

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD654938>

EDN: ZZOYLU



Клинико-морфологическое исследование при задержке роста плода: изучение экспрессии рецепторов мелатонина в плаценте

Е.В. Новицкая¹, В.О. Полякова², В.М. Болотских^{3,4}, Т.С. Клейменова⁵,
С.С. Пюрвеев⁵, М.А. Михайлова³

¹ Медицинский центр «Альфа Мед», Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Родильный дом № 9, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Задержка роста плода является одной из наиболее значимых проблем современного акушерства, связанной с повышением перинатальных заболеваемости и смертности. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения, задержка роста плода остается частой причиной неблагоприятных исходов беременности. Одним из перспективных направлений исследований является изучение роли мелатонина и его рецепторов в регуляции плацентарной функции.

Цель — провести комплексный анализ клинико-лабораторных показателей у женщин с задержкой роста плода и без патологии, в том числе оценить экспрессию рецепторов мелатонина (MT1A и MT1B) в плаценте.

Материалы и методы. В исследование включены женщины с задержкой роста плода и без нее (контрольной группы). Проведено иммуногистохимическое исследование плацентарной ткани с использованием антител к рецепторам MT1A и MT1B и анализ клинических данных. Для количественной оценки экспрессии рецепторов использована конфокальная микроскопия.

Результаты. Установлено значительное снижение экспрессии рецепторов MT1A и MT1B в плаценте у женщин с задержкой роста плода по сравнению с контрольным значением. Оптическая плотность флуоресцентных сигналов также была ниже в группе с задержкой роста плода.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение экспрессии рецепторов мелатонина может играть важную роль в развитии задержки роста плода. Это открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию плацентарной функции и улучшение исходов беременности.

Ключевые слова: задержка роста плода; мелатонин; рецепторы мелатонина; плацента; иммуногистохимия; конфокальная микроскопия.

Как цитировать

Новицкая Е.В., Полякова В.О., Болотских В.М., Клейменова Т.С., Пюрвеев С.С., Михайлова М.А. Клинико-морфологическое исследование при задержке роста плода: изучение экспрессии рецепторов мелатонина в плаценте // Журнал акушерства и женских болезней. 2025. Т. 74. № 3. С. 35–46. DOI: 10.17816/JOWD654938 EDN: ZZOYLU

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD654938>

EDN: ZZOYLU

Clinical and Morphological Examination of Fetal Growth Restriction: the Study of Melatonin Receptor Expression in the Placenta

Ekaterina V. Novitskaya¹, Victoria O. Polyakova², Vyacheslav M. Bolotskikh^{3,4},
Tatiana S. Kleimenova⁵, Sarg S. Pyurveev⁵, Marina A. Mikhailova³

¹ Alfa Med Medical Center, Saint Petersburg, Russia;

² Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Maternity Hospital No. 9, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Fetal growth restriction is one of the most significant problems in modern obstetrics, associated with a high risk of perinatal morbidity and mortality. Despite advances in diagnosis and treatment, fetal growth restriction remains a common cause of adverse pregnancy outcomes. One of the promising areas of research is the study of the role of melatonin and its receptors in the regulation of placental function.

AIM: The aim of this study was to conduct a comprehensive analysis of clinical and laboratory parameters in women with or without fetal growth restriction, including evaluating the expression of melatonin receptors (MT1A and MT1B) in the placenta.

METHODS: The study included women with fetal growth restriction and women in the control group. Immunohistochemical examination of placental tissue was performed using antibodies against MT1A and MT1B receptors, with clinical data analyzed. Confocal microscopy was used to quantify receptor expression.

RESULTS: We found a decrease in the expression of MT1A and MT1B receptors in the placenta of women with fetal growth restriction compared to the control group. The optical density of fluorescent signals was also lower in the fetal growth restriction group.

CONCLUSION: The data obtained suggest that decreased expression of melatonin receptors may play an important role in the development of fetal growth restriction. This opens up prospects for the development of new therapeutic strategies aimed at correcting placental function and improving pregnancy outcomes.

Keywords: fetal growth restriction; melatonin; melatonin receptors; placenta; immunohistochemistry; confocal microscopy.

To cite this article

Novitskaya EV, Polyakova VO, Bolotskikh VM, Kleimenova TS, Pyurveev SS, Mikhailova MA. Clinical and Morphological Examination of Fetal Growth Restriction: the Study of Melatonin Receptor Expression in the Placenta. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2025;74(3):35–46. DOI: 10.17816/JOWD654938 EDN: ZZOYLU

Submitted: 10.02.2025

Accepted: 17.04.2025

Published online: 25.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Младенческая смертность остается ключевым показателем, отражающим социально-экономическое развитие и репродуктивно-демографическую ситуацию в стране [1]. Одним из значимых факторов, влияющих на этот показатель, является задержка роста плода (ЗРП), встречающаяся у 5–10% беременных, а при осложненном акушерско-гинекологическом анамнезе ее частота возрастает до 10–25% [2, 3]. ЗРП характеризуется патологически малыми размерами плода, не достигающего своего генетического потенциала роста [4]. Она может быть результатом материнских, фетальных или плацентарных факторов и значительно увеличивает риски внутриутробной гибели, неонатальных заболеваемости и смерти [5]. Частота ЗРП обратно пропорциональна сроку гестации и может достигать 60% среди недоношенных новорожденных, что значительно увеличивает смертность в этой группе [6]. ЗРП связана с повышенным риском неврологических нарушений у новорожденных, включая двигательные, поведенческие и когнитивные нарушения. Время развития плацентарной недостаточности играет решающую роль в риске неврологических нарушений у детей, рожденных с задержкой роста [7]. Плацентарная гистопатология при ЗРП включает неполноценную инвазию трофобласта, неполную трансформацию спиральных артерий и нарушение маточно-плацентарного кровотока [4]. ЗРП часто сочетается с преэклампсией, особенно при раннем развитии патологии, что вызывает необходимость тщательного мониторинга при дебюте преэклампсии [4]. Сама преэклампсия остается одной из ведущих причин материнской смертности, а ЗРП вносит значительный вклад в статистику мертворождений: по данным Всемирной организации здравоохранения, каждые 16 с в мире регистрируют один случай мертворождения [8].

В последние годы активно изучают роль мелатонина в снижении частоты ЗРП и преэклампсии. Мелатонин представляет собой липофильный и гидрофильный индоламин, способный быстро проникать через гематоплацентарный и гематоэнцефалический барьеры [9]. Известный как мощный антиоксидант и регулятор циркадных ритмов он демонстрирует положительное влияние на неангиогенез и оксигенацию плаценты [10–13]. Кроме того, мелатонин обладает также антиапоптотическим и противовоспалительным действием [14]. Исследования показали, что мелатонин экспрессируется в плаценте на протяжении всей беременности и способствует образованию синцития, что подчеркивает его важную роль в поддержании нормального функционирования плаценты и благоприятного исхода беременности [15]. Он действует как митохондриально-направленный антиоксидант, защищая клетки от повреждений, вызванных активными формами кислорода [16]. Благодаря этому свойству мелатонин рассматривают как перспективное средство для оптимизации функции плаценты и минимизации риска развития

осложнений беременности [17, 18]. Кроме того, известен протективный эффект мелатонина на эмбрионы, защищающий их от воздействия экзогенных стрессовых факторов, в том числе окислительного стресса и гипоксии [19]. Его способность улучшать митохондриальную функцию и снижать уровень активных форм кислорода делает его важным элементом в профилактике и терапии ЗРП [20].

Исследования последних лет показали, что мелатонин влияет на экспрессию рецепторов МТ1А и МТ1В в плаценте, что играет ключевую роль в регуляции плацентарной функции. Эти рецепторы участвуют в передаче сигналов, связанных с антиоксидантной защитой, ангиогенезом и иммуномодуляцией [21]. Установлено, что при ЗРП и преэклампсии экспрессия рецепторов мелатонина в плаценте снижается, что может быть одной из причин нарушения плацентарной функции [22]. Актуальность изучения роли мелатонина в патогенезе ЗРП и преэклампсии обусловлена высокой частотой этих осложнений и их значительным вкладом в младенческую и материнскую смертность. Мелатонин в настоящее время считают одной из ключевых сигнальных молекул между матерью и плодом и новым потенциальным кандидатом для профилактики таких осложнений, как преэклампсия и ЗРП [23]. Клинические испытания показали, что применение мелатонина у беременных с ЗРП снижает уровень окислительного стресса и улучшает исходы беременности [24, 13]. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение механизмов действия мелатонина, включая его влияние на экспрессию рецепторов МТ1А и МТ1В в плаценте, а также на разработку клинических рекомендаций по его применению. Это может привести к созданию новых терапевтических подходов, направленных на снижение перинатальных осложнений и улучшение исходов беременности.

Цель — провести комплексный анализ клинико-анамнестических данных у женщин с ЗРП и в контрольной группе, а также изучить экспрессию рецепторов мелатонина (МТ1А и МТ1В) в тканях плаценты изучаемых групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено двухэтапное исследование, включающее клиническую часть — проспективное несплошное исследование, и неклиническую (лабораторную) часть — проспективное сплошное исследование. Клиническая часть выполнена на базе родового и родильного отделений родильного дома № 9 (Санкт-Петербург), морфологическое исследование — на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Критерии включения в основную группу: возраст от 18 до 45 лет, установленный диагноз ЗРП на сроке до 34 нед., одноплодная беременность, сопоставимая терапия внутри группы. Контрольную группу составили пациентки без ЗРП.

Критерии исключения: многоплодная беременность; беременность, наступившая с помощью вспомогательных

репродуктивных технологий; хромосомные аномалии плода или его пороки развития; острые инфекционные заболевания во время беременности; ожирение, установленное до беременности; хроническая алкогольная и/или никотиновая интоксикации; тяжелая соматическая патология (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет, ревматоидный артрит, нейродегенеративные, онкологические заболевания и др.).

Выполнены *клинические исследования*: клинико-анамнестическое исследование, общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование (фетометрия, оценка околоплодных вод, доплерометрия), кардиотокографическое мониторирование, лабораторное исследование.

Для *иммуногистохимического исследования* использованы образцы плацент, полученные из центральной части плаценты (вблизи места прикрепления пуповины). Их фиксировали в 4% растворе параформальдегида не менее 24 ч при температуре 4°C. После фиксации образцы промывали в фосфатно-солевом буфере (PBS) для удаления избытка фиксатора. Для дальнейшей обработки образцы заливали в парафин по стандартной методике. Использовали парафиновые срезы тканей толщиной 3 мкм, полученные с помощью микротомы Leica (Leica Biosystems, Германия). Полилизинные стекла со срезами помещали в термостат при температуре 37°C на 24 ч для улучшения адгезии.

В качестве первичных антител использовали: Anti-Melatonin Receptor [1B] (кроличьи поликлональные антитела, ab203346, Abcam, США) в разведении 1:50 и Anti-Melatonin Related Receptor [1A3] (мышинные моноклональные антитела, ab167108, Abcam, США) в разведении 1:50. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 1 ч при температуре 37°C.

Иммуногистохимическую реакцию проводили со вторичной меткой, для определения общих рецепторов на одном срезе. Для этого использовали инкубацию с вторичными антителами Anti-Mouse IgG H&L (Alexa Fluor 647, ab150115, Abcam, США) в разведении 1:200 и Goat Anti-Rabbit IgG H&L (Alexa Fluor 647, ab150079, Abcam, США) в разведении 1:200 в течение 30 мин при комнатной температуре в темноте.

Ядра клеток доокрашивали Hoechst 33258 (Sigma, США) в разведении 1:100 в течение 1 мин в темноте. После окрашивания срезы промывали в дистиллированной воде. Готовые препараты заключали под покровные стекла в монтирующую среду Dako Fluorescent Mounting Medium (Dako, Дания).

Для количественной оценки рецепторов к мелатонину все срезы были проанализированы на конфокальном микроскопе Zeiss LSM 710 (Carl Zeiss AG, Германия).

Для визуализации ядер клеток применяли краситель DAPI (Thermo Fisher Scientific, США) (возбуждение при длине волны 405 нм, интенсивность сигнала 1,053 усл. ед.). Для визуализации флуоресцентных меток использовали

краситель TRITC (Thermo Fisher Scientific, США) (возбуждение при длине волны 543 нм, интенсивность сигнала 59,58 усл. ед.). Делитель пучка (dichroic mirror) был установлен в положение 1/2 для оптимального разделения сигналов. Фоновый сигнал (фон) составлял 926 усл. ед.

Параметры контроля визуализации: уровень сигнала — 2,4, уровень шума — 0,4.

Выполняли санирование 10 участков микропрепарата для каждого исследуемого образца, после чего данные обрабатывали с расчетом среднего арифметического.

Изображения анализировали с использованием программного обеспечения ZEN (Carl Zeiss AG, Германия) и ImageJ (National Institutes of Health, США).

Оценены такие показатели, как площадь ткани, относительная площадь экспрессии, средняя оптическая плотность. Измерения выполняли трехкратно, далее анализировали среднее арифметическое.

Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использованием языка программирования Python 3.8, библиотеки Scipy 1.6.3. и программы SPSS Statistics 26.0 (SPSS Inc., США). В качестве характеристики положения и рассеяния для количественных данных использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm \sigma/\sqrt{n}$). Дискретные показатели описывали абсолютным значением и долей от целого. Непараметрические данные анализировали с использованием теста χ^2 (распределения суммы квадратов независимых стандартных нормальных случайных величин), критерия Манна–Уитни, критерия Колмогорова–Смирнова. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$ для возможности отклонить нулевую гипотезу. Графическую обработку данных проводили при помощи программы Microsoft Excel 2013 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основную группу составили 34 женщины с ЗРП, контрольную — 32 пациентки без ЗРП.

При сравнении клинических групп пациенток не обнаружено статистически значимых различий по возрасту и росту. Вес у беременных с ЗРП был достоверно меньше, что подтверждено при статистической обработке данных ($p=0,003$). Распределение по группам крови и резус-факторам не отличалось от среднестатистического в популяции. Первородящие с ЗРП составили 38,23%, а женщины без изучаемой патологии — 46,87% ($p=0,24$; $\chi^2=0,3$). Доля первородящих в основной группе составила 58,82%, в группе контроля — 59,375%, ($p=0,48$; $\chi^2=0,73$). Различия были статистически незначимы.

Статистически значимых различий между группами по показателям акушерско-гинекологического анамнеза не выявлено, включая такие параметры, как наличие эндометриоза, миомы матки или перенесенной миомэктомии, рубцовой деформации шейки матки, синдрома



Рис. 1. Количество околоплодных вод.

Fig. 1. Amount of amniotic fluid.

поликистозных яичников, а также случаев невынашивания беременности, бесплодия и анатомически узкого таза.

Гипотезу о различии между группами отклонить невозможно по таким соматическим нозологиям как артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь, пиелозктазия, гидронефроз, варикозная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей, субклинический гипотиреоз и эутиреоз.

Интересно, что у беременных без ЗРП общая прибавка веса во время беременности была достоверно больше ($14,2 \pm 0,95$ кг), чем у беременных с ЗРП ($10,7 \pm 0,79$ кг; $p=0,007$). С одной стороны, это связано со сроком родоразрешения, но при расчете у женщин с сопоставимыми сроками в разных группах статистическое различие сохранилось.

В контрольной группе у 50% женщин отеков не было, у 30% беременных выявлена пастозность конечностей, а у 20% — отеки конечностей. В группе с ЗРП отеки отсутствовали всего у 10% женщин, у 32% пациенток обнаружена пастозность кистей и голеней, а у 58% — выраженные отеки конечностей. Разница между группами подтверждена статистически ($p=0,0002$).

Повышение артериального давления зарегистрировано у 41% беременных с ЗРП, тогда как в группе контроля случаев гипертензии не было ($p < 0,00001$; $\chi^2=0,00001$).

Преэклампсия в группе с ЗРП встречалась в 44,1% случаев, тогда как в группе контроля — всего в 6,25% ($p=0,00025$).

При оценке количества околоплодных вод выявлены статистически значимые отличия (рис. 1). В группе контроля маловодие диагностировано только у одной женщины — 3,125%, тогда как многоводие составило 9,37%, умеренное количество околоплодных вод — 87,5%. В основной группе у 26,5% пациенток было маловодие,

многоводие — у 5,8% и у 67,7% количество вод было умеренным. Нулевая гипотеза опровергнута ($p=0,02$).

Средний показатель амниотического индекса в группе с ЗРП был достоверно ниже ($10,5 \pm 0,9$), чем в контрольной группе ($13,9 \pm 0,7$; $p=0,0013$), что свидетельствует о значительном снижении объема околоплодных вод при ЗРП. Это может быть связано с нарушением плацентарной функции и ухудшением маточно-плацентарного кровотока, что подтверждает важность мониторинга амниотического индекса для ранней диагностики и прогнозирования ЗРП.

В ходе анализа анемия беременных и тромбоцитопения были количественно оценены, однако статистически значимых различий между группами не выявлено. Лейкоцитоз был зарегистрирован исключительно среди пациенток контрольной группы. Повышенные уровни фибриногена и протеинурию наблюдали чаще в группе женщин с ЗРП, однако данные различия не достигли статистической значимости.

В ходе исследования было показано, что локализация плаценты не влияет на риск развития ЗРП. Плацента располагалась по задней стенке у 58,6% беременных без ЗРП, по передней — у 41,4%. У женщин с ЗРП плацента по задней стенке была расположена в 46,7% случаев, по передней — в 53,3%, ($p=0,18$; $\chi^2=0,35$).

При ультразвуковом исследовании фетометрические показатели группы контроля находились в пределах 10% для соответствующего срока гестации, тогда как в основной группе у 58,8% пациенток были признаки ЗРП.

По данным доплерометрического исследования, в системе мать–плацента–плод показатели гемодинамики в основной группе выходили за пределы нормы, при этом в группе контроля нарушений не было. Данные приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели доплерометрии системы мать–плацента–плод при наличии и отсутствии задержки роста плода

Table 1. Doppler ultrasound parameters of the mother–placenta–fetus system in the presence or absence of fetal growth restriction

Артерия	Систола-диастолическое отношение	Индекс резистентности	Индекс пульсации
Пупочная	$3,56 \pm 0,8 / 2,41 \pm 0,07$ ($p=0,046$)	$0,59 \pm 0,02 / 0,55 \pm 0,01$ ($p=0,048$)	$1,19 \pm 0,06 / 0,8 \pm 0,16$ ($p=0,049$)
Средняя мозговая	$4,1 \pm 0,24 / 4,43 \pm 0,4$ ($p=0,19$)	$0,73 \pm 0,02 / 0,74 \pm 0,02$ ($p=0,33$)	$1,5 \pm 0,08 / 1,6 \pm 0,29$ ($p=0,34$)
Правая маточная	$2,66 \pm 0,16 / 1,87 \pm 0,05$ ($p=0,0002$)	$0,57 \pm 0,02 / 0,45 \pm 0,02$ ($p=0,0005$)	$1,08 \pm 0,09 / 0,6 \pm 0,08$ ($p=0,01$)
Левая маточная	$2,29 \pm 0,1 / 1,98 \pm 0,06$ ($p=0,027$)	$0,54 \pm 0,02 / 0,48 \pm 0,01$ ($p=0,033$)	$0,98 \pm 0,07 / 0,71 \pm 0,1$ ($p=0,08$)

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения.

Таблица 2. Показатели кардиотокограммы в исследуемых группах

Table 2. Cardiotocography parameters in the study groups

Показатель	Группа с задержкой роста плода	Группа контроля	Уровень <i>p</i>
Базальная частота сердечных сокращений плода, в минуту	137,88±1,39	132,2±1,04	<0,05
Миокардиальный рефлекс, в минуту	19,92±0,58	23,43±0,53	<0,01
Осцилляции, в минуту	6,96±0,13	8,06±0,19	<0,01

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения.

У плодов женщин с ЗРП базальная частота сердечных сокращений плода была выше, чем в группе контроля, а осцилляции и миокардиальный рефлекс в группе с изучаемой патологией был достоверно ниже. Данные продемонстрированы в табл. 2.

Все женщины без ЗРП родили в срок, тогда как в группе с ЗРП у троих пациенток были преждевременные роды, что составило 8,25%.

Путем кесарева сечения были родоразрешены 31,75% беременных без исследуемой патологии и 58,82% пациенток с диагностированными нарушениями, связанными с системой мать–плацента–плод ($p=0,02$). Показания к кесареву сечению у 14 пациенток с ЗРП были связаны с изучаемой патологией, двум из них выполнена операция на основании заключения офтальмолога, одной — из-за несостоятельности рубца на матке, одной — в связи с рубцовой деформацией шейки матки (рис. 2).

Среди рожениц с ЗРП отмечены следующие осложнения родов: у двух пациенток были стремительные

роды, двум — выполнена трансфузия свежзамороженной плазмы, у одной — первичная слабость родовой деятельности, у одной — асфиксия новорожденного, одной — проведено дренирование брюшной полости. Во время родов через естественные родовые пути перинеотомия выполнена пяти женщинам и одной — ручное обследование полости матки в связи с задержкой доли плаценты.

У рожениц из группы контроля осложнениями родов были: у троих — дискоординация родовой деятельности, двум — установлен дренаж в брюшную полость во время операции кесарева сечения, у одной — асфиксия новорожденного. Помимо этого, 12 роженицам выполнили перинеотомию и двум — ручное обследование полости матки и выделение задержавшейся доли плаценты.

Средний срок родоразрешения у женщин с ЗРП составил 38,0 нед., а в группе контроля — 39,75 нед. Нулевая гипотеза опровергнута ($p < 0,0000001$).



Рис. 2. Способ родоразрешения и показания для него.

Fig. 2. Method and indications for delivery.

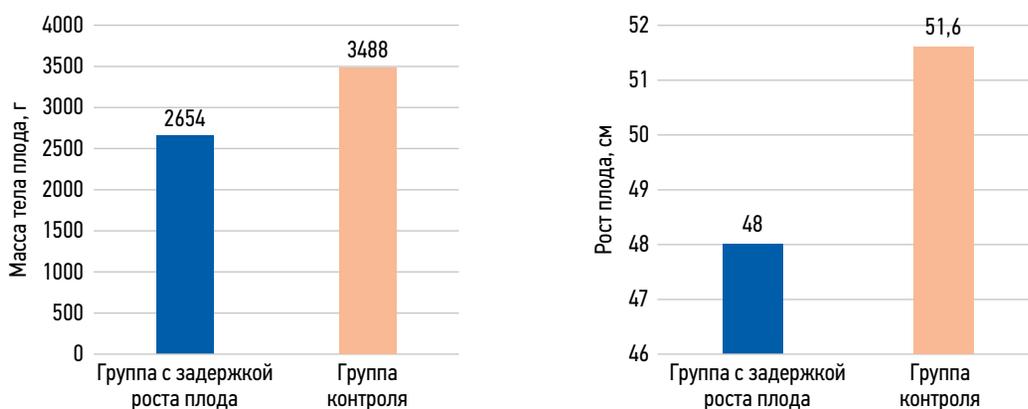


Рис. 3. Антропометрические параметры плодов.

Fig. 3. Fetal parameters.

Таблица 3. Параметры плодов и плацент
Table 3. Fetal and placental parameters

Параметр	Группа с задержкой роста плода (n=34)	Группа контроля (n=32)	Уровень p
Окружность головы плода, см	33,8±0,28	35,2 ±0,24	<0,001
Окружность груди плода, см	31,4±0,45	33,9±0,25	<0,0001
Длина пуповины, см	62,4±1,7	63,8±1,7	>0,05
Масса плаценты, г	489,3±22,8	613,1±21,6	<0,001
Площадь плаценты, см ²	278,8±21,8	337,1 ±14,0	<0,05

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения.

Женщины в группе контроля в 64,5% случаев родили мальчиков и в 35,5% — девочек, в основной группе у 52,9% пациенток родились девочки, у 47,1% — мальчики ($p > 0,05$).

Средняя масса тела плодов, рожденных от женщин с ЗРП составила (2654±85 г), что значительно ниже, чем у условно здоровых женщин (3488±68 г; $p < 0,00000001$). Безусловно, это отражает наличие дефицита массы плода, как ведущего компонента ЗРП. Средний рост плодов в основной группе (48±0,54 см) был статистически меньше, чем в контрольной группе (51,6±0,37 см; $p < 0,001$) (рис. 3).

Показатели окружности головы, окружности груди, длины пуповины, массы плаценты и площади плаценты приведены в табл. 3.

Гипоксия плода отмечена у 27,3% женщин с ЗРП, у женщин без исследуемой патологии — в 18,75% случаев ($p=0,21$; $\chi^2=1,17$).

Женщины без изучаемой патологии показали следующие оценки плодов по шкале Апгар через 1 мин после рождения: 9 баллов (9,375%), 8 баллов (81,25%), 7 баллов (6,25%), 5 баллов (3,125%). Оценки у пациенток основной группы были следующими: 8 баллов (64,7%), 7 баллов (32,35%), 6 баллов (2,95%). По данным показателям отмечены статистически значимые различия между группами на 1-й минуте ($p < 0,05$), тогда как на 5-й минуте после рождения различия не выявлены ($p > 0,05$). Оценка

по шкале Апгар через 5 мин после рождения в группе контроля: 9 баллов (31,25%), 8 баллов (62,5%), 7 баллов (3,125%), 6 баллов (3,125%). В основной группе: 9 баллов (44,1%), 8 баллов (47,1%), 7 баллов (8,8%).

По кровопотере при оперативном вмешательстве группы достоверно не отличались: в основной группе средний объем потерянной крови был равен 582±20 мл, в контрольной — 630±16 мл ($p > 0,05$). Различий не обнаружено и при естественных родах: средняя кровопотеря у родильниц с ЗРП составила 227±12 мл, без ЗРП — 247±20 мл ($p > 0,05$).

ЗРП в 44% случаев протекала с преэклампсией. Тяжелое течение данного заболевания в 58% случаев привело к оперативному родоразрешению, в среднем на 2 нед. раньше, чем в группе контроля. Все это подтверждает необходимость новых схем лечения и профилактики ЗРП. В результате исследования методом количественного анализа определены значения относительной площади экспрессии и оптической плотности рецепторов мелатонина MT1A и MT1B, что позволило провести количественную характеристику их экспрессии в тканях плаценты. Для рецептора MT1A средняя относительная площадь экспрессии в группе с ЗРП составила 0,259±0,183 усл. ед., в то время как в контрольной группе данный показатель был значительно выше и достигал 0,402±0,226 усл. ед. Статистический анализ с использованием *U*-критерия

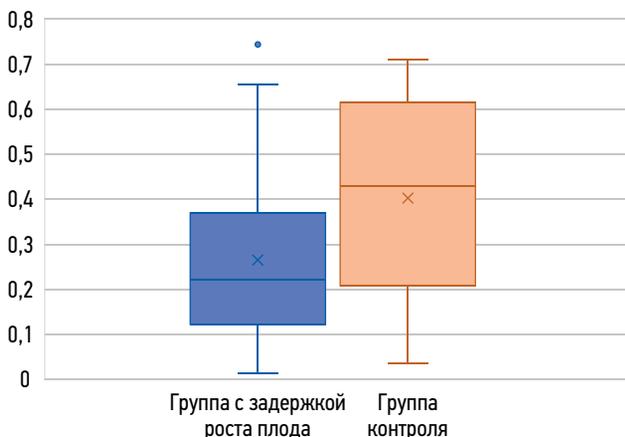


Рис. 4. Относительная площадь экспрессии рецептора мелатонина MT1A.
Fig. 4. Relative area of MT1A melatonin receptor expression.

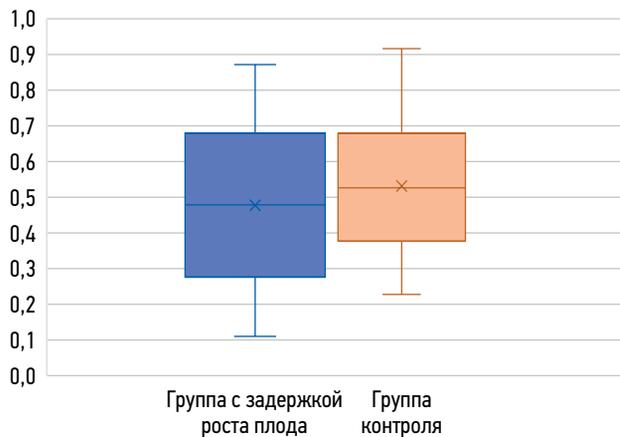


Рис. 5. Относительная площадь экспрессии рецептора мелатонина MT1B.
Fig. 5. Relative area of MT1B melatonin receptor expression.

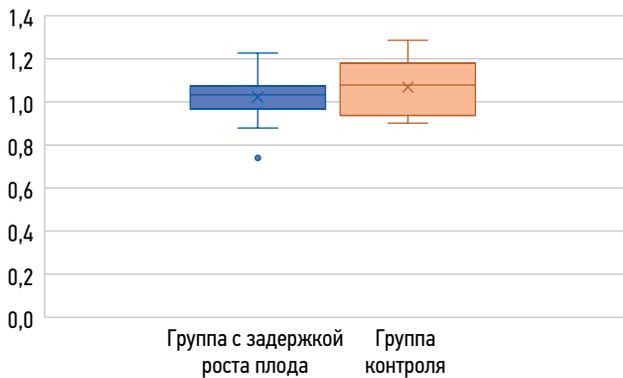


Рис. 6. Средняя оптическая плотность флуоресцентных сигналов рецептора мелатонина MT1A.

Fig. 6. Average optical density of MT1A melatonin receptor fluorescent signals.

Манна–Уитни выявил достоверные различия между группами ($p=0,002$), что подтверждает снижение экспрессии MT1A при ЗРП. Графическое представление данных (рис. 4) наглядно иллюстрирует выявленные различия и значимость полученных результатов.

Количественный анализ выявил, что средняя относительная площадь экспрессии MT1B в группе с ЗРП составила $0,472 \pm 0,245$ усл. ед., тогда как в контрольной группе данный показатель был равен $0,544 \pm 0,191$ усл. ед. Статистический анализ с использованием *U*-критерия Манна–Уитни показал, что различия между группами статистически значимы ($p=0,039$). Это свидетельствует о снижении экспрессии MT1B при ЗРП (рис. 5).

Результаты подтверждают, что относительная площадь экспрессии MT1A и MT1B в группе ЗРП ниже, чем в группе контроля, что может указывать на связь сниженной экспрессии с патогенезом ЗРП.

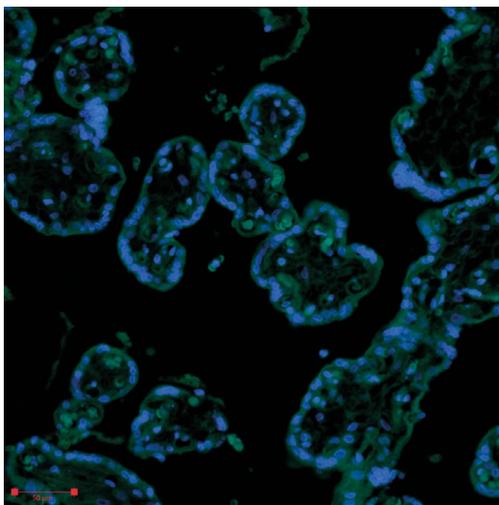


Рис. 8. Экспрессия рецепторов мелатонина MT1A в терминальных и промежуточных ворсинах хориона в группе с задержкой развития плода. Иммуногистохимическое исследование на конфокальном микроскопе, увеличение $\times 200$.

Fig. 8. Expression of MT1A melatonin receptors in terminal and intermediate chorionic villi in the group with FGR. Immunohistochemical examination using a confocal microscope, zoom $\times 200$.

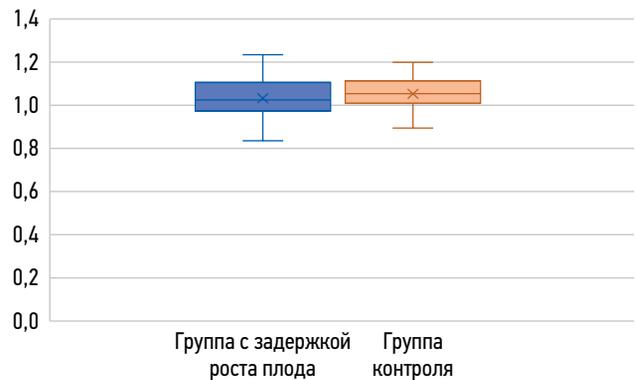


Рис. 7. Средняя оптическая плотность флуоресцентных сигналов рецептора мелатонина MT1B.

Fig. 7. Average optical density of MT1B melatonin receptor fluorescent signals.

Оптическая плотность флуоресцентных сигналов измерена для количественной оценки интенсивности экспрессии рецепторов мелатонина. Средняя оптическая плотность рецептора MT1A в группе с ЗРП составила $1,021 \pm 0,104$ усл. ед., в то время как в контрольной группе этот показатель был равен $1,073 \pm 0,118$ усл. ед., при этом различия между группами оказались статистически значимыми ($p=0,039$; *U*-критерий Манна–Уитни). Аналогично для рецептора MT1B средняя оптическая плотность в группе ЗРП составила $1,037 \pm 0,088$ усл. ед., а в контрольной группе — $1,063 \pm 0,081$ усл. ед. с выявленными статистически значимыми различиями ($p=0,039$; *U*-критерий Манна–Уитни). Распределение значений оптической плотности для обоих рецепторов наглядно представлено на рис. 6, 7.

Показано, что для MT1A в группе ЗРП экспрессия снижена по сравнению с контрольным значением, что может

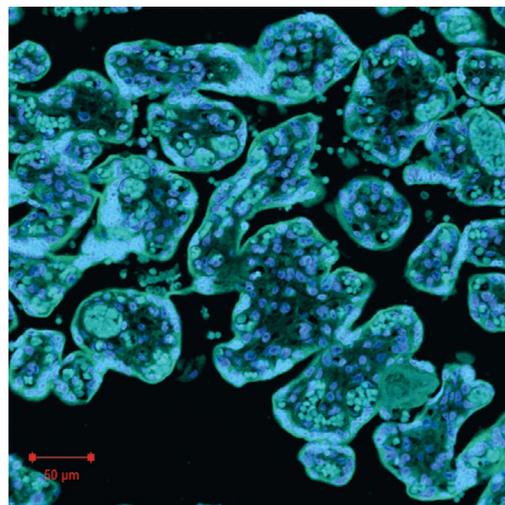


Рис. 9. Экспрессия рецепторов мелатонина MT1A в терминальных и промежуточных ворсинах хориона в контрольной группе. Иммуногистохимическое исследование на конфокальном микроскопе, увеличение $\times 200$.

Fig. 9. Expression of MT1A melatonin receptors in terminal and intermediate chorionic villi in the control group. Immunohistochemical examination using a confocal microscope, zoom $\times 200$.

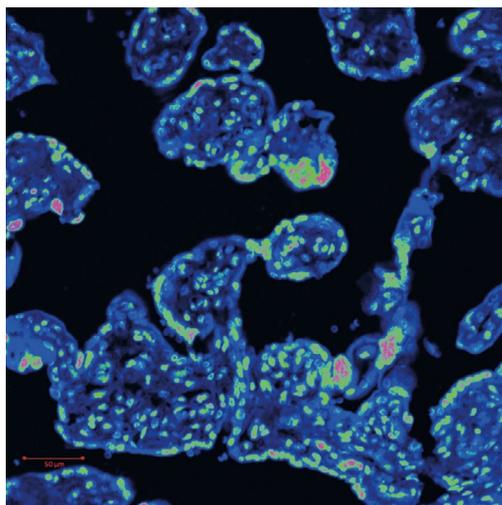


Рис. 10. Экспрессия рецепторов мелатонина MT1B в терминальных и промежуточных ворсинах хориона в группе с задержкой развития плода. Иммуногистохимическое исследование на конфокальном микроскопе, увеличение $\times 200$.

Fig. 10. MT1B melatonin receptor expression in terminal and intermediate chorionic villi in the fetal growth restriction group. Immunohistochemical examination using a confocal microscope, zoom $\times 200$.

указывать на нарушение регуляции мелатониновых рецепторов в плаценте при ЗРП. Экспрессия MT1B также снижена в группе ЗРП, но различия в группах менее выражены, чем в случае MT1A. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов мелатонина MT1A и MT1B в исследуемой и контрольной группах визуализированы на рис. 8–11. Распределение рецепторов MT1A и MT1B в плаценте, вероятно, может варьировать в зависимости от функциональных особенностей участков (например, ворсинок), что подлежит дальнейшему детальному изучению.

Оцениваемая площадь ткани плаценты в группе ЗРП для рецепторов MT1A составила в среднем $871,432 \pm 194,732$ усл. ед., а в группе контроля — $934,732 \pm 537,892$ усл. ед. (*U*-критерий Манна–Уитни; $p=0,512$), различия статистически незначимы. Аналогично для рецепторов MT1B средняя площадь в группе ЗРП составила $869,732 \pm 459,812$ усл. ед., а в группе контроля — $891,270 \pm 537,892$ усл. ед. (*U*-критерий Манна–Уитни; $p=0,512$), различия статистически незначимы. Таким образом, по результатам исследования установлено, что по площади ткани плаценты группы статистически значимо не отличались при анализе рецепторов мелатонина как А, так и В.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день ЗРП остается одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве, что подтверждают высокие показатели перинатальной смертности и заболеваемости, связанные с данной патологией.

Анализ клинико-анамнестических данных показал у женщин с ЗРП достоверно меньшую массу тела и меньшую прибавку веса во время беременности, чем

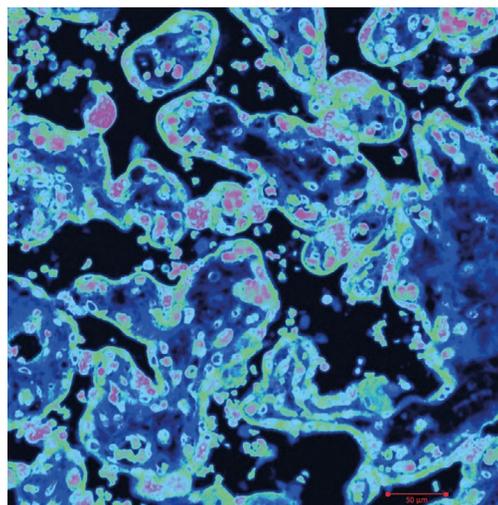


Рис. 11. Экспрессия рецепторов мелатонина MT1B в терминальных и промежуточных ворсинах хориона в контрольной группе. Иммуногистохимическое исследование на конфокальном микроскопе, увеличение $\times 200$.

Fig. 11. MT1B melatonin receptor expression in terminal and intermediate chorionic villi in the control group. Immunohistochemical examination using a confocal microscope, zoom $\times 200$.

в контрольной группе. Это может быть связано как с генетическими особенностями, так и с нарушением плацентарной функции, что подлежит дальнейшему изучению. Кроме того, при ЗРП чаще наблюдали отеки, повышение артериального давления и преэклампсию, что подтверждает их роль как предикторов ЗРП. Эти данные согласуются с мнением других исследователей, также отметивших связь между ЗРП и преэклампсией [19, 20].

У 8,25% женщин с ЗРП произошли преждевременные роды, а средний срок родоразрешения был почти на 2 нед. раньше, чем в контрольной группе. Это указывает на необходимость более тщательного мониторинга и своевременного вмешательства у пациенток с ЗРП. Кроме того, у новорожденных от матерей с ЗРП наблюдали значимо меньшие антропометрические показатели (массу тела, рост, окружности головы и груди), что подтверждает наличие дефицита массы тела плода как ключевого компонента ЗРП. Эти данные согласуются с результатами других исследований, где также отмечена связь между ЗРП и низкими антропометрическими показателями у новорожденных [4, 6].

Исследование позволило выявить ключевые аспекты, связанные с ролью экспрессии рецепторов мелатонина MT1A и MT1B в патогенезе ЗРП. Результаты демонстрируют, что их экспрессия в плаценте значимо снижена у женщин с ЗРП по сравнению с контрольным значением. Это подтверждает гипотезу о том, что нарушение регуляции мелатониновых рецепторов может играть важную роль в развитии ЗРП.

Известно, что мелатонин, синтезируемый преимущественно эпифизом, а также самой плацентой, имеет большое значение в регуляции оксидативного стресса, ангиогенеза и иммунной толерантности при беременности [16].

Плацентарные рецепторы мелатонина модулируют вазодилатацию, инвазию трофобласта и апоптоз, что критически важно для адекватного фетоплацентарного кровотока [25]. Нарушение их экспрессии может приводить к дисфункции плацентарного барьера и, как следствие, к гипоксии и ЗРП.

Полученные данные показывают снижение экспрессии мелатониновых рецепторов в плацентах с ЗРП, что коррелирует с результатами исследований последних лет. В работе других авторов продемонстрировано, что подавление мелатониновой сигнализации ухудшает трофобластическую инвазию и снижает продукцию плацентарного лактогена, что подтверждает ключевую роль мелатонина в плацентарном развитии [26].

Мелатонин обладает мощными антиоксидантными свойствами, а его рецепторы активируют ферменты (супероксиддисмутазу, каталазу), защищающие плаценту от повреждения [27]. Нарушение этой системы может способствовать ишемии плаценты, а снижение экспрессии MT1A и MT1B может быть связано с нарушением антиоксидантной защиты, ангиогенеза и иммуномодуляции, что в конечном итоге приводит к дисфункции плаценты и ЗРП. Данные согласуются с результатами предыдущих исследований, где также было показано, что мелатонин играет ключевую роль в поддержании нормальной функции плаценты [10–13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные делают перспективной гипотезу о возможном влиянии мелатонина на развитие ЗРП. Для подтверждения причинно-следственной связи между снижением экспрессии рецепторов мелатонина и ЗРП необходимы дополнительные исследования, включая молекулярные и функциональные анализы. Особый интерес представляет изучение распределения рецепторов MT1A и MT1B в различных морфологических структурах плаценты (например, ворсинках, базальной мембране), что может помочь более детально понять их роль в патогенезе ЗРП.

Результаты исследования подтверждают, что снижение экспрессии рецепторов мелатонина MT1A и MT1B в плаценте может быть связано с развитием ЗРП. Это открывает новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на коррекцию данной патологии. В частности, применение мелатонина может стать перспективным подходом для улучшения плацентарной функции и снижения риска развития ЗРП. Однако для подтверждения этих предположений необходимы дальнейшие исследования, включая клинические испытания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.В. Новицкая — проведение исследования, анализ данных, привлечение финансирования, написание черновика рукописи; В.О. Полякова, В.М. Болотских — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; Т.С. Клейменова,

С.С. Пюрвеев — проведение исследования; М.А. Михайлова — проведение исследования, написание черновика рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этическая экспертиза. Одобрение этического комитета на проведение исследования не получали в связи с отсутствием этического комитета в организации, однако были соблюдены базовые принципы проведения исследований. Участники были полностью информированы о целях, методах и возможных рисках исследования, дали добровольное согласие на участие в исследовании. Данное исследование не несло потенциальный вред, в том числе физического, психологического, социального. Обеспечена конфиденциальность данных. Исследование и его протокол не регистрировали.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы были использованы фрагменты собственного текста, опубликованного ранее [DOI: 10.21638/spbu11.2024.20], распространяется с разрешения правообладателя (© Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ), 2024. Источник: <https://medicine-journal.spbu.ru/article/view/18665/12412>).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внутренних рецензента из состава редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: E.V. Novitskaya: investigation, formal analysis, funding acquisition, writing—original draft; V.O. Polyakova, V.M. Bolotskikh: conceptualization; writing—review & editing; T.S. Kleimenova, S.S. Pyurveev: investigation; M.A. Mikhailova: investigation, writing—original draft. All authors approved the version of the manuscript to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of it are appropriately reviewed and resolved.

Ethics approval: The study received no ethics committee approval, as the institution has no ethics committee. However, all fundamental ethical research practices were maintained. The participants were informed on the study aim and objectives, its methods and possible risks, and gave their consent to participate in the study. The study did not impose any potential physical, mental, or social harm to the participants. Their data were kept confidential. The study and its protocol were not registered.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests over the past three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: This work was created using fragments of our own text and previously published data [DOI: 10.21638/spbu11.2024.20], published with permission from the copyright holder (© Saint Petersburg State University, SPbSU, 2024. Available at: <https://medicine-journal.spbu.ru/article/view/18665/12412>).

Data availability statement: All data generated during this study are included in this article.

Generative AI: No generative AI was used in preparing this article.

Provenance and peer-review: This work was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review involved two internal reviewers.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Starodubov V, Sukhanova L, Sychenkov Yu. Reproductive losses as medical social problem in demographic development of Russia. *Social Aspects of Population Health*. 2011;(6):1. EDN: OPGNNN
2. Berlit S, Nickol J, Weiss C, et al. Zervixdilatation und Kürettage während eines primären Kaiserschnitts – eine retrospektive Analyse. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2013;217(S1). (In German) doi: 10.1055/s-0033-1357145
3. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, et al. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(1):126–141. doi: 10.1542/peds.2014-1142
4. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Fetal growth restriction requiring maternal medical care. Clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.) [cited 2025 May 24] Available from: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-nedostatochnyi-rost-ploda-trebuishchii-predostavleniia/klinicheskie-rekomendatsii>
5. Chew LC, Osuchukwu OO, Reed DJ, et al. *Fetal growth restriction*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
6. Gorban' TS, Degtyareva MV, Babak OA, et al. Specificities of the course of the neonatal period in the premature neonate with intrauterine growth restriction. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2011;6(6):8–13. EDN: OPGIUL
7. Malhotra A, Rocha AKA, Yawno T, et al. Neuroprotective effects of maternal melatonin administration in early-onset placental insufficiency and fetal growth restriction. *Pediatr Res*. 2024;95(6):1510–1518. EDN: OTUWDJ doi: 10.1038/s41390-024-03027-4
8. Reiter RJ, Dun Xian Tan, Korkmaz A, et al. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):293–307. doi: 10.1093/humupd/dmt054
9. Joseph TT, Schuch V, Hossack DJ, et al. Melatonin: the placental antioxidant and anti-inflammatory. *Front Immunol*. 2024;15:1339304. EDN: LAQHFW doi: 10.3389/fimmu.2024.1339304
10. Knyazkin IV, Kvetnoy IM, Zezolin PN, et al. *Neuroimmunoendocrinology of the male reproductive system, placenta, and endometrium*. Saint Petersburg: Znanie; 2007. 192 p. (In Russ.)
11. Loren P, Sánchez R, Arias ME, et al. Melatonin scavenger properties against oxidative and nitrosative stress: impact on gamete handling and *in vitro* embryo production in humans and other mammals. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1119. doi: 10.3390/ijms18061119
12. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage. *Molecules*. 2018;23:530. EDN: QPVHAX doi: 10.3390/molecules23030530
13. Miller SL, Yawno T, Alers NO, et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J Pineal Res*. 2014;56(3):283–294. doi: 10.1111/jpi.12121
14. Pang R, Han HJ, Meehan C, et al. Efficacy of melatonin in term neonatal models of perinatal hypoxia-ischaemia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(6):795–809. EDN: YUPOWH doi: 10.1002/acn3.51559
15. Andrievskaya IA, Ishutina NA, Dovzhikova IV. *Placental insufficiency: a textbook*. Blagoveshchensk; 2017. 43 p. (In Russ.)
16. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(21):3863–3881. EDN: YHKFCX doi: 10.1007/s00018-017-2609-7
17. Fantasia I, Bussolaro S, Stampalija T, et al. The role of melatonin in pregnancies complicated by placental insufficiency: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;278:22–28. EDN: GKTSNI doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.08.029
18. Komarov FI, Rapoport SI, Malinovskaya NK, et al, editors. *Melatonin in health and disease*. Moscow: Medpraktika-M; 2004. 308 p. (In Russ.)
19. Niu YJ, Zhou W, Nie ZW, et al. Melatonin enhances mitochondrial biogenesis and protects against rotenone-induced mitochondrial deficiency in early porcine embryos. *J Pineal Res*. 2020;68:e12627. doi: 10.1111/jpi.12627
20. Pérez-González A, Castañeda-Arriaga R, Álvarez-Idaboy JR, et al. Melatonin and its metabolites as chemical agents capable of directly repairing oxidized DNA. *J Pineal Res*. 2019;66(2):e12539. doi: 10.1111/jpi.12539
21. Lanoix D, Lacasse AA, Reiter RJ, et al. Melatonin: the watchdog of villous trophoblast homeostasis against hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress and apoptosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;381(1–2):35–45. doi: 10.1016/j.mce.2013.07.010
22. Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciello MS, et al. Melatonin promotes uterine and placental health: potential molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):300. EDN: CBJJIF doi: 10.3390/ijms21010300
23. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease. *Biomolecules*. 2020;10(9):1211. doi: 10.3390/biom10091211
24. Hobson SR, Lim R, Gardiner EE, et al. Phase I pilot clinical trial of antenatal maternally administered melatonin to decrease the level of oxidative stress in human pregnancies affected by fetal growth restriction. *Methods Mol Biol*. 2018;1710:335–345. doi: 10.1007/978-1-4939-7498-6_27
25. Olcese J, Beesley S, Sanchez-Bretano A. Melatonin and the placenta: roles in placental homeostasis and pregnancy outcomes. *J Pineal Res*. 2021.
26. Lanoix D, Lacasse A-A, Vaillancourt C. Melatonin receptor signaling in trophoblast development and placental function. *Int J Mol Sci*. 2022. doi: 10.3390/ijms23010512
27. Tamura H, Nakamura Y, Takayama H. Oxidative stress and melatonin in gestational disorders. *Reprod Sci*. 2020. doi: 10.1007/s43032-019-00098-1

ОБ АВТОРАХ

*** Новицкая Екатерина Владимировна;**

адрес: Россия, 197342, Санкт-Петербург,
ул. Белоостровская, д. 10, корп. 1;
ORCID: 0009-0008-2325-5758;
eLibrary SPIN: 7623-6051;
e-mail: Doc-Novi@yandex.ru

Полякова Виктория Олеговна, д-р биол. наук, профессор,
профессор РАН;
ORCID: 0000-0001-8682-9909;
eLibrary SPIN: 5581-5413;
e-mail: vopol@yandex.ru

AUTHORS INFO

*** Ekaterina V. Novitskaya;**

address: 10 Beloostrovskaya St., bldg. 1,
Saint Petersburg, 197342, Russia;
ORCID: 0009-0008-2325-5758;
eLibrary SPIN: 7623-6051;
e-mail: Doc-Novi@yandex.ru

Victoria O. Polyakova, Dr. Sci. (Biology), Professor,
Professor of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0001-8682-9909;
eLibrary SPIN: 5581-5413;
e-mail: vopol@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Болотских Вячеслав Михайлович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9846-0408;
eLibrary SPIN: 3143-5405;
e-mail: docgin@yandex.ru

Клейменова Татьяна Сергеевна, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-0767-5564;
eLibrary SPIN: 4876-3420;
e-mail: Kleimenovats@gmail.com

Пурвеев Сарнг Саналович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-4467-2269;
eLibrary SPIN: 5915-9767;
e-mail: dr.purveev@gmail.com

Михайлова Марина Алексеевна;
ORCID: 0009-0001-5828-2245;
eLibrary SPIN: 3705-1942;
e-mail: mmikh020@gmail.com

Vyacheslav M. Bolotskikh, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-9846-0408;
eLibrary SPIN: 3143-5405;
e-mail: docgin@yandex.ru

Tatiana S. Kleimenova, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0003-0767-5564;
eLibrary SPIN: 4876-3420;
e-mail: Kleimenovats@gmail.com

Sarng S. Pyurveev, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-4467-2269;
eLibrary SPIN: 5915-9767;
e-mail: dr.purveev@gmail.com

Marina A. Mikhailova;
ORCID: 0009-0001-5828-2245;
eLibrary SPIN: 3705-1942;
e-mail: mmikh020@gmail.com