($p<0,05$; критерий Тьюки).

Стрессированные крысы, получавшие препараты, демонстрировали выраженное увеличение времени подвижности и снижение времени неподвижности относительно обеих контрольных групп. Увеличение подвижности в данных группах происходило за счет значимого увеличения времени ориентирования относительно контроля без патологии. Продолжительность активного избегания у стрессированных крыс, получавших терапию, была выше по сравнению с контрольными стрессированными животными, не получавшими лечения (тенденция) (Рис. 5).

По показателю «количество болюсов дефекации» (индекс эмоциональности) влияния фактора «группа» не выявлено ($p > 0,05$; однофакторный ANOVA).

Дополнительно было проведено внутригрупповое сравнение данных претеста и теста. У контрольных «интактных» крыс продолжительность подвижности снизилась, а неподвижности – увеличилась в тесте в сравнении с претестом ($p < 0,05$; парный критерий Стьюдента). У контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, продолжительность подвижности и неподвижности на тесте в сравнении с претестом не менялась. У стрессированных крыс, получавших препараты, продолжительность активного избегания уменьшалась, а время ориентирования увеличивалось от претеста к тесту ($p < 0,05$; парный критерий Стьюдента). Общая продолжительность подвижности и неподвижности в данных группах не отличались между претестом и тестом (Рис. 6).

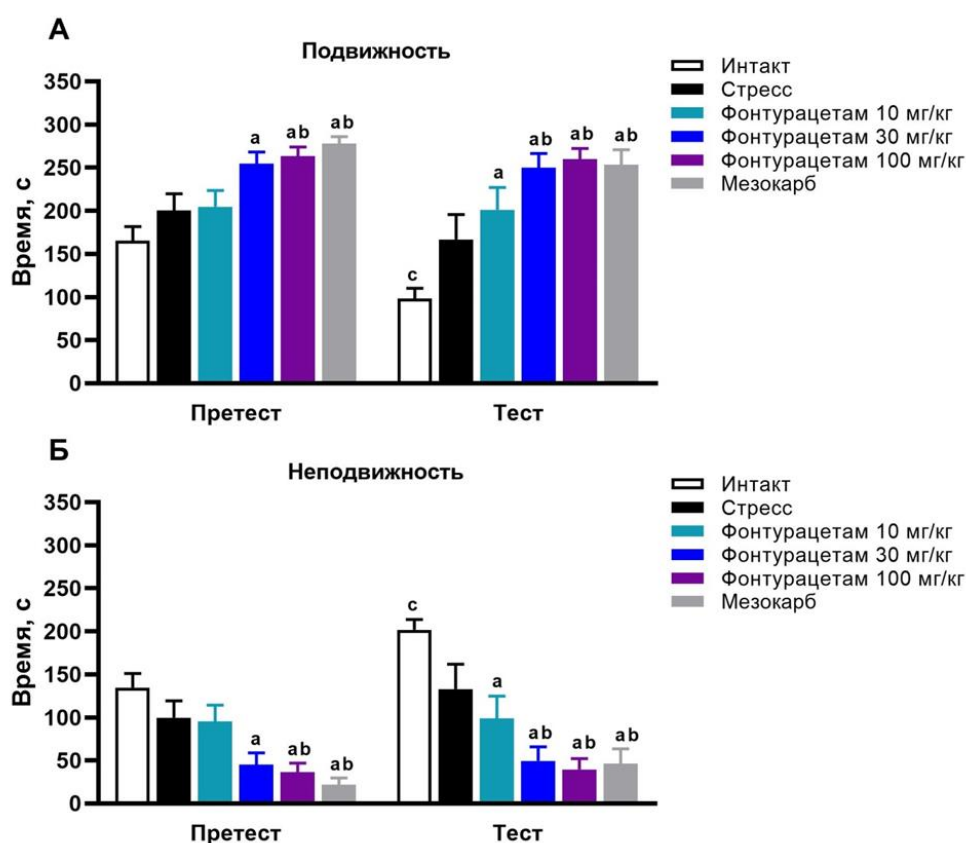


Примечание: Данные представлены в виде Mean±SEM (n=12). a – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной интактной группой, b – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной стрессированной группой (однофакторный ANOVA, критерий Даннета).

Рис. 5. Поведенческие паттерны стрессированных крыс, получавших фонтурацетам и мезокарб, в тесте Порсолта на этапах претеста (А) и теста (Б).

Note: The data is represented as Mean±SEM (n=12). a – $p < 0,05$ compared to intact control group, b – $p < 0,05$ compared to CUMS control group (One-way ANOVA, Dunnett's multiple comparisons test).

Fig. 5. Behavioral patterns of stressed rats treated with fonturacetam and mesocarb in forced swim test, pretest (A) and test (Б).



Примечание: Данные представлены в виде Mean±SEM (n=12). a – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной интактной группой, b – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной стрессированной группой (однофакторный ANOVA, критерий Даннета), c – $p < 0,05$ по сравнению с претестом по соответствующему показателю (парный критерий Стьюдента).

Рис. 6. Сравнение результатов претеста и теста по общей продолжительности активного поведения (А) и неподвижности (Б) у стрессированных крыс в тесте Порсолта.

Note: The data is represented as Mean±SEM (n=12). a – $p < 0,05$ compared to intact control group, b – $p < 0,05$ compared to CUMS control group (One-way ANOVA, Dunnett's multiple comparisons test), c – $p < 0,05$ compared to pretest results (paired t-test).

Fig. 6. Comparison of pre-test and test duration of active behaviors (A) and immobility (B) in the Forced Swim Test.

Ключевым отличием в поведении контрольных стрессированных крыс, не получавших терапии, от контрольных «интактных» животных, не подвергавшихся хроническому стрессу, является их стратегия преодоления стрессовой ситуации (копинг-стратегия) в условиях теста принудительного плавания. Контрольные «интактные» животные демонстрировали единую стратегию поведения: у всех животных из группы уменьшалось время подвижности и увеличивалось время неподвижности на тесте по сравнению с претестом. У данных животных наблюдался переход от активной стратегии на претесте к

пассивной стратегии поведения в тесте: реакции борьбы (карабкање и ныряние) и поведение ориентирования (плавание и гребля) ко 2-му дню тестирования угасали и сменялись в сторону неподвижности. В настоящий момент смена активной стратегии на пассивную стратегию поведения в условиях неизбежного острого стресса (принудительное плавание в замкнутом пространстве) рассматривается исследователями как поведенческая адаптация и успешная копинг-стратегия, характеризующая память и процесс обучения, который способствует выживанию [43-46].

Контрольные стрессированные животные, не получавшие терапии, внутри группы принимали противоположные стратегии поведения: часть животных демонстрировала переход к пассивной стратегии, другая часть – наоборот, увеличивали время подвижности (за счет поведения ориентирования). Учитывая однонаправленную реакцию контрольных «интактных» крыс на условия теста, можно сказать, что у стрессированных крыс, не получавших терапию, отсутствует подобная адаптивная реакция.

У стрессированных крыс, получавших препараты, на обоих этапах теста наблюдалась активная копинг-стратегия, время неподвижности в целом не изменялось от претеста к тесту. В группах фонтурацетама продолжительность активного поведения нарастала, а продолжительность неподвижности уменьшалась с увеличением дозы, что свидетельствует о дозозависимости эффекта. У контрольных стрессированных крыс, не получавших лечения, отсутствовал выраженный переход к пассивной стратегии, который наблюдался у всех контрольных «интактных» животных. Сохранение активной копинг-стратегии у стрессированных крыс, получавших терапию, обусловлено фармакологическим эффектом исследуемых препаратов (стимулирующий эффект, повышение выносливости).

Зарегистрированное на модели CUMS изменение поведенческой стратегии, характерной для подвергшихся стрессу крыс, может свидетельствовать о потенциальном влиянии фонтурацетама на стратегии поведения, и о том, что фонтурацетам будет способствовать превалированию стратегий преодоления трудностей – копинг-стратегий. Полученные данные обосновывают применение фонтурацетама при снижении адаптационных возможностей организма и нарушении стратегии преодоления трудностей.

Биохимические исследования

Поскольку известно, что СПВ может вызывать метаболические нарушения и

является предиктором диабета 2 типа [7, 8], в данном эксперименте было изучено влияние стресса и введения препаратов на концентрацию С-пептида и уровень триглицеридов в крови. Статистически значимых изменений концентрации С-пептида не было обнаружено (данные не представлены). Хронический стресс не привел к изменениям уровня С-пептида у контрольных стрессированных крыс, не получавших терапию, относительно показателей контрольных «интактных» животных. Препараты не оказали значимого влияния на уровень С-пептида.

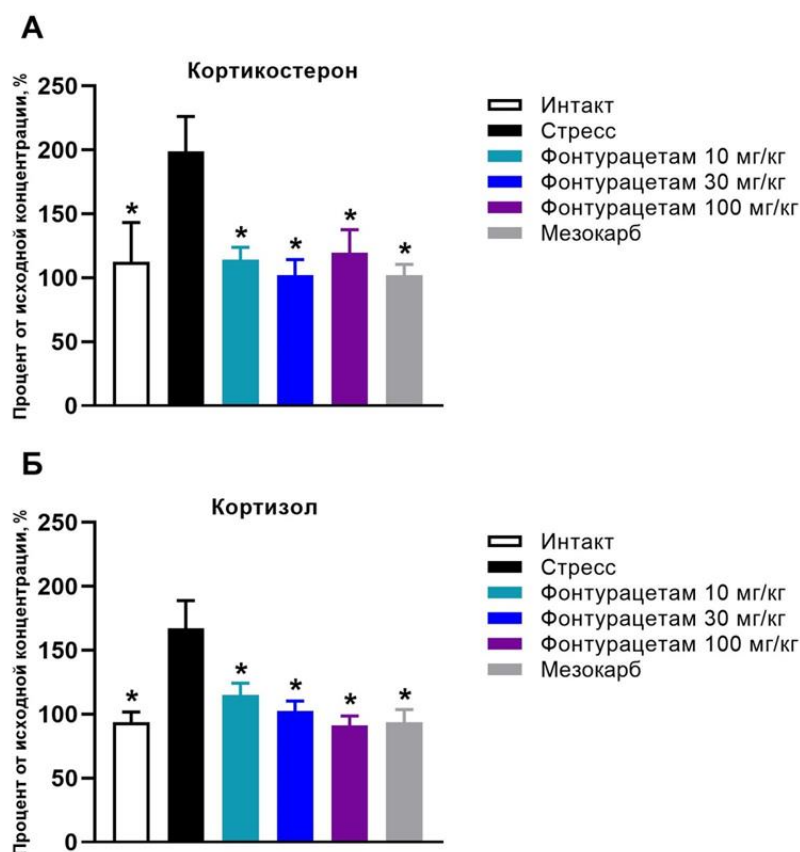
По окончании периода моделирования стресса (21-й день) у контрольных стрессированных крыс, не получавших терапию, концентрация триглицеридов ($0,61 \pm 0,054$ ммоль/л) была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной «интактной» группой ($1,18 \pm 0,141$ ммоль/л) и относительно исходных значений ($0,95 \pm 0,052$ ммоль/л). В группах, получавших препараты, наблюдалось аналогичное снижение. Важно отметить, что фонтурацетам и мезокарб обладают анорексигенной активностью при курсовом применении [37]. Снижение массы тела у крыс приводит к снижению уровня триглицеридов. В данном случае снижение уровня триглицеридов у стрессированных животных, получавших препараты, может быть связано не столько со стрессогенным воздействием, а сколько со снижением потребления корма и замедлением прироста массы тела, вызванных введением фонтурацетама и мезокарба.

Также в ходе эксперимента оценивали динамику концентрации «гормонов стресса». Исходно концентрации кортизола и кортикостерона различались между группами. Для оценки влияния терапии на уровни гормонов стрессированных крыс был рассчитан и проанализирован процент от исходной концентрации каждого из гормонов на 21-й и 29-й дни эксперимента.

Уровни кортикостерона и кортизола контрольных стрессированных животных, не получавших терапию, значимо

возрастали к 21-му дню эксперимента относительно контрольных «интактных» животных. У стрессированных крыс, получавших терапию, уровни обоих гормонов к 21-му дню эксперимента были сопоставимы с показателями «интактной»

контрольной группы и статистически значимо отличались от показателей контрольных стрессированных крыс, не получавших терапию (Рис. 7). На 29-й день значимых различий между группами не установлено (данные не представлены).



Примечание: Данные представлены в виде Mean±SEM (n=11-12). * – p<0,05 по сравнению с контрольной стрессированной группой (однофакторный ANOVA, критерий Даннета).

Рис. 7. Процент изменения концентрации кортикостерона (А) и кортизола (Б) в сыворотке крыс на 21 день эксперимента относительно исходного уровня.

Note: The data is represented as Mean±SEM (n=11-12). * – p<0,05 compared to CUMS control group (One-way ANOVA, Dunnett's multiple comparisons test).

Fig. 7. Percent alteration from baseline in corticosterone (A) and cortisol (Б) in rat serum on Day 21 by treatment groups.

Таким образом, фонтурацетам во всем исследованном диапазоне доз (10-100 мг/кг) и мезокарб в дозе 5 мг/кг препятствовали повышению концентрации «гормонов стресса» – кортикостерона и кортизола в крови стрессированных крыс, что говорит о способности фонтурацетама предотвращать наблюдаемое на фоне стресса нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарной оси и связанных с этим патологических изменений.

Физиологическая реакция на стресс также включает выброс анаболических гормонов с защитными и регенеративными свойствами. Наиболее часто изучаемым анаболическим гормоном является дегидроэпиандростерон (ДГЭА). Однако клинические результаты о взаимосвязи уровня ДГЭА и СПВ не однозначны [7]. В предыдущих пилотных экспериментах по отработке модели CUMS оценивали динамику ДГЭА, однако значимого

влияния стресса на данный показатель не обнаружили, в связи с чем он не анализировался в данном эксперименте.

Следует отметить, что несмотря на широкое использование модели CUMS в течение нескольких десятилетий, воспроизводимость депрессивно-подобного синдрома, индуцированного CUMS, не является однозначной [47]. Классическими депрессивно-подобными изменениями поведения у крыс, стрессированных по протоколам CUMS, являются снижение потребления сахарозы (ангедония), снижение локомоторной активности, увеличение времени неподвижности («поведение отчаяния») в тесте Порсолта, тревожное поведение. В обзоре Strekalova Т. и соавт. [31] обсуждаются «парадоксальные» поведенческие паттерны стрессированных крыс, такие как гиперлокомотория, увеличение времени активной борьбы и снижение неподвижности в тесте Порсолта, отсутствие ангедонии. Аномальное поведение авторы связывают с гетерогенностью популяции («устойчивые» и «восприимчивые» к стрессу крысы), с чувствительностью модели к методическим деталям (вариативность условий проведения тестов), а также с модификациями самого протокола (вариативность стрессорных факторов и продолжительности их воздействия). Принимая во внимание различия протоколов хронического стресса, авторы подчеркивают, что ключевым тестом в модели CUMS является тест предпочтения сахарозы, а развитие ангедонии у крыс – главным критерием валидности модели CUMS как модели депрессии.

В рамках данного проекта были проведены пилотные эксперименты, в которых были отобраны и подтверждены в плане воспроизводимости маркеры поведенческих и биохимических изменений, возникающих в результате хронического стресса. По результатам пилотных исследований не было выявлено ожидаемого снижения потребления

раствора сахарозы у стрессированных животных (то есть признаков наличия ангедонии), что соотносится с результатами ряда исследований [31, 47], среди которых есть сообщения о противоречивых результатах, демонстрирующих увеличение потребления раствора сахарозы у стрессированных животных по сравнению с интактными [48, 49]. Это свидетельствует о том, что разработанный протокол не воспроизводит основной характерный для депрессии признак, что, возможно, обусловлено спектром и/или продолжительностью воздействия стрессовых факторов. Отсутствие ангедонии при воспроизведении других поведенческих альтераций (классических или парадоксальных), вероятно, можно рассматривать как признак, дифференцирующий стресс-индуцированные расстройства от депрессивного поведения. Таким образом, вариации модели CUMS, при которых не воспроизводится ангедония, вероятно, можно использовать для моделирования стресс-индуцированных состояний, отличных от депрессии.

Заключение. Моделирование СПВ на животных с помощью известных моделей депрессивно-подобных состояний и интерпретация полученных данных представляется трудной задачей. Тем не менее, схожесть этиологии заболевания делает возможным использование стрессорных моделей на животных для изучения некоторых аспектов СПВ и для поиска препаратов, обладающих терапевтическим потенциалом в отношении данного расстройства.

В проведенном исследовании моделируемый в течение 21 дня хронический непредсказуемый умеренный стресс привел к следующим физиологическим, поведенческим и биохимическим изменениям у крыс: значительному замедлению прироста массы тела, развитию когнитивных нарушений (по результатам теста «Распознавание нового объекта»),

увеличению уровня тревожности (по результатам теста «Приподнятый крестообразный лабиринт»), поведенческой дезадаптации (по результатам теста Порсолта), повышению гормонов-маркеров стресса – кортикостерона и кортизола. Показано, что терапия с использованием фонтурацетама в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг была эффективна в отношении коррекции нарушений, индуцированных хроническим стрессом у крыс.

Полученные результаты позволяют рассматривать фонтурацетам как лекарственный препарат, снижающий выраженность поведенческих, нейроэндокринных и когнитивных нарушений, которые возникают на фоне хронического стресса, что может иметь терапевтическую перспективу при СПВ у человека.

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. Mariotti A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. *Future Science OA*. 2015;1(3):FSO23. DOI: <https://doi.org/10.4155/fso.15.21>
2. ICD-11 [Электронный ресурс]. World Health Organization. International Classification of Disease 11th Revision. The global standard for diagnostic health information [дата обращения: 24.04.2024]. URL: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#129180281>
3. Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its

implications for psychiatry. *World Psychiatry*. 2016;15(2):103-11. DOI:

<https://doi.org/10.1002/wps.20311>

4. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annual Review of Psychology*. 2001;52:397-422. DOI:

<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.397>

5. Jonsdottir IH, Sjörs Dahlman A. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(3):R147-R158. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0741>

6. Edú-Valsania S, Laguía A, Moriano JA. Burnout: A Review of Theory and Measurement. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3):1780. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19031780>

7. Jonsdottir IH, Nordlund A, Ellbin S, et al. Cognitive impairment in patients with stress-related exhaustion. *Stress*. 2013;16(2):181-190. DOI:

<https://doi.org/10.3109/10253890.2012.708950>

8. Salvagioni DAJ, Melanda FN, Mesas AE, et al. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0185781. DOI:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185781>

9. Arnsten AFT, Shanafelt T. Physician Distress and Burnout: The Neurobiological Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(3):763-769. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.027>

10. Khammissa RAG, Nemutandani S, Feller G, et al. Burnout phenomenon: neurophysiological factors, clinical features, and aspects of management. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(9):3000605221106428. DOI:

<https://doi.org/10.1177/03000605221106428>

11. Bianchi R, Laurent E. Emotional information processing in depression and burnout: an eye-tracking study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2015;265(1):27-34. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s00406-014-0549-x>

12. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Is burnout separable from depression in cluster analysis? A longitudinal study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2015;50(6):1005-1011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0996-8>

13. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Burnout Syndrome and Depression. In: Kim YK, editor. Understanding Depression. Singapore: Springer Nature; 2018. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-10-6577-4_14
14. Golonka K, Mojsa-Kaja J, Blukacz M, et al. Occupational burnout and its overlapping effect with depression and anxiety. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2019;32(2):229-244. DOI: <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.01323>
15. Schonfeld IS, Verkuilen J, Bianchi R. An exploratory structural equation modeling bifactor analytic approach to uncovering what burnout, depression, and anxiety scales measure. Psychological Assessment. 2019;31(8):1073-1079. DOI: <https://doi.org/10.1037/pas0000721>
16. Verkuilen J, Bianchi R, Schonfeld IS, et al. Burnout-Depression Overlap: Exploratory Structural Equation Modeling Bifactor Analysis and Network Analysis. Assessment. 2021;28(6):1583-1600. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073191120911095>
17. Zisook S, Doran N, Mortali M, et al. Relationship between burnout and Major Depressive Disorder in health professionals: A HEAR report. Journal of Affective Disorders. 2022;312:259-267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.047>
18. Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, et al. Prevalence of Burnout Among Physicians: A Systematic Review. Journal of the American Medical Association. 2018;320(11):1131-1150. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12777>
19. Schonfeld IS, Bianchi R. From Burnout to Occupational Depression: Recent Developments in Research on Job-Related Distress and Occupational Health. Frontiers in Public Health. 2021;9:796401. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.796401>
20. Grossi G, Perski A, Osika W, et al. Stress-related exhaustion disorder--clinical manifestation of burnout? A review of assessment methods, sleep impairments, cognitive disturbances, and neuro-biological and physiological changes in clinical burnout. Scandinavian Journal of Psychology. 2015;56(6):626-636. DOI: <https://doi.org/10.1111/sjop.12251>
21. Danhof-Pont MB, van Veen T, Zitman FG. Biomarkers in burnout: a systematic review. Journal of Psychosomatic Research. 2011;70(6):505-524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.10.012>
22. Sjörs Dahlman A, Jonsdottir IH, Hansson C. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system in burnout. Handbook of Clinical Neurology. 2021;182:83-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00006-X>
23. Rothe N, Steffen J, Penz M, et al. Examination of peripheral basal and reactive cortisol levels in major depressive disorder and the burnout syndrome: A systematic review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2020;114:232-270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.024>
24. Kakiashvili T, Leszek J, Rutkowski K. The medical perspective on burnout. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2013;26(3):401-12. DOI: <https://doi.org/10.2478/s13382-013-0093-3>
25. Korczak D, Wastian M, Schneider M. Therapy of the burnout syndrome. GMS Health Technology Assessment. 2012;8:Doc05. DOI: <https://doi.org/10.3205/hta000103>
26. Kasper S, Dienel A. Multicenter, open-label, exploratory clinical trial with Rhodiola rosea extract in patients suffering from burnout symptoms. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2017;13:889-898. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S120113>
27. Ivanova Stojcheva E, Quintela JC. The Effectiveness of Rhodiola rosea L. Preparations in Alleviating Various Aspects of Life-Stress Symptoms and Stress-Induced Conditions-Encouraging Clinical Evidence. Molecules. 2022;27(12):3902. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27123902>
28. Sharma S, Chawla S, Kumar P, et al. The chronic unpredictable mild stress (CUMS) Paradigm: Bridging the gap in depression research from bench to bedside. Brain Research. 2024;1843:149123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149123>
29. Katz RJ. Animal models and human depressive disorders. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 1981;5(2):231-246. DOI: [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90004-x](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90004-x)
30. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. Neurobiology of Stress. 2016;6:78-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>
31. Strekalova T, Liu Y, Kiselev D, et al. Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: facts, artifacts, and future perspectives. Psychopharmacology. 2022;239(3):663-693. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05982-w>

32. Cox BM, Alsawah F, McNeill PC, et al. Neurochemical, hormonal, and behavioral effects of chronic unpredictable stress in the rat. *Behavioural Brain Research*. 2011;220(1):106-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.038>
33. Pereira VH, Marques F, Lages V, et al. Glucose intolerance after chronic stress is related with downregulated PPAR- γ in adipose tissue. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):114. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0433-2>
34. López ALL, Villanueva MCE, Padilla MB, et al. Chronic unpredictable mild stress progressively disturbs glucose metabolism and appetite hormones in rats. *Acta Endocrinologica*. 2018;14(1):16-23. DOI: <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.16>
35. Ma J, Wang J, Wang G, et al. The potential beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* GM11 on rats with chronic unpredictable mild stress-induced depression. *Nutritional Neuroscience*. 2024;27(5):413-424. DOI: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2023.2205742>
36. Dubey VK, Ansari F, Vohora D, et al. Possible involvement of corticosterone and serotonin in antidepressant and anxiolytic effects of chromium picolinate in chronic unpredictable mild stress induced depression and anxiety in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;29:222-226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.014>
37. Машковский МД. Лекарственные средства: пособие для врачей. М.: Новая Волна; 2002.
38. Lueptow LM. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2017;126:55718. DOI: <https://doi.org/10.3791/55718>
39. Abel EL, Bilitzke PJ. A possible alarm substance in the forced swimming test. *Physiology and Behavior*. 1990;48(2):233-239. DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90306-o](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90306-o)
40. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, et al. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*. 1978;47(4):379-391. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)
41. West AP. Neurobehavioral studies of forced swimming: the role of learning and memory in the forced swim test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1990;14(6):863-877. DOI: [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(90\)90073-p](https://doi.org/10.1016/0278-5846(90)90073-p)
42. Ennaceur A. Tests of unconditioned anxiety - pitfalls and disappointments. *Physiology and Behavior*. 2014;135:55-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.032>
43. de Kloet ER, Molendijk ML. Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism. *Neural Plasticity*. 2016;2016:6503162. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/6503162>
44. Molendijk ML, de Kloet ER. Coping with the forced swim stressor: Current state-of-the-art. *Behavioural Brain Research*. 2019;364:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.005>
45. Molendijk ML, de Kloet ER. Forced swim stressor: Trends in usage and mechanistic consideration. *European Journal of Neuroscience*. 2022;55(9-10):2813-2831. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.15139>
46. Armario A. The forced swim test: Historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2021;128:74-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.014>
47. Markov DD, Novosadova EV. Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression: Possible Sources of Poor Reproducibility and Latent Variables. *Biology*. 2022;11(11):1621. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology11111621>
48. Sequeira-Cordero A, Salas-Bastos A, Fornaguera J, et al. Behavioural characterisation of chronic unpredictable stress based on ethologically relevant paradigms in rats. *Scientific Reports*. 2019;9(1):17403. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53624-1>
49. Maramis MM, Mahajudin MS, Khotib J. Impaired Cognitive Flexibility and Working Memory Precedes Depression: A Rat Model to Study Depression. *Neuropsychobiology*. 2021;80(3):225-233. DOI: <https://doi.org/10.1159/000508682>

References

1. Mariotti A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. *Future Science OA*. 2015;1(3):FSO23. DOI: <https://doi.org/10.4155/fso.15.21>
2. ICD-11 [Internet]. World Health Organization. International Classification of Disease 11th Revision. The global standard for diagnostic health information [cited 2024 Apr 24].

Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#129180281>

3. Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. *World Psychiatry*. 2016;15(2):103-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20311>

4. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annual Review of Psychology*. 2001;52:397-422. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.397>

5. Jonsdottir IH, Sjörs Dahlman A. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(3):R147-R158. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0741>

6. Edú-Valsania S, Laguía A, Moriano JA. Burnout: A Review of Theory and Measurement. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3):1780. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19031780>

7. Jonsdottir IH, Nordlund A, Ellbin S, et al. Cognitive impairment in patients with stress-related exhaustion. *Stress*. 2013;16(2):181-190. DOI: <https://doi.org/10.3109/10253890.2012.708950>

8. Salvagioni DAJ, Melanda FN, Mesas AE, et al. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0185781. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185781>

9. Arnsten AFT, Shanafelt T. Physician Distress and Burnout: The Neurobiological Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(3):763-769. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.027>

10. Khammissa RAG, Nemutandani S, Feller G, et al. Burnout phenomenon: neurophysiological factors, clinical features, and aspects of management. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(9):3000605221106428. DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605221106428>

11. Bianchi R, Laurent E. Emotional information processing in depression and burnout: an eye-tracking study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2015;265(1):27-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0549-x>

12. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Is burnout separable from depression in cluster analysis? A longitudinal study. *Social Psychiatry*

and Psychiatric Epidemiology. 2015;50(6):1005-1011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0996-8>

13. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Burnout Syndrome and Depression. In: Kim YK, editor. *Understanding Depression*. Singapore: Springer Nature; 2018. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-10-6577-4_14

14. Golonka K, Mojsa-Kaja J, Blukacz M, et al. Occupational burnout and its overlapping effect with depression and anxiety. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2019;32(2):229-244. DOI: <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01323>

15. Schonfeld IS, Verkuilen J, Bianchi R. An exploratory structural equation modeling bifactor analytic approach to uncovering what burnout, depression, and anxiety scales measure. *Psychological Assessment*. 2019;31(8):1073-1079. DOI: <https://doi.org/10.1037/pas0000721>

16. Verkuilen J, Bianchi R, Schonfeld IS, et al. Burnout-Depression Overlap: Exploratory Structural Equation Modeling Bifactor Analysis and Network Analysis. *Assessment*. 2021;28(6):1583-1600. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073191120911095>

17. Zisook S, Doran N, Mortali M, et al. Relationship between burnout and Major Depressive Disorder in health professionals: A HEAR report. *Journal of Affective Disorders*. 2022;312:259-267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.047>

18. Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, et al. Prevalence of Burnout Among Physicians: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Association* 2018;320(11):1131-1150. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12777>

19. Schonfeld IS, Bianchi R. From Burnout to Occupational Depression: Recent Developments in Research on Job-Related Distress and Occupational Health. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:796401. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.796401>

20. Grossi G, Perski A, Osika W, et al. Stress-related exhaustion disorder--clinical manifestation of burnout? A review of assessment methods, sleep impairments, cognitive disturbances, and neuro-biological and physiological changes in clinical burnout. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2015;56(6):626-636. DOI: <https://doi.org/10.1111/sjop.12251>

21. Danhof-Pont MB, van Veen T, Zitman FG. Biomarkers in burnout: a systematic review.

Journal of Psychosomatic Research. 2011;70(6):505-524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.10.012>

22. Sjörs Dahlman A, Jonsdottir IH, Hansson C. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system in burnout. Handbook of Clinical Neurology. 2021;182:83-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00006-X>

23. Rothe N, Steffen J, Penz M, et al. Examination of peripheral basal and reactive cortisol levels in major depressive disorder and the burnout syndrome: A systematic review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2020;114:232-270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.024>

24. Kakiashvili T, Leszek J, Rutkowski K. The medical perspective on burnout. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2013;26(3):401-12. DOI: <https://doi.org/10.2478/s13382-013-0093-3>

25. Korczak D, Wastian M, Schneider M. Therapy of the burnout syndrome. GMS Health Technology Assessment. 2012;8:Doc05. DOI: <https://doi.org/10.3205/hta000103>

26. Kasper S, Dienel A. Multicenter, open-label, exploratory clinical trial with Rhodiola rosea extract in patients suffering from burnout symptoms. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2017;13:889-898. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S120113>

27. Ivanova Stojcheva E, Quintela JC. The Effectiveness of Rhodiola rosea L. Preparations in Alleviating Various Aspects of Life-Stress Symptoms and Stress-Induced Conditions-Encouraging Clinical Evidence. Molecules. 2022;27(12):3902. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27123902>

28. Sharma S, Chawla S, Kumar P, et al. The chronic unpredictable mild stress (CUMS) Paradigm: Bridging the gap in depression research from bench to bedside. Brain Research. 2024;1843:149123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149123>

29. Katz RJ. Animal models and human depressive disorders. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 1981;5(2):231-246. DOI: [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90004-x](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90004-x)

30. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. Neurobiology of Stress. 2016;6:78-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>

31. Strekalova T, Liu Y, Kiselev D, et al. Chronic mild stress paradigm as a rat model of

depression: facts, artifacts, and future perspectives. Psychopharmacology. 2022;239(3):663-693. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05982-w>

32. Cox BM, Alsawah F, McNeill PC, et al. Neurochemical, hormonal, and behavioral effects of chronic unpredictable stress in the rat. Behavioural Brain Research. 2011;220(1):106-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.038>

33. Pereira VH, Marques F, Lages V, et al. Glucose intolerance after chronic stress is related with downregulated PPAR- γ in adipose tissue. Cardiovascular Diabetology. 2016;15(1):114. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0433-2>

34. López ALL, Villanueva MCE, Padilla MB, et al. Chronic unpredictable mild stress progressively disturbs glucose metabolism and appetite hormones in rats. Acta Endocrinologica. 2018;14(1):16-23. DOI: <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.16>

35. Ma J, Wang J, Wang G, et al. The potential beneficial effects of Lactobacillus plantarum GM11 on rats with chronic unpredictable mild stress-induced depression. Nutritional Neuroscience. 2024;27(5):413-424. DOI: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2023.2205742>

36. Dubey VK, Ansari F, Vohora D, et al. Possible involvement of corticosterone and serotonin in antidepressant and anxiolytic effects of chromium picolinate in chronic unpredictable mild stress induced depression and anxiety in rats. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2015;29:222-226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.014>

37. Mashkovskiy MD. Medicinal Agents. Manual for Physicians. Moscow: Novaya Volna; 2002. Russian.

38. Lueptow LM. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. Journal of visualized experiments: Journal of Visualized Experiments. 2017;126:55718. DOI: <https://doi.org/10.3791/55718>

39. Abel EL, Bilitzke PJ. A possible alarm substance in the forced swimming test. Physiology and Behavior. 1990;48(2):233-239. DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90306-o](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90306-o)

40. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, et al. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. European Journal of Pharmacology. 1978;47(4):379-391. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)

41. West AP. Neurobehavioral studies of forced swimming: the role of learning and memory in the forced swim test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1990;14(6):863-877. DOI: [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(90\)90073-p](https://doi.org/10.1016/0278-5846(90)90073-p)
42. Ennaceur A. Tests of unconditioned anxiety - pitfalls and disappointments. *Physiology and Behavior*. 2014;135:55-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.032>
43. de Kloet ER, Molendijk ML. Coping with the Forced Swim Stressor: Towards Understanding an Adaptive Mechanism. *Neural Plasticity*. 2016;2016:6503162. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/6503162>
44. Molendijk ML, de Kloet ER. Coping with the forced swim stressor: Current state-of-the-art. *Behavioural Brain Research*. 2019;364:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.005>
45. Molendijk ML, de Kloet ER. Forced swim stressor: Trends in usage and mechanistic consideration. *European Journal of Neuroscience*. 2022;55(9-10):2813-2831. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.15139>
46. Armario A. The forced swim test: Historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2021;128:74-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.014>
47. Markov DD, Novosadova EV. Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression: Possible Sources of Poor Reproducibility and Latent Variables. *Biology*. 2022;11(11):1621. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology11111621>
48. Sequeira-Cordero A, Salas-Bastos A, Fornaguera J, et al. Behavioural characterisation of chronic unpredictable stress based on ethologically relevant paradigms in rats. *Scientific Reports*. 2019;9(1):17403. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53624-1>
49. Maramis MM, Mahajudin MS, Khotib J. Impaired Cognitive Flexibility and Working Memory Precedes Depression: A Rat Model to Study Depression. *Neuropsychobiology*. 2021;80(3):225-233. DOI: <https://doi.org/10.1159/000508682>

Статья поступила в редакцию 15 июля 2024 г.
Поступила после доработки 2 декабря 2024 г.
Принята к печати 10 февраля 2025 г.

Received 15 July 2024
Revised 2 December 2024
Accepted 10 February 2025

Информация об авторах

Сона Смбаговна Арутюнян, младший научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмолловский, Российская Федерация, E-mail: ss.arutyunyan.bio@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9384-8064>.

Елена Васильевна Шекунова, кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмолловский, Российская Федерация, E-mail: shekunova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2689-6891>.

Наталья Михайловна Фаустова, кандидат химических наук, руководитель лаборатории иммуноферментного анализа АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмолловский, Российская Федерация, E-mail: faustova.nm@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5741>.

Владимир Александрович Кашкин, доктор медицинских наук, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмолловский, Российская Федерация, E-mail: kashkinv@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7202-0233>.

Марина Николаевна Макарова, доктор медицинских наук, директор АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмолловский, Российская Федерация, E-mail: makarova.mn@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>.

Валерий Геннадьевич Макаров, доктор медицинских наук, научный руководитель АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» г.п. Кузьмолловский, Российская Федерация, E-mail: makarov.vg@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.

Марат Феликсович Фазылов, директор по развитию ООО «Гелеспон», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: maratfazylov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-8347>.

Вадим Юрьевич Балабаньян, доктор фармацевтических наук, генеральный директор ООО «Гелеспон», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: bal.pharm@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>.

Information about the authors

Sona S. Arutyunyan, Junior Researcher at the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: ss.arutyunyan.bio@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9384-8064>.

Elena V. Shekunova, Cand. Sci. (Biology), Researcher at the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: shekunova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2689-6891>.

Natalia M. Faustova, Cand. Sci. (Chemistry), Head of the Laboratory of Enzyme Immunoassay, HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: faustova.nm@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5741>.

Vladimir A. Kashkin, Doct. Sci. (Medicine), Researcher at the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, HOME OF

PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: kashkinv@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7202-0233>.

Marina N. Makarova, Doct. Sci. (Medicine), Director, HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: makarova.mn@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>.

Valery G. Makarov, Doct. Sci. (Medicine), Scientific Director, HOME OF PHARMACY Research and Manufacturing Company, Kuzmolovsky, Russia, E-mail: makarov.vg@doclinika.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.

Marat F. Fazylov, Development Director, Gelespon, Moscow, Russia, E-mail: maratfazylov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-8347>.

Vadim Yu. Balabanyan, Doct. Sci. (Pharmacy), General Director, Gelespon, Moscow, Russia, E-mail: bal.pharm@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-7

УДК 616.71-007.234:615.27

Остеопротекторный и регенераторный эффекты растительного полифенола ресвератрола при постменопаузальном остеопорозе: экспериментально- фармакологическое исследование

О.А. Шевченко , А.А. Должиков , М.В. Покровский ,
О.С. Гудырев , И.Н. Должикова

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

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

Автор для переписки: А.А. Должиков (dolzhiakov@bsuedu.ru)

Резюме

Актуальность: Остеопороз, являющийся одним из основных метаболических возраст-ассоциированных заболеваний скелета, представляет во всем мире серьезную медицинскую и социо-экономическую проблему из-за неуклонного увеличения его распространенности и частоты инвалидизирующих осложнений в виде низкоэнергетических переломов длинных трубчатых костей и компрессионных переломов тел позвонков. В его фармакотерапии актуальным стал поиск средств, интегрально влияющих на механизмы костного ремоделирования, при этом позитивно воспринимаемых пациентами при длительной терапии и имеющих минимальные побочные эффекты. Потенциально к ним относятся фармакологически активные вещества естественного растительного происхождения. **Цель исследования:** Провести структурно-функциональную оценку костных изменений при экспериментальном эстроген-депривационном остеопорозе и его терапии ресвератролом. **Материалы и методы:** Исследование выполнено на 15 крысах-самках Wistar в возрасте скелетной зрелости (6 мес). Животные разделены на три группы: 1) ложнооперированные; 2) с моделью остеопороза путем двусторонней овариоэктомии; 3) овариоэктомизированные с терапией ресвератролом 2 мг/кг внутривентрально ежедневно. Через 56 суток выполнена рентгеновская абсорбционная денситометрия и гистологическое исследование с компьютерной морфометрией проксимального эпифиза бедренной и проксимальной половины большеберцовой костей. **Результаты:** Обнаружено остеопротективное и стимулирующее регенерацию действие ресвератрола на костные структуры при экспериментальном остеопорозе. Терапия им снижает остеокластическую резорбцию, стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластических предшественников и костеобразование, уменьшает повреждения остеоцитов и нарушения внутрикостной микроциркуляции. Данные эффекты определяются как по гистологическим изменениям, так и по нормализации минеральной плотности костей. **Заключение:** Ресвератрол в дозе 2 мг/кг обладает остеопротективным и активирующим регенераторные процессы действием в

проксимальных частях бедренной и большеберцовой костей при вызванном эстрогенной депривацией экспериментальном постменопаузальном остеопорозе. Механизмы фармакологического эффекта обеспечиваются влиянием на клетки – участники костного ремоделирования с ингибированием остеокластической резорбции, стимуляцией остеобластогенеза, цитопротективным для остеоцитов действием, эндотелиопротективным действием с поддержанием ангиокринного обеспечения костного метаболизма. Ресвератрол является перспективным препаратом для комплексной терапии постменопаузального остеопороза вместе с другими остеопротекторами с известными фармакологическими свойствами.

Ключевые слова: остеопороз; ресвератрол; остеопротекция; регенерация кости

Для цитирования: Шевченко ОА, Должиков АА, Покровский МВ, и др. Остеопротекторный и регенераторный эффекты растительного полифенола ресвератрола при постменопаузальном остеопорозе: экспериментально-фармакологическое исследование. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(3):515-531. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-7

Osteoprotective and regenerative effects of the plant polyphenol resveratrol in postmenopausal osteoporosis: an experimental pharmacological study

Olga A. Shevchenko , Aleksandr A. Dolzhikov , Mikhail V. Pokrovskii ,
Oleg S. Gudyrev , Irina N. Dolzhikova 

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

Corresponding author: Aleksandr A. Dolzhikov (dolzhikov@bsuedu.ru)

Abstract

Background: Osteoporosis is one of the major metabolic, age-related skeletal diseases and a serious medical and socioeconomic problem worldwide. This is due to its steadily increasing prevalence and the incidence of disabling complications, such as low-energy fractures of long tubular bones and compression fractures of vertebral bodies. In its pharmacotherapy, the search for agents that integrally affect the mechanisms of bone remodeling, while positively perceived by patients during long-term therapy and with minimal side effects has become relevant. These potentially include pharmacologically active substances of natural plant origin. **The aim of the study:** To study the structural and functional bone changes in experimental estrogen-deprivation osteoporosis and its therapy with resveratrol. **Materials and methods:** The study was performed on 15 Wistar rats at the age of skeletal maturity (6 months) divided into 3 groups: 1) falsely operated; 2) with a model of osteoporosis by bilateral ovariectomy; 3) ovariectomized with intraperitoneal resveratrol therapy 2 mg/kg daily. In 56 days the X-ray absorption densitometry of the proximal epiphysis of the femur and proximal half of the tibia was performed followed by histological examination with computed morphometry of scanned specimens. **Results:** The osteoprotective and regenerative effects of resveratrol on bone structures in experimental osteoporosis were found. The therapy reduces osteoclastic resorption, stimulates the proliferation of osteoblastic precursors, differentiation of osteoblasts and bone formation, reduces osteocytes damage and disorders of intraosseous

microcirculation. These effects are determined both by histological changes and normalization of bone mineral density. **Conclusion:** Resveratrol at a dose of 2 mg/kg has osteoprotective and regeneration-activating effects in the proximal parts of the femur and tibia in experimental postmenopausal osteoporosis caused by estrogen deprivation. The mechanisms of the pharmacological effects are provided by the action on the cells, participating in the bone remodeling with inhibition of osteoclastic resorption, stimulation of osteoblastogenesis, cytoprotective action on osteocytes and endothelioprotection with maintenance of angiocrine provision of bone metabolism. Resveratrol is a promising drug for the complex therapy of postmenopausal osteoporosis together with other osteoprotectors of known pharmacological properties.

Keywords: osteoporosis; resveratrol; osteoprotection; bone regeneration

For citation: Shevchenko OA, Dolzhikov AA, Pokrovskii MV, et al. Osteoprotective and regenerative effects of the plant polyphenol resveratrol in postmenopausal osteoporosis: an experimental pharmacological study. Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):515-531. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-7

Введение. Остеопороз (ОП), являющийся одним из основных метаболических возраст-ассоциированных заболеваний скелета, представляет во всем мире серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему из-за неуклонного увеличения его распространенности и частоты инвалидизирующих осложнений в виде низкоэнергетических переломов длинных трубчатых костей, компрессионных переломов тел позвонков. Еще с конца прошлого века по оценкам ВОЗ значимость ОП среди неинфекционных заболеваний находилась на четвертом месте после заболеваний сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета, и поэтому он получил характеристику как «тихая эпидемия». В России ОП имеют 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет. По данным ведущих специалистов в данной проблеме, отраженным в материалах последнего международного симпозиума «Актуальные вопросы лечения пациентов с остеопорозом» [1] в связи с существенным старением населения к 2035 г. прогнозируется значительное увеличение частоты переломов бедренной кости (по расчетной вероятности каждые 3 минуты будет происходить данный перелом). К 2050 году в России ожидается увеличение числа больных ОП на 1/3. В последних клинических

опирающихся на исследования с начала века [2], приведены многочисленные показатели тенденции эпидемиологических характеристик заболевания, подчеркивающие медицинскую и социально-экономическую серьезность проблемы. Приводятся данные, что частота переломов шейки бедренной кости по данным эпидемиологического исследования, проведенного в 16 городах России (общая численность населения в возрасте 50 лет и старше 1749274 человека) в 1992-1997 гг., составила 100,9 на 100 000 населения. При этом достоверно чаще эти переломы зафиксированы среди женщин (1155/100000) по сравнению с мужчинами (77,0/100000). В аналогичном исследовании в четырех городах России через 11 лет (2008-2009 гг.) выявлено, что частота переломов проксимального отдела бедренной кости составляет уже 239 случаев на 100000 населения (276 и 175 случаев у женщин и мужчин, соответственно). В структуре не связанного с другой патологией первичного остеопороза преобладают естественно взаимосвязанные постменопаузальный и сенильный [3], что делает проблему особо актуальной для женского населения. Как стандартные средства терапии, приоритет среди которых принадлежит бифосфонатам [4], так и новейшие методы терапии антителами против конкретных молекулярных мишеней не лишены

серьезных осложнений со стороны скелета и висцеральных систем. К тому же иммунотерапевтические средства дорогостоящие и не могут полностью удовлетворить увеличивающийся контингент пациентов с различной степенью снижения минеральной плотности костей. Поэтому по мере расшифровки клеточных и молекулярных механизмов заболевания продолжается разработка фармакотерапевтических средств, направленных на них [5, 6]. Однако, как оказалось, достижения в понимании механизмов заболевания и разработка препаратов, действующих на них, это только одна сторона проблемы профилактики и лечения. Другой является восприятие пациентами длительной терапии синтетическими препаратами, неизбежно имеющими те или иные побочные эффекты. Достаточно давно эта проблема была отражена в крупных зарубежных руководствах по метаболической патологии костей [7] и обращено внимание, что пациентами нередко игнорируется то, что перерыв в лечении, а тем более отказ от него чреват еще более серьезными последствиями. Причинами разрыва в лечении указывается следующее. Во-первых, ошибочное мнение, что остеопороз – это нормальная часть старения, а не поддающееся лечению заболевание, и что остеопороз поражает только женщин. Во-вторых, тестирование минеральной плотности костей не является общедоступным как технически, так и по цене. Страх перед лекарствами от остеопороза, оцененный в свое время в исследовании NOF (National osteoporosis foundation) в США, в котором приняли участие 853 (3%) респондентов из примерно 28 000 пациентов-участников онлайн-сообщества, дал о многом говорящие результаты. 38% респондентов не принимали назначенные препараты и 79% из них заявили, что причиной отказа явился страх перед побочными эффектами. 43% считают, что риск побочных эффектов при лечении остеопороза был больше, чем польза. Поэтому закономерно

предположение о возможном нивелировании данного фактора применением препаратов, содержащих фармакологически активное начало из естественных источников (привычных ингредиентов пищи или добавок). Из данной категории препаратов с широким спектром фармакологического действия до настоящего времени внимание уделяется растительным полифенолам, прежде всего у ресвератролу, в свое время ставшим главным в объяснении так называемого «французского парадокса». Имеются данные и о его остеопротективном эффекте, но преимущественно с методическим и аналитическим акцентами на эндотелий-зависимые механизмы [8, 9]. Между тем, эндотелий внутрикостных сосудов вряд ли является исключительной мишенью препарата. Как минимум, необходимо учитывать доказанную роль в патогенезе ОП механизмов оксидативного стресса [5], иммунологические механизмы в силу зависимости остеокластогенеза от баланса про- и противовоспалительных цитокинов, и другие. Поэтому актуально исследование всех участников костного ремоделирования, нарушенного при ОП.

Цель исследования. Провести структурно-функциональную оценку костных изменений при экспериментальном эстроген-депривационном остеопорозе и их терапии ресвератролом.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 15 белых крысах-самках Wistar массой 280-3000 гр., соответствующей биологическому возрасту 6 месяцев – возрасту скелетной зрелости, который рекомендуется для начала подобных экспериментов как в научных публикациях, так и международных рекомендациях по моделированию постменопаузального остеопороза [10]. В качестве объектов исследования выбраны проксимальный эпифиз бедренной кости (головка и шейка), что обосновывается высокой частотой и значимостью остеопоротических переломов этой части скелета и

проксимальная половина большеберцовой кости в связи с технической доступностью для остеоденситометрии и исследованием ее в большинстве других имеющихся в литературе работ. Животные были рандомизированы на 3 равные группы.

1. Группа ложно-оперированных животных, у которых выполняли лапаротомию без овариозэктомии и каких-либо последующих воздействий.

2. Контрольная группа с моделированием постменопаузального остеопороза.

3. Экспериментальная группа, с моделью ОП и ежедневным внутрибрюшинным введением ресвератрола на физрастворе в дозе 2 мг/кг.

Всех животных содержали в одинаковых условиях со свободным доступом к воде и смешанному зерно-овощному корму. Все хирургические вмешательства выполнены под общей анестезией внутрибрюшинным введением золетила и медитина. Моделирование остеопороза производили двусторонней овариозэктомией, которая считается «золотым стандартом» модели для оценки средств профилактики и лечения первичного остеопороза [11, 12], выполненной через средне-нижнесрединный лапаротомный доступ.

По завершении эксперимента на 57 день перед выведением животных из него при помощи multifunctionальной лабораторной рентгеновской установки IN-VIVO MS FX PRO (Bruker; США) с системой молекулярной визуализации при помощи лицензированного программного обеспечения – BoneDensitySoftware выполняли денситометрию изучаемых частей скелета с оценкой минеральной плотности кости (g/cm^3) по показателю BCD (Bone Column Density), характеризующему степень ослабления рентгеновского излучения на единицу глубины материала. После этого животных выводили из эксперимента цервикальной дислокацией под хлоралгидратным наркозом. Для гистологического исследования экзартикуляцией из тазобедренного сустава

выделяли проксимальные половины бедренных костей от головки до середины диафиза и части большеберцовых костей от мыщелков до середины диафиза. Для контроля достижения гипоестрогении гистологически исследовали матки в месте соединения их рогов. Весь материал фиксировали в 10% забуференном формалине «Histosafe». Основные объекты исследования – костные фрагменты, декальцировали в жидкости «Surgipath DecalcifierII» (Leica, Германия) по рекомендуемому протоколу. Декальцинированные фрагменты автоматическим способом заливали в парафин с последующей окраской гистологических срезов толщиной 7 мкм гематоксилином и эозином и по Маллори. Микропрепараты изучали под микроскопом «Ломо» с видеокамерой «DV1000». Кроме этого, для архивирования микропрепаратов с возможностью последующего гистологического анализа и морфометрии создавали их цифровые аналоги с помощью системы сканирования и архивирования изображений Hamamatsu NanoZoomer-SQ Digital Slide Scanner (Япония), аналитическим модулем NDP. View 2, которой проводили измерение линейных параметров костных структур, изготавливали иллюстрации. Удельные площади костных структур и костномозговых пространств оценивали методом точечного счета по Г.Г. Автандилову с помощью компьютерного аналога прозрачной морфометрической сетки с 50 узловыми точками, проецируемой на изображения.

Количественные данные регистрировали и анализировали с помощью таблиц Ms Excel со статистической обработкой по стандартным формулам и определением статистической значимости отличий по критерию t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Гистологическое исследование эндометрия как индикатора гормонального статуса животных показало, что через 8 недель

после билатеральной овариоэктомии развивается состояние организма, соответствующее постменопаузальной гипострогении, о чем свидетельствует развитие атрофического эндометрия (Рис. 1), подтверждая этим адекватность модели. Спектр выявленных костных гистологических изменений соответствует патоморфологическим критериям остеопороза. Выявлены разрежение общей архитектоники кости, увеличение удельной доли костномозговых пространств (до $30,5 \pm 0,1\%$ против $25,0 \pm 0,3\%$ у ложнооперированных животных) с нарастанием в них доли жирового компонента, дезорганизация межклеточного вещества кости с наличием

очагов хондронидной дегенерации, пластинчатого расщепления трабекул и кортикальной кости и наиболее диагностически значимый признак - микропереломы костных балок (Рис. 2). Данные изменения были однотипными в обеих изученных частях скелета. Закономерно уменьшилась средняя толщина костных трабекул. В головке бедренной кости у овариоэктомированных животных она составила $44,1 \pm 1,3$ мкм против $57,4 \pm 1,9$ мкм у ложнооперированных ($p < 0,05$). В проксимальной части диафиза большеберцовой кости соответственно $56,7 \pm 3,4$ мкм против $67,4 \pm 3,4$ мкм ($p < 0,05$).

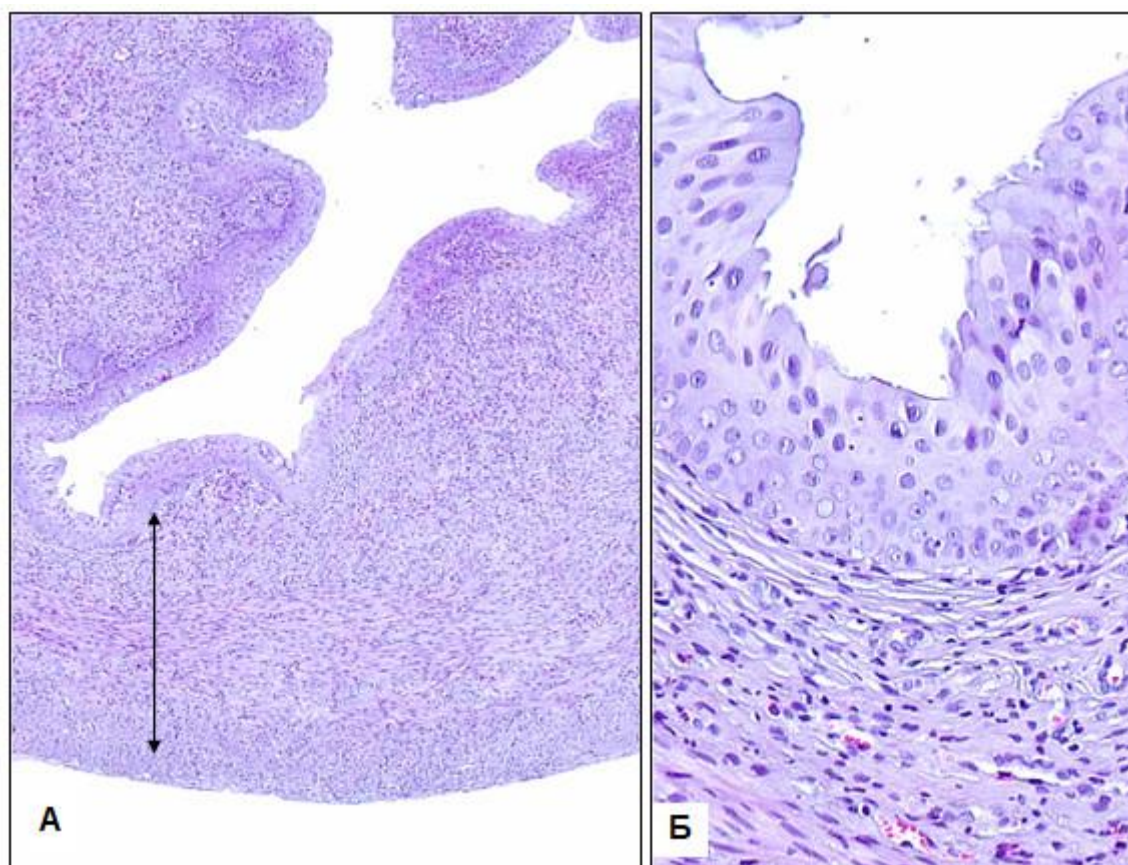


Рис. 1. Стенка матки с картиной атрофического эндометрия постменопаузального типа: уменьшение толщины и фиброзное уплотнение собственной пластинки, атрофия желез (А), выраженная плоскоклеточная трансформация покровного эпителия (Б).

Окр. гематоксилином и еозином. Сканированные изображения.

Fig. 1. Uterine wall with the picture of postmenopausal atrophic endometrium: decreased thickness and fibrous compaction of the lamina propria, atrophy of the glands (A), pronounced squamous cell transformation of the lining epithelium (B). Stained with hematoxylin and eosin. Scanned images.

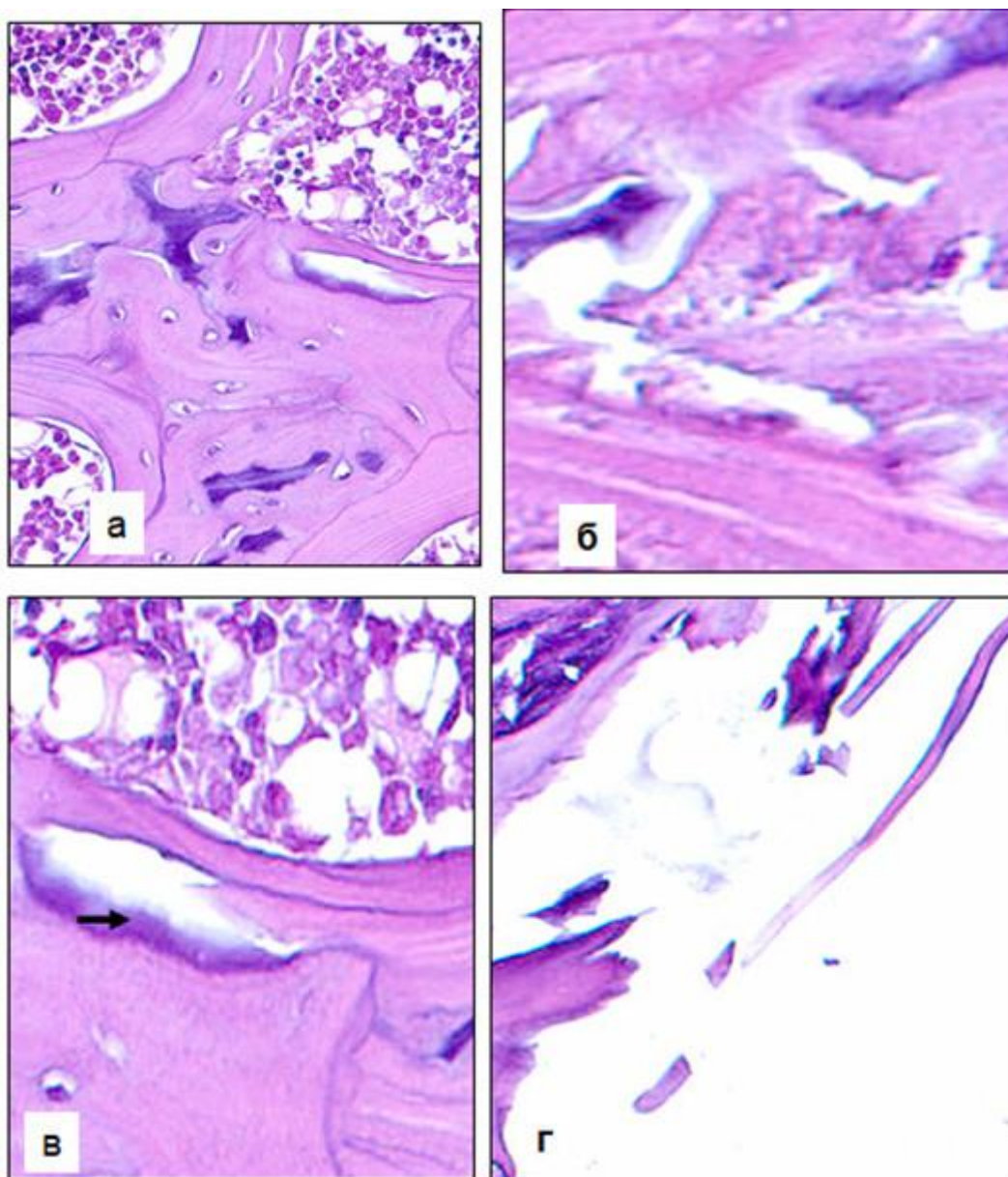


Рис. 2. Патогистологические изменения в головке бедренной кости после билатеральной овариоэктомии: трабекулы с очагами хондронидной дегенерации (а), фрагментация краевого участка костной трабекулы (б), липоматоз расширенных костномозговых пространств, расщепление костных пластин в участке дегенеративно измененного матрикса (в), микроперелом краевого участка трабекулы с «флотирующими» в межтрабекулярном пространстве костными микрофрагментами (г). Окр. гематоксилином и эозином.

Сканированные микропрепараты.

Fig. 2. Pathohistological changes in the femoral head after bilateral oophorectomy: trabeculae with foci of chondroid degeneration (a), fragmentation of the marginal area of the bone trabeculae (б), lipomatosis of the expanded bone marrow spaces, splitting of the bone plates in the area of degeneratively altered matrix (в), microfracture of the marginal area of the trabeculae with bone microfragments “floating” in the intertrabecular space (г). Stained with hematoxylin and eosin.

Scanned specimens.

Патоморфологические проявления
остеопоротического поражения
подтверждены функциональным
показателем — минеральной плотностью

кости. У овариоэктомированных животных
величина BCD достоверно ($p < 0,05$)
снизилась ($2,58 \pm 0,2 \text{ g/cm}^3$) в сравнении с
ложнооперированными животными

($3,1 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$). Значимым механизмом развития описанных изменений является, как показало гистологическое исследование, активизация остеокластической резорбции. В периваскулярных пространствах имела концентрация как одноядерных мелких и средних клеточных элементов

гистиоцитарного типа, так и более крупных элементов с разной степенью выраженности остеокластической многоядерности. На контактирующих с многоядерными клетками поверхностях костных балок имелись углубления и щелевидные пространства типа резорбционных лакун (Рис. 3).

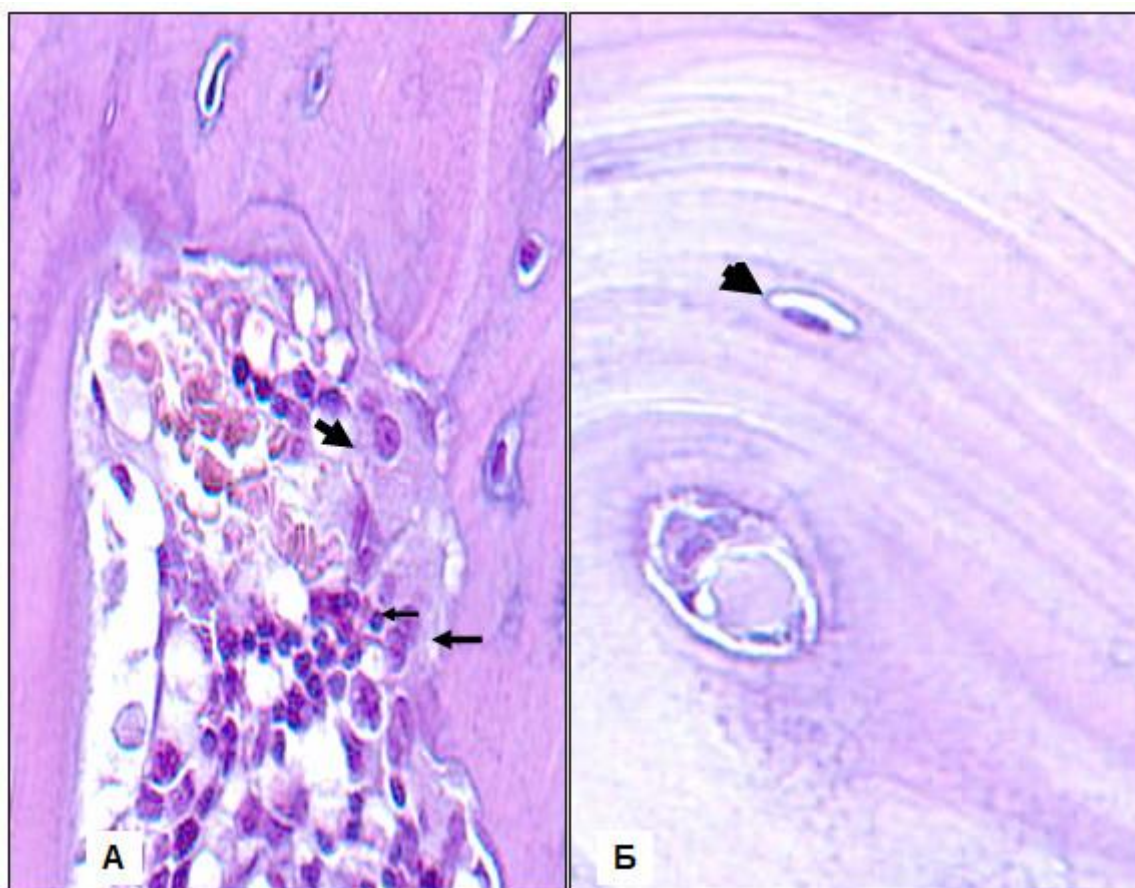


Рис. 3. Клеточные изменения кортикальной кости диафиза большеберцовой кости у овариоэктомированных животных: А – концентрация на эндостальной поверхности мононуклеарных элементов лимфоцитарного и гистиоцитарного типов с наличием остеокластов (стрелки) с резорбционными лакунами; Б – в толще кости лакуны с пикноморфно измененными остеоцитами с потерей отростков (острие стрелки), ниже посткапиллярная венула с гиалиновым тромбом. Окр. гематоксилином и эозином.

Сканированные микропрепараты.

Fig. 3. Cellular changes in the cortical bone of the tibia diaphysis in ovariectomized animals: А – concentration by mononuclear elements of lymphocytic and histiocytic types with the presence of osteoclasts (arrows) with resorption lacunae on the endosteal surface; Б – lacunae with pycnomorphically altered osteocytes with loss of processes (arrowhead), in the below there is a postcapillary venule with a hyaline thrombus. Stained with hematoxylin and eosin. Scanned specimens.

Данные изменения с полиморфизмом клеточного состава вероятнее отражают

динамику остеокластогенеза, складывающегося из сочетания слияния

моноцитарных элементов в остеокласты и диссоциации последних на временные одноядерные циркулирующие формы, характеризующиеся как остеоморфы. Другим патогенетически значимым изменением явилось повреждение остеоцитов, проявившееся пикноморфными изменениями их тел, фрагментацией и часто полной деструкцией отростков с расширением и запустеванием лакунарно-канальцевых полостей, что можно расценить как проявления и следствия апоптотической гибели. Им постоянно сопутствовали микроциркуляторные нарушения в расположенных рядом сосудах.

В экспериментальной серии с терапией ресвератролом и гистологически,

и функционально обнаружены проявления не только купирования остеопоротического поражения изученных костей, но и регенерации костных структур. Общая архитектура костных балок и соотношение с костномозговыми пространствами мало отличались от таковых у ложнооперированных животных. Доля костномозговых пространств была несущественно большей ($27,4 \pm 0,4\%$) в сравнении с ложнооперированными животными, но меньшей, чем в модели ОП без лечения.

Важной особенностью явилась сохранность структуры остеоцитов при отсутствии значимых микроциркуляторных расстройств (Рис. 4).

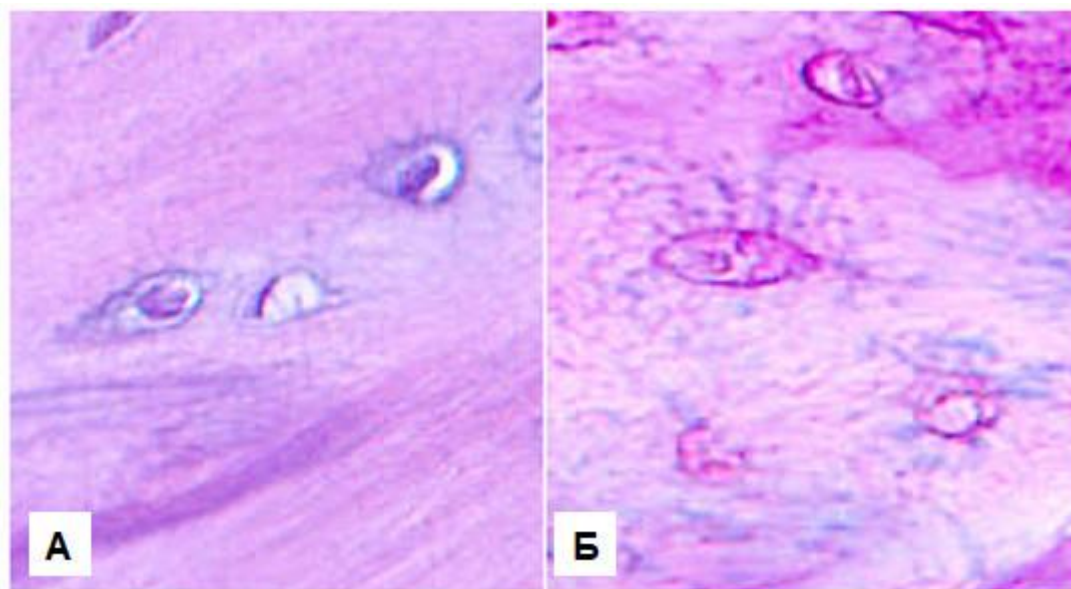


Рис 4. Интактные остеоциты в диафизе большеберцовой кости у крыс с моделью остеопороза и лечением ресвератролом: тела клеток в окружении лакунарных пространств небольшой ширины, четкий радиальный рисунок отростков. Окр. гематоксилином и эозином (А), по Маллори (Б). Сканированные изображения.

Fig. 4. Intact osteocytes in the tibial shaft of a rat model of osteoporosis treated with resveratrol: cell bodies surrounded by narrow lacunar spaces, clear radial pattern of processes. Stained with hematoxylin and eosin (A), according to Mallory (B). Scanned images.

Самыми значимыми явились прямые клеточные и тканевые признаки регенерации костных структур. Клеточные реакции, отражающие остеорепаративные процессы, проявились концентрацией уплощенных кость-выстилающих клеток

преостеобластического типа на эндостальных поверхностях костных балок и, что наиболее доказательно, часто обнаруживаемым их митотическим делением (Рис. 5). Пролиферирующие клетки, структурно и по локализации

сходные со стромальными, обнаруживались и в костномозговых пространствах. Тканевыми признаками явились участки новообразования костных пластин, принимавших концентрическую ориентацию и разграниченных оформленными цементирующими линиями, что выявлено и на эндостальных поверхностях костных балок, и на периостальной поверхности кортикальной кости (Рис. 6).

Функциональный признак – минеральная плотность костей, также свидетельствует об остеорепаративных изменениях. Показатель BCD в диафизе

большеберцовой кости увеличился до $2,43 \pm 0,16 \text{ g/cm}^3$, достоверно ($p < 0,05$) превысив его у овариоэктомированных ($2,08 \pm 0,06 \text{ g/cm}^3$) животных и значимо приблизившись к значению у ложнопериовариованных ($2,78 \pm 0,03 \text{ g/cm}^3$). В шейке бедренной кости этот показатель оказался еще более демонстративным – не только достоверно большим у животных, получавших ресвератрол ($3,23 \pm 0,12 \text{ g/cm}^3$) в сравнении с овариоэктомированными ($2,58 \pm 0,2 \text{ g/cm}^3$), но даже превысившим его у ложнопериовариованных ($3,1 \pm 0,02$), хотя и без статистической значимости.

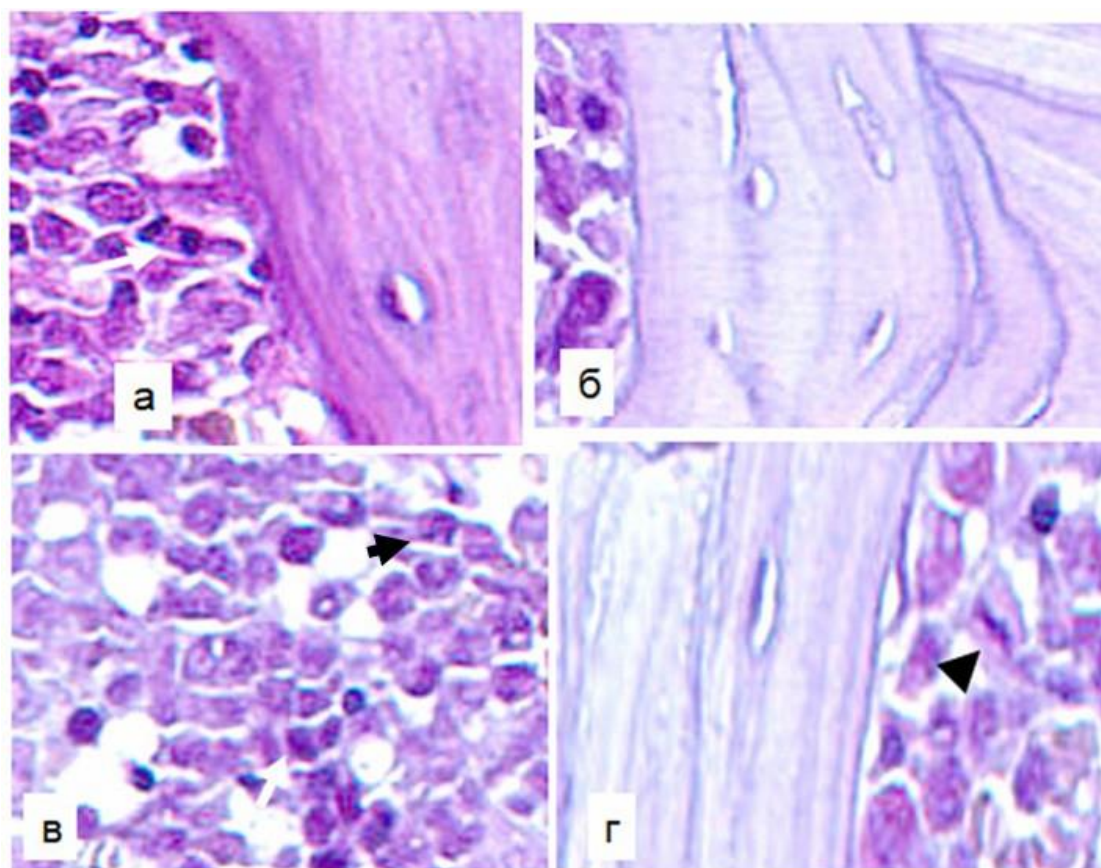


Рис. 5. Регенераторные проявления в костных структурах головки бедренной (а, в) и диафизе большеберцовой (б, г) кости при терапии экспериментального остеопороза ресвератролом:

а, б – митозы кость-выстилающих преостеобластов; в, г – митозы (острия стрелок-соответственно анафаза и метафаза) стромальных костномозговых клеток.

Окр. гематоксилином и эозином. Сканированные изображения.

Fig. 5. Regenerative manifestations in the bone structures of the femoral head (a, v) and tibia diaphysis (b, g) followed resveratrol therapy of experimental osteoporosis: a, б – mitoses of bone-lining preosteoblasts; в, г – mitoses (arrowheads-anaphase and metaphase, respectively) of stromal bone marrow cells. Stained with hematoxylin and eosin. Scanned images.

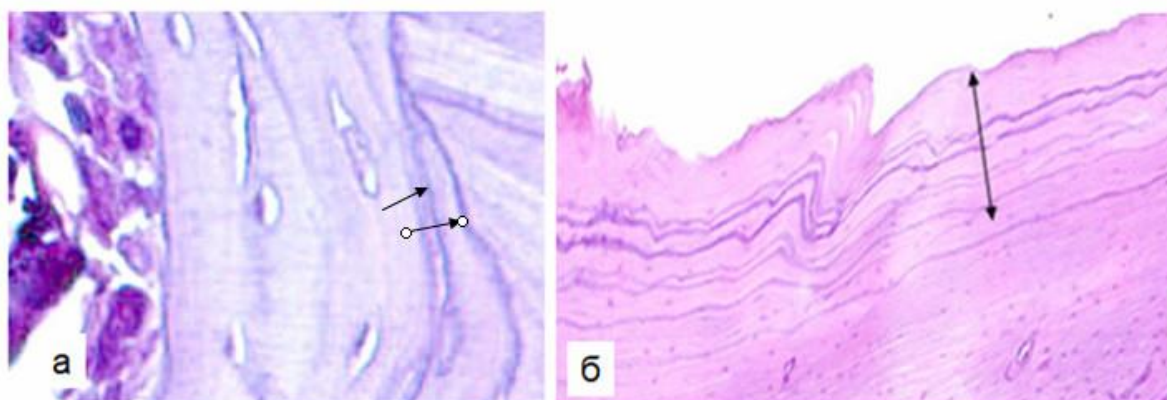


Рис. 6. Новообразованные костные пластины с оформленными цементирующими линиями (стрелки) на эндостальной поверхности трабекул (а) и многослойный пласт новообразованной кости (двойная стрелка) на периостальной поверхности (б) шейки бедренной кости. Окрашено гематоксилином и эозином. Сканированные изображения.

Fig. 6. Newly formed bone laminae with formed cementing lines (arrows) on the endosteal surface of trabeculae (a) and a multilamellar layer of newly formed bone (double arrow) on the periosteal surface (б) of the femoral neck. Stained with hematoxylin and eosin. Scanned images.

Таким образом, морфологические и функциональные данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о наличии у ресвератрола не только остеопротективного эффекта, но и стимулирующего действия на регенераторный резерв костной ткани. Последнее является существенно новым в сравнении со многими ранее выполненными исследованиями других авторов, посвященных преимущественно остеопротекции. Во-вторых, важно то, что показан эффект малой дозы ресвератрола – именно той, для которой доказано эндотелиопротективное действие [13], что позволяет обсуждать данный механизм в общем спектре фармакологической активности препарата. Следует указать, что экспериментально-фармакологические *in vivo* исследования фармакологической активности полифенолов с использованием полного набора методов документации костных изменений (оценка костной плотности, структурных изменений, другие функциональные тесты) в последние 10 лет немногочисленны. Из них заслуживает внимания исследование китайских авторов [14], выполненное на модели овариоэктомии у достигших скелетной зрелости крыс Sprague-Dawley. Методами

in vivo и *in vitro* оценены эффекты трех пероральных доз ресвератрола: 5мг/кг, 25мг/кг и 45мг/кг в день с началом введения через 7 суток после овариоэктомии на протяжении 8 недель. Морфологически исследован дистальный конец бедренной кости – мыщелки, а компьютерной микротомографией и поясничный отдел позвоночника. Установлено, что активностью обладают средняя (25 мг) и высокая (45 мг) дозы, а низкая (5 мг) проявила малую эффективность по данным инструментальных (рентгенденситометрия, компьютерная микротомография) и *in vitro* клеточных (оценка остеобластической дифференцировки в культуре костномозговых стромальных клеток) методов, но по показателям сывороточного уровня щелочной фосфатазы и остеокальцина умеренный позитивный эффект выявлен при всех испытанных дозах. В части микроструктурных изменений данные ограничены описаниями общего характера в субъективных терминах «тоньше», «меньше», «улучшение», без оценки отдельных костных клеточных элементов, других костных микроструктур, и без морфометрии. Большой акцент сделан на

методах и результатах, обосновывающих авторскую гипотезу реализации антиостеопоротического эффекта ресвератрола через повышение экспрессии транскрипционного регулятора *sirt1*, ведущее к ингибированию фосфорилирования и активности ядерного фактора κB . То есть центральная роль отведена остеокласты-регулирующему пути RANK/RANKL, а ресвератрол не только этими, но и другими авторами рассматривается как агонист *sirt1*. На основании имеющихся в литературе данных о тонких механизмах влияния на костное ремоделирование в норме, при остеопорозе и его фармакокоррекции можно выделить следующие их группы:

1. Механизмы регуляции формирования и активности клеточных популяций, обеспечивающих остеорезорбтивные и остеопродуктивные процессы, находящиеся в норме в динамическом равновесии.

2. Зависящие от внутрикостных микрососудов, в частности сосудистого эндотелия, механизмы не только трофического, но и регуляторного обеспечения костного гомеостаза. Наиболее интересен и практически значим вопрос о взаимосвязях данных групп. Данные литературы позволяют предполагать, что основными кандидатами на роль связующего молекулярного звена между ними являются транскрипционные регуляторы – сиртуины. Название данных белков происходит от сочетания английских слов «sir-two-ins» по гомологии с белком *sir2* (от англ. *silent information regulator*), впервые изученным у дрожжей. Это класс из 7 белков, обладающих NAD⁺-зависимой активностью деацетилазы и влияющих через гистоновые и негистоновые белки на транскрипцию генов, имеющих отношение к процессам морфогенеза, в том числе сосудов, клеточной адгезии, воспаления и митохондриального метаболизма. Такой перечень биологической активности, а также экспрессия сиртуинов и в эндотелии, и в гладких миоцитах сосудов определяют

концентрацию внимания многих исследователей на их роли в процессах старения, прежде всего в связи с ангио- и кардиопротекцией [15-17]. Повышение экспрессии *sirt1* ведет к ингибированию фосфорилирования и активности ядерного фактора – κB , следовательно, к негативной модуляции главного пути стимуляции остеокластогенеза – RANK/RANKL, что показано и в *in vitro* части указанного выше исследования [15]. Об ингибировании остеокластогенеза можно вести речь и на этапе миграции их моноцитарных предшественников, так как *sirt1* негативно влияет на экспрессию эндотелием адгезивных молекул (CAM-1, VCAM) и этим снижает проникновение через капиллярные стенки остеокластических предшественников. Негативная модуляция ядерного фактора κB снизит продукцию провоспалительных цитокинов и определяет противовоспалительную и антиоксидантную активность сиртуинов. Помимо сиртуинового пути реализация эффектов ресвератрола происходит и через Wnt путь, который не только обеспечивает остеобластическую дифференцировку предшественников, но и тормозит апоптоз остеобластов. Еще в начале века в *in vitro* исследованиях было показано, что ресвератрол усиливает дифференцировку остеобластов путем активации *mir1*, который ингибирует транскрипционный рецептор адипогенеза-PAR-гамма. Это удерживает мезенхимальные стволовые клетки (МСК) от дифференцировки в адипоциты и обеспечивает их переключение на остеобластический путь развития [18]. Но необходимо отметить, что данная концепция не является абсолютно новой. Еще в начале 2010х годов одним из ведущих зарубежных исследователей остеопороза с соавторами в контексте клинических перспектив обоснована смена парадигмы патогенеза остеопороза с эстроген-центрической на парадигму костного старения с пристальным вниманием на особенности старения отдельных популяций костных клеток и сиртуиновые регуляторы [19,20].

В совокупности с приведенными литературными данными и наши результаты свидетельствуют, что состояние адипоцитарного компонента костномозговых пространств является не только одним из стандартных критериев диагностики остеопоротических изменений, но и с большой вероятностью характеризует динамику и соотношение направлений дифференцировки костномозговых МСК. Поскольку нами в серии с терапией ресвератролом выявлена пролиферативная активность и на территории костномозговых пространств, и в эндостальных слоях кость-выстилающих клеток, можно вести речь об эффекте стимуляции остеобластогенеза. Другим важным наблюдением являются морфологические проявления остеопластических процессов на периостальной поверхности кортикальной кости. Потеря костной массы происходит за счет трабекул губчатой кости и на эндостальной поверхности кортикальной. Периостальная остеопластическая реакция играет в этой ситуации компенсаторно-приспособительную роль, до определенного времени поддерживая и геометрические, и биомеханические параметры кортикальной кости. На данный феномен увеличения периостального диаметра с такой же его функциональной оценкой обращено внимание и в литературе [21].

Сосудистые (эндотелий-зависимые) механизмы включают в себя следующие аспекты, рассматриваемые в литературе [16, 17, 18]. Во-первых, это механизмы сосудистого старения. Установлено, что активность эндотелиальной NO-синтазы, а значит и выработка важнейшей сигнальной молекулы – NO, зависит от экспрессии sirt1, который деацетилюет и активирует эндотелиальную NO-синтазу в цитоплазме. Кроме этого, он деацетилюет и ингибирует основной триггер апоптоза – белок p53. Во-вторых, эндотелиальные клетки, как показано в достаточном количестве методически различных исследований и отражено в концепции

ангиокринной функции [22, 23] являются продуцентами большого набора ростовых и морфогенетических факторов, в том числе определяющих остеобластический путь дифференцировки костномозговых стромальных мезенхимальных предшественников. Важно отметить и регуляторную роль гликопротеина протегерина [24], являющегося представителем суперсемейства рецепторов α -фактора некроза опухоли. Это растворимый рецептор-конкурент RANK, который снижает доступность лиганда RANKL к специфическим рецепторам остеокластов, функционируя как «молекулярная ловушка». Этим ингибируется остеокластогенез и стимулируется апоптоз остеокластов. Значимость этого заключается в том, что остеопротегерин продуцируется не только остеобластами, замыкая таким путем обратные связи между остеорезорбцией и остеопродукцией, но также эндотелиоцитами и гладкими миоцитами сосудистой стенки. Из приведенных литературных данных следует, что в центре регуляторных событий оказываются костные микрососуды, связанные через несколько цепочек молекулярных мессенджеров с клеточными элементами костной ткани. Помимо указанного выше, необходимо отдельно отметить значение выявленного нами цитопротективного для остеоцитов эффекта, так как данные клетки являются трансдукторами механических воздействий на костную ткань и интеграторами взаимодействий между клеточными, матричными и сосудистым компонентами кости [25, 26].

Резюмируя, основные эффекты ресвератрола можно представить следующим перечнем: ингибирование остеокластогенеза и костной резорбции, стимуляция остеобластогенеза, в том числе за счет костномозговых стромальных предшественников при одновременном подавлении апоптоза, протективное действие на остеоциты, эндотелиопротекция с обеспечением выполнения эндотелием костных сосудов

ангиокринной функции путем продукции ростовых, морфогенетических и регуляторных факторов. Последнее звено замыкает цепочку позитивных клеточно-сосудистых взаимовлияний.

Заключение. Ресвератрол в дозе 2 мг/кг обладает остеопротективным и активирующим регенераторные процессы действием в проксимальных частях бедренной и большеберцовой костей при вызванном эстрогенной депривацией экспериментальном постменопаузальном остеопорозе.

Механизмы фармакологического эффекта обеспечиваются влиянием на популяции клеток – участников костного ремоделирования с ингибированием остеокластической резорбции при стимуляции остеобластогенеза, цитопротективным для остецитов действием, а также эндотелиопротективным действием с ангиокринным обеспечением костного метаболизма.

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. Рожинская ЛЯ, Луценко АС. Отчет о международном симпозиуме по остеопорозу. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(3):33-35.
2. Остеопороз [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации РФ 2021 [дата обращения: 27.12.2023]. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1015_kr21M81mz.pdf
3. Мельниченко ГА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы
- Эндокринологии. 2017;63(6):392-426. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>
4. Князькова ИИ. Клиническая фармакология бисфосфонатов. Фармакотерапия. 2014;5-6(181-182):84-89.
5. Трунов КС, Даниленко АП, Гудырев ОС, и др. Супрамолекулярный комплекс на основе производных 3-гидроксипиридина предотвращает остеопороз, вызванный дефицитом эстрогенов, ингибируя окислительный стресс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023;86(2):28-35. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-2-28-35>
6. Корокин МВ, Солдатов ВО, Гудырев ОС, и др. Роль метаболизма кортизола в реализации патогенетических звеньев развития остеопороза – обоснование поиска новых фармакотерапевтических мишеней (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):457-473. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-5>
7. Camacho PM, editor. Metabolic bone diseases: a case-based approach. USA: Springer; 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-03694-2>
8. Гудырев ОС, Файтельсон АВ, Покровский, и др. Остеопротективное действие эналаприла, лозартана и резвератрола при экспериментальном остеопорозе. Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. 2011;16/2(22(117)):9-15.
9. Файтельсон АВ, Гудырев ОС, Покровский МВ, и др. Эндотелий костных сосудов как мишень фармакологического воздействия при экспериментальном остеопорозе. Кубанский научный медицинский вестник. 2009;110(5):116-121.
10. Yousefzadeh N, Kashfi K, Jeddi S, et al. Ovariectomized rat model of osteoporosis: a practical guide. EXCLI Journal. 2020;19:89-107. DOI: <https://doi.org/10.17179/excli2019-1990>
11. Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, et al. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. Bone 1995;17(4 Suppl):125s-133s. DOI: [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00285-1](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00285-1)
12. Ларцев ЮВ, Шерешовец АА. Выбор оптимальной экспериментальной модели остеопороза. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015;17(5(3)):810-812.
13. Кочкаров ВИ. Сравнительное исследование эндотелио- и

кардиопротективных эффектов резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном калия при гипоестроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Кубанский научно-медицинский вестник. 2008;104(5):86-90.

14. Feng J, Liu S, Ma S, et al. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF- κ B signaling pathway. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2014;46(12):1024-1033. DOI: <https://doi.org/10.1093/abbs/gmu103>

15. Sack MN, Finkel T. Mitochondrial Metabolism, Sirtuins, and Aging. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012;4(12):13102. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a013102>

16. Айтбаев КА, Муркамилов ИТ, Муркамилова ЖА, и др. Эпигенетические механизмы кардиопротекции: в фокусе – активация сиртуинов. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(6):424-432. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-424-432>

17. Чаулин АМ, Григорьева ЮВ. Сиртуины и сосудистое старение. *Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований*. 2020;12:49-54. DOI: <https://doi.org/10.17513/mjpf.13159>

18. Bäckesjö CM, Li Y, Lindgren U, et al. Activation of Sirt1 decreases adipocyte formation during osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21(7):993-1002. DOI: <https://doi.org/10.1359/jbmr.060415>

19. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2010;31(3):266-300. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0024>

20. Manolagas SC, Parfitt AM. What old means to bone. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010;21(6):369-374. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.010>

21. Браилова НВ, Кузнецова ВА, Дудинская ЕН, и др. Старение костной ткани. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;2:147-153. DOI: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2020-147-153>

22. Ramasamy SK, Kusumbe AP, Itkin T, et al. Regulation of Hematopoiesis and Osteogenesis by Blood Vessel-Derived Signals. *Annual Review of Cell and Developmental*

Biology. 2016;32:649-675. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-111315-124936>

23. Sivan U, De Angelis J, Kusumbe AP. Role of angiocrine signals in bone development, homeostasis and disease. *Open Biology*. 2019;9(10):190144. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsob.190144>

24. Вербовой АФ, Цанава ИА, Митрошина ЕВ, и др. Остеопротегерин — новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):91-94. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789491-94>

25. Almeida M, O'Brien CA. Basic biology of skeletal aging: role of stress response pathways. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2013;68(10):1197-1208. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glt079>

26. Рожнова ОМ, Фаламеева ОВ, Садовой МА. Патифизиология костной ткани при остеопорозе (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;9-4:666-669.

References

1. Rozhinskaya LY, Lutsenko AS. Report on the international symposium on osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(3):33-35. Russian.

2. Osteoporosis [Internet]. Clinical guidelines of the Russian Federation 2021 [cited 2023 Dec 27]. Russian. Available from: http://disuria.ru/_ld/10/1015_kr21M81mz.pdf

3. Melnichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392-426. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>

4. Kniazkova II. Clinical pharmacology of bisphosphonates. *Pharmacotherapy*. 2014;5-6(181-182):84-89. Russian.

5. Trunov KS, Danilenko AP, Gudyrev OS, et al. Supramolecular complex based on 3-hydroxypyridine derivatives prevents osteoporosis caused by estrogen deficiency by inhibiting oxidative stress. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2023;86(2):28-35. Russian. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-2-28-35>

6. Korokin MV, Soldatov VO, Gudyrev OS, et al. The role of cortisol metabolism in the realization of pathogenetic links in the development of osteoporosis – the rationale for the search for new pharmacotherapeutic targets (review). *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(4):457-473. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-5>
7. Camacho PM, editor. *Metabolic bone diseases: a case-based approach*. USA: Springer; 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-03694-2>
8. Gudyrev OS, Faitelson AV, Pokrovskii MV, et al. Osteoprotective action of enalapril, losartan and resveratrol in experimental osteoporosis. *Scientific Bulletin of BelSU. Series Medicine. Pharmacy*. 2011;16/2(22(117)):9-15. Russian.
9. Faitelson AV, Gudyrev OS, Pokrovskii MV, et al. Bone vessels' endothelium as a target of the pharmacological influence at experimental osteoporosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009;110(5):116-121. Russian.
10. Yousefzadeh N, Kashfi K, Jeddi S, et al. Ovariectomized rat model of osteoporosis: a practical guide. *EXCLI Journal*. 2020;19:89-107. DOI: <https://doi.org/10.17179/excli2019-1990>
11. Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, et al. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone* 1995;17(4 Suppl):125s-133s. DOI: [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00285-1](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00285-1)
12. Lartcev YV, Shereshevets AA. Choice of the appropriate animal model of osteoporosis. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015;17(5(3)):810-812. Russian.
13. Kochkarov VI. Comparative research of endothelio- and cardioprotective effects resveratrole and its combinations with enalapril and losartan at hypoestrogen the induced experimental dysfunction of an endothelium. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2008;104(5):86-90. Russian.
14. Feng J, Liu S, Ma S, et al. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF- κ B signaling pathway. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2014;46(12):1024-1033. DOI: <https://doi.org/10.1093/abbs/gmu103>
15. Sack MN, Finkel T. Mitochondrial Metabolism, Sirtuins, and Aging. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012;4(12):13102. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a013102>
16. Aitbaev KA, Murkamilov IT, Murkamilova ZhA, et al. Epigenetic Mechanisms of Cardioprotection: Focus is on Activation of Sirtuins. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(6):424-432. Russian. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-424-432>
17. Chaulin AM, Grigorieva YuV. Sirtuins and vascular aging. *International Journal of Fundamental and Applied Research*. 2020;12:49-54. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17513/mjpf.13159>
18. Bäckesjö CM, Li Y, Lindgren U, et al. Activation of Sirt1 decreases adipocyte formation during osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21(7):993-1002. DOI: <https://doi.org/10.1359/jbmr.060415>
19. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2010;31(3):266-300. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0024>
20. Manolagas SC, Parfitt AM. What old means to bone. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010;21(6):369-374. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.010>
21. Brailova NV, Kuznetsova VA, Dudinskaya EN, et al. Aging bone. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;2:147-153. Russian. DOI: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2020-147-153>
22. Ramasamy SK, Kusumbe AP, Itkin T, et al. Regulation of Hematopoiesis and Osteogenesis by Blood Vessel-Derived Signals. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2016;32:649-675. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-111315-124936>
23. Sivan U, De Angelis J, Kusumbe AP. Role of angiocrine signals in bone development, homeostasis and disease. *Open Biology*. 2019;9(10):190144. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsob.190144>
24. Verbovoi AF, Tsanova IA, Mitroshina EV, et al. Osteoprotegerin is a new marker of cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive*. 2017;89(4):91-94. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789491-94>
25. Almeida M, O'Brien CA. Basic biology of skeletal aging: role of stress response pathways. *Journals of Gerontology - Series A Biological*

Sciences and Medical Sciences.
2013;68(10):1197-1208. DOI:
<https://doi.org/10.1093/gerona/glt079>

26. Rozhnova OM, Falameeva OV, Sadovoy MA. Pathophysiology of bone tissue in osteoporosis (literature review). International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015;9-4:666-669. Russian.

Статья поступила в редакцию 27 декабря 2023 г.

Поступила после доработки 22 апреля 2024 г.

Принята к печати 8 августа 2024 г.

Received 27 December 2023

Revised 22 April 2024

Accepted 8 August 2024

Информация об авторах

Ольга Александровна Шевченко, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: olya_dolzhikova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-6378>.

Александр Анатольевич Должиков, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: dolzhikov@bsuedu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7425-8416>.

Михаил Владимирович Покровский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: pokrovskii@bsuedu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>.

Олег Сергеевич Гудырев, кандидат медицинских наук, доцент кафедры

фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: gudyrev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0097-000X>.

Ирина Николаевна Должикова, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: dolzhikova@bsuedu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9534-2959>.

Information about the authors

Olga A. Shevchenko, Associate Professor at the Department of Microbiology and Virology with a Course in Clinical Immunology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: olya_dolzhikova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-6378>.

Aleksandr A. Dolzhikov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: dolzhikov@bsuedu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7425-8416>.

Mikhail V. Pokrovskii, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: pokrovskii@bsuedu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>.

Oleg S. Gudyrev, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: gudyrev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0097-000X>.

Irina N. Dolzhikova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: dolzhikova@bsuedu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9534-2959>.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА MEDICINE



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-8

УДК 618.179

Влияние характера питания и пищевых привычек, дефицита макро- и микронутриентов на репродуктивное здоровье женщин (обзор)

К.Н. Мингареева 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»,
ул. Ленина, д.3, г. Уфа, 450008, г. Уфа, Российская Федерация
Автор для переписки: К.Н. Мингареева (mkn1805@mail.ru)

Резюме

Актуальность: В российской и международной литературе все больше уделяется внимания выявлению модифицируемых факторов риска окружающей среды, образа жизни и питания, влияющих на репродуктивную функцию человека. Причем важно, что эти факторы, влияя на репродуктивное здоровье как женщин, так и мужчин, в конечном счете, негативно отражаются на здоровье потомства. Изучение влияния питания на функционирование репродуктивной системы, позволит спрогнозировать возможные нарушения и своевременно предупредить их развитие. **Цель исследования:** Резюмировать данные исследователей о влиянии рациона питания, дефицита макро- и микронутриентов на показатели репродуктивного здоровья женщин. **Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ научных работ за прошедшие 10 лет без языковых ограничений, задействуя ресурсы поисковых систем PubMed, eLIBRARY, Google Scholar, по ключевым словам. Для этого обобщенного анализа мы использовали публикации, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базу по наиболее актуальным вопросам питания, пищевым пристрастиям и дефициту макро- и микронутриентов, а также их влиянию на репродуктивное здоровье современных женщин. **Результаты:** Многочисленные исследования показали взаимосвязь характера питания с фертильностью женщин. Благоприятное влияние растительного белка на фертильность может быть связано с улучшением чувствительности к инсулину и более низкой постпрандиальной секрецией этого гормона по сравнению с животным белком. Доказана связь между высоким титром антител к мишеням щитовидной железы и бесплодием/репродуктивными дисфункциями, включая снижение овариального резерва. Рецепторы витамина D экспрессируются во многих тканях репродуктивных органов: яичники, эндометрий, плацента, гипофиз и гипоталамус; витамин D влияет на различные эндокринные процессы и стероидогенез половых гормонов. **Заключение:** Рацион женщины, планирующей беременность, должен быть сбалансирован, как по количеству, так и по качеству поступающих

углеводов; с высоким потреблением МНЖК и ПНЖК при низком потреблении трансжиров. Снизить долю животного белка и отдавать предпочтение растительным белкам. Ликвидировать дефициты основных микроэлементов, а также принимать дополнительно йод, витамин D, фолиевую кислоту, железо, магний в виде препаратов или БАДов. Эти меры позволят значительно повысить процент зачатия, вынашивания и рождение здорового потомства.

Ключевые слова: характер питания; дефицит микроэлементов; гликемический индекс; белки; полиненасыщенные жирные кислоты; фолиевая кислота; йод; витамин D; железо; магний; репродуктивное здоровье

Для цитирования: Мингареева КН. Влияние характера питания и пищевых привычек, дефицита макро- и микронутриентов на репродуктивное здоровье женщин (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(3):532-557. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-8

The influence of eating patterns and dietary habits, deficiency of macro- and micronutrients on the reproductive health of women (review)

Karina N. Mingareeva 

Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Corresponding author: Karina N. Mingareeva (mkn1805@mail.ru)

Abstract

Background: Russian and international literature increasingly focuses on identifying modifiable environmental, lifestyle, and nutritional risk factors that affect human reproductive function. Furthermore, it is crucial to recognise that these factors, which impact the reproductive health of both women and men, can have a negative impact on the health of their offspring. Studying the effect of nutrition on the functioning of the reproductive system will make it possible to predict possible disorders and prevent their development in a timely manner. **The aim of the study:** To summarize the researchers' data on the impact of diet, macro- and micronutrient deficiency on women's reproductive health. **Materials and methods:** A retrospective analysis of scientific papers over the past 10 years has been conducted without language restrictions, using the resources of the PubMed, eLibrary, Google Scholar search engines, by keywords. For this generalized analysis, we used publications containing evidence-based experimental and clinical data on the most pressing nutrition issues, dietary preferences and deficiencies of macro- and micronutrients, as well as their impact on the reproductive health of modern women. **Results:** Numerous studies have shown the interrelation between eating patterns and women's fertility. The beneficial effect of plant protein on fertility may be due to improved insulin sensitivity and lower postprandial secretion of this hormone compared to animal protein. A link has been proven between a high titre of antibodies to thyroid targets and infertility/reproductive dysfunctions, including a decrease in ovarian reserve. Vitamin D receptors are expressed in many tissues of the reproductive organs: ovaries, endometrium, placenta, pituitary gland and hypothalamus; vitamin D affects various endocrine processes and steroidogenesis of sex

hormones. **Conclusion:** A woman planning a pregnancy should ensure her diet is balanced in terms of the quantity and quality of carbohydrates she consumes, with a high intake of MUFA and PUFA and a low intake of trans fats. Reduce your intake of animal protein and opt for vegetable proteins instead. Ensure that deficiencies of essential trace elements are eliminated, and take additional iodine, vitamin D, folic acid, iron and magnesium in the form of medication or dietary supplements. These measures will significantly increase the percentage of conception, gestation and the birth of healthy offspring.

Keywords: nutrition; micronutrient deficiency; glycemic index; proteins; polyunsaturated fatty acids; folic acid; iodine; vitamin D; iron; magnesium; reproductive health

For citation: Mingareeva KN. The influence of eating patterns and dietary habits, deficiency of macro- and micronutrients on the reproductive health of women (review). Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):532-557. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-8

Введение. Пропаганда инициатив в области здоровья до зачатия растет во всем мире. Так, в Повестке дня ООН в области устойчивого развития на период до 2030 года и в Глобальной стратегии по охране здоровья женщин, детей и подростков на 2016-2030 годы делается акцент на здоровье девочек и женщин в подростковом и репродуктивном возрасте [1, 2]. В таких странах как США, Великобритания, Китай, Бельгия и Нидерланды разрабатываются и тестируются местные программы и мероприятия, которые повысят осведомленность о важности здоровья до зачатия и будут способствовать планированию и подготовке к беременности [3-8]. Необходимость такого рода инициатив совершенно очевидна и для России, особенно в современных реалиях.

Одним из факторов, безусловно влияющих на здоровье женщины, возможность наступления и течение беременности, является характер ее питания и пищевые привычки. Более того, есть исследования, свидетельствующие о том, что питание матери во время беременности может отражаться на репродуктивных качествах потомства [9]. Факторы, связанные с питанием, играют важную роль в регуляции овуляции [10]. К диетическим компонентам, оказывающим положительное влияние на овуляцию, относятся: углеводные продукты с низким гликемическим индексом, растительный белок, мононенасыщенные и

полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевая кислота, витамин D, антиоксиданты, железо и ряд других микронутриентов. Такая структура питания характерна для средиземноморской диеты. К компонентам, оказывающим негативное влияние, в основном относятся углеводы с высоким гликемическим индексом, большое количество животного белка, насыщенные жирные кислоты и трансжирные кислоты, которые обычно присутствуют в западной модели питания [11].

Цель исследования. Анализ данных современных исследователей за последние 10 лет о влиянии рациона питания, дефицита макро- и микронутриентов на показатели репродуктивного здоровья женщин.

Материалы и методы исследования. Для выполнения представленных целей был выполнен нарративный обзор по базам данных PubMed, eLIBRARY, Google Scholar, по ключевым словам на русском и английском языках: «характер питания», «гликемический индекс», «белки», «полиненасыщенные жирные кислоты», «фолиевая кислота», «йод», «витамин D», «железо», «магний», «репродуктивное здоровье», «nutrition», «glycemic index», «proteins», «polyunsaturated fatty acids», «folic acid», «iodine», «vitamin D», «iron», «magnesium», «reproductive health». Были выбраны 118 источников, максимально точно раскрывающие поставленные задачи.

Результаты и их обсуждение

Гликемический индекс и углеводы

В механизме нарушения фертильности и овуляции не последнюю роль играют высокий гликемический индекс и высокое содержание углеводов в рационе, которые влияют на чувствительность тканей к инсулину. Инсулин непосредственно участвует в реакции фолликулов яичников на гонадотропин: обнаружена сопряженность высоких уровней инсулина и аномального стероидогенеза яичников с нарушением развития ооцитов [12]. Гиперинсулинемия прямо коррелирует с гиперандрогенией, что также способствует возникновению нарушений овуляции и усугубляет эндокринные нарушения у женщин [13, 14].

Риск развития ановуляторного бесплодия прямо коррелирует с количеством потребляемых углеводов. Многочисленные исследования показывают, что низкоуглеводная диета способствует большей частоте овуляций за счет влияния на чувствительность к инсулину [11, 15, 16].

Есть данные, что на женскую фертильность и овуляцию оказывают влияние пищевые конечные продукты гликирования (КПГ), образующиеся в результате реакции аминокислот белков, липидов, аминокислот и нуклеиновых кислот с альдегидной группой углеводов при приготовлении пищи при высоких температурах (особенно при жарке). Полагают, что КПГ могут накапливаться в слое гранулезных клеток и играть негативную роль, усиливая окислительный стресс, нарушая регуляцию функции яичников и овуляции, фолликуло- и стероидогенез. КПГ в основном влияют на действие лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и приводят к нарушениям овуляции, особенно у женщин с СПКЯ [17].

Липиды

Если говорить о липидах, то как и перегрузка липидами, так и недостаточное поступление их в организм может отражаться на репродуктивном статусе

человека. Cristodoro M. и соавт. (2024) в так называемой западной диете, для которой характерно высокое потребление красного мяса, жареных продуктов, рафинированного сахара и низкое потребление фруктов, овощей, цельнозерновых продуктов, рыбы, содержание жиров ранжируется следующим образом: насыщенные жирные кислоты (НЖК) 62,4%, мононенасыщенные (МНЖК) – 30,7%, полиненасыщенные (ПНЖК) – 6,9%, холестерин составляет лишь 1% жиров [18]. Однако, данных о влиянии жиров на репродуктивную функцию у женщин немного, и этот вопрос является предметом научных исследований. В частности, мало данных о взаимосвязи между потреблением жиров, уровнем андрогенов и овуляцией. Предполагается, что высокие уровни НЖК могут вызвать нарушения овуляции [19]. Повышенные уровни НЖК коррелируют с повышенной резистентностью к инсулину, увеличением концентрации маркеров воспаления и снижением экспрессии PPAR-γ; это механизмы, которые отрицательно влияют на овуляцию [11]. В то же время исследования свидетельствуют о том, что высокий уровень ПНЖК в рационе весьма позитивно сказывается на фертильности как женщин, так и мужчин. Связывают это в первую очередь с тем, что ПНЖК являются предшественниками противовоспалительных эйкозаноидов, которые участвуют в агрегации тромбоцитов и регуляции воспалительных реакций, а также играют важную роль в иммунно-опосредованных реакциях [20].

N.M. Molina и соавт. (2023) приводят данные, что в микроокружении матки у пациенток с повторной неудачной имплантацией отсутствуют ПНЖК, что может влиять на функции эндометрия [21]. Успешный исход у женщин, проходящих курс ВРТ, прямо коррелировал с количеством омега-3 ПНЖК, поступающих с пищей [18].

Значительное негативное влияние на фертильность оказывают трансжирные кислоты (ТЖК) [22]. Трансжиры – это

изомеры мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, имеющие по крайней мере одну метиленовую группу, двойную связь углерод-углерод не в типичной цис-, а в транс-конфигурации [23].

К. Lakoma и соавт. (2012) обращают внимание на то, что высокое потребление ТЖК приводит к увеличению маркеров воспаления, способствует резистентности к инсулину и повышает риск развития диабета 2 типа или других метаболических нарушений, включая СПКЯ, что отрицательно влияет на функцию овуляции и фертильность женщин. В целом, большинство данных подтверждают негативное влияние диет с высоким содержанием трансжирных кислот и низким содержанием ПНЖК (полиненасыщенных жиров) на репродуктивную функцию у здоровых женщин [24].

Белки

Роль потребления белков в репродукции сложна, и до сих пор неясно, как источник или количество потребляемого белка может повлиять на овуляторную функцию или женскую фертильность. К настоящему времени установлено, что существует корреляционная зависимость между потреблением белка и синтезом андрогенов. Другими словами, потребление животных или растительных белков потенциально может быть связано с повышенным или пониженным риском овуляторного бесплодия [13, 25].

Негативное или позитивное влияние потребления белка на женскую фертильность во многом зависит от количества белка в рационе. Эти выводы подтверждаются относительно недавними исследованиями группы китайских ученых, которые на большой выборке – 2217 пациенток с СПКЯ установили, что для женщин с нарушениями овуляции характерна значительно более высокая доля мяса в рационе по сравнению с женщинами с нормальной овуляцией [26].

Негативное влияние красного мяса на развитие эмбриона и беременность может быть обусловлено действием конечных продуктов гликирования (КПГ), образующихся в процессе приготовления пищи животного происхождения. КПГ может вызвать внутриклеточное повреждение, приводящее к бесплодию как у мужчин, так и у женщин [18]. Накопление КПГ вызывает окислительный стресс как в ооцитах, так и в сперматозоидах. У женщин окислительный стресс повреждает ДНК ооцитов, ускоряя старение яичников. Это состояние может определять усиление апоптоза фолликулов и снижение функции яичников.

Благоприятное влияние растительного белка на фертильность может быть связано с улучшением чувствительности к инсулину и более низкой постпрандиальной секрецией этого гормона по сравнению с животным белком [12]. Белки красного и белого мяса по-разному влияют на концентрацию циркулирующего IGF-1 (инсулиноподобного фактора роста 1). Отмечается, что женщины, потребляющие большее количество животного белка, имели более высокие концентрации IGF-1, что коррелировало с возникновением нарушений овуляции и аномальным развитием фолликулов яичников [26]. Потребление растительных белков повышает чувствительность к инсулину, снижает уровень IGF-1 и положительно влияет на овуляцию [18, 26].

Репродуктивная система в условиях дефицита микронутриентов

Микронутриенты – это питательные вещества, необходимые организму в небольших количествах, такие как витамины и минералы. Дефицит микроэлементов может возникнуть, когда человек ограничивает потребление калорий для снижения или контроля веса, не потребляет достаточного количества пищи для удовлетворения энергетических потребностей из-за плохого аппетита или болезни, регулярно исключает одну или несколько групп продуктов из рациона или

употребление диеты с низким содержанием продуктов, богатых микроэлементами, несмотря на адекватное или чрезмерное потребление энергии. Группы пациентов риска включают подростков, планирующих беременность и беременных женщин, пациентов, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты. Микронутриентами, которые чаще всего требуют добавок, являются витамин D, железо, магний, фолиевая кислота и йод.

Дефицит йода

Значительная часть территории Российской Федерации – это регионы с доказанной природной недостаточностью йода [27].

В настоящее время в России при необходимой норме 150-250 мг в день среднее потребление составляет приблизительно 80 мг [28], а при беременности потребность в микроэlemente возрастает в 2 раза из-за увеличения выработки гормонов щитовидной железы и экскреции йода [29]. Когда физиологические потребности в йоде в популяции не удовлетворяются, возникает ряд функциональных нарушений и нарушений развития, включая эндемический зоб и кретинизм, которые обозначают термином «йододефицитные заболевания».

Йод необходим для образования гормонов щитовидной железы. Важнейшими источниками йода в рационе являются морепродукты, яйца и молочные продукты (отчасти за счет использования в молочной промышленности дезинфицирующих средств на основе йода и йодофоров). Продукты, богатые йодом, также включают треску, минтай, лосось, пшеничные отруби, брокколи, сухие семена гороха и фундук. Самым распространенным природным источником йода являются морские водоросли [30]. В России вновь зарегистрировано нарастание частоты случаев кретинизма, связанного с выраженным внутриутробным дефицитом йода. Расчеты показывают, что около 1,5 млн жителей России могут иметь умственную отсталость и инвалидизацию

вследствие дефицита йода в питании [31, 32].

Йодный дефицит, помимо уже упомянутой умственной отсталости, сопровождается многочисленными негативными последствиями: мертворождения, самопроизвольные аборт, врожденные аномалия у плода, репродуктивные нарушения, а также специфические заболевания щитовидной железы – гипотиреоз и тиреотоксикоз [33]. Вышесказанное ставит эту проблему в ряд чрезвычайно актуальных медико-социальных проблем.

Недостаточность функции щитовидной железы имеет разнообразные клинические формы. К гинекологическим маскам гипотиреоза относят синдром поликистозных яичников, менометроррагии, синдром галактореи-аменореи [34]. Механизмы этих проявлений активно изучаются. Гормоны щитовидной железы – тиреоидные гормоны (ТГ), участвуют в нормальном росте, развитии и функционировании многих органов, включая половые железы и мозг.

Благодаря анализу информационной РНК и исследованиям белков стало известно, что различные клетки яичника, включая клетки эпителия, ооциты и гранулезные клетки, экспрессируют рецептор ТТГ, рецепторы гормона щитовидной железы TR α 1, TR α 2 и TR β 1, причем экспрессия этих белков по-разному регулируется на разных стадиях развития фолликула [35, 36]. Эндометрий так же по-разному экспрессирует эти белки на протяжении различных фаз менструального цикла [37]. Гормон щитовидной железы играет решающую роль в имплантации и раннем развитии плода, воздействуя на плаценту и эндометрий, включая регуляцию инвазивности вневорсинчатых трофобластов [38]. В работе R. Vissenberg и соавт. (2015) и С. Dosiou и соавт. (2020) рассмотрены многочисленные эффекты гормона щитовидной железы, такие как его синергическое действие с ФСГ по

стимуляции пролиферации гранулезных клеток, усиление инвазивного потенциала экстраворсинчатого трофобласта за счет воздействия на экспрессию матриксных металлопротеиназ и усиление рецептивности эндометрия во время окна имплантации [39].

Связь гипотиреоза с нарушением функционального овариального резерва была исследована у крыс после содержания на диете с низким содержанием йода [40]. К концу наблюдения количество примордиальных, первичных и преантральных фолликулов уменьшалось, тогда как существенных изменений атретических фолликулов не отмечалось. Эти же авторы в другом исследовании сообщали, что нарушение выброса ФСГ и ЛГ в яичниках крыс с гипотиреозом сопровождалось оксидативным стрессом с сопутствующим уменьшением антиоксидантных ферментов: каталазы, супероксиддисмутазы и NO-синтазы [40]. Следует учитывать, что дисфункция материнской щитовидной железы у крыс, как гипотиреоз, так и гипертиреоз, влияет на развитие яичников потомства за счет уменьшения количества фолликулов на разных стадиях развития [41, 42].

Заболевания щитовидной железы довольно распространены у женщин репродуктивного возраста. Доказана связь между высоким титром антител к мишеням щитовидной железы и бесплодием/репродуктивными дисфункциями, включая снижение овариального резерва [43]. Поэтому K.G. Michalakis и соавт. (2015), женщинам, страдающим преждевременным снижением овариального резерва, рекомендуют скрининг на уровни ТГ и антител к щитовидной железе.

Недостаточное потребление йода особенно опасно для женщин детородного возраста и беременных женщин из-за решающей важности гормонов щитовидной железы для развития мозга в период внутриутробного развития [44]. Легкий и умеренный дефицит йода во время беременности связан с ухудшением

навыков чтения и снижением интеллекта у детей в возрасте 5-8 лет [45]. Результаты опроса матерей и детей в Норвегии показали, что низкое потребление йода во время беременности связано с задержкой речевого развития и снижением мелкой моторики в трехлетнем возрасте, усилением поведенческих проблем в три и восемь лет и ухудшением школьных навыков в восемь лет [46, 47]. Прием йода до зачатия может увеличить запасы йода и выработку гормонов щитовидной железы во время беременности и, таким образом, минимизировать вероятность развития йододефицитных нарушений у плода [29].

Дефицит фолиевой кислоты

Недостаток витамина B9 является самым частым гиповитаминозом в мире [2]. Систематический обзор исследований по оценке фолатного статуса у женщин репродуктивного возраста в 39 странах показал, что распространенность дефицита фолиевой кислоты составляла >20% во многих странах с неразвитой экономикой, но была <5% в высокоразвитых странах. Только в 11 исследованиях сообщалось о распространенности дефицита ФК, превышающей 40% [48].

Дефицит фолатов часто встречается у женщин репродуктивного возраста, находящихся на строгой диете [49]. Более половины немецких женщин репродуктивного возраста не потребляют с пищей достаточного количества фолата для достижения его оптимальных концентраций, необходимых для предотвращения дефектов нервной трубки – расщелины позвоночника, грыжи позвоночника и анэнцефалии [50]. Японские исследователи отмечают, что предикторами дефицита ФК являются молодой возраст матери, низкий уровень образования и низкий семейный доход [51]. Эти же авторы указывают на повышенный риск дефицита ФК у курильщиков, как активных, так и пассивных, маркером такого риска является высокий уровень котинина в сыворотке крови. Доступность метильных групп, связанная с адекватным содержанием фолата влияет, на

стабильность ДНК с глубокими последствиями [52]. Курение матери, особенно на ранних сроках беременности, сопряжено с высоким риском окислительного стресса в плаценте, снижает метилирование плацентарной ДНК, изменяет запасы и метаболизм фолата, поскольку на одноуглеродный метаболизм влияет окислительно-восстановительный баланс [53].

Поскольку фолаты участвуют в синтезе нуклеиновых кислот и аминокислот и имеют решающее значение для роста и дифференцировки клеток [54], потребность в фолатах увеличивается во время беременности из-за роста плода/плаценты и увеличения матки [55, 56]. Дефицит фолиевой кислоты в гестационный период приводит к тяжелым неблагоприятным последствиям для плода, включая врожденные дефекты нервной трубки, пороки сердца и мочевыводящих путей [57, 58], недостаточную массу тела при рождении [59, 60], повышенное артериальное давление [61].

Национальные агентства здравоохранения во всем мире рекомендуют женщинам детородного возраста дополнительно принимать 0,4-1 мг фолиевой кислоты в день, чтобы снизить риск дефектов нервной трубки [62]. Полагают, что механизм формирования дефектов нервной трубки в отсутствие фолата включает повышенное убиквитинирование генов, связанных с закрытием нервной трубки, тем самым влияя на их экспрессию [63]. Период наибольшей уязвимости приходится на четвертую неделю развития, когда женщина может не подозревать, что она беременна, примерно в это время происходит закрытие нервной трубки. По этой причине женщины детородного возраста должны принимать добавки фолиевой кислоты, если они ведут активную половую жизнь, особенно при планировании зачатия. Если беременная мать будет принимать 4 мг фолиевой кислоты ежедневно, ее организму может потребоваться 20 недель, чтобы достичь

оптимального уровня фолиевой кислоты, чтобы снизить риск дефекта нервной трубки. По этой причине прием добавок следует начинать за 5-6 месяцев до зачатия [64]. Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что прием адекватного количества фолиевой кислоты снижает риск преждевременных родов [65]. Гипергомоцистеинемия может вызвать апоптоз и повреждение ДНК в сосудистых клетках плаценты и дисфункцию эндотелия матери, что приводит к тяжелым осложнениям [66], может увеличить риск осложнений беременности во втором триместре в 18 раз [67]. Кроме того, было обнаружено, что младенцы и дети женщин, страдавших от дефицита фолиевой кислоты во время беременности, страдали астмой на более поздних этапах жизни [66].

Принимая во внимание патогенетическую роль фолатов в развитии дефектов нервной трубки, нейропатий, сердечно-сосудистых заболеваний, рака и некоторых других, правительствами ряда стран были приняты программы фортификации продуктов питания фолиевой кислотой. В США такая программа начала работать с 1998 г. [68]. Анализ данных Инициативы по обогащению пищевых продуктов за 2022 год показал, что в 2022 году в 68 странах с помощью фолиевой кислоты было предотвращено в общей сложности 63 520 случаев расщелины позвоночника и анэнцефалии [69].

Дефицит витамина D

Витамин D – незаменимый жирорастворимый стероидный гормон, необходимый для метаболизма кальция и фосфата, гомеостаза костей, дифференцировки клеток и функционирования иммунной системы. Распространенность дефицита витамина D среди населения постепенно увеличивалась за последние несколько десятилетий из-за урбанизации и кардинального изменения образа жизни.

Более 50% населения мира подвержено риску дефицита витамина D, т.к. человек зависит от солнца для

удовлетворения потребности в нем [70]. В России большой вклад в высокую распространенность дефицита витамина D вносит ее географическое положение в северных широтах с низкими инсоляцией и среднегодовыми температурами. Считается, что до 80% витамина D в организме человека является следствием его эндогенного синтеза в коже, активируемого воздействием УФ-лучей спектра В с длиной волны 280-320 нм [71].

Развитие дефицита отчасти обусловлено недостаточным обогащением продуктов питания витамином D и неправильным представлением о том, что здоровая диета содержит адекватное количество этого микронутриента [70]. Поступление витамина D в организм из пищевых источников лимитировано его низким в них содержанием, лишь немногие продукты, такие как яйца, жирная рыба, говядина, а также рыбий жир богаты витамином D [72].

Особенно восприимчивы к дефициту витамина D женщины детородного возраста и беременные женщины [73]. Распространенность недостаточности или дефицита витамина D во время беременности варьируется в зависимости от региона: 27,0-91,0% в США, 45,0-100,0% в Азии, 39,0-65,0% в Канаде, 19,0-96,0% в Европе, 25,0-87,0% в Австралии и Новой Зеландии [74]. Уровень распространенности дефицита витамина D среди бесплодных женщин составляет 58-91% [75].

Рецепторы для витамина D присутствуют во многих тканях и органах, включая кишечник, кости, почки, мозг, сердце, желудок и ряд других, что указывает на их потенциальную роль в физиологии этих систем [76].

Все больше исследований указывают на возможную связь между статусом витамина D в сыворотке крови и репродуктивным здоровьем женщин: рецепторы витамина D экспрессируются во многих тканях репродуктивных органов, таких как яичники, эндометрий, плацента, гипофиз и гипоталамус [12, 77]; витамин D

влияет на различные эндокринные процессы и стероидогенез половых гормонов [78, 79]; витамин D участвует в регуляции генов, связанных с функциями яичников и плаценты [12, 77, 79].

Исследования показывают, что рецептор витамина D (VDR) экспрессируется в эндометрии [80]. Эндометрий экспрессирует также ген CYP27B1, кодирующий 1- α -гидроксилазу и ответственную за локальное преобразование 25(OH)D в 1,25(OH)₂D [81]. Кроме того, в ткани эндометрия была обнаружена экспрессия CYP2R1 и CYP27A1, кодирующих 25-гидроксилазу [82]. Присутствие CYP27B1 и VDR в тканях плаценты указывает на участие витамина D в экспрессии и секреции хорионического гонадотропина человека и плацентарного лактогена [83]. Витамин D также играет решающую роль в биосинтезе эстрогенов у женщин, запуская выработку прогестерона, эстрадиола и эстрона *in vitro* [84].

Концентрация витамина D в сыворотке может быть связана с СПКЯ и эндометриозом и влияет на успех вспомогательный репродуктивных технологий [79]. Поперечное исследование в Китае, в котором приняли участие 625 женщин с диагнозом СПКЯ и 217 женщин контрольной группы, показало, что у женщин с диагнозом СПКЯ наблюдался заметно более низкий уровень витамина D по сравнению со здоровыми [79]. Это позволило исследователям прийти к выводу, что более высокий уровень витамина D в сыворотке служит защитным фактором от риска СПКЯ.

Было обнаружено, что дефицит витамина D может снизить частоту овуляции и успешной беременности у пациенток с СПКЯ; кроме того, есть данные, что уровень витамина в сыворотке является независимым предиктором живорождения у пациенток с СПКЯ, получавших индукцию овуляции [85]. Добавление в терапию витамин D женщинам с СПКЯ может снизить частоту

ранних выкидышей и преждевременных родов [86].

Ядерный рецептор витамина D и мембраносвязывающий белок 1,25(OH)₂D экспрессируются как в гранулезных клетках яичника, так и в тека-клетках [87]. Было обнаружено, что витамин D может регулировать экспрессию ферментов в VDR и яичниках, в конечном итоге регулируя функцию яичников, причем мРНК VDR значительно меньше экспрессируется в гранулезных клетках женщин с СПКЯ. Это указывает на то, что пациенты с СПКЯ более чувствительны к дефициту витамина D [79]. Сказанное выше позволяет исследователям рекомендовать контролировать уровень витамина D в сыворотке женского населения, особенно женщин репродуктивного возраста, а своевременное его назначение пациенткам с СПКЯ будет способствовать улучшению их репродуктивной функции и исходов беременности.

Таким образом, наблюдаемая в настоящее время недостаточная обеспеченность витамином D населения РФ обусловлена как низким уровнем его эндогенного синтеза вследствие географического расположения территории страны, так и недостаточным потреблением с пищей. Анализ литературы подчеркивает важность своевременного скрининга недостаточности и дефицита витамина D у всех категорий населения, но особенно у женщин репродуктивного возраста, а также профилактики дефицита витамина D с целью предотвращения возможных осложнений беременности, родов и патологии потомства.

Дефицит железа

Дефицит железа, железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия при хронических заболеваниях являются очень распространенными заболеваниями, поражающими большую часть населения [88]. Всемирная организация здравоохранения признала дефицит железа наиболее распространенным дефицитом питания в мире и основным фактором, определяющим анемию [2].

Железо, поступающее в организм с пищей, существует в двух основных формах, известных как гемовое и негемовое железо. Гемовое железо получают из продуктов животного происхождения, оно гораздо более биодоступно, чем негемовое железо, которое можно получить как из растительных, так и из животных источников. Различные компоненты пищи могут усиливать или ингибировать всасывание железа: мясные белки и органические кислоты увеличивают всасывание железа, а фитаты, кальций и полифенолы – снижают.

Проблема дефицита железа может решаться как на индивидуальном, так и на государственном уровне через производство обогащенных железом продуктов (рис, мука, печенье и др.). При этом важно, чтобы процесс обогащения не оказывал существенного негативного влияния на органолептические свойства и срок годности пищевого продукта [89].

Однако, несмотря на высокую распространенность и влияние на качество жизни, ЖДА среди женщин фертильного возраста остается недостаточно диагностируемой и недостаточно леченной [90]. Экспертами совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» диагностика ЖДА и дефицита железа в России признана недостаточной [91]. Среди причин этого называются сложности диагностики ввиду неспецифичности проявлений, что ограничивает своевременное обращение за медицинской помощью, отсутствие настороженности врачей первичного звена в отношении этой патологии, отсутствие структурированных клинических рекомендаций с выделением группы риска для скрининга и диагностики ЖДА.

Риск возникновения дефицита железа связан с такими факторами, беременность, менструация, кроме того, риск повышается с увеличением возраста и наличием различных заболеваний.

Причины возникновения дефицита железа у молодых женщин разнообразны. В

их число входит дефицит кобаламина или фолиевой кислоты, который в настоящее время встречается все чаще, поскольку некоторые люди предпочитают не употреблять в пищу продукты животного происхождения – мясо, яйца или молоко. Клиническую важность этот аспект приобретает у молодой женщины-вегетарианки на предгравидарном этапе. Микронутриентный статус женщины еще до беременности оказывает значимое влияние, как на течение беременности, так и на развитие ребенка внутриутробно и в постнатальный период. Обеспеченность микронутриентами ребенка первого года жизни зависит от обеспеченности беременной и кормящей женщины [92].

Среди женщин фертильного возраста одним из распространенных и серьезных сценариев являются кровотечения, приводящие к потере железа, в частности, обильные менструальные кровотечения [93]. Менструация в целом рассматривается как признак репродуктивного здоровья; однако обильное кровотечение может отражать наличие заболеваний матки [94]. J. Donnez с соавт. указывают на недостаточную осведомленность молодых женщин в этом вопросе: 46% женщин, по их данным, никогда не обращались к врачу по поводу обильных менструальных кровотечений [95]. Часто подростки не осознают, что их менструации ненормальны, поскольку известно, что менструальные циклы в пубертатном периоде могут быть нерегулярны.

Потеря железа может происходить без кровотечения, поскольку во время беременности потребность в железе существенно возрастает. Беременным женщинам необходимо 370 мг железа для плода и плаценты; дополнительно требуется 450 мг в третьем триместре для повышения эритроцитарной массы [96]. У большинства беременных к концу срока гестации отмечается скрытый дефицит железа, при этом у трети из них развивается ЖДА [97]. Выявлено, что статус железа у матери влияет и на фертильность, способствуя развитию рецептивности

эндометрия. Следовательно, дефицит железа может снизить вероятность зачатия и вызвать бесплодие [98, 99].

Следует подчеркнуть, что дефицит железа особенно опасен для беременных женщин и плодов. Так, например, было показано, что женщины с ЖДА имеют двойной риск рождения ребенка с аутизмом [100], а у матерей, потребляющих с пищей 14-22 мг железа в день, был значительно ниже риск возникновения орофациальных расщелин [101] и анэнцефалии с ОШ 0,51 (95% ДИ: 0,28, 0,96) [102]. Поэтому решающее значение для обеспечения соответствующего лечения и получения удовлетворительных результатов имеет ранняя диагностика дефицита железа до начала ЖДА. Это позволит уменьшить большое количество (40%) женщин, вступающих в беременность с дефицитом железа и улучшить качество их жизни [103]. Это, в свою очередь, обеспечит оптимальное развитие плода и улучшит условия протекания беременности, позволив избежать переливания крови, уменьшит риск преждевременных родов, низкого веса новорожденного, перинатальных осложнений, смертности новорожденных и матерей, низкой переносимости кровопотери при родах, увеличения инфекций и ЖДА у новорожденных [104].

Дефицит магния

Несмотря на общепризнанную важность магния, доступность Mg^{2+} обычно у пациентов не определяется и не контролируется, поэтому магний называют «забытым катионом» [105]. Более того, уровни магния в сыворотке обычно не отражают содержание катиона в разных частях тела. Таким образом, нормальный уровень магния в сыворотке не исключает его дефицита [106, 107]. Субклинический дефицит магния, связанный с низким потреблением или чрезмерными потерями, встречается довольно часто [107]. Ранние признаки дефицита магния включают слабость, потерю аппетита, утомляемость, тошноту и рвоту. По мере усугубления дефицита могут возникнуть мышечные

сокращения и судороги, онемение, покалывание, изменения личности, коронарные спазмы, аномальный сердечный ритм и судороги. Наконец, тяжелый дефицит магния может привести к гипокальциемии или гипокалиемии, поскольку нарушается минеральный гомеостаз [108].

Mg²⁺ участвует практически во всех основных метаболических и биохимических процессах внутри клетки и отвечает за многочисленные функции в организме.

Mg²⁺ необходим для контроля пролиферации клеток: для репликации ДНК, транскрипции РНК и образования белков; Mg²⁺ имеет решающее значение для поддержания геномной и генетической стабильности, действуя в качестве кофактора почти для каждого фермента, участвующего в процессах репарации [109, 110]. Эта функция чрезвычайно важна для правильного развития плода.

Дефицит магния у беременных встречается чаще, чем в популяции в целом, что связано с ростом и развитием плода, увеличением общей массы крови, высоким уровнем эстрогенов, увеличением массы матки, появлением и ростом плаценты, которая характеризуется высокой концентрацией митохондрий и высоким содержанием магния, участвующего в образовании АТФ [111]. В этом контексте важна доступность для плода катионов магния, которые переносятся через плацентарный барьер (от 3 до 5 мг ежедневно) с помощью выделенных каналов и транспортеров [112, 113] и накапливаются в организме плода.

Потребление магния во время беременности увеличивается на 15-20%, а в период кормления – на 20-25%. Соответственно, суточная потребность для беременных женщин и кормящих матерей будет составлять 450-500 мг/сутки. Согласно резолюции III Международного экспертного совета по проблемам дефицита магния в акушерстве и гинекологии, нижнюю границу референсных значений магния в сыворотке/плазме крови у

беременных нужно поднять до значений 0,80-0,85 ммоль/л [114]. Следует отметить, что в ряде стран (Швейцария, Франция, Германия) за нижнюю границу нормы принят уровень 0,85 ммоль/л [115].

К сожалению, несмотря на увеличение потребности в магнии во время беременности, у большинства беременных женщин она не удовлетворяется. Дефицит магния во время беременности связан с более высоким риском для здоровья как матери, так и новорожденного, включая задержку роста и внутриутробного развития плода, гестационный диабет, преждевременные роды и преэклампсию, а также может иметь серьезные последствия для здоровья на протяжении всей жизни. Регулярный мониторинг уровня магния очень важен у людей с риском хронической гипомagneмии, но особенно желателен у женщин репродуктивного возраста в процессе предгравидарной подготовки. Своевременное выявление дефицита магния и правильная нутриентная поддержка позволят предотвратить возникновение заболеваний, имеющих серьезные социальные последствия, и, в конечном итоге, улучшить их исход, сохраняя значительные ресурсы для всего общества [116].

Результаты многочисленных исследований показали взаимосвязь характера питания с фертильностью женщин. Так, гиперинсулинемия прямо коррелирует с гиперандрогенией, что также способствует возникновению нарушений овуляции и усугубляет эндокринные нарушения у женщин. Риск развития ановуляторного бесплодия прямо коррелирует с количеством потребляемых углеводов. Низкоуглеводная диета способствует большей частоте овуляций за счет влияния на чувствительность к инсулину. Также было отмечено, что успешный исход беременности и рождение ребенка у женщин, проходящих курс ВРТ, прямо коррелировал с количеством омега-3 ПНЖК, поступающих с пищей. Исследователи обращают внимание на то, что высокое потребление трансжиров

приводит к увеличению маркеров воспаления, способствует резистентности к инсулину и повышает риск развития диабета 2 типа или других метаболических нарушений, включая СПКЯ, что отрицательно влияет на функцию овуляции и фертильность женщин. Йодный дефицит сопровождается многочисленными негативными последствиями: мертворождения, самопроизвольные аборты, врожденные аномалии у плода, репродуктивные нарушения. Дефицит фолиевой кислоты в гестационный период также приводит к тяжелым неблагоприятным последствиям для плода, включая врожденные дефекты нервной трубки, пороки сердца и мочевыводящих путей, недостаточную массу тела при рождении. Обнаружена связь между статусом витамина D в сыворотке крови и репродуктивным здоровьем женщин: рецепторы витамина D экспрессируются во многих тканях репродуктивных органов, таких как яичники, эндометрий, плацента, гипофиз и гипоталамус. Витамин D влияет на различные эндокринные процессы и стероидогенез половых гормонов, участвует в регуляции генов, связанных с функциями яичников и плаценты. Выявлено, что уровень железа у матери влияет и на фертильность, способствуя развитию рецептивности эндометрия. Следовательно, дефицит железа может снизить вероятность зачатия и вызвать бесплодие. Магний необходим для контроля пролиферации клеток: для репликации ДНК, транскрипции РНК и образования белков; Mg^{2+} имеет решающее значение для поддержания геномной и генетической стабильности, действуя в качестве кофактора почти для каждого фермента, участвующего в процессах репарации. Эта функция чрезвычайно важна для правильного развития плода.

Заключение. Таким образом, можно констатировать, что чувствительность тканей к инсулину является одним из наиболее важных факторов, определяющих нормальное течение овуляции, в связи, с чем низкокалорийная диета, а также диета

с низким гликемическим индексом имеет существенное значение для предотвращения овуляторного бесплодия. Поэтому рацион женщины, планирующей зачатие, должен быть сбалансирован как по количеству, так и по качеству поступающих углеводов. Так же анализ современных данных показал, что более высокое потребление ПНЖК, особенно длинноцепочечных жирных кислот омега-3, и более низкое потребление трансжирных кислот может быть полезным для повышения женской фертильности. Принимая во внимание вышеупомянутые факты, женщинам детородного возраста, планирующим беременность, следует рекомендовать высокое потребление МНЖК и ПНЖК (в том числе высокое потребление омега-3 жирных кислот из жирной рыбы или пищевых добавок) при низком потреблении ТЖК и НЖК. Что касается роли белка в репродукции, данные литературы позволяют констатировать, что в механизмах нарушения женского репродуктивного здоровья существенную роль играет соотношение в рационе растительного и животного белков, и более высокая доля растительного белка в контексте коррекции ановуляторного бесплодия является предпочтительной. Принимая во внимание, что потребление красного мяса, особенно обработанного, повышает резистентность к инсулину, можно предположить его негативное влияние на овуляцию. Также ликвидация дефицитов эссенциальных микроэлементов на прегравидарном этапе может значительно снизить риски возможных пороков развития плода, осложнения беременности, послеродового периода и в целом повысить качество жизни женщины и ее потомства в долгосрочной перспективе.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. United Nations. Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development [Электронный ресурс]. New York: United Nations; 2015. [дата обращения 20.02.2024]. URL: <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication>
2. World Health Organization (WHO) Global Strategy for Women's, Children's and Adolescent's Health, 2016-2030 [Электронный ресурс]. New York: United Nations; 2015. [дата обращения 02.12.2024]. URL: <https://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/en/>
3. Public Health England. Making the case for preconception care [Электронный ресурс]. 2018. [дата обращения 10.12.2024]. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/729018/Making_the_case_for_preconception_care.pdf
4. Jacob CM, Newell M-L, Hanson M. Narrative review of reviews of preconception interventions to prevent an increased risk of obesity and non-communicable diseases in children. Obesity Reviews. 2019;20(S1):5-17. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12769>
5. Public Health England. Health of women before and during pregnancy: health behaviours, risk factors and inequalities [Электронный ресурс]. 2019. [дата обращения 2024 Dec 2]. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/844210/Health_of_women_before_and_during_pregnancy_2019.pdf
6. Ebrahim SH, Lo SS-T, Zhuo J, et al. Models of preconception care implementation in selected countries. Maternal Child Health Journal. 2006;10(5 Suppl):37-42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10995-006-0096-9>
7. Wald NJ, Morris JK, Blakemore C. Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. Public Health Reviews. 2018;39:2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40985-018-0079-6>
8. Walani SR, Moley KH. Global Strategies for Change. In: Shawe J, Steegers E, Verbiest S, editors. Preconception Health and Care: A Life Course Approach. Springer; 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-31753-9_14
9. Nwachukwu CU, Woad KJ, Barnes N, et al. Maternal protein restriction affects fetal ovary development in sheep. Reproduction and Fertility. 2021;2(2):161-171. DOI: <https://doi.org/10.1530/RAF-20-0073>
10. Winship AL, Gazzard SE, Cullen-McEwen LA, et al. Maternal low-protein diet programmes low ovarian reserve in offspring. Reproduction. 2018;156(4):299-311. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-18-0247>
11. Jurczewska J, Szostak-Węgierek D. The influence of diet on ovulation disorders in women – a narrative review. Nutrients. 2022;14(8):1556. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14081556>
12. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, et al. Female fertility and the nutritional approach: the most essential aspects. Advances in Nutrition. 2021;12(6):2372-2386. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab068>
13. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and female fertility: an interdependent correlation. Frontiers in Endocrinology. 2019;10:346. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00346>
14. Noli SA, Ricci E, Cipriani S, et al. Dietary carbohydrate intake, dietary glycemic load and outcomes of in vitro fertilization: findings from an observational Italian cohort study. Nutrients. 2020;12(6):1568. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061568>
15. McGrice M, Porter J. The Effect of low carbohydrate diets on fertility hormones and outcomes in overweight and obese women: a systematic review. Nutrients. 2017;9(3):204. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9030204>
16. Caprio M, Infante M, Moriconi E. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). Journal of Endocrinological Investigation. 2019;42(11):1365-1386. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01061-2>
17. Mouanness M, Merhi Z. Impact of dietary advanced glycation end products on female reproduction: review of potential mechanistic pathways. Nutrients. 2022;14(5):966. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14050966>

18. Cristodoro M, Zambella E, Fietta I, et al. Dietary patterns and fertility. *Biology*. 2024;13(2):131. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology13020131>
19. Çekici H, Akdevelioğlu Y. The association between trans fatty acids, infertility and fetal life: A review. *Human Fertility*. 2018;22(3):154-163. DOI: <https://doi.org/10.1080/14647273.2018.1432078>
20. Mantzioris E, Muhlhausler BS, Villani A. Impact of the mediterranean dietary pattern on n-3 fatty acid tissue levels—a systematic review. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2021;176:102387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2021.102387>
21. Molina NM, Jurado-Fasoli L, Sola-Leyva A. Endometrial whole metabolome profile at the eceptive phase: Influence of Mediterranean Diet and infertility. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1120988. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1120988>
22. Łakoma K, Kukharuk O, Śliż D. The Influence of Metabolic Factors and Diet on Fertility. *Nutrients*. 2023;15(5):1180. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15051180>
23. Chopra S, Arora C, Malhotra A, Khurana SC. Industrially produced trans fat: Usage, health implications, global and indian regulations. *Indian Journal of Public Health*. 2021;65(1):71-75. DOI: https://doi.org/10.4103/ijph.IJPH_851_20
24. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2012;97(5):1136-1142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.025>
25. Mumford SL, Alohali A, Wactawski-Wende J. Dietary protein intake and reproductive hormones and ovulation: the BioCycle study. *Fertility and Sterility*. 2015;104:e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.005>
26. Zhang B, Zhou W, Shi Y, et al. Lifestyle and environmental contributions to ovulatory dysfunction in women of polycystic ovary syndrome. *BMC Endocrine Disorders*. 2020;20(1):19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0497-6>
27. Мельниченко ГА, Трошина Е., Платонова НМ, и др. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):14-20. DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190337>
28. Платонова НМ. Йодный дефицит: современное состояние проблемы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(1):12-22. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket2015112-21>
29. Jaisamrarn U, Esteban-Habana MA, Padolina CS, et al. Vitamins and minerals, education, and self-care need during preconception to 1000 days of life in Southeast Asia: An expert panel opinion. *SAGE Open Medicine*. 2023;11. DOI: <https://doi.org/10.1177/20503121231173377>
30. Bonofiglio D, Catalano S. Effects of Iodine Intake and Nutraceuticals in Thyroidology: Update and Prospects. *Nutrients*. 2020;12(5):1491. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051491>
31. Дедов ИИ, Платонова НМ, Трошина ЕА, и др. Профилактика йододефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы. Проблемы эндокринологии. 2022;68(3):16-20. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13119>
32. Трошина ЕА, Дедов ИИ, Платонова НМ, и др. Региональная целевая программа «Профилактика йододефицитных заболеваний на 202X–202X годы» (Проект). Проблемы Эндокринологии. 2022;68(3):21-29. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13120>
33. Трошина ЕА, Платонова НМ, Панфилова ЕА. Динамика эпидемиологических показателей тиреоидной патологии у населения Российской Федерации: аналитический отчет за период 2009–2018 гг. Проблемы эндокринологии. 2021;67(2):10-19. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12433>
34. Платонова НМ. Гипотиреоз – новые аспекты диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(30):38-45. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-30-38-45>
35. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reproductive BioMedicine Online*. 2009;18(3):337-47. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60091-0](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60091-0)
36. Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid*. 2020;30(4):479-486. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0382>
37. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, et al. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertility and Sterility*. 2011;95(1):230-237. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.079>

38. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, et al. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Human Reproduction Update*. 2014;20(6):884-904. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu028>
39. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human Reproduction Update*. 2015;21(3):378-387. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv004>
40. Meng L, Rijntjes E, Swarts HJ, et al. Prolonged hypothyroidism severely reduces ovarian follicular reserve in adult rats. *Journal of Ovarian Research*. 2017;10:19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-017-0314-7>
41. Fedail JS, Zheng K, Wei Q, et al. Roles of thyroid hormones in follicular development in the ovary of neonatal and immature rats. *Endocrine*. 2014;46:594-604. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0092-y>
42. Colella M, Cuomo D, Giacco A, et al. Thyroid hormones and functional ovarian reserve: systemic vs. peripheral dysfunctions. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1679. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9061679>
43. Brown EDL, Obeng-Gyasi B, Hall JE, et al. The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(12):9815. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24129815>
44. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2015;3(4):286-295. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)
45. Bath SC, Steer CD, Golding J, et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *The Lancet*. 2013;382(9889):331-337. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60436-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60436-5)
46. Abel MH, Caspersen IH, Meltzer HM, et al. Suboptimal maternal iodine intake is associated with impaired child neurodevelopment at 3 years of age in the norwegian mother and child cohort study. *Journal of Nutrition*. 2017;147(7):1314-1324. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.117.250456>
47. Abel MH, Brandlistuen RE, Caspersen IH, et al. Language delay and poorer school performance in children of mothers with inadequate iodine intake in pregnancy: results from follow-up at 8 years in the Norwegian mother and child cohort study. *European Journal of Nutrition*. 2019;58(8):3047-3058. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1850-7>
48. Rogers LM, Cordero AM, Pfeiffer CM, et al. Global folate status in women of reproductive age: a systematic review with emphasis on methodological issues. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018;1431(1):35-57. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.13963>
49. Dwyer JT, Wiemer KL, Dary O, et al. Fortification and health: challenges and opportunities. *Advances in Nutrition*. 2015;6(1):124-131. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.114.007443>
50. Obeid R, Oexle K, Reißmann A, et al. Folate status and health: challenges and opportunities. *Journal of Perinatal Medicine*. 2016;44(3):261-268. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0346>
51. Yila TA, Araki A, Sasaki S, et al. Predictors of folate status among pregnant Japanese women: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health, 2002-2012. *British Journal of Nutrition*. 2016;115(12):2227-2235. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114516001628>
52. Menezo Y, Elder K, Clement A, et al. Folic acid, folinic acid, 5-methyl tetrahydrofolate supplementation for mutations that affect epigenesis through the folate and one-carbon cycles. *Biomolecules*. 2022;12(2):197. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12020197>
53. Diaz-Garcia H, Vilchis-Gil J, Castro-Cerritos KV, et al. Association between maternal diet, smoking, and the placenta MTHFR 677C/T genotype and global placental DNA methylation. *Placenta*. 2024;146:17-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.12.017>
54. Xu X, Zhang Z, Lin Y, et al. Risk of excess maternal folic acid supplementation in offspring. *Nutrients*. 2024;16(5):755. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16050755>
55. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;253:312-319. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.012>
56. Miraglia N, Dehay E. Folate supplementation in fertility and pregnancy: the advantages of (6S)-5-methyltetrahydrofolate. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 2022;28(4):12-17.

57. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(2):135-142. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067103>
58. Hure AJ, Collins CE, Smith R. A longitudinal study of maternal folate and vitamin B12 status in pregnancy and postpartum, with the same infant markers at 6 months of age. *Maternal and Child Health Journal*. 2012;16(4):792-801. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10995-011-0782-0>
59. Vinaykumar N, Kumar A, Quadros LS, et al. Determining the effect of folate diets during pregnancy and lactation on neurobehavioural changes in the adult life of offspring. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2019;14(6):523-530. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2019.09.009>
60. Dai C, Fei Y, Li J, et al. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *BioMed Research International*. 2021;2021:6652231. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>
61. Wang H, Mueller NT, Li J, et al. Association of maternal plasma folate and cardiometabolic risk factors in pregnancy with elevated blood pressure of offspring in childhood. *American Journal of Hypertension*. 2017;30(5):532-540. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx003>
62. Murray LK, Smith MJ, Jadavji NM. Maternal oversupplementation with folic acid and its impact on neurodevelopment of offspring. *Nutrition Reviews*. 2018;76(9):708-721. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy025>
63. Pei P, Cheng X, Yu J, et al. Folate deficiency induced H2A ubiquitination to lead to downregulated expression of genes involved in neural tube defects. *Epigenetics and Chromatin*. 2019;12(1):69. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13072-019-0312-7>
64. van Gool JD, Hirche H, Lax H, et al. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reproductive Toxicology*. 2018;80:73-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.05.004>
65. Li B, Zhang X, Peng X, et al. Folic acid and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:1284. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01284>
66. Ali MA, Hafez HA, Kamel MA, et al. Dietary vitamin b complex: orchestration in human nutrition throughout life with sex differences. *Nutrients*. 2022;14(19):3940. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14193940>
67. Mishra J, Tomar A, Puri M, et al. Trends of folate, vitamin B12, and homocysteine levels in different trimesters of pregnancy and pregnancy outcomes. *American Journal of Human Biology*. 2020;32(5):e23388. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.23388>
68. Zhou Y, Wang A, Yeung LF, et al. Folate and vitamin B12 usual intake and biomarker status by intake source in United States adults aged ≥ 19 y: NHANES 2007-2018. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2023;118(1):241-254. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.05.016>
69. Wagh K, Kancherla V, Dorsey A, et al. A global update on the status of prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly in year 2022. *Birth Defects Research*. 2024;116(5):e2343. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.2343>
70. Holick MF. Sunlight, UV radiation, vitamin d, and skin cancer: how much sunlight do we need? In: Reichrath J, editor. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer; 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7_2
71. Szymczak-Pajor I, Miazek K, Selmi A, et al. The action of vitamin d in adipose tissue: is there the link between vitamin d deficiency and adipose tissue-related metabolic disorders? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):956. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23020956>
72. Mavar M, Sorić T, Bagarić E, et al. The power of vitamin d: is the future in precision nutrition through personalized supplementation plans? *Nutrients*. 2024;16(8):1176. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16081176>
73. Chen B, Ji P, Wang Q, et al. Vitamin D levels and its influencing factors in pregnant women in mainland China: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2024;19(5):e0297613. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297613>
74. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-Endocrinology*. 2013;5(1):51-108. DOI: <https://doi.org/10.4161/derm.24494>
75. Cunningham TK, Allgar V, Dargham SR, et al. Association of vitamin d metabolites with embryo development and fertilization in women with and without PCOS undergoing subfertility treatment. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00013>
76. Soto JR, Anthias C, Madrigal A, et al. Insights into the role of vitamin d as a biomarker in

- stem cell transplantation. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:966. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00966>
77. Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(3):273-283. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9407-2>
78. Carlberg C. Vitamin D: A Micronutrient regulating genes. *Current Pharmaceutical Design*. 2019;25(15):1740-1746. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190705193227>
79. Gao B, Zhang C, Wang D, et al. Causal association between low vitamin D and polycystic ovary syndrome: a bidirectional mendelian randomization study. *Journal of Ovarian Research*. 2024;17(1):95. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01420-5>
80. Jafari M, Khodaverdi S, Sadri M, et al. Association between vitamin d receptor (VDR) and vitamin d binding protein (VDBP) genes polymorphisms to endometriosis susceptibility in iranian women. *Reproductive Sciences*. 2021;28(12):3491-3497. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00598-z>
81. Becker S, Cordes T, Diesing D, et al. Expression of 25 hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human endometrial tissue. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2007;103(3-5):771-775. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.075>
82. Bergada L, Pallares J, Arcidiacono MV, et al. Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Laboratory Investigation*. 2014;94(6):608-622. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.57>
83. Barrera D, Avila E, Hernández G, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2008;6:3. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-3>
84. Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. *Reproductive Health*. 2024;21(1):61. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-024-01797-y>
85. Ko JKY, Yung SSF, Lai SF, et al. Effect of vitamin D in addition to letrozole on the ovulation rate of women with polycystic ovary syndrome: protocol of a multicentre randomised double-blind controlled trial. *BMJ Open*. 2024;14(4):e070801. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070801>
86. Yang M, Shen X, Lu D, et al. Effects of vitamin D supplementation on ovulation and pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1148556. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148556>
87. Hrabia A, Kamińska K, Socha M, et al. Vitamin D3 receptors and metabolic enzymes in hen reproductive tissues. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(23):17074. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242317074>
88. Kontoghiorghes GJ. The importance and essentiality of natural and synthetic chelators in medicine: increased prospects for the effective treatment of iron overload and iron deficiency. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(9):4654. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25094654>
89. Perera DN, Palliyaguruge CL, Eapasinghe DD, et al. Factors affecting iron absorption and the role of fortification in enhancing iron levels. *Nutrition Bulletin*. 2023;48(4):442-457. DOI: <https://doi.org/10.1111/nbu.12643>
90. Petraglia F, Dolmans MM. Iron deficiency anemia: Impact on women's reproductive health. *Fertility and Sterility*. 2022;118(4):605-606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.850>
91. Драпкина ОМ, Мартынов АИ, Байда АП, и др. Резолюция экспертного совета “Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации”. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2700. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2700>
92. Ясаков ДС, Макарова СГ, Фисенко АП, и др. Первые тысяча дней и вегетарианство. Медицинский алфавит. 2021;(21):33-37. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-33-37>
93. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, et al. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nature Reviews Endocrinology*. 2022;18(5):290-308. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00629-4>
94. Vannuccini S, Jain V, Critchley H, et al. From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health. *Fertility and Sterility*. 2022;118(4):625-636. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.021>

95. Donnez J, Carmona F, Maitrot-Mantelet L, et al. Uterine disorders and iron deficiency anemia. *Fertility and Sterility*. 2022;118(4):615-624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.011>
96. Auerbach M, Gaftor-Gvili A, Macdougall IC. Intravenous iron: a framework for changing the management of iron deficiency. *The Lancet Haematology*. 2020;7(4):e342-e350. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30264-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30264-9)
97. Доброхотова ЮЭ, Маркова ЭА. Анемия беременных. Рациональная профилактика. Доказательная база. Женское здоровье. 2022;1:50-56. DOI: https://doi.org/10.46393/2713122X_2022_1_50
98. Sangkhae V, Fisher AL, Wong S, et al. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(2):625-640. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI127341>
99. Pandur E, Pap R, Jánosa G, et al. The role of fractalkine in the regulation of endometrial iron metabolism in iron deficiency. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(12):9917. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24129917>
100. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Krakowiak P, et al. Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *American Journal of Epidemiology*. 2014;180(9):890-900. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu208>
101. Krapels IPC, van Rooij IALM, Ocké MC, et al. Maternal nutritional status and the risk for orofacial cleft offspring in humans. *Journal of Nutrition*. 2004;134(11):3106-3113. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/134.11.3106>
102. Chandler AL, Hobbs CA, Mosley BS, et al.; National Birth Defects Prevention Study. Neural tube defects and maternal intake of micronutrients related to one-carbon metabolism or antioxidant activity. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2012;94(11):864-874. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdra.23068>
103. Sutter C, Freundlich RE, Raymond BL, et al. Effectiveness of oral iron therapy in anemic inpatient pregnant women: a single center retrospective cohort study. *Cureus*. 2024;16(3):e56879. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.56879>
104. Adams JB, Sorenson JC, Pollard EL, et al. Evidence-based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the U.S., part two: minerals. *Nutrients*. 2021;13(6):1849. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13061849>
105. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, et al. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*. 2021;13(4):1136. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13041136>
106. Майлян ДЭ, Коломиец ВВ, Резниченко НА, и др. Факторы риска и клинические проявления дефицита магния у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Актуальные проблемы медицины. 2021;44(2):162-173. DOI: <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2021-44-2-162-173>
107. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. DOI: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>
108. Gröber U. Magnesium and drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2094. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092094>
109. Maier JAM, Locatelli L, Fedele G, et al. Magnesium and the brain: a focus on neuroinflammation and neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;24(1):223. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010223>
110. Fritzen R, Davies A, Veenhuizen M, et al. Magnesium deficiency and cardiometabolic disease. *Nutrients*. 2023;15(10):2355. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15102355>
111. Никитина ЕА, Орлова СВ, Батышева ТТ, и др. Фетальное программирование как тренд современной медицины: в фокусе дефицит магния. Медицинский алфавит. 2023;29:8-14. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-8-14>
112. Auwerx J, Rybarczyk P, Kischel P, et al. Mg²⁺ Transporters in Digestive Cancers. *Nutrients*. 2021;13(1):210. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010210>
113. Huang Y, Jin F, Funato Y, et al. Structural basis for the Mg²⁺ recognition and regulation of the CorC Mg²⁺ transporter. *Science Advances*. 2021;7(7):eabe6140. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe6140>
114. Дижевская ЕВ. Обмен научными данными и экспертными мнениями по фармакотерапии в течение беременности: традиционные и современные подходы.

III Международный экспертный совет по проблемам дефицита магния в акушерстве и гинекологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015;9(4):93-101.

115. Орлова СВ, Никитина ЕА, Балашова НВ, и др. Оценка скрытого дефицита магния у беременных. Медицинский совет. 2022;5:104-110. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-104-110>

116. Зенько ЛИ. Значение гипомagneмии в акушерской практике. Евразийский Союз Ученых. Серия: медицинские, биологические и химические науки. 2023;112(11):26-28. DOI: <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.112.1925>

References

1. United Nations. Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development [Internet]. New York: United Nations; 2015. [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication>

2. World Health Organization (WHO) Global Strategy for Women's, Children's and Adolescent's Health, 2016-2030 [Internet]. New York: United Nations; 2015. [cited 2024 Dec 2]. Available from: <https://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/en/>

3. Public Health England. Making the case for preconception care [Internet]. 2018. [cited 2024 Dec 10]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/729018/Making_the_case_for_preconception_care.pdf

4. Jacob CM, Newell M-L, Hanson M. Narrative review of reviews of preconception interventions to prevent an increased risk of obesity and non-communicable diseases in children. Obesity Reviews. 2019;20(S1):5-17. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12769>

5. Public Health England. Health of women before and during pregnancy: health behaviours, risk factors and inequalities [Internet]. 2019. [cited 2024 Dec 2]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/844210/Health_of_women_before_and_during_pregnancy_2019.pdf

6. Ebrahim SH, Lo SS-T, Zhuo J, et al. Models of preconception care implementation in

selected countries. Maternal Child Health Journal. 2006;10(5 Suppl):37-42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10995-006-0096-9>

7. Wald NJ, Morris JK, Blakemore C. Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. Public Health Reviews. 2018;39:2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40985-018-0079-6>

8. Walani SR, Moley KH. Global Strategies for Change. In: Shawe J, Steegers E, Verbiest S, editors. Preconception Health and Care: A Life Course Approach. Springer; 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-31753-9_14

9. Nwachukwu CU, Woad KJ, Barnes N, et al. Maternal protein restriction affects fetal ovary development in sheep. Reproduction and Fertility. 2021;2(2):161-171. DOI: <https://doi.org/10.1530/RAF-20-0073>

10. Winship AL, Gazzard SE, Cullen-McEwen LA, et al. Maternal low-protein diet programmes low ovarian reserve in offspring. Reproduction. 2018;156(4):299-311. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-18-0247>

11. Jarczewska J, Szostak-Węgierek D. The influence of diet on ovulation disorders in women – a narrative review. Nutrients. 2022;14(8):1556. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14081556>

12. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, et al. Female fertility and the nutritional approach: the most essential aspects. Advances in Nutrition. 2021;12(6):2372-2386. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab068>

13. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and female fertility: an interdependent correlation. Frontiers in Endocrinology. 2019;10:346. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00346>

14. Noli SA, Ricci E, Cipriani S, et al. Dietary carbohydrate intake, dietary glycemic load and outcomes of in vitro fertilization: findings from an observational Italian cohort study. Nutrients. 2020;12(6):1568. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061568>

15. McGrice M, Porter J. The Effect of low carbohydrate diets on fertility hormones and outcomes in overweight and obese women: a systematic review. Nutrients. 2017;9(3):204. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9030204>

16. Caprio M, Infante M, Moriconi E. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). Journal of

- Endocrinological Investigation. 2019;42(11):1365-1386. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01061-2>
17. Mouanness M, Merhi Z. Impact of dietary advanced glycation end products on female reproduction: review of potential mechanistic pathways. *Nutrients*. 2022;14(5):966. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14050966>
18. Cristodoro M, Zambella E, Fietta I, et al. Dietary patterns and fertility. *Biology*. 2024;13(2):131. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology13020131>
19. Çekici H, Akdevelioğlu Y. The association between trans fatty acids, infertility and fetal life: A review. *Human Fertility*. 2018;22(3):154-163. DOI: <https://doi.org/10.1080/14647273.2018.1432078>
20. Mantzioris E, Muhlhausler BS, Villani A. Impact of the mediterranean dietary pattern on n-3 fatty acid tissue levels—a systematic review. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2021;176:102387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2021.102387>
21. Molina NM, Jurado-Fasoli L, Sola-Leyva A. Endometrial whole metabolome profile at the receptive phase: Influence of Mediterranean Diet and infertility. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1120988. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1120988>
22. Łakoma K, Kukharuk O, Śliż D. The Influence of Metabolic Factors and Diet on Fertility. *Nutrients*. 2023;15(5):1180. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15051180>
23. Chopra S, Arora C, Malhotra A, Khurana SC. Industrially produced trans fat: Usage, health implications, global and indian regulations. *Indian Journal of Public Health*. 2021;65(1):71-75. DOI: https://doi.org/10.4103/ijph.IJPH_851_20
24. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2012;97(5):1136-1142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.025>
25. Mumford SL, Alohali A, Wactawski-Wende J. Dietary protein intake and reproductive hormones and ovulation: the BioCycle study. *Fertility and Sterility*. 2015;104:e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.005>
26. Zhang B, Zhou W, Shi Y, et al. Lifestyle and environmental contributions to ovulatory dysfunction in women of polycystic ovary syndrome. *BMC Endocrine Disorders*. 2020;20(1):19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0497-6>
27. Melnichenko GA, Troshina EA, Platonova NM, et al. Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):14-20. Russian. DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190337>
28. Platonov NM. Iodine deficiency: current status. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(1):12-22. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket2015112-21>
29. Jaisamrarn U, Esteban-Habana MA, Padolina CS, et al. Vitamins and minerals, education, and self-care need during preconception to 1000 days of life in Southeast Asia: An expert panel opinion. *SAGE Open Medicine*. 2023;11. DOI: <https://doi.org/10.1177/20503121231173377>
30. Bonofiglio D, Catalano S. Effects of Iodine Intake and Nutraceuticals in Thyroidology: Update and Prospects. *Nutrients*. 2020;12(5):1491. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051491>
31. Dedov II, Platonova NM, Troshina EA, et al. Prevention of iodine deficiency diseases: focus on regional targeted programs. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):16-20. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13119>
32. Troshina EA, Platonova NM, Makolina NP, et al. Regional target program «Prevention of iodine deficiency diseases for 202X-202X» (Draft). *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):21-29. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13120>
33. Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: an analytical report for the period 2009-2018. *Problems of endocrinology*. 2021;67(2):10-19. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12433>
34. Platonov NM. Hypothyroidism – New Aspect of Diagnosis and Therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(30):38-45. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-30-38-45>
35. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reproductive BioMedicine Online*. 2009;18(3):337-47. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60091-0](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60091-0)
36. Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid*. 2020;30(4):479-486. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0382>

37. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, et al. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertility and Sterility*. 2011;95(1):230-237. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.079>
38. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, et al. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Human Reproduction Update*. 2014;20(6):884-904. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu028>
39. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human Reproduction Update*. 2015;21(3):378-387. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv004>
40. Meng L, Rijntjes E, Swarts HJ, et al. Prolonged hypothyroidism severely reduces ovarian follicular reserve in adult rats. *Journal of Ovarian Research*. 2017;10:19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-017-0314-7>
41. Fedail JS, Zheng K, Wei Q, et al. Roles of thyroid hormones in follicular development in the ovary of neonatal and immature rats. *Endocrine*. 2014;46:594-604. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0092-y>
42. Colella M, Cuomo D, Giacco A, et al. Thyroid hormones and functional ovarian reserve: systemic vs. peripheral dysfunctions. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1679. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9061679>
43. Brown EDL, Obeng-Gyasi B, Hall JE, et al. The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(12):9815. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24129815>
44. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2015;3(4):286-295. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)
45. Bath SC, Steer CD, Golding J, et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *The Lancet*. 2013;382(9889):331-337. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60436-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60436-5)
46. Abel MH, Caspersen IH, Meltzer HM, et al. Suboptimal maternal iodine intake is associated with impaired child neurodevelopment at 3 years of age in the norwegian mother and child cohort study. *Journal of Nutrition*. 2017;147(7):1314-1324. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.117.250456>
47. Abel MH, Brandlistuen RE, Caspersen IH, et al. Language delay and poorer school performance in children of mothers with inadequate iodine intake in pregnancy: results from follow-up at 8 years in the Norwegian mother and child cohort study. *European Journal of Nutrition*. 2019;58(8):3047-3058. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1850-7>
48. Rogers LM, Cordero AM, Pfeiffer CM, et al. Global folate status in women of reproductive age: a systematic review with emphasis on methodological issues. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018;1431(1):35-57. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.13963>
49. Dwyer JT, Wiemer KL, Dary O, et al. Fortification and health: challenges and opportunities. *Advances in Nutrition*. 2015;6(1):124-131. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.114.007443>
50. Obeid R, Oexle K, Reißmann A, et al. Folate status and health: challenges and opportunities. *Journal of Perinatal Medicine*. 2016;44(3):261-268. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0346>
51. Yila TA, Araki A, Sasaki S, et al. Predictors of folate status among pregnant Japanese women: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health, 2002-2012. *British Journal of Nutrition*. 2016;115(12):2227-2235. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114516001628>
52. Menezo Y, Elder K, Clement A, et al. Folic acid, folinic acid, 5 methyl tetrahydrofolate supplementation for mutations that affect epigenesis through the folate and one-carbon cycles. *Biomolecules*. 2022;12(2):197. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12020197>
53. Diaz-Garcia H, Vilchis-Gil J, Castro-Cerritos KV, et al. Association between maternal diet, smoking, and the placenta MTHFR 677C/T genotype and global placental DNA methylation. *Placenta*. 2024;146:17-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.12.017>
54. Xu X, Zhang Z, Lin Y, et al. Risk of excess maternal folic acid supplementation in offspring. *Nutrients*. 2024;16(5):755. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16050755>
55. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive*

- Biology. 2020;253:312-319. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.012>
- 56.Miraglia N, Dehay E. Folate supplementation in fertility and pregnancy: the advantages of (6s)5-methyltetrahydrofolate. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 2022;28(4):12-17.
- 57.De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(2):135-142. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067103>
- 58.Hure AJ, Collins CE, Smith R. A longitudinal study of maternal folate and vitamin B12 status in pregnancy and postpartum, with the same infant markers at 6 months of age. *Maternal and Child Health Journal*. 2012;16(4):792-801. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10995-011-0782-0>
- 59.Vinaykumar N, Kumar A, Quadros LS, et al. Determining the effect of folate diets during pregnancy and lactation on neuro behavioural changes in the adult life of offspring. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2019;14(6):523-530. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2019.09.009>
- 60.Dai C, Fei Y, Li J, et al. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *BioMed Research International*. 2021;2021:6652231. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>
- 61.Wang H, Mueller NT, Li J, et al. Association of maternal plasma folate and cardiometabolic risk factors in pregnancy with elevated blood pressure of offspring in childhood. *American Journal of Hypertension*. 2017;30(5):532-540. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx003>
- 62.Murray LK, Smith MJ, Jadavji NM. Maternal over supplementation with folic acid and its impact on neurodevelopment of offspring. *Nutrition Reviews*. 2018;76(9):708-721. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy025>
- 63.Pei P, Cheng X, Yu J, et al. Folate deficiency induced H2A ubiquitination to lead to downregulated expression of genes involved in neural tube defects. *Epigenetics and Chromatin*. 2019;12(1):69. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13072-019-0312-7>
- 64.van Gool JD, Hirche H, Lax H, et al. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reproductive Toxicology*. 2018;80:73-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.05.004>
- 65.Li B, Zhang X, Peng X, et al. Folic acid and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:1284. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01284>
- 66.Ali MA, Hafez HA, Kamel MA, et al. Dietary vitamin b complex: orchestration in human nutrition throughout life with sex differences. *Nutrients*. 2022;14(19):3940. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14193940>
- 67.Mishra J, Tomar A, Puri M, et al. Trends of folate, vitamin B12, and homocysteine levels in different trimesters of pregnancy and pregnancy outcomes. *American Journal of Human Biology*. 2020;32(5):e23388. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.23388>
- 68.Zhou Y, Wang A, Yeung LF, et al. Folate and vitamin B12 usual intake and biomarker status by intake source in United States adults aged ≥19 y: NHANES 2007-2018. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2023;118(1):241-254. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.05.016>
- 69.Wagh K, Kancherla V, Dorsey A, et al. A global update on the status of prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly in year 2022. *Birth Defects Research*. 2024;116(5):e2343. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.2343>
- 70.Holick MF. Sunlight, UV radiation, vitamin d, and skin cancer: how much sunlight do we need? In: Reichrath J, editor. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer; 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7_2
- 71.Szymczak-Pajor I, Miazek K, Selmi A, et al. The action of vitamin d in adipose tissue: is there the link between vitamin d deficiency and adipose tissue-related metabolic disorders? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):956. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23020956>
- 72.Mavar M, Sorić T, Bagarić E, et al. The power of vitamin d: is the future in precision nutrition through personalized supplementation plans? *Nutrients*. 2024;16(8):1176. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16081176>
- 73.Chen B, Ji P, Wang Q, et al. Vitamin D levels and its influencing factors in pregnant women in mainland China: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2024;19(5):e0297613. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297613>
- 74.Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health.

Dermato-Endocrinology. 2013;5(1):51-108. DOI: <https://doi.org/10.4161/derm.24494>

75. Cunningham TK, Allgar V, Dargham SR, et al. Association of vitamin d metabolites with embryo development and fertilization in women with and without PCOS undergoing subfertility treatment. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00013>

76. Soto JR, Anthias C, Madrigal A, et al. Insights into the role of vitamin d as a biomarker in stem cell transplantation. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:966. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00966>

77. Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(3):273-283. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9407-2>

78. Carlberg C. Vitamin D: A Micronutrient regulating genes. *Current Pharmaceutical Design*. 2019;25(15):1740-1746. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190705193227>

79. Gao B, Zhang C, Wang D, et al. Causal association between low vitamin D and polycystic ovary syndrome: a bidirectional mendelian randomization study. *Journal of Ovarian Research*. 2024;17(1):95. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01420-5>

80. Jafari M, Khodaverdi S, Sadri M, et al. Association between vitamin d receptor (VDR) and vitamin d binding protein (VDBP) genes polymorphisms to endometriosis susceptibility in iranian women. *Reproductive Sciences*. 2021;28(12):3491-3497. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00598-z>

81. Becker S, Cordes T, Diesing D, et al. Expression of 25 hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human endometrial tissue. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2007;103(3-5):771-775. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.075>

82. Bergadà L, Pallares J, Arcidiacono MV, et al. Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Laboratory Investigation*. 2014;94(6):608-622. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.57>

83. Barrera D, Avila E, Hernández G, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reproductive Biology and Endocrinology*.

2008;6:3. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-3>

84. Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. *Reproductive Health*. 2024;21(1):61. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-024-01797-y>

85. Ko JKY, Yung SSF, Lai SF, et al. Effect of vitamin D in addition to letrozole on the ovulation rate of women with polycystic ovary syndrome: protocol of a multicentre randomised double-blind controlled trial. *BMJ Open*. 2024;14(4):e070801. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070801>

86. Yang M, Shen X, Lu D, et al. Effects of vitamin D supplementation on ovulation and pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1148556. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148556>

87. Hrabia A, Kamińska K, Socha M, et al. Vitamin D3 receptors and metabolic enzymes in hen reproductive tissues. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(23):17074. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242317074>

88. Kontoghiorghes GJ. The importance and essentiality of natural and synthetic chelators in medicine: increased prospects for the effective treatment of iron overload and iron deficiency. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(9):4654. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25094654>

89. Perera DN, Palliyaguruge CL, Eapasinghe DD, et al. Factors affecting iron absorption and the role of fortification in enhancing iron levels. *Nutrition Bulletin*. 2023;48(4):442-457. DOI: <https://doi.org/10.1111/nbu.12643>

90. Petraglia F, Dolmans MM. Iron deficiency anemia: Impact on women's reproductive health. *Fertility and Sterility*. 2022;118(4):605-606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.850>

91. Drapkina OM, Martynov AI, Baida AP, et al. Resolution of the expert council "Relevant issues of iron deficiency in the Russian Federation". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2700. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2700>

92. Yasakov DS, Makarova SG, Fisenko AP, et al. First thousand days of life and vegetarian diets. *Medical alphabet*. 2021;(21):33-37. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-33-37>

93. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, et al. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nature Reviews Endocrinology*. 2022;18(5):290-308. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00629-4>
94. Vannuccini S, Jain V, Critchley H, et al. From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health. *Fertility and Sterility*. 2022;118(4):625-636. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.021>
95. Donnez J, Carmona F, Maitrot-Mantelet L, et al. Uterine disorders and iron deficiency anemia. *Fertility and Sterility*. 2022;118(4):615-624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.011>
96. Auerbach M, Gaftor-Gvili A, Macdougall IC. Intravenous iron: a framework for changing the management of iron deficiency. *The Lancet Haematology*. 2020;7(4):e342-e350. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30264-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30264-9)
97. Dobrokhotova YuE, Markova EA. Anemia of pregnant women. Rational prevention. The evidence base. *Topical Issues of Women's Health*. 2022;1:50-56. Russian. DOI: https://doi.org/10.46393/2713122X_2022_1_50
98. Sangkhae V, Fisher AL, Wong S, et al. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(2):625-640. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI127341>
99. Pandur E, Pap R, Jánosa G, et al. The role of fractalkine in the regulation of endometrial iron metabolism in iron deficiency. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(12):9917. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24129917>
100. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Krakowiak P, et al. Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *American Journal of Epidemiology*. 2014;180(9):890-900. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu208>
101. Krapels IPC, van Rooij IALM, Ocké MC, et al. Maternal nutritional status and the risk for orofacial cleft offspring in humans. *Journal of Nutrition*. 2004;134(11):3106-3113. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/134.11.3106>
102. Chandler AL, Hobbs CA, Mosley BS, et al.; National Birth Defects Prevention Study. Neural tube defects and maternal intake of micronutrients related to one-carbon metabolism or antioxidant activity. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2012;94(11):864-874. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdra.23068>
103. Sutter C, Freundlich RE, Raymond BL, et al. Effectiveness of oral iron therapy in anemic inpatient pregnant women: a single center retrospective cohort study. *Cureus*. 2024;16(3):e56879. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.56879>
104. Adams JB, Sorenson JC, Pollard EL, et al. Evidence-based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the U.S., part two: minerals. *Nutrients*. 2021;13(6):1849. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13061849>
105. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, et al. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*. 2021;13(4):1136. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13041136>
106. Mailyan DE, Kolomiyets VV, Reznichenko NA, et al. Risk factors and clinical manifestation of magnesium deficiency in postmenopausal women with hypertension and chronic heart failure. *Challenges in Modern Medicine*. 2021;44(2):162-173. Russian. DOI: <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2021-44-2-162-173>
107. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. DOI: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>
108. Gröber U. Magnesium and drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2094. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092094>
109. Maier JAM, Locatelli L, Fedele G, et al. Magnesium and the brain: a focus on neuroinflammation and neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;24(1):223. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010223>
110. Fritzen R, Davies A, Veenhuizen M, et al. Magnesium deficiency and cardiometabolic disease. *Nutrients*. 2023;15(10):2355. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15102355>
111. Nikitina EA, Orlova SV, Batysheva TT, et al. Fetal programming as a trend in modern medicine: Magnesium deficiency is the focus. *Medical alphabet*. 2023;29:8-14. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-8-14>
112. Auwerckx J, Rybarczyk P, Kischel P, et al. Mg²⁺ Transporters in Digestive Cancers. *Nutrients*. 2021;13(1):210. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010210>

113. Huang Y, Jin F, Funato Y, et al. Structural basis for the Mg²⁺ recognition and regulation of the CorC Mg²⁺ transporter. *Science Advances*. 2021;7(7):eabe6140. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe6140>

114. Dizhevskaya EV. Exchange of scientific data and expert opinions on pharmacotherapy during pregnancy: traditional and modern approaches. III International Expert Council on the problems of magnesium deficiency in obstetrics and gynecology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015;9(4):93-101. Russian

115. Orlova SV, Nikitina EA, Balashova NV, et al. Assessment of subclinical magnesium deficiency in pregnant women. *Meditsinskiy sovet*. 2022;5:104-110. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-104-110>

116. Zen'ko LI. The significance of hypomagnesemia in obstetric practice. *Eurasian Union of Scientists. Series: medical, biological and chemical sciences*. 2023;112(11):26-28. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.112.1925>

Статья поступила в редакцию 15 января 2025 г.
Поступила после доработки 8 апреля 2025 г.
Принята к печати 26 апреля 2025 г.

Received 15 January 2025

Revised 8 April 2025

Accepted 26 April 2025

Информация об авторе

Карина Ниловна Мингареева, кандидат медицинских наук, доцент акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: mkn1805@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9125-2614>.

Information about the author

Karina N. Mingareeva, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: mkn1805@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9125-2614>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-9

УДК 614.8:251.42(712+351.2):619.64

Влияние саркопенического ожирения и зрительного дефицита на физическую функциональность пожилых пациентов

А.Е. Копылов 

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», Тамбовский филиал
Рассказовское шоссе, д. 1, г. Тамбов, 392000, Российская Федерация
Автор для переписки: А.Е. Копылов (mntk@mntk-tambov.ru)

Резюме

Актуальность: Саркопеническое ожирение и зрительный дефицит представляют широко распространённые функциональные дефициты, но несмотря на это не проводился анализ их значимости в изменении физической функциональности пожилых пациентов с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом. **Цель исследования:** Изучение влияния саркопенического ожирения и зрительного дефицита на физическую функциональность пожилых пациентов. **Материалы и методы:** На базе специализированного офтальмологического отделения обследовано 325 пациентов 60-74 лет с наличием саркопенического ожирения и зрительным дефицитом. Диагностика офтальмопатологии проводилась в соответствии с Клиническими рекомендациями, принятыми в Российской Федерации, и по результатам комплексного инструментального офтальмологического обследования. Выявление саркопенического ожирения выполнено с учётом рекомендаций, предложенных Европейской рабочей группой по шкале European working group on sarcopenia in older people (EWGSOP2, 2018г.). Физическая функциональность оценивалась по мышечной силе, скорости походки, ежедневной двигательной активности в доме/квартире, ежедневной двигательной активности вне дома/квартиры. Контролем служили 280 пациентов без саркопенического ожирения и зрительного дефицита аналогичного возраста. **Результаты:** У пациентов пожилого возраста с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом установлено снижение мышечной силы до $16,1 \pm 0,4$ кг, скорости походки – до $0,8 \pm 0,06$ м/сек, ежедневной двигательной активности в доме/квартире – до $1,8 \pm 0,05$ час и ежедневной двигательной активности вне дома/квартиры – до $0,6 \pm 0,03$ час против $21,6 \pm 0,5$ кг, $1,1 \pm 0,05$ м/сек, $2,2 \pm 0,07$ час и $1,1 \pm 0,04$ час соответственно в группе сравнения. Ассоциация саркопенического ожирения и зрительного дефицита с параметрами физической функциональности оказалась наивысшей для ежедневной двигательной активности вне дома/квартиры с отношением шансов 3,185 при 95% доверительных границах 2,963-3,458. **Заключение:** Саркопеническое ожирение и зрительный дефицит существенно ухудшают физическую функциональность пожилых пациентов.

Ключевые слова: саркопеническое ожирение; зрительный дефицит; пожилые; мышечная сила; скорость походки; физическая функциональность

Для цитирования: Копылов АЕ. Влияние саркопенического ожирения и зрительного дефицита на физическую функциональность пожилых пациентов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(3):558-573. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-9

Effect of sarcopenic obesity and visual deficits on the physical functionality of elderly patients

Andrey E. Kopylov 

Fyodorov Eye Microsurgery State Institution,
1 Rasskazovskoe Hgw., Tambov, 392000, Russia
Corresponding author: Andrey E. Kopylov (mntk@mntk-tambov.ru)

Abstract

Background: Sarcopenic obesity and visual deficits represent widespread functional deficits, but despite this, their significance in changing the physical functionality of elderly patients with sarcopenic obesity and visual deficits has not been analyzed. **The aim of the study:** To study the effect of sarcopenic obesity and visual deficits on the physical functionality of elderly patients. **Materials and methods:** 325 patients aged 60-74 years with sarcopenic obesity and visual deficits were examined at the specialized ophthalmology department. The diagnosis of ophthalmopathy was carried out in accordance with the Clinical Recommendations adopted in the Russian Federation and based on the results of a comprehensive instrumental ophthalmological examination. Sarcopenic obesity was identified based on the recommendations proposed by the European Working Group on sarcopenia in older people (EWGSOP2, 2018). Physical functionality was assessed by muscle strength, gait speed, daily motor activity in the house/apartment, and daily motor activity outside the house/apartment. The control consisted of 280 patients without sarcopenic obesity and visual deficits of the same age. **Results:** Elderly patients with sarcopenic obesity and visual deficits showed a decrease in muscle strength to 16.1 ± 0.4 kg, gait speed to 0.8 ± 0.06 m/sec, daily motor activity in the house/apartment to 1.8 ± 0.05 hours and daily motor activity outside the house/apartment to 0.6 ± 0.03 hours versus 21.6 ± 0.5 kg, 1.1 ± 0.05 m/sec, 2.2 ± 0.07 hours and 1.1 ± 0.04 hours, respectively, in the comparison group. The association of sarcopenic obesity and visual deficit with parameters of physical functionality turned out to be highest for daily motor activity outside the home/apartment with a chance ratio of 3.185 with 95% confidence limits of 2.963-3.458. **Conclusion:** Sarcopenic obesity and visual deficits significantly impair the physical functionality of elderly patients. **Keywords:** sarcopenic obesity; visual deficit; elderly; muscle strength; gait speed; physical functionality

For citation: Kopylov AE. Effect of sarcopenic obesity and visual deficits on the physical functionality of elderly patients. Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):558-573. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-9

Введение. Саркопеническое ожирение представляет относительно новый и недостаточно изученный гериатрический синдром как в отечественной, так и зарубежной

геронтологии [1-4]. Саркопеническое ожирение возникает, когда снижение мышечной массы тела сопровождается чрезмерным накоплением жировой ткани, особенно висцерального жира. Риск и

частота возникновения саркопенического ожирения увеличиваются с возрастом [5]. Растущая частота возникновения саркопенического ожирения и его серьезные последствия делают его значительным бременем для здоровья стареющего населения из-за частоты возникновения серьезных осложнений. И ожирение, и саркопения характеризуются подострым хроническим провоспалительным состоянием (слабым воспалением), которое влияет на метаболические процессы, нарушая функционирование как жировой, так и скелетной мышечной ткани. Поэтому саркопеническое ожирение может вызывать гораздо более серьезные последствия для здоровья, чем ожирение или саркопения по отдельности [6]. Таким образом, явления саркопении и ожирения могут усиливать друг друга в порочном круге потери мышечной массы и функций, роста висцерального жира и метаболических нарушений. К сожалению, в настоящее время не существует чёткого определения этого состояния [5]. Сосуществование ожирения с саркопенией ускоряет потерю мышечной массы и функций, снижает физическую работоспособность и повышает риск смертности [6].

Саркопения, то есть потеря мышечной массы и силы или нарушение физической функции, естественным образом возникает с возрастом. Саркопения усугубляет неблагоприятные последствия ожирения у пожилых людей, что приводит к саркопеническому ожирению. Саркопеническое ожирение можно охарактеризовать как сочетание двух эпидемий – старения населения и роста уровня ожирения [5]. Поскольку повышенный индекс массы тела, функциональные нарушения, повышенная смертность и снижение качества жизни связаны между собой, борьба с саркопеническим ожирением важна для предотвращения долгосрочной инвалидности у пожилых людей из группы высокого риска [6].

Ожирение обычно определяется как чрезмерное или аномальное накопление жира в организме, которое негативно влияет на здоровье [7]. Дисфункция жировой ткани при ожирении приводит к хроническому воспалению низкой степени тяжести, характеризующемуся активацией провоспалительных путей и смещением высвобождения адипокинов в сторону провоспалительного профиля. Это связано с развитием метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также некоторых видов рака. Распространённость ожирения увеличивается с возрастом и в стареющем обществе эта эпидемия ожирения становится всё более серьёзной проблемой здравоохранения [7].

Саркопеническое ожирение распространено среди пожилых в 0,3-9,9% случаев [3] и считается, что его частота будет увеличиваться по мере старения населения и роста численности населения пожилого и старческого возраста в демографической структуре многих государств. Саркопеническое ожирение является важнейшим компонентом синдрома старческой астении, приводит к синдрому падений, переломам, снижению физической активности [8], инструментальной активности в повседневной жизни со зрительным дефицитом [9].

Однако анализ саркопенического ожирения у пациентов со зрительным дефицитом проводится крайне редко, несмотря на то что саркопеническое ожирение и зрительный дефицит в пожилом и старческом возрасте представляют широко распространённые возрастные состояния. При этом предполагается, что патология органа зрения способствует формированию саркопенического ожирения [10], снижению функциональной активности пациентов [9]. Однако физическая функциональность среди пациентов 60-74 лет с наличием саркопенического ожирения и зрительного дефицита практически не рассматривалась в данном контексте отечественными и зарубежными

исследователями, хотя у пациентов с саркопеническим ожирением без офтальмопатологии доказана важная роль низкой физической активности в развитии обсуждаемого гериатрического синдрома [3, 8, 11, 12].

В связи с этим зрительный дефицит, ограничивающий двигательную активность пациентов, может способствовать формированию саркопенического ожирения, а сочетание этих двух функциональных дефицитов – снижать физическую функциональность пациентов пожилого возраста. Поэтому научный и практический интерес представляет изучение ассоциации саркопенического ожирения и зрительного дефицита с параметрами физической функциональности пожилых пациентов.

Цель исследования. Изучение влияния саркопенического ожирения и зрительного дефицита на физическую функциональность пожилых пациентов.

Материалы и методы исследования. В клинических условиях специализированного офтальмологического стационара проведено обследование 325 пациентов пожилого возраста с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом по причине различных офтальмологических заболеваний – возрастная макулярная дегенерация, старческая катаракта, диабетическая ретинопатия, составивших основную группу исследования. Диагностика названных офтальмологических заболеваний проведена на основе комплексного осмотра с использованием современного инструментального оборудования, сертифицированного в Российской Федерации: щелевой лампы, оптической когерентной томографии, оптической когерентной томографии с функцией ангиографии, автоматического определения внутриглазного давления и остроты зрения без коррекции, периметрии.

Важно подчеркнуть, что определение остроты без коррекции осуществлялось объективными методами, а под остротой

зрения без коррекции понималась реальная (фактическая) острота зрения, которая характерна для пациентов без средств коррекции (оптических линз, очков), но даже после коррекции указанными выше средствами, острота зрения (максимальная скорректированная острота зрения) в силу возрастных изменений и других причин не равнялось единице. Понятие «острота зрения без коррекции» вовсе не означает, что зрение у пациентов не корректировалось врачами-офтальмологами и что это запущенные стадии офтальмопатологии. Скорректированная острота зрения в силу ряда причин имеет свойство снижаться и не соответствовать 1,0.

Диагностика зрительного дефицита при изученных офтальмологических заболеваниях выполнялось в соответствии с Клиническими рекомендациями, принятыми в Российской Федерации [13, 14, 15].

Группу сравнения в количестве 280 человек составили пациенты такого же возраста с отсутствием саркопенического ожирения и зрительного дефицита, не имевшие соматических заболеваний в острой фазе или декомпенсированной форме.

Выявление саркопенического ожирения проводилось по критериям сниженной мышечной силы, сниженной мышечной массы, а также повышенного индекса массы тела с учетом рекомендаций, предложенных Европейской рабочей группой European working group on sarcopenia in older people (EWGSOP2, 2018 год) [5]. Мышечная сила определялась методом кистевой динамометрии – ручным динамометром «ДМЭР-120» и рассматривалась как низкая у мужчин менее 27 кг, а у женщин менее 16 кг. Сниженная мышечная масса соответствовала величине окружности икроножных мышц в области голени менее 31 см. Ожирением считался индекс массы тела ≥ 30 кг/м². Скорость походки определялась по тесту 6-ти минутной ходьбы.

Дополнительно для оценки физической функциональности использовались предложенные нами показатели – двигательная активность в доме/квартире, связанная с приготовлением пищи, уборкой и другими бытовыми задачами; двигательная активность вне

дома/квартиры, связанная с выполнением покупок, финансовых операций, почтовых отправок, прогулок.

Сравниваемые клинические группы были практически сопоставимы по основным демографическим параметрам и коморбидному фону (Табл. 1).

Таблица 1

Коморбидный фон и демографические параметры пациентов основной группы и группы сравнения ($\pm m$)

Table 1

Comorbid background and demographic parameters of patients in the main and comparison groups ($\pm m$)

Рассматриваемый критерий	Пациенты пожилого возраста без саркопенического ожирения и зрительного дефицита	Пациенты пожилого возраста с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом	p
Возраст, лет	68,2 $\pm$ 2,4	69,7 $\pm$ 2,3	>0,05
Мужчины, абс.ч.	120	128	-
Мужчины, %	42,9 $\pm$ 3,0	39,4 $\pm$ 2,7	>0,05
Женщины, абс.ч.	160	197	-
Женщины, %	57,1 $\pm$ 3,0	60,6 $\pm$ 2,7	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	26,4 $\pm$ 1,1	31,6 $\pm$ 1,3	<0,05
Курение, %	12,1 $\pm$ 1,9	13,8 $\pm$ 1,9	>0,05
Хронический алкоголизм, %	6,1 $\pm$ 1,4	7,4 $\pm$ 1,5	>0,05
Сахарный диабет, %	8,9 $\pm$ 1,7	9,5 $\pm$ 1,6	>0,05
Сердечно-сосудистые заболевания, %	28,9 $\pm$ 2,7	32,0 $\pm$ 2,6	>0,05
Хронические заболевания мочевыделительной системы, %	13,9 $\pm$ 2,1	17,2 $\pm$ 2,1	>0,05
Острота зрения без коррекции	0,87 $\pm$ 0,06	0,45 $\pm$ 0,04	<0,05
Максимально скорректированная острота зрения	1,00 $\pm$ 0,01	0,62 $\pm$ 0,05	<0,05

Пациенты рассматриваемых групп достоверно не отличались по возрастному и гендерному составу, коморбидному фону. Вместе с тем у пациентов в основной группе был достоверно выше индекс массы тела и высокий зрительный дефицит по остроте зрения без коррекции и максимально скорректированной остроте зрения.

При проведении исследования соблюдались этические нормы и принципы, изложенные в Хельсинской декларации, а в исследование пациенты включались после получения письменного согласия.

При статистической обработке результатов исследования с применением программы «Statistica 15.0» рассчитаны средние и относительные величины, показатели отношения шансов по формуле,

приведенной в отечественном руководстве [16]. Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По всем рассматриваемым критериям физической функциональности у пациентов пожилого возраста с наличием саркопенического ожирения и зрительного дефицита она оказалась статистически достоверно сниженной относительно представителей без саркопенического ожирения и зрительного дефицита (Табл. 2). Так, снижение мышечной силы среди пациентов с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом оказалось ниже в 1,34 раза против группы сравнения. Однако наиболее значимые различия между сопоставляемыми группами установлены по показателю ежедневной двигательной

активности вне дома/квартиры, связанной с выполнением покупок, финансовых операций, почтовых отправок и прогулок на улице (в парках, скверах). При

этом различие по вышеназванному критерию физической активности составляло 1,83 раз и имело статистически достоверную значимость ($p < 0,01$).

Таблица 2

Показатели физической функциональности пациентов с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом пожилого возраста

Table 2

Indicators of physical functionality in elderly patients with sarcopenic obesity and visual deficits

Показатели физической активности	Пациенты пожилого возраста без саркопенического ожирения и зрительного дефицита	Пациенты пожилого возраста с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом
Мышечная сила, кг	21,6±0,5	16,1±0,4*
Скорость походки, м/сек	1,1±0,05	0,8±0,06*
Ежедневная двигательная активность в доме/квартире, час	2,2±0,07	1,8±0,05*
Ежедневная двигательная активность вне дома/квартиры, час	1,1±0,04	0,6±0,03*

Примечание: * $p < 0,01$ по изучаемому показателю физической функциональности сравниваемых двух групп.
Note: * $p < 0,01$ for the studied index of physical functionality of the two groups compared.

Среди пациентов пожилого возраста с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом статистически значимо ниже скорость походки, что свидетельствует о существенном влиянии исследуемых гериатрических синдромов на физическую функциональность пациентов основной группы. Снижение физической функциональности пациентов пожилого возраста с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом наблюдалось также и по двигательной активности в доме/квартире ($p < 0,01$).

Для выявления ассоциаций параметров физической функциональности пациентов с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом проведен расчет величин отношения шансов, который показал доминирующее воздействие данных гериатрических синдромов на ежедневную двигательную активность вне дома/квартиры (Табл. 3), когда при наличии обсуждаемых дефицитов ежедневная двигательная активность вне дома/квартиры может быть снижена на 31,85%.

Таблица 3

Величины отношения шансов для параметров физической функциональности пациентов пожилого возраста с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом

Table 3

The values of the odds ratio for the parameters of physical functionality in elderly patients with sarcopenic obesity and visual deficits

Показатели физической активности	Величина отношения шансов	Доверительные границы	p
Мышечная сила, кг	1,524	1,306-1,798	0,0024
Скорость походки, м/сек	2,438	2,211-2,786	0,0013
Ежедневная двигательная активность в доме/квартире, час	1,649	1,415-1,927	0,0035
Ежедневная двигательная активность вне дома/квартиры, час	3,185	2,963-3,458	0,0027

Существенная ассоциация характерна для скорости походки и саркопенического

ожирения, сочетанного со зрительным дефицитом пациентов пожилого возраста.

На 15,24% повышается вероятность снижения мышечной силы у пожилых пациентов на фоне саркопенического ожирения и зрительного дефицита. Установлена также ассоциация снижения ежедневной двигательной активности в доме/квартире с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом. Приблизительно аналогичная сила влияния саркопенического ожирения и зрительного дефицита на снижение ежедневной двигательной активности в доме/квартире.

Саркопеническое ожирение в настоящее время среди пожилого населения встречается часто и рассматривается как гериатрический синдром высокого риска, наблюдаемый преимущественно у старшей популяции, подверженной риску синергических осложнений как от саркопении, так и от ожирения [4]. Взрослые в возрасте старше 65 лет составляют 13% мирового населения и являются самой быстрорастущей демографической подгруппой; ожидается, что к 2050 году эта группа достигнет 2,1 миллиарда человек. Среди этой группы населения наблюдается неуклонный рост ожирения и в США 38,5% мужчин и 43,1% женщин в настоящее время страдают ожирением. Во всем мире этот рост, предположительно, компенсировал увеличение продолжительности жизни, при этом ожидаемая продолжительность жизни с поправкой на возраст снизилась примерно на 0,17 года с 2014 по 2015 год [4].

Недостатком при определении точных показателей распространённости саркопенического ожирения является отсутствие единого определения саркопении или ожирения. Анализ восьми определений саркопенического ожирения показал, что показатели в зависимости от пола различаются в 19-26 раз [6]. Анализ показал, что определения саркопении сильно зависят от математических пороговых значений, эталонных групп и определений мышечной массы. Сравнение показателей саркопенического ожирения с использованием биоэлектрического импеданса для определения саркопении и

процента жировой ткани для определения ожирения показало, что с возрастом показатели увеличиваются. В другом исследовании авторы выявили людей с ИМТ ≥ 35 кг/м² и оценили распространённость саркопенического ожирения для определения жировой ткани у 120 преимущественно взрослых женщин (46,9 $\pm$ 11,0 лет). Исследователи сообщили, что показатели варьировались от 0-84,5% у женщин до 0-100% у мужчин в зависимости от применяемого определения [17]. В когорте, сформированной на основе данных Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES) и применяющей вышеупомянутые критерии для оценки мышечной массы, частота саркопенического ожирения составила 12,6% у мужчин и 33,5% у женщин. Частота саркопенического ожирения увеличивалась с возрастом, достигая 48,0% и 27,5% у женщин и мужчин соответственно в возрасте старше 80 лет. В когорте участников Корейского исследования саркопенического ожирения в Южной Корее, продолжающегося эпидемиологического проспективного исследования здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 80 лет, распространённость саркопенического ожирения составляла от 1,3 до 15,4% у мужчин и от 0,8 до 22,3% у женщин [6].

Саркопения вызывается сочетанием факторов, в том числе неврологических, связанных с потерей двигательных нейронов, потерей двигательных единиц мышц, эндокринными изменениями и изменениями образа жизни, связанными с малоподвижным образом жизни и плохим питанием [18, 19]. В организме существует динамический баланс между синтезом и распадом мышечных белков. Мышечная гипертрофия возникает, когда синтез белков превышает их распад, а атрофия скелетных мышц возникает, когда распад преобладает над синтезом. Механизмы развития саркопении разнообразны, сложны и до конца не изучены. На развитие саркопении у пожилых людей могут влиять несколько факторов, в том числе гормональный и

цитокиновый дисбаланс, возрастное системное воспаление, дисбиоз микробиоты кишечника, нарушения микроциркуляции, метаболические нарушения, преимущественно ожирение и резистентность к инсулину [18]. Физическая активность, связанная с возрастом, а также количественное и качественное недоедание также способствуют этому процессу [19].

Физическая активность, как показало настоящее исследование, снижена у пациентов пожилого возраста с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом по анализируемым параметрам. Впервые установлено наибольшее влияние саркопенического ожирения и зрительного дефицита на ежедневную двигательную активность пациентов вне дома/квартиры. Основной причиной этого, на наш взгляд, является зрительный дефицит, представляющий и усложняющий, прежде всего, передвижение за пределами дома/квартиры.

Показано влияние саркопении, как составной части саркопенического ожирения, на снижение мышечной массы на 58,73% пациентов 50-95 лет (средний возраст $60,82 \pm 7,84$ года), имеющих нарушение зрения и в 67,55%, имеющих нарушение зрения и депрессию, тогда как среди здоровых людей сниженная мышечная сила встречалась достоверно реже – в 38,03% случаев [20]. На основе этих данных авторами сделано заключение о негативном влиянии зрительного дефицита на развитие саркопении и повышенной распространённости её среди пациентов с зрительным дефицитом.

Эти данные также свидетельствуют о том, что нарушение зрения связано со значительно повышенным риском саркопении у пожилых женщин в Китае. На сегодняшний день существует лишь ограниченное количество исследований взаимосвязи между этими двумя состояниями. В одном крупном поперечном исследовании, в котором приняли участие взрослые в возрасте ≥ 65 лет из 6 стран с низким и средним уровнем дохода,

сообщалось о росте распространённости саркопении с увеличением степени нарушения зрения на расстоянии [20]. Некоторые исследователи изучали связь между нарушениями зрения и силой захвата рук, которая тесно связана с диагнозом саркопении [21]. Как пациенты с саркопенией, так и люди с нарушениями зрения, как правило, демонстрируют сниженный уровень физической активности, что потенциально объясняет связь между этими состояниями, а уровень активности еще ниже у лиц с наиболее тяжелыми формами нарушений зрения [21].

Различные исследования подтверждают, что люди с нарушением зрения более склонны иметь физические нарушения [21, 22]. Полученные результаты указывают, что нарушение зрения может быть ранним фактором, определяющим начало и/или ухудшение физической активности у пожилых людей с саркопенией [22]. Связь между нарушением зрения и саркопенией у пожилых оказалась значимой даже после корректировки нескольких факторов – относительный риск составил 2,66 (95% доверительный интервал 1,29-5,48) [22]. Обнаружено, что самооценка нарушения зрения, хотя и подвержена некоторой предвзятости, особенно со стороны респондента со склонностью преувеличивать симптомы, независимо связана с саркопенией.

Неясно, какие основные механизмы лежат в основе связи между нарушением зрения и качеством физической функции [23]. Считается, что эта связь обусловлена тем, что люди с нарушением зрения, как правило, менее подвижны, чем люди без нарушений. Действительно, люди с нарушением зрения медленнее передвигаются и, следовательно, менее физически активны. Например, сообщалось, что нарушение зрения чаще всего приводит к замедлению движений, упадку сил, низкой физической активности и синдрому старческой астении. Какой бы ни была причина, недостаток физической активности может привести к снижению мышечной силы, подвергая человека большему риску саркопении [24].

В большинстве стран Африки к югу от Сахары нет учреждений для пожилых людей, находящихся на иждивении, и они представляют собой серьёзную ежедневную обузу для своих семей. Кроме того, в клинической практике нарушение зрения может быть ранним индикатором или предупреждающим признаком физических нарушений. Поскольку нарушения зрения чаще всего возникают из-за аномалий рефракции, коррекция аномалий рефракции может предотвратить или замедлить процесс разрушения, связанный с ослаблением организма [25]. Эти данные, по-видимому, свидетельствуют о том, что было бы важно проводить мероприятия по охране здоровья населения для раннего выявления и коррекции нарушений рефракции у пожилых людей, чтобы снизить риск возникновения у них физических нарушений или прогрессирования до состояния зависимости. Даже после коррекции зрения она по-прежнему была связана с саркопенией. Это может быть связано с двумя гипотезами: коррекция могла быть проведена неправильно или коррекция могла быть проведена после начала саркопении.

Вместе с тем слабой стороной этого исследования следует назвать оценку зрения путём опроса участников исследования о том, могут ли они чётко видеть в повседневной жизни, используя максимально скорректированное зрение. Возможные ответы включали: хорошее зрение практически не влияет на повседневную жизнь, например, можно чётко видеть телевизор или зрение лучше, чем раньше; плохое зрение негативно влияет на повседневную жизнь, например, можно видеть только общие очертания людей или хуже. В отличие от этого исследования нами выполнена объективная оценка зрительного дефицита с использованием различных офтальмологических методов и изучено влияние объективных параметров зрительного дефицита на формирование саркопенического ожирения – более

сложного и тяжёлого гериатрического синдрома, чем саркопения.

Влияние саркопенического ожирения без оценки состояния зрения на мышечную силу показано в исследовании [26], согласно которому, показатель кистевой динамометрии был снижен до 15,4 кг относительно 23,4 кг у здоровых женщин 69-73 лет. При этом указанное снижение мышечной силы у пациентов с саркопеническим ожирением без учёта состояния зрения оказалось практически эквивалентным установленной нами величине одноимённого показателя у пожилых пациентов с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом без значимых различий.

Наши результаты показали высокую ассоциацию нарушения зрения с ежедневной двигательной активностью вне дома/квартиры, мышечной силой, но механизм посредством которого зрение и мышечная масса связаны между собой, до сих пор не ясен. Зрение также играет важную роль в контроле равновесия. Острота зрения предоставляет нервной системе обновлённую информацию о положении и движениях тела по отношению друг к другу и к окружающей среде [27]. Согласно предыдущему исследованию, в котором оценивались участники с дефектами центрального поля зрения, за которыми следовала возрастная дегенерация жёлтого пятна, зрение способствовало стабилизации позы, поскольку участники с ослабленным зрением испытывали трудности с поддержанием позы по сравнению с участниками с нормальным зрением. Способность ходить, не падая, зависит от интеграции множества компонентов, отвечающих за равновесие и походку. У пожилых людей с плохим зрением может нарушаться походка, и скорость их ходьбы снижается. Участники с возрастной острой макулопатией ходили медленнее и дольше раскачивались, проявляя высокую степень осторожности, по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Кроме того,

изменения в равновесии и походке могут негативно влиять на уровень активности пожилых людей, усугубляя циклический характер физического старения [27].

Предыдущее когортное исследование показало, что ухудшение зрения влияет на функциональное состояние и самочувствие (измеряемое с помощью опросника об ограничениях физических функций), мешает социальной активности и вызывает нервозность, а также подавленное настроение. В частности, взрослые люди с ухудшением зрения сталкиваются с ограничениями в повседневной жизни из-за проблем со здоровьем [27]. Пожилые люди с плохим зрением могут испытывать трудности в общении в социальных сетях и реже заниматься досугом. Следовательно, чем менее физически активным становится человек, тем выше вероятность того, что его мышечная масса постепенно будет уменьшаться.

Нарушение остроты зрения – распространённое явление среди пожилых людей. Плохое зрение, которое многие пожилые люди воспринимают как должное, тесно связано с гериатрическим синдромом [27]. У пожилых людей хорошо известна взаимосвязь между снижением остроты зрения и повышенной частотой падений. Снижение зрительной активности является важным фактором риска падений и тесно связано с тенденцией к многократным падениям. Кроме того, у пожилых пациентов с сахарным диабетом нарушение зрения независимо связано с функциональными нарушениями. Снижение зрительных функций связано с ослаблением организма, которое можно оценить по скорости ходьбы, силе хвата, пиковой скорости выдоха и способности встать со стула без опоры на руки. Согласно исследованию, проведенному в Китае с участием 2476 человек в возрасте 50-74 лет с функциональной пресбиопией, острота зрения вблизи положительно коррелировала с силой хвата. Более того, предыдущее наблюдательное исследование, в котором оценивалась сила и мощность нижних конечностей, показало,

что по сравнению с группой с нарушениями зрения у участников с нормальным зрением, сопоставимых по возрасту и полу, были значительно более высокие значения пикового крутящего момента и средней мощности в подколенных сухожилиях и четырёхглавых мышцах бедра [27]. Следовательно, ухудшение зрения у пожилых людей, вероятно, связано со снижением мышечной силы.

Среди пациентов старше 65 лет, проживающих в обществе, и страдающих саркопенией и нарушением зрения средняя мышечная сила была на 1,1 кг ниже ($17,47 \pm 0,5$ кг), чем у женщин без нарушения зрения – $18,59 \pm 0,3$ кг ($p < 0,05$) [28]. Однако в отдельных публикациях [29, 30] сообщается об отсутствии значимой связи между снижением остроты зрения и мышечной силой у пациентов с саркопенией. Так, указанная ассоциация по величине отношения шансов оказалась слабой, составив $-0,5$ (95% доверительный интервал от $-1,4$ до $0,3$; $p < 0,05$) [29]. Никакой существенной связи не было обнаружено между снижением зрения и мышечной силой у пожилых с саркопенией, на что указывает отношение шансов, составившее $1,33$ (95% доверительный интервал $0,83$ - $2,13$; $p > 0,05$) [30].

Снижение мышечной силы, скорости походки ассоциировано с уменьшением общей двигательной активности среди пожилых пациентов с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом, установленное нами в данной работе, служит одной из причин снижения инструментальной активности в повседневной жизни [9]. Показано, что саркопеническое ожирение и возрастная макулярная дегенерация в большей степени снижают инструментальную повседневную активность ($M = 4,72 \pm 0,07$ балла), чем только саркопеническое ожирение ($M = 5,91 \pm 0,09$ балла) ($p < 0,001$). Наибольшие различия между группами в ухудшении инструментальных действий наблюдали по таким видам, как совершение телефонных звонков – $0,57 \pm 0,05$ балла у пациентов с саркопеническим ожирением и

возрастной макулярной дегенерацией, $0,89 \pm 0,07$ балла – у пациентов с саркопеническим ожирением – в 1,56 раза ($p < 0,001$), совершение покупок – $0,62 \pm 0,06$ и $0,76 \pm 0,08$ балла ($p < 0,01$), ведение финансовой деятельности – $0,48 \pm 0,05$ и $0,61 \pm 0,04$ балла ($p < 0,001$) соответственно. По указанным ограничениям пациенты с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией нуждаются в посторонней помощи.

Саркопеническое ожирение ухудшает выполнение действий, связанных с инструментальной активностью в повседневной жизни, и снижает их автономию [31]. Увеличению ограничений инструментальной активности в повседневной жизни у пациентов с саркопеническим ожирением может способствовать нарушение зрения, приводящее к формированию высокой (выраженной) зависимости от посторонних [31]. Однако как свидетельствует анализ отечественных и зарубежных публикаций на сегодняшний день проведено лишь ограниченное количество исследований взаимосвязи между этими двумя состояниями. Факторами, потенциально связывающими эти два состояния, могут быть окислительный стресс, хроническое воспаление, митохондриальная дисфункция и митохондриальные нарушения, обусловленные возрастными изменениями состава тела, за которые отвечают многочисленные факторы [12].

Так, количество жира в организме увеличивается до седьмого десятилетия жизни, а затем уменьшается. Сжатие позвонков приводит к уменьшению роста, что влияет на антропометрические показатели, такие как индекс массы тела. Мышечная масса снижается после пика, достигнутого в четвёртом десятилетии, так что вес в основном набирается за счёт жира, а не мышечной массы. Это возрастное снижение мышечной массы отчасти объясняет снижение скорости метаболизма в состоянии покоя. К другим этиологическим факторам, вызывающим снижение

скорости метаболизма в состоянии покоя, относятся снижение физической активности, уменьшение объёма митохондрий и снижение окислительной способности. Возрастное снижение компонентов общего расхода энергии (таких как скорость метаболизма в состоянии покоя, термическое воздействие пищи и физическая активность) в значительной степени способствует постепенному увеличению количества жира в организме [12, 32].

При саркопеническом ожирении у пожилых ожирение активирует макрофаги, тучные клетки и Т-лимфоциты, вызывая низкоуровневое воспаление, которое приводит к секреции фактора некроза опухоли, лептина и гормона роста. Все эти изменения в секреции приводят к резистентности к инсулину, которая усиливается из-за катаболизма мышц, способствуя увеличению жировой массы и потере мышечной массы. Лептин усиливает выработку провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF, что приводит к снижению анаболического действия инсулиноподобного фактора роста 1. Такое снижение, наряду с возрастным снижением уровня тестостерона, повышает вероятность развития старческой астении. Повышенный уровень цитокинов, наблюдаемый при гипогонадизме, связан с абдоминальным ожирением, которое усугубляет развитие саркопении. Адипонектин отрицательно коррелирует с возрастом и ожирением и противодействует эффектам лептина. Повышенный уровень TNF напрямую подавляет адипонектин, останавливая синтез мышечного белка и митохондриальные процессы. Ожирение также вызывает резистентность к лептину, способствуя снижению окисления жиров в мышцах и отложению жира в нетипичных местах [8].

Несмотря на неоднозначность и недостаточную изученность рассмотренных механизмов развития саркопенического ожирения, в том числе у пациентов пожилого возраста со

зрительным дефицитом, установленным и доказанным последствием влияния саркопенического ожирения и зрительного дефицита, выявленного нами, является снижение физической функциональности таких пациентов. Поэтому, наряду с коррекцией зрительного дефицита, важным методом профилактики и замедления прогрессирования возрастного саркопенического ожирения является физическая активность [8, 33]. Значение физических упражнений для пациентов с саркопеническим ожирением подчёркивается Всемирной организацией здравоохранения в опубликованных рекомендациях по комплексной стратегии ухода за пожилыми людьми (ICOPE), информирующее врачей и исследователей о внутренней среде пожилого населения, предлагая оценку пяти областей: жизнеспособность, локомоторная, слуховая функция, зрительная функция, когнитивная функция и психологическая. Эти рекомендации поощряют комплексный взгляд на различные физические и физиологические характеристики, а также их изменения в процессе старения [34]. Данные рекомендации могут быть полезны для комплексной оценки пожилых женщин, особенно в контексте ожирения, саркопении и саркопенического ожирения. Это указывает на то, что пожилые люди с более высоким процентом жира в организме и более низкой функциональной физической работоспособностью также имеют худшую специфическую мышечную силу, что предполагает состояние саркопенического ожирения. Кроме того, когда саркопения сочетается с ожирением, у пожилых женщин наблюдается более низкая физическая работоспособность и удельная мышечная сила, показатели более выраженных метаболических осложнений, худшая функциональная независимость [35].

Заключение. Саркопеническое ожирение в сочетании со зрительным дефицитом в пожилом возрасте статически значимо ухудшает параметры физической функциональности. При этом наиболее

существенно среди них снижена ежедневная двигательная активность вне дома/квартиры до $0,6 \pm 0,03$ часов против $1,1 \pm 0,04$ часов среди пациентов аналогичного возраста с отсутствием саркопенического ожирения и зрительного дефицита.

У пациентов 60-74 лет с саркопеническим ожирением и зрительным дефицитом установлено также снижение мышечной силы и скорости походки с достоверным различием к группе сравнения. Формирование саркопенического ожирения у пожилых со зрительным дефицитом в наибольшей степени ассоциировано с ежедневной двигательной активностью вне дома/квартиры, что указывает на необходимость социальной поддержки и реализации геронтологических мероприятий по улучшению двигательной активности таких пациентов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Курмаев ДП, Булгакова СВ, Тренева ЕВ, и др. Саркопения, ожирение, саркопеническое ожирение и нутритивный статус у людей в возрасте 60 лет и старше. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023;4:462-487. DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-4-1-462-487>
2. Агарков НМ, Копылов АЕ. Влияние саркопенического ожирения и нарушения зрения на базовую функциональную активность. Врач. 2024;35(9):53-56. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2024-09-10>

3. Zhuang M, Wang L, He X, et al. Prevalence of sarcopenic obesity: comparison of different diagnostic criteria and exploration of optimal screening methods. *BMC Geriatrics*. 2024;24(1):799. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05378-3>
4. Deguchi N, Tanaka R, Akita T. Association Between Sarcopenic Obesity and Frailty Risk in Community-Dwelling Older Women With Locomotive Syndrome: A Cross-Sectional Survey. *Cureus*. 2024;16(7):e64612. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.64612>
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
6. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(9):513-537. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0062-9>
7. Ellulu MS, Patimah I, Khazaai H, et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science*. 2017;13(4):851-863. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
8. Bilski J, Pierzchalski P, Szczepanik M, et al. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. *Cells*. 2022;11(1):160. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11010160>
9. Агарков НМ, Копылов АЕ, Попова НВ, и др. Влияние саркопенического ожирения и возраст-ассоциированной патологии органа зрения на функциональные способности пациентов. *Успехи геронтологии*. 2024;37(6):700-705. DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2024.37.6>
10. Ho KC, Gupta P, Fenwick EK, et al. Association between age-related sensory impairment with sarcopenia and its related components in older adults: a systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022;13(2):811-823. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12930>
11. Бернс СА, Шептулина АФ, Мамутова ЭМ, и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6):3576. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3576>
12. Плещёв ИЕ, Николенко ВН, Ачкасов ЕЕ, и др. Влияние физических упражнений и нутритивной поддержки на пациентов пожилого и старческого возраста с саркопеническим ожирением. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(3):14-25. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.3.2>
13. Клинические рекомендации «Макулярная дегенерация возрастная». М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», 2023.
14. Клинические рекомендации «Катаракта старческая». М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», 2023.
15. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», 2023.
16. Агарков НМ, Фабрикантов ОЛ, Николашин СИ, и др. Общественное здоровье и организация здравоохранения. Учебник. Серия Специалист. М.: ООО «Издательство КноРус»; 2021.
17. Stoklossa CA, Sharma AM, Forhan M, et al. Prevalence of Sarcopenic Obesity in Adults with Class II/III Obesity Using Different Diagnostic Criteria. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2017;2017:7307618. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/7307618>
18. Larrson L, Degens H, Li M, et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiological Reviews*. 2019;99(1):427-511. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00061.2017>
19. Gustafsson T, Ulfhake B. Sarcopenia: What Is the Origin of This Aging-Induced Disorder? *Frontiers in Genetics*. 2021;12:688526. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.688526>
20. Luo S, Chen X, Hou L, et al. Comorbid Depressive Symptoms, Visual Impairment, and Sarcopenia among Middle-Aged and Older Women: Findings from the West China Health and Aging Trend study. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2021;25(9):1131-1137. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1687-2>
21. Swenor BK, Lee MJ, Tian J, et al. Visual Impairment and Frailty: Examining an Understudied Relationship. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2020;75(3):596-602. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz182>
22. Metanmo S, Kuate-Tegueu C, Gbessemehlan A, et al. Self-reported visual

impairment and sarcopenia among older people in Cameroon. *Scientific Reports*. 2022;12(1):17694. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22563-9>

23. Tan BKJ, Man RE, Gan AT, et al. Is Sensory Loss an Understudied Risk Factor for Frailty? A Systematic Review and Meta-analysis. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2020;75(12):2461-2470. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa171>

24. Gonzalez-Turin JM, Rodriguez-Laso A, Carnicero JA, et al. Relationship between self-reported visual impairment and worsening frailty transition states in older people: a longitudinal study. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021;33(9):2491-2498. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01768-w>

25. Lee MJ, Varadaraj V, Tian J, et al. The Association between Frailty and Uncorrected Refractive Error in Older Adults. *Ophthalmic Epidemiology*. 2020;27(3):219-225. DOI: <https://doi.org/10.1080/09286586.2020.1716380>

26. Teixeira LA, Soares LA, Fonseca SF, et al. Analysis of body composition, functionality and muscle-specific strength of older women with obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity: a cross-sectional study. *Scientific Reports*. 2024;14(1):24802. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76417-7>

27. Moon JH, Oh YH, Kong MH, et al. Relationship between visual acuity and muscle mass in the Korean older population: a cross-sectional study using Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open*. 2019;9(12):e033846. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033846>

28. Gopinath B, Liew G, Burlutsky G, et al. Associations Between Vision, Hearing, and Olfactory Impairment With Handgrip Strength. *Journal of Aging and Health*. 2020;32(7-8):654-659. DOI: <https://doi.org/10.1177/0898264319843724>

29. Ho VWT, Chen C, Merchant RA. Cumulative Effect of Visual Impairment, Multimorbidity, and Frailty on Intrinsic Capacity in Community-Dwelling Older Adults. *Journal of Aging and Health*. 2020;32(7-8):670-676. DOI: <https://doi.org/10.1177/0898264319847818>

30. Vancampfort D, Stubbs B, Firth J, et al. Handgrip strength, chronic physical conditions and physical multimorbidity in middle-aged and older adults in six low- and middle income countries. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;61:96-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.11.007>

31. Zaninotto P, Maharani A, Di Gessa G. Vision and hearing difficulties and life expectancy without ADL/IADL Limitations: Evidence from the english longitudinal study of ageing and the health and retirement study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2024;79(2):136. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glad136>

32. Wan X, Ji Y, Wang R, et al. Association between systemic immune-inflammation index and sarcopenic obesity in middle-aged and elderly Chinese adults: a cross-sectional study and mediation analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2024;23(1):230. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02215-9>

33. Шкрёбко АН, Плещёв ИЕ, Коткова ВМ, и др. Влияние лечебной физкультуры на реабилитацию пациентов пожилого возраста с саркопеническим ожирением. *Актуальные вопросы медицинской науки*. 2024;1:26-31.

34. Leung AYM, Su JJ, Lee ESH, et al. Intrinsic capacity of older people in the community using WHO Integrated Care for Older People (ICOPE) framework: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics*. 2022;22(1):304. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02980-1>

35. Lopes LCC, Vaz-Goncalves L, Schincaglia RM, et al. Sex and population-specific cutoff values of muscle quality index: Results from NHANES 2011-2014. *Clinical Nutrition*. 2022;41(6):1328-1344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.04.026>

References

1. Kurmaev DP, Bulgakova SV, Treneva EV, et al. Sarcopenia, obesity, sarcopenic obesity and nutritional status in people aged 60 years and older. Current problems of health care and medical statistics. 2023;4:462-487. DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-4-1-462-487>

2. Agarkov NM, Kopylov AE. The effect of sarcopenic obesity and visual impairment on basic functional activity. *Vrach*. 2024;35(9):53-56. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2024-09-10>

3. Zhuang M, Wang L, He X, et al. Prevalence of sarcopenic obesity: comparison of different diagnostic criteria and exploration of optimal screening methods. *BMC Geriatrics*. 2024;24(1):799. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05378-3>

4. Deguchi N, Tanaka R, Akita T. Association Between Sarcopenic Obesity and

Frailty Risk in Community-Dwelling Older Women With Locomotive Syndrome: A Cross-Sectional Survey. *Cureus*. 2024;16(7):e64612. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.64612>

5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>

6. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(9):513-537. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0062-9>

7. Ellulu MS, Patimah I, Khazaai H, et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science*. 2017;13(4):851-863. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>

8. Bilski J, Pierzchalski P, Szczepanik M, et al. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. *Cells*. 2022;11(1):160. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11010160>

9. Agarkov NM, Kopylov AE, Popova NV, et al. The effect of sarcopenic obesity and age-associated pathology of the visual organ on the functional abilities of patients. *Advances in Gerontology*. 2024;37(6):700-705. Russian. DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2024.37.6>

10. Ho KC, Gupta P, Fenwick EK, et al. Association between age-related sensory impairment with sarcopenia and its related components in older adults: a systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022;13(2):811-823. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12930>

11. Berns SA, Sheptulina AF, Mamutova EM, et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3576. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3576>

12. Pleshchev IE, Nikolenko VN, Achkasov EE, et al. The effect of exercise and nutritional support on elderly and senile patients with sarcopenic obesity. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(3):14-25. Russian. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.3.2>

13. Clinical recommendations «Age-related macular degeneration». Moscow: All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists"; 2023. Russian.

14. Clinical recommendations «Senile cataract». Moscow: All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists"; 2023. Russian.

15. Clinical recommendations «Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema». Moscow: All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists"; 2023. Russian.

16. Agarkov NM, Fabrikantov OL, Nikolashin SI, et al. Public health and healthcare organization. Textbook. Specialty series. Moscow: KnoRus Publishing House; 2021. Russian.

17. Stoklossa CA, Sharma AM, Forhan M, et al. Prevalence of Sarcopenic Obesity in Adults with Class II/III Obesity Using Different Diagnostic Criteria. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2017;2017:7307618. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/7307618>

18. Larsson L, Degens H, Li M, et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiological Reviews*. 2019;99(1):427-511. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00061.2017>

19. Gustafsson T, Ulfhake B. Sarcopenia: What Is the Origin of This Aging-Induced Disorder? *Frontiers in Genetics*. 2021;12:688526. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.688526>

20. Luo S, Chen X, Hou L, et al. Comorbid Depressive Symptoms, Visual Impairment, and Sarcopenia among Middle-Aged and Older Women: Findings from the West China Health and Aging Trend study. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2021;25(9):1131-1137. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1687-2>

21. Swenor BK, Lee MJ, Tian J, et al. Visual Impairment and Frailty: Examining an Understudied Relationship. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2020;75(3):596-602. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz182>

22. Metanmo S, Kuate-Tegueu C, Gbessemehlan A, et al. Self-reported visual impairment and sarcopenia among older people in Cameroon. *Scientific Reports*. 2022;12(1):17694. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22563-9>

23. Tan BKJ, Man RE, Gan AT, et al. Is Sensory Loss an Understudied Risk Factor for Frailty? A Systematic Review and Meta-analysis. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2020;75(12):2461-2470. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa171>

24. Gonzalez-Turin JM, Rodriguez-Laso A, Carnicero JA, et al. Relationship between self-

reported visual impairment and worsening frailty transition states in older people: a longitudinal study. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021;33(9):2491-2498. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s40520-020-01768-w>

25. Lee MJ, Varadaraj V, Tian J, et al. The Association between Frailty and Uncorrected Refractive Error in Older Adults. *Ophthalmic Epidemiology*. 2020;27(3):219-225. DOI: <https://doi.org/10.1080/09286586.2020.1716380>

26. Teixeira LA, Soares LA, Fonseca SF, et al. Analysis of body composition, functionality and muscle-specific strength of older women with obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity: a cross-sectional study. *Scientific Reports*. 2024;14(1):24802. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76417-7>

27. Moon JH, Oh YH, Kong MH, et al. Relationship between visual acuity and muscle mass in the Korean older population: a cross-sectional study using Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open*. 2019;9(12):e033846. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033846>

28. Gopinath B, Liew G, Burlutsky G, et al. Associations Between Vision, Hearing, and Olfactory Impairment With Handgrip Strength. *Journal of Aging and Health*. 2020;32(7-8):654-659. DOI: <https://doi.org/10.1177/0898264319843724>

29. Ho VWT, Chen C, Merchant RA. Cumulative Effect of Visual Impairment, Multimorbidity, and Frailty on Intrinsic Capacity in Community-Dwelling Older Adults. *Journal of Aging and Health*. 2020;32(7-8):670-676. DOI: <https://doi.org/10.1177/0898264319847818>

30. Vancampfort D, Stubbs B, Firth J, et al. Handgrip strength, chronic physical conditions and physical multimorbidity in middle-aged and older adults in six low- and middle income countries. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;61:96-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.11.007>

31. Zaninotto P, Maharani A, Di Gessa G. Vision and hearing difficulties and life expectancy without ADL/IADL Limitations: Evidence from the english longitudinal study of ageing and the health and retirement study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2024;79(2):136. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glad136>

32. Wan X, Ji Y, Wang R, et al. Association between systemic immune-inflammation index and sarcopenic obesity in middle-aged and elderly Chinese adults: a cross-sectional study and mediation analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2024;23(1):230. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02215-9>

33. Shkrebko AN, Pleshchev IE, Kotkova VM, et al. The effect of physical therapy on the rehabilitation of elderly patients with sarcopenic obesity. *Current issues of medical science*. 2024;1:26-31. Russian.

34. Leung AYM, Su JJ, Lee ESH, et al. Intrinsic capacity of older people in the community using WHO Integrated Care for Older People (ICOPE) framework: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics*. 2022;22(1):304. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02980-1>

35. Lopes LCC, Vaz-Goncalves L, Schincaglia RM, et al. Sex and population-specific cutoff values of muscle quality index: Results from NHANES 2011-2014. *Clinical Nutrition*. 2022;41(6):1328-1344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.04.026>

Статья поступила в редакцию 30 января 2025 г.
Поступила после доработки 25 февраля 2025 г.
Принята к печати 6 марта 2025 г.

Received 30 January 2025

Revised 25 February 2025

Accepted 6 March 2025

Информация об авторе

Андрей Евгеньевич Копылов, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лазерного рефракционного центра 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/0000-0002-3536-1645>.

Information about the author

Andrey E. Kopylov, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of the Laser Refractive Centre, Tambov Branch of the Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, Tambov, Russia, E-mail: mntk@mntk-tambov.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3536-1645>.



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-1-0

УДК 579.25

Особенности кишечного микробиома у лиц с повышенной тревожностью

Ю.С. Новокович¹ , О.С. Глотов¹ , Л.Г. Данилов¹ ,
М.С. Севастенкова¹ , В.В. Дудурич¹ , А.В. Кусакин² ,
Е.Д. Ермаченко¹ , А.С. Глотов³

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Сербалаб»,
Большой пр. В.О., д. 90, к. 2, г. Санкт-Петербург, 199106, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Национальный исследовательский университет ИТМО»,

Кронверкский пр., д. 49, г. Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,

Менделеевская линия, д.3, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

Автор для переписки: Ю.С. Новокович (novokovich@inbox.ru)

Резюме

Актуальность: Тревога и тревожные расстройства являются одними из наиболее распространенных психических заболеваний во всем мире. Появляется все больше доказательств того, что микробиом кишечника играет определенную роль в развитии психических расстройств. Установлено, что кишечник человека содержит вторую по величине концентрацию нейронов после головного мозга, и он связан с ним двунаправленной «осью связи микробиом-кишечник-мозг». **Цель исследования:** Провести сравнительную оценку состава кишечной микробиоты между группами лиц, отмечавших у себя наличие повышенной тревожности с высоким баллом по опроснику Спилбергера-Ханина, с группой лиц, не отмечавших у себя наличие повышенной тревожности с низким или умеренным баллом по опроснику Спилбергера-Ханина, проживающих в европейской части России с последующим построением прогностической модели такого риска. **Материалы и методы:** В исследовании приняли участие 28 мужчин (средний возраст 37,5 лет) и 91 женщина (средний возраст 38 лет). Для оценки уровня тревожности использовали опросник Спилбергера-Ханина и анкетирование. Опытная группа составила 49 человек, группа контроля – 70. Выявление таксономического состава кишечной микробиоты проводили методом секвенирования генов бактериальной 16S рРНК с последующим биоинформатическим анализом. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью линейного дискриминантного (LEfSe) анализа и критерия Уилкоксона. Для построения прогностической модели был использован метод линейной регрессии с вычислением показателя AuRoc. **Результаты:** Нами были получены значимые различия между опытной и контрольной группами на уровне типов, классов и родов бактерий. В опытной группе были повышены *Actinobacteriota* (p=0,008), *Actinobacteria* (p=0,014), *Bifidobacterium* (p=0,011), *Subdoligranulum* (p=0,031), *Lachnospira* (p=0,008), *CAG_873* (p=0,014), *Roseburia* (p=0,019), *Lactonifactor* (p=0,02), *Erisibelotrichaceae* *UGG_003* (p=0,002), *Eggerthella* (p=0,021) и снижены *Lactobacillus* (p=0,030), *Rothia* (p=0,047), *Caproiciproducens* (p=0,030), *Desulfovibrio* (p=0,041), *Caprobacter* (p=0,037). Расчетный

показатель прогностической модели AuRoc составил 0,755. **Заключение:** Использование метода секвенирования генов 16S рРНК позволяет выявить особенности микробиома у лиц с повышенной тревожностью. Полученные данные могут быть полезны для понимания механизмов развития и коррекции данного состояния, а наличие тех или иных бактериальных таксонов может быть использовано в качестве маркеров при прогнозировании повышенной тревожности.

Ключевые слова: личностная тревожность; тревога; микробиом; микробиом кишечника; 16S рРНК секвенирование; бифидобактерии; лактобактерии

Для цитирования: Новокович ЮС, Глотов ОС, Данилов ЛГ, и др. Особенности кишечного микробиома у лиц с повышенной тревожностью. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(3):574-591. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-1-0

Features of the gut microbiome in people with increased anxiety

Yulia S. Novokovich¹ , Oleg S. Glotov¹ , Lavrentii G. Danilov¹ ,
Marina S. Sevastenkova¹ , Vasilisa V. Dudurich¹ , Alexsey V. Kusakin² ,
Ekaterina D. Ermachenco¹ , Andrey S. Glotov³ 

¹ Cerbalab,

bld.2, 90 Bolshoy Ave. V.O, St Petersburg, 199106, Russia

² St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics,
49 Kronverksky Ave, St Petersburg, 197101, Russia

³ Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology,
3 Mendeleevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia

Corresponding author: Yulia S. Novokovich (novokovich@inbox.ru)

Abstract

Background: Anxiety and anxiety disorders are among the most common mental illnesses worldwide. There is increasing evidence that the gut microbiome plays a role in the development of mental disorders. It has been established that the human intestine contains the second largest concentration of neurons after the brain, and it is connected to it by a bidirectional «microbiome-gut-brain communication axis». **The aim of the study:** To conduct a comparative assessment of the composition of the intestinal microbiota between a group of people who noted the presence of increased anxiety, as indicated by a high Spielberger-Hanin test score, with a group of people who did not note the presence of increased anxiety, with a low or moderate score, as indicated by a Spielberger-Hanin test score, living in the European part of Russia, followed by the construction of a prognostic model of such risk. **Materials and methods:** The study involved 28 men (average age 37.5 years) and 91 women (average age 38 years). The Spielberger-Hanin test and a general patient questionnaire were used to assess the level of anxiety. The experimental group under study consisted of 49 people, while the control group consisted of 70. The identification of the taxonomic composition of the intestinal microbiota was carried out by sequencing bacterial 16S rRNA genes followed by bioinformatic analysis. Statistical processing of the study results was carried out using linear discriminant (LEfSe) analysis and the Wilcoxon criterion. To build a predictive model, the linear regression method was used with the calculation of the AuRoc indicator. **Results:** We obtained significant differences between the experimental and control groups at the level of types, classes and

genera of bacteria. In the experimental group, *Actinobacteriota* ($p=0.008$), *Actinobacteria* ($p=0.014$), *Bifidobacterium* ($p=0.011$), *Subdoligranulum* ($p=0.031$), *Lachnospira* ($p=0.008$), *CAG_873* ($p=0.014$), *Roseburia* ($p=0.019$), *Lactonifactor* ($p=0.02$), *Erisibelotrichaceae UGG_003* ($p=0.002$), *Eggerthella* ($p=0.021$) were increased, and *Lactobacillus* ($p=0.030$), *Rothia* ($p=0.047$), *Caprocioproducens* ($p=0.030$), *Desulfovibrio* ($p=0.041$), *Caprobacter* ($p=0.037$) were decreased. The calculated indicator of the AuRoc predictive model was 0.755. **Conclusion:** The use of the 16S rRNA gene sequencing method makes it possible to identify the features of the microbiome in people with increased anxiety. The data obtained can be useful for understanding the mechanisms of development and correction of these conditions, and the presence of certain bacterial taxa can be used as markers in predicting anxiety.

Keywords: personal anxiety; anxiety; microbiome; gut microbiome; 16S rRNA sequencing; bifidobacteria; lactobacilli

For citation: Novokovich YuS, Glotov OS, Danilov LG, et al. Features of the gut microbiome in people with increased anxiety. Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):574-591. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-1-0

Введение. Тревожные расстройства относятся к числу самых частых психических нарушений с высокой распространенностью во всем мире, для которых характерен рост в период социальных потрясений [1]. Во время эпидемии COVID-19 число людей, которые страдают депрессией и тревожностью, увеличилось на 25% [2]. Показано, что повышенная тревожность является фактором риска развития психосоматической патологии и других психических нарушений [3]. В состоянии тревоги происходит увеличение нагрузки на сердечно-сосудистую систему, а также угнетение работы пищеварительной системы [4]. Современные исследования показывают, что тревожные расстройства возникают под влиянием генетических, нейробиологических, эндокринных, социальных и психологических факторов [5].

Тревога и депрессия имеют высокую степень коморбидности и схожие соматовегетативные проявления, что в случаях сочетания тревожных и депрессивных симптомов усложняет раннюю диагностику [6]. В связи с этим, описание патогенеза двух состояний отдельно друг от друга становится достаточно сложной задачей [7]. Множество вопросов, касающихся диагностики, терапии и профилактики этих

состояний остаются неизученными и требуют дальнейших исследований в области патофизиологии и этиологии депрессии и тревожности [8].

Изучение кишечной микробиоты имеют большой потенциал для практического использования в области профилактики и диагностики психических заболеваний. В особенности, такие исследования могут оказаться полезными в терапии депрессии и тревожных расстройств [9]. Кишечная микробиота связана как с гастроэнтерологическими заболеваниями, так и с психическими расстройствами, посредством двунаправленной связи, описываемой как «ось микробиом-кишечник-мозг» [10].

Совокупный вес всех микроорганизмов, населяющих человеческий организм составляет около 3-5 % от общего веса человека, причем их большая часть расположена в кишечнике, что позволяет рассматривать микробиом как отдельный орган [11]. Для установления состава микрофлоры используются различные методы. Метод, основанный на анализе последовательностей гена 16S рибосомальной РНК, обладает значительно большей информативностью, так как выявляет в том числе и некультивируемые виды бактерий [12].

Традиционно этиология тревоги фокусировалась на генетических факторах, но имеются данные, указывающие на то, что кишечная микробиота и ее метаболиты тесно связаны с центральной нервной системой хозяина посредством двунаправленной связи.

Несколько экспериментальных исследований показали, что потенциальные изменения в бактериальной экосистеме кишечника, известные как дисбиоз, и последующие хронические воспалительные процессы, могут влиять на начало расстройств настроения [13]. Кишечная микробиота тесно связана со здоровьем человека, включая иммунный ответ, пищеварительную функцию и передачу нервных импульсов [14]. Депрессия и тревога часто сопровождаются изменениями в состав кишечной микробиоты, что показано в результатах мета-анализа [15]. Кроме этого, выявлены бактериальные маркеры, характерные для пациентов с депрессией и тревожным расстройством [16]. Связь состава кишечных бактерий с повышенной тревожностью у человека имеет и другие убедительные доказательства. Как показано в исследовании Mason *et al*, снижение *Bacteroides* характерно для лиц с тревогой, а снижение *Clostridia* для лиц с депрессией [17]. Снижение *Gemmiger*, *Ruminococcus*, and *Veillonella* было показано для лиц с депрессией и тревогой [18]. При большой депрессии наблюдается снижение *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Firmicutes* [19].

До настоящего времени в России аналогичные работы не проводили. Учитывая то, что состав микробиома различается у представителей разных этнических групп [20] и существуют определенные национальные предпочтения тех или иных народов в выборе индивидуального питания и терапии, проведение подобного исследования в Российской Федерации представляется важным, что и определяет цель настоящего исследования как поиск маркеров повышенной тревожности посредством

исследования особенностей состава кишечной микробиоты.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку состава кишечной микробиоты между группами лиц, отмечавших у себя наличие повышенной тревожности с высоким баллом по опроснику Спилбергера-Ханина, с группой лиц, не отмечавших у себя наличие повышенной тревожности, с низким или умеренным баллом по опроснику Спилбергера-Ханина, проживающих в европейской части России с последующим построением прогностической модели такого риска.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 119 человек, 28 мужчин (от 18 до 64 лет, средний возраст 37,5 лет) и 91 женщина (от 18 до 73 лет, средний возраст 38 лет). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета №02-258 (РК115-03-20 от 23.11.2023). Уровень личностной тревожности устанавливался при помощи опросника Спилбергера-Ханина [21], а также при помощи анкетирования, в котором участники могли отметить у себя наличие повышенной тревожности (структура анкеты приведена в Таблице 1). Общая выборка была разделена на две группы. Опытная группа – лица, которые имели высокий балл личностной тревожности по опроснику и отмечали в анкете наличие повышенной тревожности (ВУТ-высокий уровень тревожности) (49 человек). Контрольная группа – лица, которые имели умеренный или низкий балл по психологическому опроснику и не отмечали у себя наличие повышенной тревожности (НУУТ-нормальный или умеренный уровень тревожности) (70 человек). Лица, имеющие высокий балл по опроснику, но не указавшие в анкете наличие повышенной тревожности, а также лица, имеющие низкий балл по опроснику, но указавшие наличие повышенной тревожности в анкете не были включены в исследование.

Таблица 1

Структура анкеты о состоянии здоровья участника исследования

Table 1

The structure of the questionnaire on the health status of the study participant

ИД пациента	Пол	Дата рождения
Дата взятия образца	Место настоящего/фактического проживания	Национальность
Проф. вредность: ☐ НЕТ / ☐ ДА	Питание. По своим привычкам питания Вы себя оцениваете как (нужное подчеркнуть): всеядный(ая) всеядный(ая), исключая т.н. красное мясо; всеядный(ая), исключая рыбу; вегетарианец(ка), но не исключая рыбу; вегетарианец(ка), но не исключая молочные продукты; вегетарианец(ка), но не исключая молочные продукты и яйца; веган; нет нужного варианта	Курите ли Вы: ☐ ДА ☐ НЕТ
Употребляете ли алкогольные напитки: ☐ НЕТ ☐ ДА	Антропометрические данные Рост _____ (см) Масса тела _____ (кг)	Принимаете ли Вы лекарственные препараты на постоянной основе: ☐ НЕТ / ☐ ДА
Подчеркните, пожалуйста, симптомы или заболевания, имеющиеся у Вас в данный момент:		
Доброкачественные опухоли (укажите в каком органе), Злокачественные опухоли (в каком органе, системе). Анемия (Малокровие. Лейкоз. Нарушения свертывания крови/Тромбофилия/Гемофилия. Сахарный диабет (укажите I или II тип). Патология щитовидной железы. Ожирение. Недостаток массы тела. Депрессия/Повышенная тревожность. Эпилепсия. Головные боли/Мигрень (более 3-х раз в неделю). Боли в спине/Заболевания позвоночника. Нарушение сна. Демиелинизация (Паркинсонизм, рассеянный склероз и др.). Гипертоническая болезнь (давление выше 120/80). Хроническая сердечная недостаточность/Аритмия. Воспаление сердечной мышцы (Миокардит). ИБС/Инфаркт/Инсульт. Варикозное расширение вен/Тромбоз. Ревматизм. Хронический/аллергический ринит. Тонзиллит (острый или хронический)/Тайморит. Бронхит (острый или хронический)/Пневмония. ХОБЛ (включая бронхиальную астму и хронический обструктивный бронхит). Язвенная болезнь (укажите желудка и/или двенадцатиперстной кишки). Хронический гастрит. Воспаление поджелудочной железы (панкреатит). Желчекаменная болезнь. Непереносимость глютена. Непереносимость лактозы (молока). Язвенный колит. Болезнь Крона. СРК (синдром раздраженного кишечника). Синдром Жильбера. Расстройство стула (склонность к запорам, диарее). Цирроз, фиброз. Гемохроматоз. Гепатомегалия. Кожные болезни. Гнойные воспаления кожи. Аллергическое воспаление кожи. Акне (угревая сыпь). Псориаз. Хронические болезни суставов (укажите ревматоидный артрит, артроз и пр.). Болезни межпозвоночных дисков (остеохондроз). Подагра. Остеопороз. Переломы/Вывихи.		
Принимали ли Вы антибиотики менее, чем за 6 месяцев до сбора биоматериала? ☐ НЕТ ☐ ДА		
Принимали ли Вы пробиотики, менее чем за 2 недели до сбора биоматериала? ☐ НЕТ ☐ ДА		
Принимали ли Вы антидепрессанты, менее чем за 2 недели до сбора биоматериала? ☐ НЕТ ☐ ДА		
Я согласен (согласна) на обработку персональных данных в научно-исследовательских целях. Результаты исследования могут войти в общую медико-генетическую документацию и быть опубликованы в научной печати, но мое имя (и моих родственников) использоваться не будет. Никакая информация, позволяющая идентифицировать личность, опубликована не будет. В случае моего отказа это никак не отразится на медицинской помощи, которую я буду получать в дальнейшем. ☐ ДА ☐ НЕТ		
Подпись /дата _____ / _____ / _____		

Все испытуемые указывали в анкете, особенности питания, место проживания, длину и массу тела, статус курения и

употребления алкоголя. Все испытуемые проживали на территории европейской части России в городской местности,

исключали у себя наличие профессиональной вредности и прием лекарственных препаратов на постоянной основе. Из них русских – 110 человек, 9 человек других национальностей (татар – 3, башкир – 2, мордвинцев – 2, грузин – 1, украинец – 1). Преимущественно всеядные (110 человек, 2 вегетарианца, 7 человек придерживались безглютеновой и

безмолочной диеты). Испытуемые исключали использование пробиотиков и антидепрессантов в течение двух недель и антибиотиков в течение 6 месяцев до сдачи анализов. Так же от всех участников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основные значения характеристик выборки отражены в Таблице 2.

Таблица 2

Основные характеристики выборки

Table 2

Main characteristics of the sample

Показатель	ВУТ	НУУТ
Мужской пол	8	20
Женский пол	41	50
Итого м+ж	28	91
Возраст «средний»	37,5 (18-64)	38 (18-73)
ИМТ «средний»	22,8 (17,1-38,8)	22,6 (16-38,1)
ИМТ «в норме» от 18,5 до 25	35	50
ИМТ «не норме» до 18,5 и от 25	14	20
Верхние и нижние пределы возраста	18-64	18-73
Курение «да»	4	8
Курение «нет»	45	62
Употребление алкоголя «да»	19	37
Употребление алкоголя «нет»	30	33

Исследование образцов проводилось с декабря 2023 по апрель 2024 года. Забор кала производился пациентами самостоятельно на дому, используя прилагаемый набор для сбора биоматериала, который включал стерильный зонд – 2 шт., стерильные пробирки типа Eppendorf с 0,5 мл транспортной среды с муколитическим веществом на основе EDTA (ИнтерЛабСервис, Москва, Россия). Средняя объем образцов, не превышал 0,5 мл. Транспортировка биологических образцов заняла от 1 до 2 суток при температуре 4 °С с последующей процедурой выделения ДНК. Аликвоты ДНК были заморожены при температуре -80 °С для последующего хранения.

Общую ДНК выделяли из образцов суспензии кала, подвергнутых гомогенизации в лизирующем растворе, гомогенизированным методом

гранулирования, с последующей экстракцией ДНК методом сорбционной колонки (Qiagen, Джермантаун, Мэриленд, США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Библиотеки секвенирования 16S рРНК были подготовлены в соответствии с протоколом подготовки библиотеки 16S метагеномного секвенирования согласно протоколу Illumina (Illumina, Сан-Диего, Калифорния, США) (Part #15044223 Rev. В). Было использовано 5 нг. общей ДНК на образец, чтобы амплифицировать целевой фрагмент гена 16S рРНК с помощью рекомендуемых праймеров для региона V3–V4. Было проведено 25 циклов ПЦР с использованием KAPA HiFi HotStart ReadyMix (2×) (Roche Diagnostics, Цуг, Швейцария). После очистки продуктов ПЦР с помощью SPRI bins было проиндексировано 5 нг. полученных ампликонов с помощью KAPA HiFi

HotStart ReadyMix (2×) (Roche Diagnostics, Цуг, Швейцария) и набора Nextera XT Index Kit (Illumina, Сан-Диего, Калифорния, США). Далее проводили 8 циклов индексной ПЦР в соответствии с протоколом Illumina. Полученные библиотеки были секвенированы с использованием платформы Illumina MiSeq.

Исследование кала пациентов методом секвенирования 16S рРНК проводилось на базе Центра геномных технологий «Сербалаб» (Россия, Санкт-Петербург). Разработка и адаптация методики секвенирования проводилась совместно с Научно-Исследовательским институтом акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Статистическая обработка результатов проводилась совместно с Научно-исследовательским институтом акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта и Национальным исследовательским университетом ИТМО г. Санкт-Петербург.

Для статистической обработки полученных данных использовались следующие методы: для определения родов бактерий, которые были повышены или понижены у лиц с ВУТ, был использован метод линейного дискриминантного анализа размера эффекта (LEfSe) в составе программного комплекса QIIME 2 [22, 23]. Пороговое значение LDA score ($\log 10$) больше 2 по модулю было установлено для определения статистически значимых различий в составе микробиома. Для проверки статистической значимости различий в составе кишечного микробиома между группами использовался критерий Уилкоксона (W). Значения p менее уровня значимости ($p < 0,05$) считались статистически значимыми. Кроме этого, для оценки модели предсказания развития ВУТ по анализу микробиоты была построена модель AuRoc методом регрессионного анализа. Взаимосвязь между уровнем тревожности и другими параметрами выборки определялась при помощи теста Хи-квадрат с поправкой Йейтса.

Результаты и их обсуждение. При выполнении настоящей работы нами было осуществлено секвенирование гена 16S рРНК бактериальной ДНК, выделенной из кала у 119 испытуемых, из которых 49 были определены в опытную группу ВУТ и 70 находились в контрольной группе НУУТ. Взаимосвязи исследуемого признака с другими показателями выборки, такими как пол ($p=0,184$), ИМТ ($p=0,837$), курение ($p=0,785$) или употребление алкоголя ($p=0,185$) выявлено не было.

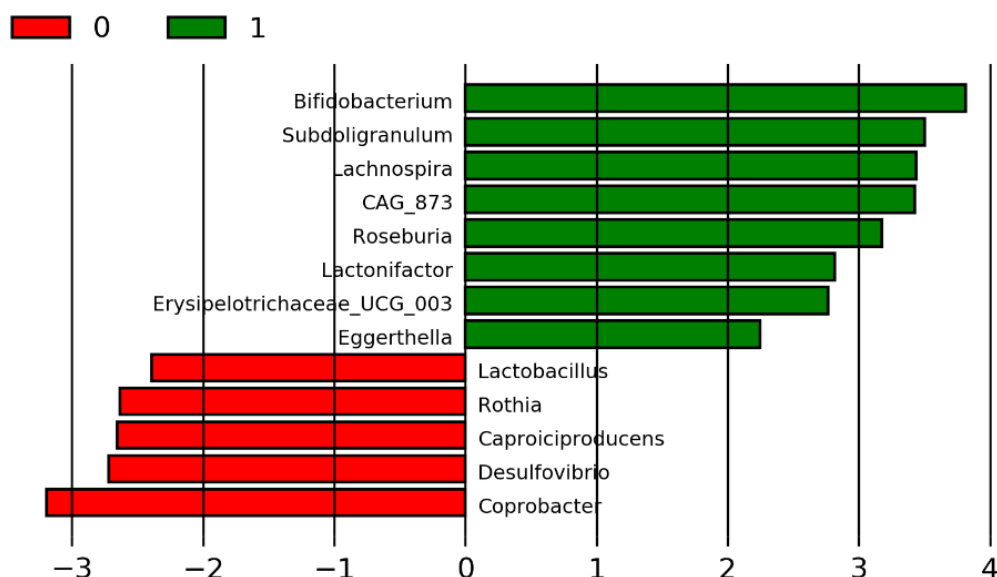
Секвенирование всех образцов проводили в рамках одного запуска для исключения факторов лабораторного процесса и процесса обработки данных на вариативность полученных результатов. Все полученные нами в результате NGS секвенирования данные соответствовали критериям контроля качества, а именно имели не менее 10 000 прочтений на образец. Все образцы, содержащие менее 10 000 прочтений, были удалены из анализа, в соответствии с протоколом [24].

Сравнение таксономического разнообразия микробиоты кишечника у опытной и контрольной группы проводили после биоинформатической обработки полученных данных методом линейного дискриминантного анализа размера эффекта (LEfSe). В результате анализа были выявлены статистически значимые отличия на уровне типов, классов и родов. Так, тип (Phyla) *Actinobacteriota* ($p=0,008$) и класс (Class) *Actinobacteria* ($p=0,014$) были достоверно повышены в опытной группе. Установленный факт свидетельствует лишь об отличии между группами, но не позволяет нам сделать вывод об отличии количества данных бактерий в опытной группе в сравнении с нормой, ввиду отсутствия референсных баз данных нормофлоры.

В рамках настоящего исследования нами так же были найдены статистические значимые отличия на уровне родов (genus). Для пациентов с ВУТ характерно повышение содержания бактерий 8 родов, таких как *Bifidobacterium* ($p=0,011$), *Subdoligranulum* ($p=0,031$), *Lachnospira*

($p=0,008$), *CAG_873* ($p=0,014$), *Roseburia* ($p=0,019$), *Lactonifactor* ($p=0,02$), *Erysipelotrichaceae* *UGG_003* ($p=0,002$), *Eggerthella* ($p=0,021$). Для группы НУУТ, напротив, характерно преобладание количества 5 родов, таких как *Lactobacillus* ($p=0,030$), *Rothia* ($p=0,047$), *Caproiciproducens* ($p=0,030$), *Desulfovibrio* ($p=0,041$), *Coprobacter* ($p=0,037$).

Результаты линейного дискриминантного (LEfSe) анализа отличий в микробиоте на уровне родов представлены на Рисунке 1. Распределения представленностей таксонов в значимых классах бактерий – на Рисунке 2. Результаты обработки данных с помощью критерия Уилкоксона приведены в Таблице 3.



Примечание: 1 – опытная группа с ВУТ; 0 – контрольная группа с НУУТ

Рис. 1. Результаты линейного дискриминантного (LEfSe) анализа для родов бактерий, связанных с высоким уровнем

Note: 1 – experimental group with high level of anxiety; 0 – control group with low and medium level of anxiety

Fig. 1. Results of linear discriminant (LEfSe) analysis for bacterial genera associated with high levels of anxiety

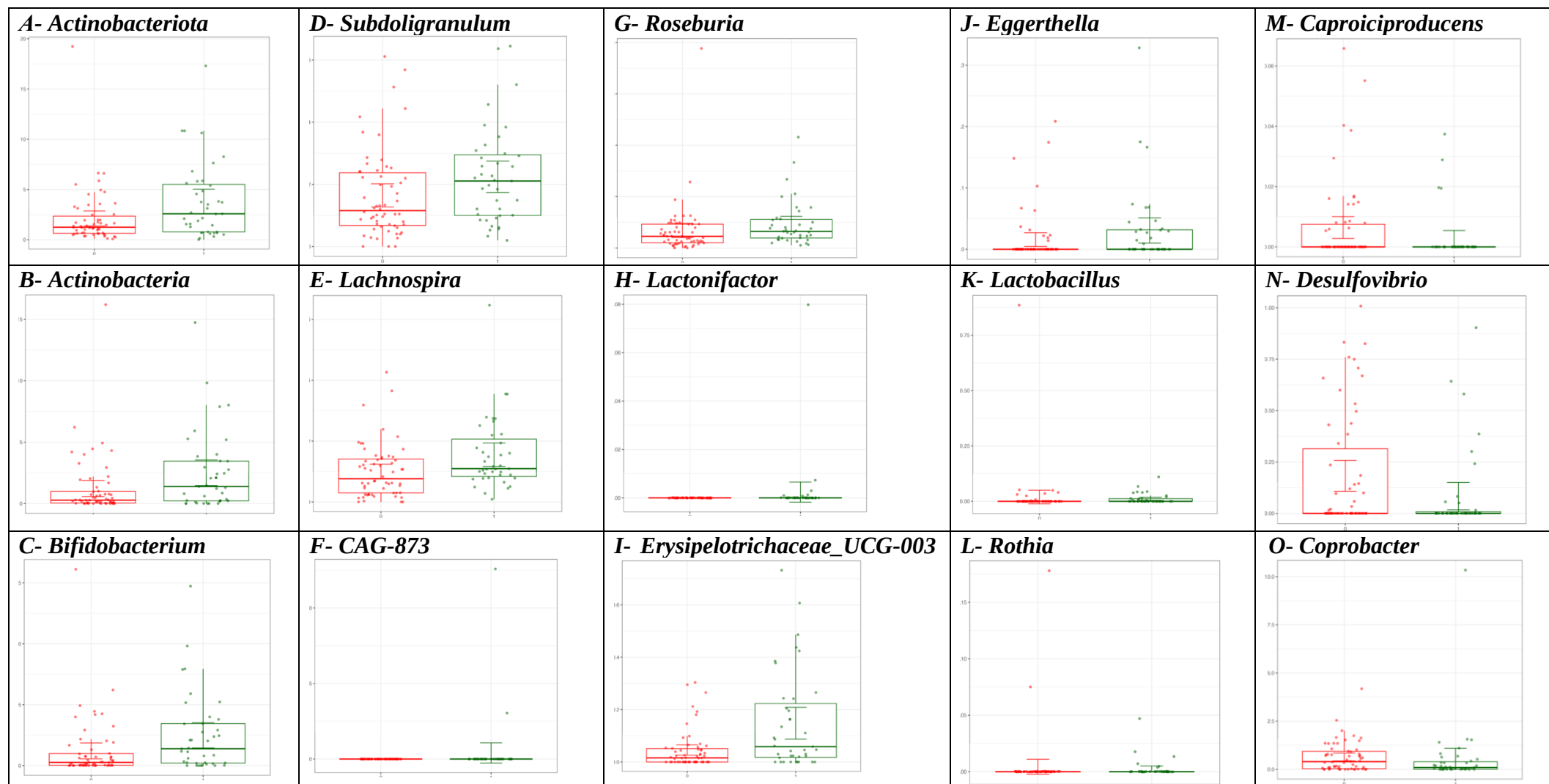
Таблица 3

Результаты теста Уилкоксона для типов, классов и родов

Table 3

Wilcoxon test results for types, classes and genera

Бактериальные таксоны	p-value
<i>Actinobacteriota</i>	0,008
<i>Actinobacteria</i>	0,014
<i>Bifidobacterium</i>	0,011
<i>Subdoligranulum</i>	0,031
<i>Lachnospira</i>	0,008
<i>CAG-873</i>	0,014
<i>Roseburia</i>	0,019
<i>Lactonifactor</i>	0,02
<i>Erysipelotrichaceae_UCG-003</i>	0,002
<i>Eggerthella</i>	0,021
<i>Lactobacillus</i>	0,030
<i>Rothia</i>	0,047
<i>Caproiciproducens</i>	0,030
<i>Desulfovibrio</i>	0,041
<i>Coprobacter</i>	0,037



Примечание: зеленый цвет – опытная группа с ВУТ; красный цвет – контрольная группа с НУУТ

Рис. 2. Распределение таксономических представлений между группами

Note: green – experimental group with a high level of anxiety; red – control group with low and medium levels of anxiety

Fig. 2. Distribution of taxonomic representations between groups

В рамках проведенного исследования большинство полученных нами данных согласуется с результатами других авторов. Так, было показано, что большинство родов, специфичных для пациентов с большой депрессией относилось к типу *Actinobacteriota*. [25]. Помимо этого, недавнее исследование продемонстрировало, что у лиц, страдающих депрессией, отмечается повышенное содержание *Actinobacteria*, что коррелирует с нашими данными о росте этого класса микроорганизмов в опытной группе [26].

При сравнении бактериального разнообразия между контрольной и опытной группой на уровне родов, мы получили противоречивые результаты. Так, род *Bifidobacterium* считается пробиотическим. Тем не менее в нашей работе повышение данного рода было характерно для лиц, страдающих высокой тревожностью с симптомами депрессии. В исследовании *Duranti et al.*, было использовано метагеномное секвенирование, которое выявило четкую корреляцию с повышенным содержанием *Bifidobacterium adolescentis* у детей с субклиническими симптомами тревоги и депрессии. Авторами показано, что данный микроорганизм, как и другие виды *Bifidobacterium* являются основными продуцентами ГАМК в кишечнике [27]. Как известно, ГАМК является основным тормозящим нейромедиатором, и нарушения метаболизма ГАМК связаны с тревогой и депрессией [28]. Таким образом, *Bifidobacterium* может изменять концентрацию ГАМК, влияя на ось кишечник-мозг.

Как показано в недавнем исследовании, род *Subdoligranulu* показал ассоциацию с симптомами депрессии, что согласуется с полученными нами данными [29]. Об этой связи говорят и более ранние исследования [30]. *Lachnospira* была снижена у пациентов с тревогой/депрессией и язвенным колитом

[31], хотя в нашем исследовании данная бактерия оказалась повышенной в опытной группе. Обилие *Roseburia* наблюдалось в группе пациентов с подростковой депрессией, что согласуется с полученными нами данными [32]. Представители *Erysipelotrichaceae* были связаны с воспалением и дисбиозом, но не показали корреляции с депрессией или тревогой [33].

Относительно бактерий *CAG-873* и *Lactonifactor*, *Caproiciproducens* в контексте интересующей нас проблематики информации найти не удалось.

Род *Eggerthella*, бактерии типа *Actinomycetota*, так же ассоциированы с тревогой и депрессией [29, 15]. Полученное повышение данного рода в нашей работе согласуется с результатами многих исследований. В проведенном *Nikolova* и соавт. мета-анализе авторы отмечают, что *Eggerthella* была повышена в 10 из 11 исследований, посвященных биполярному расстройству, психозу, тревоге и депрессии. *Eggerthella* связана с воспалением желудочно-кишечного тракта [15]. Так же показано повышение данного рода при большой депрессии [34].

В нашей работе повышение таких бактерий как *Lactobacillus*, *Rothia*, *Caproiciproducens*, *Desulfovibrio*, *Coprobacter* было характерно для контрольной группы без наличия тревоги или депрессии. Соответственно, данные бактерии снижены в опытной группе.

Имеется достаточного много доказательств того, что прием пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* значительно снижает симптомы депрессии и тревоги [35, 36] и др. В данном исследовании род *Lactobacillus* был снижен в опытной группе. Таким образом, можно предположить, что снижение данного рода имеет отношение к патофизиологии тревожности.

У пациентов с большим депрессивным расстройством было выявлено уменьшение рода *Rothia*, но

после лечения антидепрессантами численность была увеличена [37]. В нашем исследовании род *Rothia* был снижен в опытной группе, по сравнению с контрольной группой.

Повышение количества *Desulfovibrio* характерно при болезни Паркинсона [38], *Desulfovibrio vulgaris* был повышен при большой депрессии [34]. Однако в некоторых исследованиях показано и их снижение при психических нарушениях, как и в нашей работе. Кроме этого, данный род был повышен у пациентов с депрессией и язвенным колитом [39].

Относительно рода *Coprobacter* в исследовании Gonzalez-Mercado *et al*, была выявлена отрицательная корреляция с симптомами депрессии, как и в нашем исследовании относительно тревоги [40].

Для оценки прогностической значимости полученных данных для наиболее описанных в литературе бактерий, нами была построена модель AuROC методом линейного регрессионного

анализа. Для этого сначала была найдена «точка отсечения» для каждого рода, выявленного в результате проведения линейного дискриминантного (LEfSe) анализа. Значения больше «точки отсечения» для бактерий, ассоциированных с опытной группой, а также значения меньше «точки отсечения» для бактерий, ассоциированных с контрольной группой, рассматривались как факторы риска. Факторы риска и «точки отсечения» по бактериальным маркерам представлены в Таблице 4. ROC кривая модели показана на Рисунке 3. Основные ее характеристики приведены в Таблице 5. В частности, были отражены такие показатели как чувствительность, специфичность, эффективность, прогностная ценность положительного результата, прогностная ценность отрицательного результата, которые составили 91,67%, 53,06%, 72,36%, 58,93% и 89,66%, соответственно. Показатель AuROC составил 0,755.

Таблица 4

Факторы риска и «точки отсечения» по бактериальным маркерам

Table 4

Risk factors and "cut-off points" for bacterial markers

Фактор	Точка отсечения	Рисковый фактор: Нет	Рисковый фактор: Есть	Всего: Нет / Есть	Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)
<i>Lachnospira</i> $\geq 0,8$	0,8	8 (19,5%)	41 (52,6%)	41 / 78	33,1 (16,6; 49,5)%	2,69 (1,40; 5,19)
<i>Bifidobacterium</i> $\geq 0,8$	0,8	20 (29,9%)	29 (55,8%)	67 / 52	25,9 (8,5; 43,3)%	1,87 (1,20; 2,90)
<i>Roseburia</i> $\geq 0,3$	0,3	8 (23,5%)	41 (48,2%)	34 / 85	24,7 (6,9; 42,5)%	2,05 (1,08; 3,91)
<i>Coprobacter</i> $< 0,4$	0,4	14 (28,6%)	35 (50,0%)	49 / 70	21,4 (4,2; 38,7)%	1,75 (1,06; 2,89)
<i>Rothia</i> $\geq 0,0$	0,0	39 (37,5%)	10 (66,7%)	104 / 15	29,2 (3,6; 54,8)%	1,78 (1,15; 2,75)
<i>Lactobacillus</i> $\geq 0,0$	0,0	31 (36,0%)	18 (54,5%)	86 / 33	18,5 (-1,3; 38,3)%	1,51 (0,99; 2,30)
<i>Subdoligranulum</i> $\geq 1,8$	1,8	21 (33,9%)	28 (49,1%)	62 / 57	15,3 (-2,3; 32,8)%	1,45 (0,94; 2,24)
<i>Desulfovibrio</i> $< 0,1$	0,1	12 (31,6%)	37 (45,7%)	38 / 81	14,1 (-4,2; 32,4)%	1,45 (0,86; 2,44)
<i>Eggerthella</i> $< 0,0$	0,0	7 (29,2%)	42 (44,2%)	24 / 95	15,0 (-5,7; 35,8)%	1,52 (0,78; 2,94)

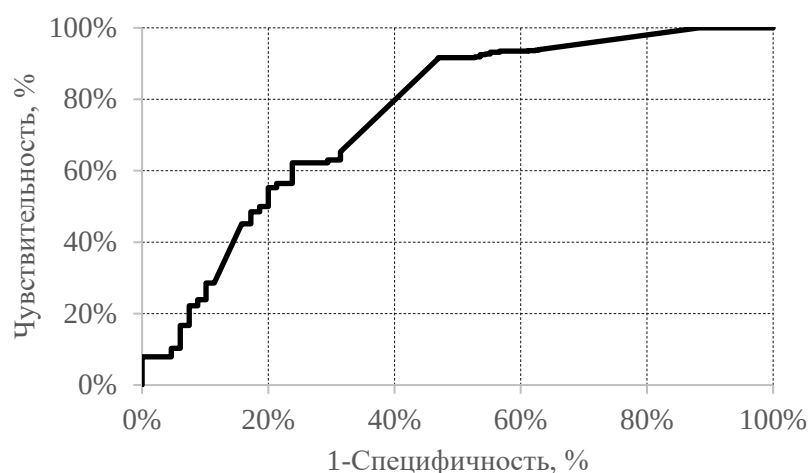


Рис. 3. ROC кривая модели прогнозирования развития ВУТ по выявленным бактериальным таксонам

Fig. 3. ROC curve of the model for predicting the development of high anxiety according to the identified bacterial taxa

Таблица 5

Показатели модели прогнозирования развития ВУТ по выявленным бактериальным таксонам

Table 5

Indicators of the model for predicting the development of high anxiety according to the identified bacterial taxa

Точка отсечения	78,00%
AuROC	0,755
Чувствительность	91,67%
Специфичность	53,06%
Эффективность	72,36%
Прогнозная ценность положительного результата	58,93%
Прогнозная ценность отрицательного результата	89,66%

Таким образом, построенная модель линейной регрессии показывает возможность использования выявленных в результате линейного дискриминантного анализа бактериальных таксонов как прогностических маркеров в диагностике и предсказании рисков развития повышенной тревожности.

Ограничением настоящего исследования является отсутствие проверки данных 16S рРНК секвенирования в более крупной выборке с исключением других психических нарушений. Несмотря на это, наше исследование подтверждает имеющиеся данные о том, что бактерии кишечника

могут участвовать в психоэмоциональных процессах в организме человека.

Заключение. На сегодняшний день имеется множество доказательств существования двунаправленной связи между кишечником и мозгом, что подтверждается и в настоящем исследовании. В данной работе мы использовали метод секвенирования генов 16S рРНК и выявили статистически значимые различия в микробиоте лиц с ВУТ. Большая часть полученных результатов, а именно повышение *Actinobacteriota*, *Actinobacteria*, *Subdoligranulu*, *Eggerthella*, *Roseburia* и снижение *Lactobacillus*, *Rothia*, *Caprociproducens*, *Desulfovibrio*,

Caprobacter в группе лиц с ВУТ согласуется с литературными данными. В отношении бактерий *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Erysipelotrichaceae* нами были получены противоречивые результаты, что требует дальнейшего изучения. Значимые ассоциации были получены также для родов *CAG-873* и *Lactonifactor*, *Caproiciproducens*, но информации, относительно их связи с психическими нарушениями найти не удалось.

Полученные данные позволили нам построить модель прогнозирования риска развития повышенной тревожности по микробиомным маркерам, которая обладает высокой чувствительностью, в тоже время ее специфичность недостаточная. Проведенное исследование подтверждают тот факт, что кишечный микробиом, выступает перспективным объектом изучения и имеет предпосылки для терапевтического влияния при патологической тревожности. Требуются дополнительные исследования для изучения роли выявленных бактериальных маркеров в патогенезе депрессии и других, связанных с тревогой, психических нарушений.

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. Меркин АГ, Акинфиева СС, Мартюшев-Поклад АВ, и др. Тревожность: феноменология, эпидемиология и факторы риска на фоне пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):107–112. DOI:

<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-107-112>

2. World Health Organization. WHO director-general's opening remarks at the mental health at work panel - World Economic Forum – 18 January 2023 [Электронный ресурс] [дата обращения 13.08.2024]. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mental-health-at-work-panel--world-economic-forum---18-january-2023>

3. Помыткина ТЕ, Буторина ЕВ, Недосеев СС, и др. Связь личностной тревожности с развитием психосоматических заболеваний. В: Материалы конференций ГНИИ "Нацразвитие"; 26-30 июня 2021 г. Санкт-Петербург, Санкт-Петербург: ГНИИ «Нацразвитие»; 2021.

4. Шамгунова КМ, Афанасьева АИ, Кайтукова ЗХ. Психософизиологические аспекты проявления тревожности. Психология развития и образования: (русский журнал прикладных исследований). 2023;1:58-60.

5. Петелин ДС, Сорокина ОЮ, Трошина ДВ, и др. Тревожные расстройства в общемедицинской практике - клиническая картина, диагностика, оптимизированные подходы к терапии. Медицинский совет. 2023;17(3):110-118. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>

6. Петрова НН, Палкин ЮР, Фаддеев ДВ, и др. Коморбидность депрессивных и тревожных расстройств в клинической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(4):31-37. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104131>

7. Земсков АМ, Бакулева НИ, Ширяев ОЮ, и др. Современные представления о нейробиологических, иммунологических и генетических аспектах тревоги и депрессии (обзор литературы). Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023;11(4):581-593. DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ2023114581-593>

8. Котова ОВ, Беляев АА, Акарачкова ЕС. Современные методы диагностики и лечения тревожных и депрессивных расстройств. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(10):648-653. DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-648-653>

9. Таллерова АВ, Рябов СВ. Дисбаланс микробиома и его значение для функционирования оси «кишечник–мозг»: анализ проблем психического здоровья.

В: Попова АЮ, Зайцева НВ, и др. редакторы. Анализ риска здоровью – 2024. Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Пермь: ПНИПУ; 2024.

10. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11245. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>

11. Харитонов ЛА, Григорьев КИ, Борзакова СН. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;1(161):55-63. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>

12. Шульпекова ЮО. Кишечный микробиом как особый орган. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;24(6):82-88.

13. Konjevod M, Nikolac-Perkovic M, Sáiz J, et al. Metabolomics analysis of microbiota-gut-brain axis in neurodegenerative and psychiatric diseases. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021;194:113681. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113681>

14. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):135. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>

15. Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, et al. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(12):1343-1354. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2573>

16. Ritchie G, Strodl E, Parham S, et al. An exploratory study of the gut microbiota in major depression with anxious distress. *Journal of Affective Disorders*. 2023;320:595-604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.10.001>

17. Mason BL, Li Q, Minhajuddin A, et al. Reduced anti-inflammatory gut microbiota are associated with depression and anhedonia. *Journal of Affective Disorders*. 2020;266:394-401. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.137>

18. Zhu J, Li M, Shao D, et al. Altered fecal microbiota signatures in patients with anxiety and depression in the gastrointestinal cancer screening: A case-control study. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:1832. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.757139>

19. Chen JJ, He S, Fang L, et al. Age-specific differential changes on gut microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Aging*. 2020;12(3):2764-2776. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102775>

20. Mallott EK, Sitarik AR, Leve LD, et al. Human microbiome variation associated with race and ethnicity emerges as early as 3 months of age. *PLoS Biology*. 2023;21(8):e3002230. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002230>

21. Ханин ЮЛ. Краткое руководство по применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. Санкт-Петербург; 2002.

22. Singh P, Teal TK, Marsh TL, et al. Intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery. *Microbiome*. 2015;3:45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0109-2>

23. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nature Biotechnology*. 2019;37:852-857. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0209-9>

24. Pichler M, Coskun ÖK, Ortega-Arbulú AS, et al. A 16S rRNA gene sequencing and analysis protocol for the Illumina MiniSeq platform. *MicrobiologyOpen*. 2018;7(6):611. DOI: <https://doi.org/10.1002/mbo3.611>

25. Zhong Q, Chen JJ, Wang Y, et al. Differential gut microbiota compositions related with the severity of major depressive disorder. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:907239. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.907239>

26. Barandouzi ZA, Starkweather AR, Henderson WA, et al. Altered composition of gut microbiota in depression: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11:541. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00541>

27. Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, et al. *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Scientific Reports*. 2020;10:14112. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70986-z>

28. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH, et al. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>

29. Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, et al. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nature Communications*. 2022;13:7128. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34502-3>

30. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, et al. Systematic review of gut microbiota and major depression. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10:34. DOI:

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00034>

31. Yuan X, Chen B, Duan Z, et al. Depression and anxiety in patients with active ulcerative colitis: crosstalk of gut microbiota, metabolomics and proteomics. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1987779. DOI:

<https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1987779>

32. Zhou M, Fan Y, Xu L, et al. Microbiome and tryptophan metabolomics analysis in adolescent depression: roles of the gut microbiota in the regulation of tryptophan-derived neurotransmitters and behaviors in human and mice. *Microbiome*. 2023;11(1):145. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s40168-023-01589-9>

33. Thompson DS, Fu C, Gandhi T, et al. Differential co-expression networks of the gut microbiota are associated with depression and anxiety treatment resistance among psychiatric inpatients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2023;120:110638. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110638>

34. Lai WT, Deng WF, Xu SX, et al. Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in major depressive disorder patients. *Psychological Medicine*. 2021;51(1):90-101. DOI:

<https://doi.org/10.1017/S0033291719003027>

35. Ho YT, Tsai YC, Kuo TB, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on depressive symptoms and sleep quality in self-reported insomniacs: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Nutrients*. 2021;13(8):2820. DOI:

<https://doi.org/10.3390/nu13082820>

36. Zhu J, Li M, Shao D, et al. Altered fecal microbiota signatures in patients with anxiety and depression in the gastrointestinal cancer screening: A case-control study. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:1832. DOI:

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.757139>

37. Knudsen JK, Bundgaard-Nielsen C, Leutscher P, et al. Differences in bacterial taxa between treatment-naïve patients with major depressive disorder and non-affected controls may be related to a proinflammatory profile. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):84. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s12888-024-05547-z>

38. Murros KE, Huynh VA, Takala TM, et al. *Desulfovibrio* bacteria are associated with Parkinson's disease. *Frontiers in Cellular and*

Infection Microbiology. 2021;11:652617. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.652617>

39. Humbel F, Rieder JH, Franc Y, et al. Association of alterations in intestinal microbiota with impaired psychological function in patients with inflammatory bowel diseases in remission. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18:2019-2029. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.021>

40. Gonzalez-Mercado VJ, Lim J, Saligan LN, et al. Gut microbiota and depressive symptoms at the end of CRT for rectal cancer: A cross-sectional pilot study. *Depression Research and Treatments*. 2021;2021:7967552. DOI:

<https://doi.org/10.1155/2021/7967552>

References

1. Merkin AG, Akinfieva SS, Martyshev-Poklad AV, et al. Anxiety: phenomenology, epidemiology, and risk factors during the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):107-112. DOI:

<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-107-112>

2. World Health Organization. WHO director-general's opening remarks at the mental health at work panel - World Economic Forum - 18 January 2023 [Internet] [cited 2024 Aug 13]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mental-health-at-work-panel--world-economic-forum---18-january-2023>

3. Pomytkina TE, Butorina EV, Nedoseev SS, et al. The relationship of personal anxiety with the development of psychosomatic diseases. In: *Proceedings of the GNII "National Development"*; St. Petersburg, June 26-30, 2021. St. Petersburg: GNII "National Development"; 2021.

4. Shamgunova KM, Afanasyeva AI. Psychophysiological aspects of anxiety. *Psychology of development and education* 2023;1:58-60. Russian.

5. Petelin DS, Sorokina OY, Troshina DV, et al. Anxiety disorders in general medical practice – clinical picture, diagnosis, optimized approaches to therapy. *Medical Council*. 2023;3:110-118. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>

6. Petrova NN, Palkin YuR, Faddeev DV, et al. Comorbidity of depression and anxiety in clinical practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4):31-37. Russian. DOI:

<https://doi.org/10.17116/jnevro202112104131>

7. Zemskov AM, Bakuleva NI, Shiryayev OYu, et al. Modern Ideas of Neurochemical, Immunological and Genetic Aspects of Anxiety and Depression (Literature Review). *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(4):581-593. Russian. DOI: <https://doi.org/HMJ2023114581-593>
8. Kotova OV, Belyaev AA, Akarachkova EU. Modern methods of diagnosis and treatment of anxiety and depressive disorders. *Russian Medical Journal*. 2021;5(10):648-653. Russian. DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-648-653>
9. Tallerova AV, Ryabov SV. Microbiome imbalance and its significance for the functioning of the gut-brain axis: an analysis of mental health problems. In: Popova AY, Zaitseva NV, et al. editors. *Health Risk Analysis – 2024. Proceedings of the XIV All-Russian scientific-practical conference with international participation*. Perm: PNIPU; 2024. Russian.
10. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11245. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>
11. Kharitonova LA, Grigoriev KI, Borzakova SN. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(161):55-63. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>
12. Shulpekova YuO. The intestinal microbiome as a separate organ. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(6):82-88. Russian.
13. Konjevod M, Nikolac-Perkovic M, Sáiz J, et al. Metabolomics analysis of microbiota-gut-brain axis in neurodegenerative and psychiatric diseases. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021;194:113681. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113681>
14. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):135. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
15. Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, et al. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(12):1343-1354. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2573>
16. Ritchie G, Strodl E, Parham S, et al. An exploratory study of the gut microbiota in major depression with anxious distress. *Journal of Affective Disorders*. 2023;320:595-604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.10.001>
17. Mason BL, Li Q, Minhajuddin A, et al. Reduced anti-inflammatory gut microbiota are associated with depression and anhedonia. *Journal of Affective Disorders*. 2020;266:394-401. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.137>
18. Zhu J, Li M, Shao D, et al. Altered fecal microbiota signatures in patients with anxiety and depression in the gastrointestinal cancer screening: A case-control study. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:1832. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.757139>
19. Chen JJ, He S, Fang L, et al. Age-specific differential changes on gut microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Aging*. 2020;12(3):2764-2776. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102775>
20. Mallott EK, Sitarik AR, Leve LD, et al. Human microbiome variation associated with race and ethnicity emerges as early as 3 months of age. *PLoS Biology*. 2023;21(8):e3002230. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002230>
21. Khanin YuL. A brief guide to the use of the C. D. Spielberger scale of reactive and personal anxiety. St. Petersburg; 2002. Russian.
22. Singh P, Teal TK, Marsh TL, et al. Intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery. *Microbiome*. 2015;3:45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0109-2>
23. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nature Biotechnology*. 2019;37:852-857. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0209-9>
24. Pichler M, Coskun ÖK, Ortega-Arbulú AS, et al. A 16S rRNA gene sequencing and analysis protocol for the Illumina MiniSeq platform. *MicrobiologyOpen*. 2018;7(6):611. DOI: <https://doi.org/10.1002/mbo3.611>
25. Zhong Q, Chen JJ, Wang Y, et al. Differential gut microbiota compositions related with the severity of major depressive disorder. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:907239. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.907239>
26. Barandouzi ZA, Starkweather AR, Henderson WA, et al. Altered composition of gut microbiota in depression: A systematic review.

Frontiers in Psychiatry. 2020;11:541.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00541>

27. Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, et al. Bifidobacterium adolescentis as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. Scientific Reports. 2020;10:14112. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70986-z>

28. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH, et al. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. Neuron. 2019;102(1):75-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>

29. Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, et al. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. Nature Communications. 2022;13:7128. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34502-3>

30. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, et al. Systematic review of gut microbiota and major depression. Frontiers in Psychiatry. 2019;10:34. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00034>

31. Yuan X, Chen B, Duan Z, et al. Depression and anxiety in patients with active ulcerative colitis: crosstalk of gut microbiota, metabolomics and proteomics. Gut Microbes. 2021;13(1):1987779. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1987779>

32. Zhou M, Fan Y, Xu L, et al. Microbiome and tryptophan metabolomics analysis in adolescent depression: roles of the gut microbiota in the regulation of tryptophan-derived neurotransmitters and behaviors in human and mice. Microbiome. 2023;11(1):145. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01589-9>

33. Thompson DS, Fu C, Gandhi T, et al. Differential co-expression networks of the gut microbiota are associated with depression and anxiety treatment resistance among psychiatric inpatients. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2023;120:110638. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110638>

34. Lai WT, Deng WF, Xu SX, et al. Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in major depressive disorder patients. Psychological Medicine. 2021;51(1):90-101. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291719003027>

35. Ho YT, Tsai YC, Kuo TB, et al. Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on depressive symptoms and sleep quality in self-reported insomniacs: A randomized, double-blind, placebo-

controlled pilot trial. Nutrients. 2021;13(8):2820. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082820>

36. Zhu J, Li M, Shao D, et al. Altered fecal microbiota signatures in patients with anxiety and depression in the gastrointestinal cancer screening: A case-control study. Frontiers in Psychiatry. 2021;12:1832. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.757139>

37. Knudsen JK, Bundgaard-Nielsen C, Leutscher P, et al. Differences in bacterial taxa between treatment-naïve patients with major depressive disorder and non-affected controls may be related to a proinflammatory profile. BMC Psychiatry. 2024;24(1):84. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05547-z>

38. Murros KE, Huynh VA, Takala TM, et al. Desulfovibrio bacteria are associated with Parkinson's disease. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2021;11:652617. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.652617>

39. Humbel F, Rieder JH, Franc Y, et al. Association of alterations in intestinal microbiota with impaired psychological function in patients with inflammatory bowel diseases in remission. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020;18:2019-2029. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.021>

40. Gonzalez-Mercado VJ, Lim J, Saligan LN, et al. Gut microbiota and depressive symptoms at the end of CRT for rectal cancer: A cross-sectional pilot study. Depression Research and Treatments. 2021;2021:7967552. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/7967552>

Статья поступила в редакцию 23 июля 2024 г.
Поступила после доработки 26 декабря 2024 г.
Принята к печати 13 января 2025 г.

Received 23 July 2024
Revised 26 December 2024
Accepted 13 January 2025

Информация об авторах

Юлия Сергеевна Новокович, коммерческий директор Центра Геномных Технологий, ООО «Сербалаб», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: novokovich@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5847-3045>.

Олег Сергеевич Глотов, доктор биологических наук, директор по науке Центра Геномных Технологий, ООО «Сербалаб», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: olglotov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>.

Лаврентий Глебович Данилов, руководитель отдела биоинформатики Центра Геномных Технологий, ООО «Сербалаб», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: l.danilov@spbu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4479-3095>.

Марина Сергеевна Севастенкова, врач клинической лабораторной диагностики Центра Геномных Технологий, ООО «Сербалаб», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: marisvs123@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0301-8751>.

Василиса Валерьевна Дудурич, руководитель отдела метагеномных исследований Центра Геномных Технологий, ООО «Сербалаб», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: vasilisadudurich@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-5218>.

Алексей Викторович Кусакин, биоинформатик ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: kusakinax@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9546-7831>.

Екатерина Дмитриевна Ермаченко, старший биотехнолог Центра Геномных Технологий, ООО «Сербалаб», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: eyermachenko@cerbalab.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-8472>.

Андрей Сергеевич Глотов, доктор биологических наук, заведующий отделом геномной медицины им. В.С. Баранова, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: anglotov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7465-4504>.

Information about the authors

Yulia S. Novokovich, Commercial Director, Centre for Genomic Technologies, Cerbalab,

St Petersburg, Russia, E-mail: novokovich@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5847-3045>.

Oleg S. Glotov, Doct. Sci. (Biology), Director of Science, Centre for Genomic Technologies, Cerbalab, St Petersburg, Russia, E-mail: olglotov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>.

Lavrentii G. Danilov, Head of the Department of Bioinformatics, Centre for Genomic Technologies, Cerbalab, St Petersburg, Russia, E-mail: l.danilov@spbu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4479-3095>.

Marina S. Sevastenkova, Clinical Laboratory Diagnostician, Centre for Genomic Technologies, Cerbalab, St Petersburg, Russia, E-mail: marisvs123@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0301-8751>.

Vasilisa V. Dudurich, Head of the Department of Metagenomic Research, Centre for Genomic Technologies, Cerbalab, St Petersburg, Russia, E-mail: vasilisadudurich@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-5218>.

Alexey V. Kusakin, Bioinformatician, St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St Petersburg, Russia, E-mail: kusakinax@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9546-7831>.

Ekaterina D. Ermachenko, Senior Biotechnologist, Centre for Genomic Technologies, Cerbalab, St Petersburg, Russia, E-mail: eyermachenko@cerbalab.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-8472>.

Andrey S. Glotov, Doct. Sci. (Biology), Head of the V.S. Baranov Department of Genomic Medicine, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St Petersburg, Russia, E-mail: anglotov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7465-4504>.