



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.691>

Роль сфинголипидного метаболизма в развитии нарушений репродуктивного здоровья женщин

А.А. Поличева¹, Э.А. Оганесян², И.С. Ярушкина³, А.С. Мартыненко⁴, Е.Э. Кормухина⁵, Ч.О. Таимова⁶, А.Р. Мустафина⁷, В.В. Ким⁵, А.А. Валитова⁸, Н.Р. Сулейманов⁹, К.А. Гайбарян⁴, М.Э. Раджабов⁹, А.Е. Баймухамбетова¹⁰, А.Э. Разумова¹⁰

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 362019 Республика Северная Осетия–Алания, Владикавказ, Пушкинская ул., д. 40;

³БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника № 3»; Россия, 394068 Воронеж, Ботанический переулок, д. 47;

⁴ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29;

⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

⁶ФГАОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 367005 Махачкала, площадь Ленина, д. 1;

⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁸ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3;

⁹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;

¹⁰ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Для контактов: Анастасия Алексеевна Поличева, e-mail: policheeva@gmail.com

Резюме

Сфинголипиды представляют собой биоактивные липиды, регулирующие процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза, ангиогенеза и воспаления. В последние годы их роль в поддержании овариального резерва и развитии нарушений женской репродуктивной функции получила особое внимание. Церамиды (англ. ceramides, CERs) и сфингозин-1-фосфат (англ. sphingosine-1-phosphate, S1P) формируют динамический баланс между проапоптотическими и провыживательными сигналами, определяя судьбу фолликулов и ооцитов. Нарушения метаболизма сфинголипидов выявлены при раке яичников, синдроме поликистозных яичников, эндометриозе, ожирении, снижении овариального резерва и преждевременной недостаточности яичников. Эти состояния сопровождаются сдвигом соотношения CERs/S1P, что отражается на качестве ооцитов, их чувствительности к окислительному стрессу, химиотерапии и воспалению. Появляющиеся данные показывают, что таргетная модуляция сфинголипидного пути – ферментов сфингозинкиназы, церамидсинтаз, сфингомиелиназ и белка-переносчика церамидов, а также рецепторов S1P, может стать перспективным направлением сохранения овариального резерва, профилактики бесплодия и преодоления химиорезистентности при раке яичников. S1P демонстрирует защитные свойства в отношении ооцитов, а аналоги церамидов и ингибиторы сфинголипидных ферментов открывают новые возможности персонализированной терапии. Обобщение современных данных о сфинголипидном обмене в репродуктивных тканях позволяет рассматривать эти молекулы не только как маркеры патологии, но и как потенциальные терапевтические мишени, что особенно актуально для разработки стратегий сохранения фертильности и улучшения исходов лечения гинекологических заболеваний.

Ключевые слова: сфинголипиды, церамиды, сфингозин-1-фосфат, овариальный резерв, ооциты, фолликулогенез, рак яичников, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, ожирение, преждевременная недостаточность яичников, репродуктивное здоровье, ангиогенез, апоптоз, биомаркеры, таргетная терапия

Для цитирования: Поличева А.А., Оганесян Э.А., Ярушкина И.С., Мартыненко А.С., Кормухина Е.Э., Таимова Ч.О., Мустафина А.Р., Ким В.В., Валитова А.А., Сулейманов Н.Р., Гайбарян К.А., Раджабов М.Э., Баймухамбетова А.Е., Разумова А.Э. Роль сфинголипидного метаболизма в развитии нарушений репродуктивного здоровья женщин. *Акушерство,*

The role of sphingolipid metabolism in female reproductive health disorders

Anastasia A. Policheva¹, Ella A. Oganessian², Inga S. Yarushkina³, Angelina S. Martynenko⁴, Elizaveta E. Kormukhina⁵, Chamsiyat O. Taimova⁶, Aisha R. Mustafina⁷, Viktoriya V. Kim⁵, Azalina A. Valitova⁸, Nurislan R. Suleimanov⁹, Karina A. Gaibaryan⁴, Maksim E. Radzhabov⁹, Alina E. Baimukhambetova¹⁰, Alina E. Razumova¹⁰

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 6/8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia;

²North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation; 40 Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania 362019, Russia;

³Voronezh City Clinical Polyclinic No. 3; 47 Botanicheskoy Lane, Voronezh 394068, Russia;

⁴Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 29 Nahichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia;

⁵Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia;

⁶Dagestan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala 367005, Russia;

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117513, Russia;

⁸Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia;

⁹Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh 394036, Russia;

¹⁰Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya Str., Astrakhan 414000, Russia

Corresponding author: Anastasia A. Policheva, e-mail: policheevaa@gmail.com

Abstract

Sphingolipids are bioactive lipids that regulate cell proliferation, differentiation, apoptosis, angiogenesis, and inflammation. In recent years, their role in maintaining the ovarian reserve and developing of female reproductive disorders has gained increasing attention. Ceramides (CERs) and sphingosine-1-phosphate (S1P) form a dynamic balance between pro-apoptotic and pro-survival signals, determining the fate of follicles and oocytes. Dysregulation of sphingolipid metabolism has

been identified in ovarian cancer, polycystic ovary syndrome, endometriosis, obesity, diminished ovarian reserve, and premature ovarian insufficiency. These conditions are accompanied by a shift in the CERs/S1P ratio, which affects oocyte quality and their susceptibility to oxidative stress, chemotherapy, and inflammation. Emerging evidence indicates that targeted modulation of the sphingolipid pathway — including enzymes such as sphingosine kinases, ceramide synthases, sphingomyelinases, and ceramide transfer protein, as well as S1P receptors may represent a promising approach for preserving ovarian reserve, preventing infertility, and overcoming chemoresistance in ovarian cancer. S1P exhibits protective properties toward oocytes, whereas ceramide analogues and inhibitors of sphingolipid-metabolizing enzymes offer new opportunities for personalized therapy. Summarizing current data on sphingolipid metabolism in reproductive tissues highlights these molecules not only as biomarkers of pathology but also as potential therapeutic targets, which is particularly relevant for developing fertility-preserving strategies and improving the outcomes of gynecological disease treatment.

Keywords: sphingolipids, ceramides, CERs, sphingosine-1-phosphate, S1P, ovarian reserve, oocytes, folliculogenesis, ovarian cancer, polycystic ovary syndrome, endometriosis, obesity, premature ovarian failure, reproductive health, angiogenesis, apoptosis, biomarkers, targeted therapy

For citation: Policheva A.A., Oganessian E.A., Yarushkina I.S., Martynenko A.S., Kormukhina E.E., Taimova Ch.O., Mustafina A.R., Kim V.V., Valitova A.A., Suleimanov N.R., Gaibaryan K.A., Radzhabov M.E., Baimukhambetova A.E., Razumova A.E. The role of sphingolipid metabolism in female reproductive health disorders. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025:[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.691>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Сфинголипиды, такие как церамиды (CERs) и сфингозин-1-фосфат (S1P), признаны ключевыми медиаторами клеточной судьбы, регулирующими пролиферацию, апоптоз, ангиогенез и воспаление. Нарушения их метаболизма связаны с репродуктивными расстройствами, включая рак яичников, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и эндометриоз.	Sphingolipids such as ceramides (CERs) and sphingosine-1-phosphate (S1P) are recognized as key mediators of cell fate, regulating proliferation, apoptosis, angiogenesis and inflammation. Disturbances in their metabolism are linked to reproductive disorders, including ovarian cancer, polycystic ovary syndrome (PCOS) and endometriosis.
Баланс между проапоптотическими CERs и провыживательным S1P важен для поддержания овариального резерва и нормального фолликулогенеза. Их дисбаланс может приводить к атрезии фолликулов, снижению качества ооцитов и бесплодию.	The balance between pro-apoptotic CERs and pro-survival S1P is essential for maintaining the ovarian reserve and normal folliculogenesis. Their imbalance can lead to follicular atresia, reduced oocyte quality and infertility.
S1P и его аналоги способны защищать фолликулы от повреждения при химиотерапии, а церамид-ассоциированные пути связаны с лекарственной устойчивостью опухолей. Это делает	S1P and its analogues can protect follicles from chemotherapy-induced damage, while ceramide-associated pathways are involved in tumor drug resistance. This makes sphingolipid targets promising for therapeutic interventions.

сфинголипидные мишени перспективными для терапевтических вмешательств.	
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Систематизированы данные о роли сфинголипидного обмена не только при опухолях яичников, но и при СПКЯ, эндометриозе, ожирении и возрастном снижении овариального резерва, подчеркивая общие патогенетические механизмы	There have been systematized the data on the role of sphingolipid metabolism not only in ovarian tumors but also in PCOS, endometriosis, obesity and age-related decline of the ovarian reserve, highlighting shared pathogenetic mechanisms.
Показана взаимосвязь между ключевыми ферментами сфинголипидного пути и клиническими проявлениями репродуктивных нарушений, включая возможные точки терапевтического вмешательства и биомаркеры качества ооцитов и исходов вспомогательных репродуктивных технологий (BPT).	It demonstrates the relationship between key enzymes of the sphingolipid pathway and the clinical manifestations of reproductive disorders, including potential therapeutic targets and biomarkers of oocyte quality and outcomes of assisted reproductive technologies (ART).
Предложены новые направления исследований – таргетная модуляция S1P/CERs-оси, локальное применение CERs-ассоциированных агентов для сохранения фертильности и использование липидных маркеров для персонализированного подхода к оценке овариального резерва.	New research directions are proposed – targeted modulation of the S1P/CERs axis, local application of CERs-associated agents to preserve fertility, and the use of lipidomic markers for a personalized approach to assessing ovarian reserve.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Возможно применение CERs и S1P для ранней диагностики нарушений овариального резерва, прогнозирования исходов BPT и персонализации репродуктивных программ.	It is possible to use CERs and S1P for early diagnosis of ovarian reserve disorders, predicting ART outcomes and personalization of reproductive programs.
Таргетная модуляция сфинголипидного пути (применение ингибиторов сфингозинкиназы (SPHK1), антагонистов S1P-рецепторов и аналогов CERs) может стать новым направлением терапии эндометриоза, СПКЯ и возрастного снижения фертильности, дополняя существующие схемы лечения.	Targeted modulation of the sphingolipid pathway (using sphingosine kinase (SPHK1) inhibitors, S1P receptor antagonists, and ceramide analogues) may represent a novel therapeutic approach for endometriosis, PCOS and age-related fertility decline, complementing existing treatment regimens.
Локальное введение защитных сфинголипидных агентов, например S1P или церамид-1-фосфата (C1P), способно повысить сохранность овариального резерва у пациенток, получающих химиотерапию, и улучшить долгосрочные репродуктивные результаты.	Local administration of protective sphingolipid agents such as S1P or ceramide-1-phosphate (C1P) may enhance preservation of the ovarian reserve in patients undergoing chemotherapy and improve long-term reproductive outcomes.

Введение / Introduction

У млекопитающих фолликул яичника является основной структурно-функциональной единицей, обеспечивающей рост и созревание ооцита за счет сложных межклеточных взаимодействий. Фолликулярное микроокружение образовано клетками гранулезы, которые находятся в прямом контакте с ооцитом, и текальными клетками, формирующими паракринную поддержку фолликулярного роста [1]. Фолликулогенез представляет собой динамичный процесс, при котором примордиальные фолликулы могут длительно сохраняться в состоянии покоя, подвергаться апоптозу или инициировать рост и развитие [2]. Ключевое

значение имеет двунаправленная передача сигналов между ооцитом и клетками гранулезы, поддерживающая жизнеспособность и функциональную полноценность фолликулов [3].

Сфингозин-1-фосфат (англ. sphingosine-1-phosphate, S1P) в последние годы рассматривается как один из ведущих регуляторов фолликулогенеза. Показано, что S1P стимулирует пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток гранулезы, а его цитопротекторные свойства подтверждены в исследованиях по сохранению ткани яичников при криоконсервации и химиотерапии, что подчеркивает его значение для поддержания овариальной функции [4].

Сфинголипиды первоначально рассматривались как структурные компоненты клеточных мембран, однако в настоящее время признаны важными сигнальными молекулами, регулирующими широкий спектр клеточных функций [5]. Одним из ключевых механизмов их действия является так называемый сфинголипидный реостат (англ. ceramide/S1P rheostat), определяющий судьбу клетки за счет баланса между про- и антиапоптотическими сигналами [6]. Церамид (англ. ceramide, CER) и сфингозин (англ. sphingosine, SPH) тормозят клеточную пролиферацию и индуцируют апоптоз, тогда как S1P обладает цитозащитными свойствами, стимулируя выживание, миграцию, пролиферацию и ангиогенез. Поддержание оптимального соотношения CER и S1P критически важно для гомеостаза клеток гранулезы и исхода развития фолликулов [4].

В нормальной физиологии яичников эти биоактивные липиды совместно обеспечивают стабильность фолликулов. Ферментативная регуляция их синтеза и деградации поддерживает баланс между выживанием клеток и апоптозом, что имеет ключевое значение для сохранения фертильности. Особое внимание привлекает церамид-1-фосфат (англ. ceramide-1-phosphate, C1P), обладающий протективным действием против атрезии фолликулов, особенно при повреждениях яичников, вызванных цитотоксической терапией. Доказано также, что состав гликосфинголипидов динамически изменяется на протяжении менструального цикла, хотя их функции пока изучены недостаточно [5].

Совокупность данных свидетельствует о многообразной роли сфинголипидов, прежде всего S1P, в регуляции репродуктивной функции. Синтез S1P в клетках яичников коррелирует с морфофункциональной сохранностью фолликулов, формированием желтого тела и синтезом половых стероидов; удаление отдельных рецепторов S1P, например, S1PR2 и S1PR3 (англ. sphingosine-1-phosphate receptor 2/3) сопровождается снижением фертильности [4].

Эстрадиол (англ. estradiol, E2) взаимодействует с сигнальными путями факторов роста, усиливая пролиферацию клеток; особенно это показано при гормонозависимых опухолях, включая рак молочной железы (РМЖ). Значимая роль в этих процессах принадлежит рецепторам эпидермального фактора роста (англ. epidermal growth factor receptor, EGFR),

регулирующим как репродуктивные ткани, так и прогрессию опухолей. Примечательно, что E2 активирует сфингозинкиназу-1 (англ. sphingosine kinase 1, SPHK1), фермент, ответственный за образование S1P, тем самым стимулируя ось SPHK1–S1P и реализуя быстрые негеномные эффекты, включая повышение внутриклеточного кальция и активацию сигнального пути ERK1/2 (англ. extracellular signal-regulated kinase 1/2; киназы, регулируемые внеклеточными сигналами 1/2) [7].

На ранних этапах фолликулогенеза, при переходе от первичных к растущим фолликулам задействован широкий спектр факторов, включая эстрогены и факторы роста. Центральное место в клетках гранулезы занимает фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В (англ. phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt), в которой каталитическая субъединица PI3K p110 δ играет ключевую роль в реализации эффектов как фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), так и эстрадиола. Несмотря на относительно низкую экспрессию α -рецептора эстрогена (англ. estrogen receptor alpha, ER- α) в клетках гранулезы, E2 опосредованно способствует развитию фолликулов, стимулируя активность теломеразной обратной транскриптазы (англ. telomerase reverse transcriptase, TERT), поддерживая целостность теломер, активируя митотические киназы и элементы PI3K-сигналинга – процессы, критически важные для полноценного созревания фолликулов [8].

Церамиды выполняют функцию проапоптотических сигнальных молекул в ооцитах и опухолевых клетках яичника, что потенциально может ограничивать метастатический потенциал [9].

Настоящий обзор посвящен современным представлениям о фолликулогенезе, биоактивных сфинголипидах и их метаболизме, а также анализу роли этих молекул в регуляции фолликулярного развития и нарушениях женской фертильности.

Метаболизм сфинголипидов / Sphingolipid metabolism

Сфинголипиды представляют собой обширный класс липидов с разнообразной структурой, впервые описанный в 1870-х годах и названный в честь Сфинкса из-за загадочности этих молекул. Обладая одновременно гидрофобными и гидрофильными свойствами, сфинголипиды являются важнейшими компонентами плазматической мембраны практически всех клеток позвоночных и участвуют во множестве клеточных процессов. В частности, межклеточные взаимодействия, адгезия, пролиферация и миграция клеток, а также программированная гибель клеток частично регулируются сфинголипидами [6].

Церамид является промежуточной молекулой в метаболическом пути сфинголипидов. Он может образовываться *de novo*, при гидролизе сфингомиелина, деградации цереброзидов или в ходе реакций ресинтеза [10]. На сегодняшний день охарактеризовано более 30 ферментов, участвующих в метаболизме сфинголипидов; эти ферменты строго регулируются

и играют ключевую роль в разнообразных патофизиологических процессах. Нарушения их активности изменяют концентрацию сфинголипидов, что приводит к дисбалансу клеточного гомеостаза.

К числу основных сфинголипидов относятся церамид (CER), сфингозин (SPH) и их фосфорилированные формы – C1P и S1P. Внутриклеточные концентрации этих метаболитов формируют баланс, определяющий клеточные ответы и судьбу клетки: CER и SPH преимущественно проапоптотичны, тогда как C1P и S1P обладают пролиферативными и антиапоптотическими свойствами [11].

Синтез сфинголипидов *de novo* начинается с образования 3-кето-дигидросфингозина под действием сериновой пальмитоилтрансферазы (англ. serine palmitoyltransferase, SPT). Далее эта молекула восстанавливается до дигидросфингозина, который ацилируется церамидсинтазой (англ. ceramide synthase, CERS) с образованием дигидроцерамида. Ферменты CERS обладают разным сродством к ацетил-коэнзиму А (ацетил-КоА), формируя дигидроцерамиды с различной длиной цепи (C14–C26), которые впоследствии десатурируются с образованием церамида. Вновь образованный церамид – центральное звено сфинголипидного пути может далее:

- фосфорилироваться церамидкиназой (англ. ceramide kinase, CERK) с образованием церамид-1-фосфата (C1P);
- гликозилироваться глюкозилцерамидсинтазой с образованием гликосфинголипидов (цереброзидов, глобозидов, ганглиозидов);
- преобразовываться в сульфатиды через галактозилцерамидсинтазу с последующей реакцией цереброзидсульфотрансферазы (англ. cerebroside sulfotransferase, CST);
- превращаться в сфингомиелин под действием сфингомиелинсинтазы (англ. sphingomyelin synthase, SMS);
- деградировать под действием церамидазы (англ. ceramidase, CDase) с образованием сфингозина, который затем может фосфорилироваться сфингозинкиназой 1/2 (англ. sphingosine kinase 1/2, SPHK1/2) с образованием S1P – важной молекулы иммунной регуляции [12].

На пути ресинтеза CERS могут вновь превращать сфингозин в церамид [10].

Сфингозин-1-фосфат (S1P) транспортируется из цитоплазмы во внеклеточное пространство с помощью SPNS2 (англ. spinster homolog 2; транспортер Spinster-гомолог 2), а также переносчиков ABCC1 (англ. ATP-binding cassette subfamily C member 1; белок-транспортер АТФ-связывающей кассеты подсемейства C, член 1) и ABCG2 (англ. ATP-binding cassette subfamily G member 2; белок-транспортер АТФ-связывающей кассеты подсемейства

G, член 2). После секреции S1P взаимодействует с 5 известными S1P-специфичными рецепторами, связанными с G-белками, S1PR1–5 (англ. sphingosine-1-phosphate receptor 1–5; рецепторы сфингозин-1-фосфата 1–5), инициируя клеточно-специфичные ответы (рост и выживание клеток, миграцию, пролиферацию и воспалительные реакции) [10].

Рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1PR) экспрессируются в различных тканях и обладают различными предпочтениями по типу связываемого G-белка: S1PR1, S1PR2 и S1PR3 преобладают в иммунной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системах; S1PR4 – преимущественно в лимфоидных органах, кроветворной ткани и легких; S1PR5 – главным образом в головном мозге и селезенке. S1PR1 взаимодействует только с белками Gi/o (англ. inhibitory G protein α subunit; ингибирующая α -субъединица G-белка); S1PR2 и S1PR3 – с Gi/o, Gq (англ. Gq protein α subunit; α -субъединица G-белка, активирующая фосфолипазу C) и G12/13 (англ. G12/13 protein α subunit; α -субъединица G-белка, активирующая Rho-GTP-азу); S1PR4 и S1PR5 – с Gi/o и G12/13 [13].

Для каждого рецептора описаны нисходящие сигнальные каскады. S1PR1 активирует фосфолипазу C (англ. phospholipase C, PLC), фосфатидилинозитол-3-киназу (англ. phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) и киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (англ. extracellular signal-regulated kinase, ERK). S1PR2 и S1PR3 также задействуют PLC, PI3K, ERK и Rho-GTP-азу (англ. Rho guanosine triphosphatase, Ras homologous guanosine triphosphatase, Ras-гомологичная гуанозинтрифосфатаза). S1PR4 активирует PLC и ERK, тогда как S1PR5 ингибирует аденилатциклазу и ERK [14].

Сфингозин-1-фосфат (S1P) может действовать и независимо от S1PR. В цитоплазме S1P, синтезируемый SPHK1, связывается с фактором 2, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor receptor-associated factor 2; фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли- α , TRAF2), активируя сигнальный путь ядерного фактора κ B (англ. Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells. NF- κ B). Продуцируемый SPHK1 S1P может также активировать гены, зависящие от рецептора γ , активируемого пролифератором пероксисом (англ. peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ), и стимулировать неоангиогенез. В митохондриях S1P, образующийся под действием SPHK2, связывается с прогибитином-2 (англ. prohibitin-2, PHB2), индуцируя комплекс IV цитохром-с-оксидазы и усиливая митохондриальное дыхание. В ядре S1P, генерируемый SPHK2, ингибирует активность гистондеацетилаз 1 и 2 (англ. histone deacetylase, HDAC1, HDAC2), стимулируя транскрипцию генов. Кроме того, S1P, образованный SPHK2, связывается с теломеразной обратной транскриптазой (TERT) в ядерной мембране, стабилизируя теломеразу и способствуя росту опухоли [10].

Сфинголипиды в митохондриях / Sphingolipids in mitochondria

Функциональная активность митохондрий ооцитов определяется как материнскими, так и внешнесредовыми факторами. Неблагоприятные воздействия – нерациональное питание, возрастные изменения, токсические агенты, воспаление снижают митохондриальный потенциал и способность ооцита к дальнейшему развитию [15]. В ходе фолликулогенеза ооциты становятся особенно уязвимыми к этим факторам, что отражается на их созревании, оплодотворении и жизнеспособности эмбрионов.

Сфинголипиды регулируют динамику митохондрий, их биоэнергетику, уровень окислительного стресса и апоптоз. Эти липиды локализуются на митохондриальных мембранах, взаимодействуют с ключевыми белками и поддерживают структурную и функциональную целостность органелл. Дисрегуляция их метаболизма ведет к фрагментации митохондрий, снижению синтеза АТФ и клеточной дисфункции [16]. К критически важным ферментам митохондриального синтеза церамидов относятся нейтральная церамидаза, сфингомиелиназа (англ. sphingomyelinase, SMase) и CERS [17].

Церамиды и S1P – ключевые регуляторы митохондриального гомеостаза. Накопление церамидов сопровождается усиленной продукцией активных форм кислорода (АФК) с развитием окислительного стресса и повреждением митохондрий [18]. Церамид индуцирует изменения проницаемости митохондриальных мембран – митохондриальный переход проницаемости (англ. mitochondrial permeability transition, ММРТ), выраженность которого зависит от длины ацильной цепи (C8-церамид > C2, C6) [19]. При активации апоптоза микродомены, обогащенные церамидами, проникают в митохондрии, вызывая проницаемость наружной мембраны митохондрий (англ. mitochondrial outer membrane permeabilization, МОМР), высвобождение цитохрома С, каспазный каскад, усиление образования АФК и гибель клетки [16].

Оценку функционального состояния митохондрий проводят по мембранному потенциалу митохондрий, уровням АФК, целостности митохондриальной ДНК (мтДНК) и соотношению АТФ/АДФ. Умеренные концентрации АФК участвуют в сигнальных процессах, однако их избыток нарушает окислительно-восстановительный баланс и повреждает макромолекулы [20]. Возрастное снижение митохондриальной активности отрицательно влияет на жизнеспособность ооцитов и эмбриональное развитие [21]. Несмотря на то что примордиальные фолликулы частично используют анаэробный гликолиз для ограничения окислительного повреждения, митохондриальный метаболизм остается активным на протяжении всего фолликулогенеза, делая ооциты особенно восприимчивыми к старению, индуцированному АФК [22].

К числу экологических стрессоров, снижающих фертильность, относится тепловой стресс (ТС), при котором повышение температуры тела выше физиологических пределов

вызывает накопление церамидов, усиленную продукцию АФК, митохондриальную дисфункцию и апоптоз, имитируя эффекты гипоксии и радиационного воздействия. Данные по созреванию ооцитов *in vitro* показывают, что ТС подавляет рост клеток кумулюса и снижает долю ооцитов, достигающих метафазы II, что подчеркивает негативное влияние теплового стресса на репродуктивное здоровье [23].

Фолликулогенез и сигнальные пути сфинголипидов /

Folliculogenesis and sphingolipid signaling pathways

Фолликулогенез представляет собой поэтапный и тонко регулируемый процесс, в ходе которого из пула примордиальных фолликулов отбираются структуры, способные адекватно отвечать на гормональные сигналы. Ключевую роль в этом процессе играют ФСГ и лютеинизирующий гормон (ЛГ). Под их влиянием усиливаются пролиферация и дифференцировка клеток гранулезы и текальных клеток, обеспечивая рост и созревание фолликула до стадии овуляции. При снижении концентраций ФСГ и ЛГ или нарушении чувствительности рецепторов к ним фолликулярные клетки получают проапоптотические сигналы, запускающие атрезию.

Сфинголипиды и прежде всего S1P играют важную роль в поддержании жизнеспособности и пролиферации клеток гранулезы, тогда как CER участвует в индукции апоптоза. Колебания уровней этих метаболитов внутри фолликула свидетельствуют о том, что они являются ключевыми регуляторами фолликулярного гомеостаза и инициаторами атрезии [24].

Сигналинг, опосредованный CER, многофункционален: он задействован в некротических и апоптотических процессах, контроле клеточного выживания, пролиферации, дифференцировке и старении [25]. Апоптоз является естественной составляющей динамики яичников млекопитающих как на стадиях эмбрионального развития, так и в постнатальном периоде. Показано, что CER играет ведущую роль в возраст-ассоциированном усилении апоптоза женской зародышевой линии: в исследовании Y. Morita и J.L. Tilly выявлено, что у старых мышей CER перемещается из клеток кумулюса в ооциты, индуцируя их апоптотическую гибель [26].

Сфинголипидные пути в фолликулогенезе / Sphingolipid signaling pathways in folliculogenesis

Синтез S1P начинается с фосфорилирования сфингозина под действием сфингозинкиназ (SPHK). Активацию SPHK индуцируют тромбоцитарный фактор роста (англ. platelet-derived growth factor, PDGF), фактор некроза опухоли- α (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α), эпидермальный фактор роста (англ. epidermal growth factor, EGF), фактор роста

нервов (англ. nerve growth factor, NGF), основной фактор роста фибробластов (англ. basic fibroblast growth factor, bFGF), фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), эстрадиол и сам S1P [27]. Внутриклеточно образованный S1P экспортируется во внеклеточную среду специализированными транспортерами: Spinster 2 (англ. spinster homolog 2, SPNS2), АТФ-связывающим кассетным транспортером A1 (англ. ATP-binding cassette subfamily A member 1, ABCA1), C1 (ABCC1) и G2 (ABCG2). Во внеклеточном пространстве S1P связывается с рецепторами S1PR1–5 – подтипами семейства рецепторов, сопряженных с G-белком (англ. G protein-coupled receptor, GPCR), локализованных на плазматической мембране. Подтипы S1PR отличаются профилем экспрессии и связывают разные G-белки (Gi/o, Gq, G12/13), формируя специфичные клеточные ответы. Активация S1PR запускает каскады PI3K/Akt/mTOR (англ. phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B-mechanistic target of rapamycin; фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В – мишень рапамицина у млекопитающих) и ERK/MAPK (англ. extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase; киназа, регулируемая внеклеточным сигналом/митоген-активируемая протеинкиназа), поддерживая пролиферацию, миграцию и выживание клеток. Повышение внутриклеточного кальция осуществляется преимущественно через PLC/IP3 (англ. phospholipase C/inositol-1,4,5-trisphosphate; фосфолипаза C/инозитол-1,4,5-трифосфат) по оси Gq, а в отдельных контекстах также через Gi/o. Кроме того, S1P действует как второй мессенджер, активируя малую GTP-азу Ras (англ. Ras guanosine triphosphatase; гуанозинтрифосфатаза, гомологичная Ras-белкам) и транскрипционный фактор NF-κB, что суммарно усиливает рост и антиапоптотические эффекты [28].

В преовуляторных фолликулах ЛГ повышает экспрессию EGF-подобных факторов роста в клетках гранулезы стенки фолликула (англ. mural granulosa cells, MGCs). Эти факторы активируют рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) в клетках кумулюса, что приводит к активации SPHK и продукции S1P [29]; другие факторы роста также способны активировать SPHK [30]. S1P регулирует экспрессию тубулина и коннексина-43 (англ. connexin 43, Cx43), поддерживая метаболизм клеток гранулезы и нормальный фолликулогенез [31, 32]. Показано, что S1P может вызывать трансактивацию EGFR через рецептор S1PR3, инициируя нисходящие каскады, способствующие пролиферации и миграции клеток (на модели эпителия дыхательных путей человека) [7].

Ось натрийуретического пептида типа C (англ. natriuretic peptide C, NPPC) – рецептора натрийуретического пептида 2 (англ. natriuretic peptide receptor 2, NPR2) поддерживает остановку мейоза в зрелых ооцитах через образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [33]. Повышение уровня ЛГ снижает активность гуанилатциклазы NPR2 и

экспрессию NPPC, инициируя возобновление мейоза. Индуцированная EGF активация EGFR повышает внутриклеточный Ca^{2+} в клетках кумулюса, уменьшая сродство NPR2 к NPPC и тем самым способствуя прогрессированию мейоза. S1P аналогично повышает Ca^{2+} в клетках кумулюса, понижая активность NPR2 и уровень цГМФ, что стимулирует созревание ооцитов. Секреция S1P клетками кумулюса активирует путь Akt/mTOR (англ. Akt/mammalian target of rapamycin; Akt/мишень рапамицина у млекопитающих) в ооцитах и усиливает трансляцию мРНК, связанных с формированием веретена деления, поддерживая дальнейшее развитие [28, 34].

Благодаря разнообразию подтипов S1PR, S1P способен включать широкий спектр внутриклеточных каскадов – от фосфолипаз до систем циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), влияя на динамику созревания ооцитов. В ооцитах *Xenopus* S1P преимущественно регулирует Ca^{2+} -сигнализацию; у мышей S1P может задерживать созревание, тогда как добавление S1P в среду *in vitro* улучшает потенциал развития незрелых ооцитов. Кроме того, S1P проявляет цитопротекторные свойства: предотвращает апоптоз ооцитов мышей при химиотерапии и защищает ооциты крупного рогатого скота от теплового стресса в период созревания [35].

В митохондриях и на мембранах, ассоциированных с митохондриями (англ. mitochondria-associated membranes, MAMs), выявлены ферменты, продуцирующие церамиды: CERS, CDase и нейтральная сфингомиелиназа, ассоциированная с митохондриями (англ. mitochondria-associated neutral sphingomyelinase, MA-nSMase). Н. Birbes с соавт. показали, что митохондриально синтезируемый пул церамидов запускает апоптоз в клетках MCF-7 (англ. Michigan Cancer Foundation-7; Фонд рака штата Мичиган-7) [36]. Дальнейшие фармакологические и генетические исследования подтвердили ведущую роль CER в митохондриальном апоптозе и митофагии, определив его как критический регулятор митохондриальной функции [37]. Отдельный пул церамидов синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме (англ. endoplasmic reticulum, ER) и передается в митохондрии через межорганеллярные контакты; длинноцепочечные церамиды, образующиеся при участии дигидроцерамиддесатуразы (англ. dihydroceramide desaturase, DES), индуцируют проницаемость внешней мембраны митохондрий (англ. mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), высвобождение цитохрома c и активацию каспаз, инициируя апоптоз [35–37].

Повышение уровня церамидов способствует развитию MOMP – ключевого события апоптотической сигнализации. Короткоцепочечные церамиды также индуцируют MOMP с утечкой апоптотических белков – цитохрома C, SMAC/DIABLO (англ. second mitochondria-derived activator of caspases/direct IAP-binding protein with low pI; второй митохондриальный

активатор каспаз), а также других белков межмембранного пространства [38, 39]. *In vivo* апоптоз ооцитов наблюдают в двух временных окнах: в течение менструального цикла при отсутствии оплодотворения ооцита стадии МII и в период менопаузы, когда остаточные незрелые ооциты элиминируются программируемой гибелью [40].

Влияние изменений в сфинголипидных ферментах на фолликулогенез / The effect of changes in sphingolipid enzymes on folliculogenesis

Ферменты сфинголипидного метаболизма поддерживают баланс между проапоптотическими церамидами и S1P, определяя судьбу ооцитов. Ключевую роль играют церамидазы: повышенная активность кислой церамидазы (англ. acid ceramidase, AC) ассоциируется с лучшим качеством ооцитов, более высокой частотой оплодотворения и успешности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) за счет профилактики апоптоза и поддержания функции клеток кумулюса через стимуляцию секреции эстрадиола. Дефицит витамина А сопровождается бесплодием и сдвигом апоптотического профиля: рост BAX (англ. Bcl-2-associated X protein; Bcl-2-ассоциированный X-белок) и PARP (англ. poly(ADP-ribose) polymerase; поли(АДФ-рибозо)полимераза), снижение BCL-2 (англ. B-cell lymphoma 2; В-клеточная лимфома 2) и антимюллерова гормона (АМН) [40–42].

Церамид, образующийся при гидролизе сфингомиелина, усиливает апоптоз ооцитов. У мышей утрата активности кислой сфингомиелиназы (англ. acid sphingomyelinase, aSMase) нарушает физиологическую элиминацию ооцитов и приводит к гиперплазии яичников [43]. В моделях на *Xenopus laevis* (Африканская шпорцевая лягушка) увеличение церамидов за счет введения бактериальной сфингомиелиназы (англ. bacterial sphingomyelinase, bSMase) запускает либо созревание ооцитов, либо апоптоз в зависимости от внутриклеточной локализации церамидного пула; апоптоз сопровождается накоплением АФК, истощением глутатиона, высвобождением цитохрома С и SMAC/DIABLO, а также активацией каспазы-3 [44].

Ключевым ферментом деградационного звена пути является сфингозин-1-фосфатлиаза-1 (англ. sphingosine-1-phosphate lyase 1, SGPL1). Генетическое выключение SGPL1 у мышей вызывает накопление S1P в гонадах и бесплодие вследствие блокады созревания половых клеток. Повышение S1P индуцирует высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума, ослабляя взаимодействие NPR2/NPPC в клетках кумулюса и гладкомышечных клетках сосудов. С учетом того, что ось NPPC/NPR2 поддерживает рост фолликулов через путь цГМФ, ее подавление при дефиците SGPL1 приводит к угнетению пролиферации клеток гранулезы и нарушению раннего фолликулярного развития [45].

Сфинголипиды в патогенезе нарушений женской репродуктивной функции / Sphingolipids in the pathogenesis of female reproductive disorders

Современные исследования подчеркивают значимость сфинголипид-зависимой передачи сигналов в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток женских половых желез как в эмбриональном, так и в постнатальном периоде. Эти данные открывают новые перспективы как для фундаментальной биологии, так и для клинической практики, поскольку апоптоз ооцитов является ключевым механизмом не только физиологического обновления овариального резерва, но и его разрушения при патологических состояниях [46].

Сфинголипиды, прежде всего церамиды и S1P, играют решающую роль в поддержании баланса между гибелью и выживанием клеток. Церамиды инициируют апоптоз, тогда как S1P способствует клеточному выживанию и пролиферации. Сохранение этого равновесия необходимо для нормального фолликулогенеза и полноценного созревания яйцеклеток.

Нарушения метаболизма сфинголипидов выявлены при ряде гинекологических заболеваний, включая рак яичников (РЯ), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), эндометриоз и другие патологии. Эти состояния сопровождаются сдвигами в соотношении проапоптотических и провыживательных липидных медиаторов, что может приводить к снижению овариального резерва, нарушению созревания ооцитов и ухудшению исходов вспомогательных репродуктивных технологий.

Сфинголипиды при раке яичников / Sphingolipids in ovarian cancer

Рак яичников остается одной из ведущих причин смертности среди гинекологических злокачественных опухолей; пятилетняя выживаемость при эпителиальном РЯ составляет около 46 %. В плазме крови пациенток с эпителиальным РЯ выявляют изменения метаболизма сфинголипидов, включая сдвиги уровней S1P, церамидов и сфингомиелинов. Эти липидные медиаторы участвуют в биологии опухоли, влияя на рост, ангиогенез, химиорезистентность, метастазирование и формирование нейропатической боли. Баланс между церамидами и S1P имеет ключевое значение, так как он затрагивает многие аспекты прогрессирования заболевания и рассматривается как перспективная терапевтическая мишень [5].

Сфинголипиды, включая SPH, CER, глюкозилцерамид (англ. glucosylceramide, GlcCer) и S1P, представляют собой биологически активные молекулы, регулирующие процессы миграции, апоптоза, пролиферации, клеточного старения и воспаления, которые определяют развитие и прогрессирование опухоли, ее метастатический потенциал и устойчивость к химиотерапии. Показано, что эти липиды могут служить потенциальными биомаркерами для раннего выявления РЯ, что теоретически способно повысить выживаемость пациенток [47].

Исследования метаболизма сфинголипидов позволили предложить ряд стратегий преодоления лекарственной устойчивости: использование синтетических аналогов церамидов, ингибиторов SPHK, нейтрализация секретируемого S1P, применение антагонистов рецепторов S1P. Эти подходы продемонстрировали многообещающие результаты в доклинических моделях, открывая новые возможности для терапии [48].

Несмотря на то что церамид и S1P играют ключевую роль в патогенезе РЯ, механизмы их участия в химиорезистентности и метастазировании до конца не изучены. Требуются дальнейшие исследования, чтобы определить, как именно можно использовать модуляцию метаболизма сфинголипидов для терапии, в частности для преодоления лекарственной устойчивости. Изучение потенциала сфинголипидных биомаркеров для раннего выявления опухоли может улучшить исходы лечения, а воздействие на баланс CER/S1P с помощью новых стратегий, таких, как антагонисты S1P-рецепторов или аналоги церамидов, может стать эффективным направлением терапии, что требует клинической валидации.

Роль эстрогенов в развитии рака яичников и выживании фолликулов / The role of estrogens in ovarian cancer development and follicular survival

Эстроген – основной женский половой гормон участвует как в нормальной физиологии яичников, так и в патогенезе РЯ через взаимодействие с ER. В нормальной ткани яичников экспрессируются обе изоформы рецепторов – ER α и ER β , тогда как в метастатических опухолях наблюдают повышение экспрессии ER α и потерю ER β , что указывает на сдвиг баланса рецепторов по мере прогрессирования злокачественного процесса [49].

Эстроген усиливает пролиферацию эпителиальных клеток яичников и повышает их миграционный и инвазивный потенциал, индуцируя эпителиально-мезенхимальный переход (англ. epithelial-mesenchymal transition, EMT) [50]. Кроме геномных эффектов, эстроген оказывает быстрые негеномные действия через связанный с G-белком рецептор эстрогена (англ. G protein-coupled estrogen receptor, GPER), иницируя сигнальные каскады ERK1/2 и PI3K посредством трансактивации EGFR, опосредованной матриксными металлопротеиназами [51].

Помимо онкогенных эффектов, эстроген играет критическую роль в поддержании жизнеспособности и развития фолликулов. Он усиливает антиапоптотические пути и подавляет проапоптотические сигналы в клетках гранулезы, повышая уровень BCL-2 и снижая экспрессию BAX [7]. Через активацию оси PI3K/Akt эстроген косвенно стимулирует созревание фолликулов и защищает их от атрезии [52].

Индукцированный эстрогенами синтез S1P дополнительно повышает устойчивость фолликулов к апоптозу, вызванному окислительным стрессом или цитотоксическим воздействием химиотерапии [8]. В совокупности эти данные подчеркивают двойственную и

зависящую от контекста роль эстрогена: с одной стороны, он укрепляет репродуктивное здоровье, поддерживая овариальный резерв, а с другой, может способствовать развитию опухолей яичников в условиях патологической активации сигнальных путей.

Сфинголипидный дисбаланс при синдроме поликистозных яичников / Sphingolipid imbalance in polycystic ovary syndrome

Синдром поликистозных яичников – одно из наиболее распространенных эндокринных расстройств женщин репродуктивного возраста, поражающее, по данным разных исследований, от 6 до 20 % популяции. СПКЯ проявляется нерегулярной овуляцией, нарушением фертильности, клиническими и биохимическими признаками гиперандрогении и морфологическим поликистозом яичников.

Фолликулярная жидкость (ФЖ) продуцируемая клетками гранулезы, клетками фолликулярной оболочки и ооцитами, формируется из компонентов плазмы, диффундирующих из капилляров в антральный полость фолликула. Она создает микросреду, необходимую для нормального развития и созревания яйцеклетки [53].

У женщин с СПКЯ часто наблюдаются нарушения созревания ооцитов во время вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), что подчеркивает важность изучения роли липидного обмена в патогенезе заболевания. Исследования показали снижение уровней церамидов, глюкозилцерамидов (GlcCer), галабиозилцерамидов, сфингомиелина (англ. sphingomyelin, SM) и лактозилцерамидов в ФЖ при СПКЯ, что указывает на угнетение метаболизма сфинголипидов [54]. Этот дисбаланс тесно связан с нарушением развития ооцитов во время ВРТ. Более того, Y. Shi с соавт. обнаружили, что снижение сфинголипидного обмена может влиять на активацию YAP (англ. Yes-associated protein; Yes-ассоциированный белок), одного из ключевых генов, вовлеченных в патогенез СПКЯ [55].

Биосинтез церамидов представляет собой многоступенчатый процесс, включающий превращение жирных кислот (англ. fatty acid synthase, FAS) при участии серинпальмитоилтрансферазы (англ. serine palmitoyltransferase, SPT), 3-кетосфинганин-редуктазы, церамидсинтазы (CERS) и дигидроцерамиддесатуразы (англ. dihydroceramide desaturase, DES). SPT состоит из двух субъединиц – SPTLC1 и SPTLC2 (англ. serine palmitoyltransferase long-chain base subunit 1/2; субъединица 1/2 серин-пальмитоилтрансферазы длинноцепочечной основы) и является ограничивающим скорость ферментом этого пути.

Повышенные уровни церамидов в крови и тканях рассматриваются как новые липидомные биомаркеры СПКЯ. Эти концентрации последовательно ассоциируются с инсулинорезистентностью и развитием сахарного диабета, что делает SPTLC2 одним из ключевых элементов патогенеза [53].

Хотя уже показано, что снижение уровней церамидов и других сфинголипидов в ФЖ влияет на развитие ооцитов, необходимы дальнейшие исследования для полного понимания того, как эти изменения приводят к нарушениям фертильности при СПКЯ. Изучение связи между сфинголипидным обменом и активацией генов, таких как *YAP*, может прояснить молекулярные механизмы заболевания. Анализ биосинтеза церамидов и его регуляции, в частности через *SPTLC2*, открывает новые перспективы терапевтического воздействия на инсулинорезистентность и улучшение фертильности у женщин с СПКЯ. В будущем также следует оценить потенциал биомаркеров на основе сфинголипидов для диагностики и мониторинга терапии СПКЯ.

Сфинголипидный дисбаланс при эндометриозе / Sphingolipid imbalance in endometriosis

Эндометриоз – хроническое заболевание, поражающее девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста. Оно характеризуется наличием эндометриоподобной ткани за пределами полости матки и часто приводит к хроническим тазовым болям и бесплодию [56]. Нарушения регуляции метаболизма сфинголипидов связаны с повышенной пролиферацией и выживаемостью клеток эндометрия, что способствует росту эктопических очагов и их имплантации вне матки.

При эндометриозе повышение уровня *GlcCer* ассоциируется с усиленной пролиферацией клеток и устойчивостью к апоптозу. Усиление экспрессии сфинголипидных ферментов, таких как сфингомиелинсинтаза 1 (англ. sphingomyelin synthase 1, *SMS1*), сфингомиелиназа 3 (англ. sphingomyelin phosphodiesterase 3, *SMPD3*) и глюкозилцерамидсинтаза (англ. glucosylceramide synthase, *GCS*), ведет к повышению уровня *GlcCer*, снижению концентрации сфингомиелина и ослаблению апоптоза клеток эндометрия [57]. Q. Zhang с соавт. показали, что активированные тромбоциты при эндометриозе индуцируют ЕМТ, трансдифференцировку фибробластов в миофибробласты и их дифференцировку в гладкомышечные клетки, что способствует фиброзу через сигнальный путь *TGF-β/Smad* (англ. transforming growth factor beta/Smad signaling pathway; сигнальный путь трансформирующего фактора роста β/Smad) [58].

Сфингозинкиназа 1, генерирующая *S1P*, регулируется трансформирующим фактором роста β (англ. transforming growth factor beta, *TGF-β*). Рецепторы *S1P* обнаружены при эндометриозных поражениях на высоком уровне экспрессии, причем *S1P5* является вторым по выраженности рецептором при эндометриомах яичников (англ. ovarian endometrioma, ОМА) и глубоком инфильтрирующем эндометриозе (англ. deep infiltrating endometriosis, DIE) после *S1P3*; уровни мРНК для этих рецепторов значительно повышены [59].

Пальмитиновая кислота (англ. palmitic acid, PA) – распространенная насыщенная жирная кислота и предшественник сфинголипидного пути влияет на выживание, миграцию и апоптоз клеток. Изменение уровней свободных жирных кислот (СЖК) в фолликулах отражается на качестве ооцитов как у животных, так и у человека. Избыток PA вызывает апоптоз клеток гранулезы, нарушая развитие фолликулов и созревание яйцеклеток. Кумулюсные клетки (англ. cumulus cells, CC), окружающие ооцит, играют ключевую роль в его созревании и стероидогенезе. При эндометриозе повышение экспрессии генов синтеза PA и церамидов в CC сопровождается ростом уровней маркеров аутофагии, что позволяет предположить, что апоптоз CC негативно влияет на качество ооцитов. Это снижение качества ооцитов у пациенток с эндометриозом коррелирует с усилением метаболизма сфинголипидов и экспрессии маркеров аутофагии в CC, но не в клетках гранулезы стенки фолликула [60].

Полученные данные подчеркивают важную роль сфинголипидного обмена в нарушениях женской фертильности и открывают перспективы поиска терапевтических мишеней для улучшения репродуктивных исходов при эндометриозе и других состояниях, таких как СПКЯ. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выяснение молекулярных механизмов участия ферментов SMS1, SMPD3 и GCS в росте очагов и устойчивости к апоптозу, а также на изучение роли рецепторов S1P, особенно S1P5, в патогенезе эндометриоза. Связь между метаболизмом сфинголипидов, индуцируемым пальмитиновой кислотой, и апоптозом клеток гранулезы подчеркивает необходимость целенаправленной терапии для устранения этих дисбалансов. Будущие исследования должны оценить потенциал вмешательств на основе сфинголипидов для улучшения качества ооцитов и репродуктивных результатов у женщин с эндометриозом.

Дисбаланс сфинголипидов при ожирении и связанных с ним репродуктивных нарушениях / Sphingolipid imbalance in obesity and associated reproductive disorders

Ожирение – глобальная проблема здравоохранения, ассоциированная с множеством репродуктивных осложнений, включая женское бесплодие. Основная гипотеза состоит в том, что ожирение ухудшает качество ооцитов, снижает их криоустойчивость, способность к оплодотворению и повышает частоту морфологических аномалий. Митохондрии – важный маркер качества ооцитов, определяют их созревание, оплодотворение и раннее эмбриональное развитие [61].

Два ключевых механизма способствуют накоплению церамидов – основного метаболита сфинголипидного пути, связанного с нарушениями при ожирении. Во-первых, инсулинорезистентность в жировой ткани усиливает липолиз адипоцитов с выбросом СЖК в кровоток. Насыщенные жирные кислоты (например, пальмитиновая кислота) служат субстратами для *de novo* синтеза церамидов, способствуя их повышенной продукции. Во-

вторых, избыточное питание и гибель адипоцитов вызывают локальное воспаление с инфильтрацией иммунных клеток и системным повышением провоспалительных цитокинов. Это воспаление активирует катаболическое превращение сфингомиелина (SM) в церамид под действием SMase, стимулируемых TNF- α . Повышенные уровни TNF- α при ожирении усиливают инсулинорезистентность и стимулируют синтез церамидов [62].

Хроническое воспаление низкой степени, характерное для ожирения, сопровождается повышением TNF- α и других цитокинов. Экспериментальные исследования на моделях грызунов показали, что насыщенные жирные кислоты могут активировать толл-подобный рецептор 4 (англ. toll-like receptor 4, TLR4), который, в свою очередь, активирует SMase, гидролизуя SM и повышая уровень церамидов. У мышей линии C57BL/6J внутрибрюшинное введение TNF- α увеличивает экспрессию кислой и нейтральной SMase, а также серинпальмитоилтрансферазы (SPT), фермента, ограничивающего скорость *de novo* синтеза церамидов [63, 64]. Эти данные свидетельствуют, что рост уровня церамидов при ожирении обусловлен не только повышенной доступностью липидных предшественников (например, пальмитоил-КоА), но и воспалительными сигнальными путями, вовлекающими TNF- α и TLR4. Такое двунаправленное взаимодействие, при котором воспаление усиливает синтез церамидов, а церамид – передачу воспалительных сигналов, указывает на роль сфинголипидов как нижестоящих эффекторов и вышестоящих медиаторов в сети TNF- α . Эти механизмы обратной связи могут играть ключевую роль в формировании бесплодия и метаболических нарушений, связанных с ожирением, и подчеркивают терапевтический потенциал модуляции сфинголипидного обмена при репродуктивных расстройствах воспалительной природы.

Высокие уровни пальмитиновой кислоты вызывают накопление липидов в ооцитах и клетках гранулезы, что ведет к снижению их жизнеспособности и пролиферации, усилению стресса эндоплазматического ретикулума и апоптозу. Накопление церамидов, индуцированное РА, ухудшает развитие ооцитов и приводит к аномальным модификациям гистонов. Пролиферация клеток гранулезы критически важна для роста фолликулов и жизнеспособности ооцитов; условия с высоким содержанием РА уменьшают пролиферацию и жизнеспособность этих клеток, повышают стресс эндоплазматического ретикулума и индуцируют апоптоз. В ооцитах крупного рогатого скота высокая концентрация незатерифицированных жирных кислот (англ. non-esterified fatty acids, NEFA) в среде созревания усиливает стресс эндоплазматического ретикулума. Клетки гранулезы из ооцитов, культивируемых при высоком уровне РА, демонстрируют снижение соотношения фосфо-АКТ/АКТ (англ. phosphorylated Akt/total Akt; соотношение фосфорилированного и общего Akt) и повышение экспрессии CHOP (англ. C/EBP homologous protein; белок, гомологичный

ССААТ/энхансер-связывающему белку) и каспазы-3, что указывает на значительный стресс и снижение пролиферативного потенциала [65].

Сфинголипидные маркеры и прогноз репродуктивного потенциала при снижении овариального резерва / Sphingolipid markers and prognosis of reproductive potential in decreased ovarian reserve

Снижение овариального резерва (англ. low ovarian reserve, LOR) – важная клиническая проблема, поскольку такие пациентки демонстрируют низкий ответ на стимуляцию яичников и редкое наступление беременности в циклах ЭКО [66]. Состояние характеризуется уменьшением числа и качества ооцитов, а также снижением их репродуктивного потенциала. Значимость точной оценки LOR возрастает в связи с тенденцией к более позднему обращению женщин за помощью по поводу бесплодия.

Стандартные тесты овариального резерва – количество антральных фолликулов (КАФ), уровень АМГ и концентрация ФСГ широко применяются, но не позволяют достоверно прогнозировать наступление беременности.

Современные исследования указывают на перспективность липидомных маркеров. Показано, что концентрации церамида сыворотки (англ. serum ceramide, sCER) и церамида фолликулярной жидкости (англ. follicular fluid ceramide, ffCER) могут коррелировать с качеством ооцитов. Более низкий уровень митохондриального церамида выявляется в стареющих ооцитах, что позволяет рассматривать этот показатель как потенциальный предиктор исходов ЭКО [67].

Несмотря на обнадеживающие данные, клиническая полезность церамид-ассоциированных маркеров требует подтверждения. Дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию панели sCER/ffCER, изучение связи митохондриального церамида с овариальным старением и разработку валидированных тестов на основе сфинголипидов. Такой подход может повысить точность оценки овариального резерва и улучшить результаты лечения женщин с LOR.

Сфинголипидный дисбаланс и возрастное снижение овариального резерва / Sphingolipid imbalance and age-related decline in ovarian reserve

С возрастом функция яичников постепенно снижается, а уровень церамидов возрастает, особенно в предменопаузальный период, когда пул ооцитов почти исчерпан. Апоптоз признан основным механизмом возрастной потери ооцитов. Эксперименты показали, что у пожилых самок мышей ооциты гибнут чаще, чем у молодых, особенно при наличии кумулюсных клеток (CC), что позволяет предположить участие факторов CC в активации программы гибели ооцитов у старых животных. Аналогичные процессы могут происходить и в яичниках

человека, где примерно за 10 лет до менопаузы темп истощения овариального резерва ускоряется.

Базальный уровень цитозольных церамидов определяет восприимчивость ооцитов к апоптозу. У пожилых мышей концентрация церамидов возрастает в СС, но снижается в самих ооцитах. Такое перераспределение делает ооциты более чувствительными к церамидам, поступающим из СС через щелевые контакты. В молодых ооцитах экзогенный церамид преимущественно аккумулируется в митохондриях, предотвращая апоптоз, тогда как в старых – в цитоплазме, инициируя гибель клеток [17].

Стареющие ооциты демонстрируют снижение уровней АФК и АТФ, что отражает падение митохондриальной функции и структурные изменения. Микроинъекция митохондрий из молодых ооцитов повышает потенциал развития старых, а совместное введение церамида с цитоплазматическим липидным носителем (L-карнитином) улучшает морфологию и функцию митохондрий, предотвращая спонтанную фрагментацию *in vitro*. При этом локализация церамидов в старых ооцитах изменяется, вероятно, из-за снижения активности белка-переносчика церамидов (англ. ceramide transfer protein, CERT). С16-церамид, известный как индуктор апоптоза, в старых ооцитах накапливается преимущественно в плазматической мембране и цитоплазме, а не в митохондриях, что свидетельствует о нарушении транспорта церамидов и повреждении митохондрий [25].

Ооциты старших животных накапливают мРНК и белок BAX; микроинъекция церамида не вызывает апоптоза в ооцитах с дефицитом BAX, что подтверждает участие церамида и BAX в общем апоптотическом пути [66]. Церамиды регулируют апоптоз через образование керамидных каналов и взаимодействие с антиапоптотическими белками (англ. B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL; В-клеточная лимфома – экстра-большой белок) и проапоптотическими белками (BAX). Эти каналы увеличивают проницаемость внешней мембраны митохондрий (MOMP), способствуя выходу проапоптотических белков. Церамиды также облегчают проникновение BAX в митохондрии и активируют митохондриальную протеинфосфатазу 2А (англ. protein phosphatase 2A, PP2A), которая дефосфорилирует Bcl-2, снижая его антиапоптотическую функцию [68].

Окислительный стресс – один из ключевых факторов возрастного снижения фертильности влияет на исходы ЭКО. S1P защищает клетки гранулезы от окислительного повреждения посредством передачи сигналов через S1P3-PI3K/Akt, что подчеркивает его терапевтический потенциал [69]. Недавние данные показывают, что прием добавок S1P может противодействовать возрастному апоптозу фолликулов, сохраняя овариальный резерв [70]. Это подтверждает перспективность S1P как средства профилактики возрастного снижения фертильности.

Следует учитывать, что падение уровня эстрогена после менопаузы дополнительно нарушает ось SPHK1/S1P, поскольку эстроген усиливает активность SPHK1 и синтез S1P в репродуктивных тканях. Снижение доступности эстрогена может ослаблять сигналы выживания через S1P и усиливать апоптоз клеток гранулезы и ооцитов. Этот гормональный сдвиг в сочетании с накоплением церамидов ускоряет митохондриальную дисфункцию, смещает баланс CER/S1P в сторону апоптоза и, в конечном счете, способствует ухудшению качества ооцитов и жизнеспособности фолликулов в стареющих яичниках.

Несмотря на убедительные данные о повышении уровней церамидов с возрастом и их роли в апоптозе ооцитов, остаются вопросы о точных механизмах влияния церамида и S1P на митохондриальную дисфункцию. Перспективными направлениями исследований являются: транспорт церамидов через щелевые контакты, их связь с целостностью митохондрий, применение S1P для противодействия возрастному апоптозу, а также поддержание баланса CER/S1P для сохранения фертильности у женщин старших возрастных групп.

Сфинголипиды и преждевременная недостаточность яичников / Sphingolipids and premature ovarian failure

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), также обозначаемая как преждевременная овариальная недостаточность (ПОН), характеризуется резким снижением овариального резерва, ранней атрофией яичников и утратой репродуктивной функции у женщин до 40 лет.

Одним из главных триггеров ПНЯ является противоопухолевое лечение: химиотерапия и/или облучение вызывают гибель фолликулов, нарушают ангиогенез и ускоряют истощение фолликулярного пула. Алкилирующие препараты, например циклофосфамид, особенно токсичны для ооцитов [71].

Сфингозин-1-фосфат (S1P) демонстрирует защитный эффект против апоптоза, индуцированного химиотерапией, и способен сохранять фолликулы и ооциты. Перспективным также является C1P – биологически активный метаболит сфинголипидного пути, продуцируемый церамидкиназой (CERK). C1P действует как внутриклеточно, так и через предполагаемый мембранный рецептор, регулируя пролиферацию, миграцию клеток и ангиогенез. Благодаря большей стабильности и длительному периоду полувыведения по сравнению с S1P, C1P рассматривается как потенциальный агент для защиты яичников при цитотоксическом воздействии [72].

Эксперименты на животных показывают, что локальное введение C1P во время лечения циклофосфамидом снижает степень повреждения яичников, сохраняет фолликулярный резерв, восстанавливает гормональный профиль, улучшает морфологию яичников и повышает показатели фертильности.

Несмотря на обнадеживающие данные, молекулярные механизмы защиты фолликулов с помощью S1P и C1P еще предстоит уточнить. Будущие исследования должны быть направлены на выяснение роли C1P в регуляции ангиогенеза и апоптоза в яичниках, а также на разработку протоколов его локального применения как стратегии сохранения фертильности и профилактики ПНЯ/ПОН у женщин, проходящих химиотерапию.

Взаимодействие TNF- α и сфинголипидной сигнализации в регуляции репродуктивной функции / Interplay between TNF- α and sphingolipid signaling in regulating reproductive function

Нарастающий массив данных показывает, что компоненты врожденного иммунитета, в частности провоспалительные цитокины, тесно вовлечены в регуляцию фертильности и патогенез репродуктивных нарушений [73]. Ключевым медиатором выступает TNF- α , секретируемый активированными макрофагами и мезенхимальными клетками: его действие зависит от концентрации, клеточного контекста и состава рецепторного аппарата. Повышенные уровни TNF- α в фолликулярной жидкости у женщин с иммунологически обусловленным бесплодием коррелируют со снижением продукции эстрадиола и нарушением овуляторной функции [74, 75].

Сигнал TNF- α передается через TNFR1 (англ. tumor necrosis factor receptor 1; рецептор фактора некроза опухоли 1) с участием адаптерных белков TRADD (англ. TNFR1-associated death domain protein; белок с доменом смерти, ассоциированный с TNFR1) и FADD (англ. Fas-associated death domain protein; белок с доменом смерти, ассоциированный с Fas). Эти комплексы активируют aSMase и nSMase, в том числе через белок FAN (англ. factor associated with neutral sphingomyelinase activation; фактор, ассоциированный с активацией нейтральной сфингомиелиназы), что ведет к образованию церамидов и запуску апоптотических программ [73].

Связь между TNF- α и сфинголипидным путем двунаправленная: церамид традиционно рассматривается как продукт, формирующийся после стимуляции TNF- α , но ось SPHK1/S1P может располагаться как ниже, так и выше TNF- α в сигнальной сети. Показано, что S1P модулирует экспрессию и секрецию TNF- α , тогда как TNF- α активирует SPHK1, формируя петлю обратной связи [76]. Понимание этих динамических взаимодействий открывает возможности для таргетной терапии воспалительного бесплодия и других нарушений репродуктивной функции.

В **таблице 1** представлена взаимосвязь сфинголипидов и репродуктивных нарушений.

Таблица 1. Сфинголипиды и репродуктивные нарушения.

Table 1. Sphingolipids and reproductive disorders.

Патология Pathology	Сфинголипиды Sphingolipids	Материал Sample	Изменения Changes	Исход Outcome	Источник Reference
Эпителиальный рак яичников Epithelial ovarian cancer	SPHK1↑, S1PR1–3↑, CERS1,2,5,6↑, CERS4↓, общий CER↑ SPHK1↑, S1PR1–3↑, CERS1,2,5,6↑, CERS4↓, total CER↑	Ткань опухоли Tumor tissue	Усиление ангиогенеза, химиорезистентности и метастазирования Increased angiogenesis, chemoresistance, and metastasis	Прогрессирование опухоли Tumor progression	[5, 47]
Синдром поликистозных яичников Polycystic ovary syndrome	Снижение Cer, GlcCer, GalCer, SM, LacCer Lower Cer, GlcCer, GalCer, SM, LacCer	Фолликулярная жидкость Follicular fluid	Нарушение созревания ооцитов Impaired oocyte maturation	Снижение эффективности ВРТ Lower ART success	[54]
Эндометриоз Endometriosis	Повышена экспрессия SMS1, SMPD3, GCS; пост GlcCer Increased SMS1, SMPD3, GCS; GlcCer rise	Клетки кумулюса Cumulus cells	Аутофагическая гибель CC Autophagic death of CC	Ухудшение качества ооцитов Poorer oocyte quality	[57, 59, 60]
Ожирение Obesity	Cer↑ и ПА↑; активация TNF-α→SMase Cer↑ and PA↑; TNF-α→SMase activation	Ооциты Oocytes	Митохондриальная дисфункция и гиперацетилирование митохондриальных белков Mitochondrial dysfunction and protein hyperacetylation	Снижение качества ооцитов Lower oocyte quality	[61–63]
Снижение овариального резерва Low ovarian reserve (LOR)	Низкие уровни sCer и ffCer Low sCer and ffCer	Сыворотка и фолликулярная жидкость Serum and follicular fluid	Снижение качества ооцитов Poor oocyte quality	Низкий успех ЭКО Poor IVF outcome	[67]
Возрастные изменения яичников Ovarian aging	Cer↓ в митохондриях, Cer↑ в ЭПР; CERT↓ Cer↓ in mitochondria, Cer↑ in ER; CERT↓	Ооциты мышей Mouse oocytes	Нарушение транспорта Cer, митохондриальная дисфункция Impaired Cer transport, mitochondrial dysfunction	Рост апоптоза, снижение потенциала развития Increased apoptosis, decreased developmental potential	[17, 25, 66]
Тепловой стресс	Cer↑ в COCs Cer↑ in COCs	Комплексы ооцит–кумулюс	Индукцированный апоптоз	Снижение фертильности	[23]

Heat stress		Cumulus– oocyte complexes	Induced apoptosis	Reduced fertility	
-------------	--	---------------------------------	-------------------	-------------------	--

Примечание: ↑ – повышение; ↓ – снижение; CER – церамид; GlcCer – глюкозилцерамид; GalCer – галактозилцерамид; LacCer – лактозилцерамид; SM – сфингомиелин; SMase – сфингомиелиназа; SPHK1 – сфингозинкиназа 1; S1PR1–3 – рецепторы сфингозин-1-фосфата 1–3; CERS – церамидсинтаза (изоформы 1–6); ПА/ПА – пальмитиновая кислота; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; BPT – вспомогательные репродуктивные технологии; CC – кумулюсные клетки; COCs – комплексы ооцит-кумулюс; sCer – церамид сыворотки; ffCer – церамид фолликулярной жидкости; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; CERT – белок-переносчик церамидов.

Note: ↑ – increase; ↓ – decrease; CER – ceramide; GlcCer – glucosylceramide; GalCer – galactosylceramide; LacCer – lactosylceramide; SM – sphingomyelin; SMase – sphingomyelinase; SPHK1 – sphingosine kinase 1; S1PR1–3 – sphingosine-1-phosphate receptors 1–3; CERS – ceramide synthase (isoforms 1–6); PA – palmitic acid; TNF-α – tumor necrosis factor-alpha; ART – assisted reproductive technologies; CC – cumulus cells; COCs – cumulus-oocyte complexes; sCer – serum ceramide; ffCer – follicular-fluid ceramide; ER – endoplasmic reticulum; CERT – ceramide transfer protein.

Клиническое применение сфингозин-1-фосфата и церамида / Clinical application of sphingosine-1-phosphate and ceramide

Модуляция уровней CER и S1P с помощью фармакологических средств представляет собой перспективное направление репродуктивной медицины. Эти биоактивные липиды выполняют функционально противоположные роли: CER инициирует апоптоз и стрессовые реакции, тогда как S1P поддерживает выживание, пролиферацию и ангиогенез клеток. Глубокое понимание тканеспецифики этих путей критически важно для разработки адресных терапевтических стратегий [77].

Особую значимость эти механизмы приобретают при сохранении фертильности у женщин, проходящих противоопухолевое лечение. Ооциты и ранние фолликулы крайне уязвимы к цитотоксическим агентам; химиотерапия способна необратимо истощать пул примордиальных фолликулов и приводить к ПНЯ, также обозначаемой как ПОН. Традиционные методы криоконсервации гамет и ткани яичника сохраняют репродуктивный потенциал, но не предотвращают утрату эндокринной функции. На этом фоне S1P продемонстрировал протективный эффект: улучшал реваскуляризацию и выживаемость стромы в трансплантатах ткани яичника и снижал апоптоз фолликулов при воздействии химиопрепаратов и облучения [71].

Параллельно развивается концепция активации примордиальных фолликулов *in vitro* – механического или фармакологического «включения» спящих фолликулов. S1P, как естественный компонент фолликулярного микроокружения, тестировался в различных

концентрациях. Обработка тканевых фрагментов яичника 12 мкМ S1P увеличивала экспрессию генов, связанных с активацией фолликулов, но не приводила к их реальному росту ни в мышинной, ни в человеческой ткани яичника. Это поднимает вопрос о дозозависимости и режимах доставки (например, системах пролонгированного высвобождения) для достижения биологически значимого эффекта [2].

Дисрегуляция метаболизма S1P вовлечена и в патофизиологию хронических гинекологических заболеваний, таких как эндометриоз, аденомиоз и миома матки, для которых характерны персистирующее воспаление, ремоделирование матрикса и фиброз. Нарушение баланса синтеза и деградации S1P способствует накоплению липидных медиаторов и изменению клеточных ответов; с учетом доказанной тканезащитной роли при повреждении репродуктивных тканей в онкотерапии, ось S1P рассматривается как перспективная мишень для фармакологической интервенции [78].

В настоящее время исследуются несколько терапевтических стратегий: ингибиторы и активаторы ферментов сфинголипидного обмена (например, SPHK1/SPHK2, CERK), модуляторы рецепторов S1P (антагонисты/агонисты S1PR), нейтрализация экстрацеллюлярного S1P, а также синтетические аналоги церамидов. Ряд соединений прошел доклиническую оценку и ранние клинические этапы, но для широкого внедрения необходимы дополнительные исследования безопасности, оптимальных доз и отбора пациенток [48, 77, 78].

Таким образом, модуляция оси CER/S1P – многообещающая стратегия как для сохранения овариального резерва при химиотерапии, так и для терапии воспалительных гинекологических состояний. Ближайшие задачи – уточнить тканеспецифичные механизмы действия, определить эффективные и безопасные режимы (дозы, пути доставки, длительность) и провести клинические исследования с четкими репродуктивными конечными точками.

С учетом опыта применения фармакологических модуляторов сфинголипидного пути в других областях медицины представляется целесообразным кратко рассмотреть их потенциальную значимость для гинекологии. Наиболее изученным препаратом данной группы является финголимод – функциональный антагонист рецепторов S1P, применяемый в терапии рассеянного склероза [79]. Клиническая практика показала, что модуляция S1P-сигналинга способна оказывать выраженные иммуномодулирующие, антипролиферативные и ангиостатические эффекты. Эти данные открывают перспективы для экстраполяции полученного опыта на гинекологические заболевания, включая эндометриоз, где нарушение сфинголипидного баланса и локальная воспалительная активность играют ключевую роль. Упоминание подобных препаратов и уроков, извлеченных из их применения, позволяет лучше

оценить трансляционный потенциал таргетной модуляции сфинголипидного пути в клинической практике.

Заключение / Conclusion

Представленные в обзоре данные демонстрируют ключевую роль сфинголипидного обмена в регуляции физиологических и патологических процессов в яичниках. Баланс между церамидами, S1P и C1P определяет судьбу клеток гранулезы и ооцитов, регулируя пролиферацию, апоптоз, ангиогенез и воспаление. Нарушения этих путей участвуют в патогенезе РЯ, СПКЯ, эндометриоза, ожирения, возрастного снижения овариального резерва и ПНЯ.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что таргетная модуляция ферментов и транспортных белков сфинголипидного обмена (SPHK1/2, CERS, SMPD1/2, CERT) и сигнальных узлов (BAX, Bcl-2, GPER, TNFR1) может изменить исход клеточных процессов, сохраняя овариальный резерв и повышая эффективность лечения гинекологических заболеваний. Особенно перспективно использование S1P и его аналогов для защиты фолликулярного пула при цитотоксическом воздействии, а также применение аналогов церамидов и ингибиторов сфинголипидных ферментов для преодоления химиорезистентности при раке яичников.

С учетом вовлеченности сфинголипидов в воспаление, фиброз и иммунную регуляцию, дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку селективных модуляторов биосинтеза, деградации и передачи сигналов сфинголипидов, а также на клиническую апробацию их эффективности в сохранении фертильности и персонализированном лечении нарушений репродуктивного здоровья женщин.

Отдельного внимания требует стандартизация методов количественного определения сфинголипидных маркеров, унификация подходов к липидному анализу и валидация их клинической значимости в крупных проспективных когортных исследованиях. Это позволит перейти от экспериментальных данных к надежным клиническим инструментам диагностики и прогнозирования репродуктивных исходов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 07.10.2025. В доработанном виде: 28.10.2025. Принята к печати: 18.11.2025. Опубликована онлайн: 20.11.2025.	Received: 07.10.2025. Revision received: 28.10.2025. Accepted: 18.11.2025. Published online: 20.11.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература / References:

1. Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А. и др. Тканевые и молекулярные основы фолликулогенеза. Механизмы раннего фолликулярного роста. *Проблемы репродукции*. 2017;23(5):33–41. <https://doi.org/10.17116/repro201723533-41>.
2. Pors S.E., Harðardóttir L., Olesen H.Ø. et al. Effect of sphingosine-1-phosphate on activation of dormant follicles in murine and human ovarian tissue. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(5):301–11. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa022>.
3. Zhang Y., Yan Z., Qin Q. et al. Transcriptome landscape of human folliculogenesis reveals oocyte and granulosa cell interactions. *Mol Cell*. 2018;72(6):1021–1034.e4. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.029>.
4. Hernández-Coronado C.G., Guzmán A., Castillo-Juárez H. et al. Sphingosine-1-phosphate (S1P) in ovarian physiology and disease. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(5–6):263–72. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.06.003>.
5. Pitman M., Oehler M.K., Pitson S.M. Sphingolipids as multifaceted mediators in ovarian cancer. *Cell Signal*. 2021;81:109949. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.109949>.
6. Quinville B.M., Deschenes N.M., Ryckman A.E., Walia J.S. A comprehensive review: sphingolipid metabolism and implications of disruption in sphingolipid homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5793. <https://doi.org/10.3390/ijms22115793>.
7. Sukocheva O., Wadham C., Holmes A. et al. Estrogen transactivates EGFR via the sphingosine 1-phosphate receptor Edg-3: the role of sphingosine kinase-1. *J Cell Biol*. 2006;173(2):301–10. <https://doi.org/10.1083/jcb.200506033>.
8. Chou C.H., Chen M.J. The effect of steroid hormones on ovarian follicle development. *Vitam Horm*. 2018;107:155–75. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.013>.

9. Zeleznik O.A., Clish C.B., Kraft P. et al. Circulating lysophosphatidylcholines, phosphatidylcholines, ceramides, and sphingomyelins and ovarian cancer risk: a 23-year prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(6):628–36. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz195>.
10. Janneh A.H., Ogretmen B. Targeting sphingolipid metabolism as a therapeutic strategy in cancer treatment. *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2183. <https://doi.org/10.3390/cancers14092183>.
11. Gomez-Larrauri A., Das Adhikari U., Aramburu-Nuñez M. et al. Ceramide metabolism enzymes-therapeutic targets against cancer. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(7):729. <https://doi.org/10.3390/medicina57070729>.
12. Companioni O., Mir C., Garcia-Mayea Y., LLeonart M.E. Targeting sphingolipids for cancer therapy. *Front Oncol.* 2021;11:745092. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.745092>.
13. Yuan Y., Jia G., Wu C. et al. Structures of signaling complexes of lipid receptors S1PR1 and S1PR5 reveal mechanisms of activation and drug recognition. *Cell Res.* 2021;31(12):1263–74. <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00566-x>.
14. Lucki N.C., Sewer M.B. The interplay between bioactive sphingolipids and steroid hormones. *Steroids.* 2010;75(6):390–9. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.01.020>.
15. Roth Z. Symposium review: reduction in oocyte developmental competence by stress is associated with alterations in mitochondrial function. *J Dairy Sci.* 2018;101(4):3642–54. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13389>.
16. Протопопов В.А., Секунов А.В., Панов А.В., Брындина И.Г. Взаимосвязь сфинголипидных механизмов с окислительным стрессом и изменениями митохондрий при функциональной разгрузке постуральных мышц. *Acta Biomedica Scientifica.* 2024;9(2):228–42. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.2.23>.
17. Kujjo L.L., Perez G.I. Ceramide and mitochondrial function in aging oocytes: juggling a new hypothesis and old players. *Reproduction.* 2012;143(1):1–10. <https://doi.org/10.1530/REP-11-0350>.
18. Zigdon H., Kogot-Levin A., Park J.W. et al. Ablation of ceramide synthase 2 causes chronic oxidative stress due to disruption of the mitochondrial respiratory chain. *J Biol Chem.* 2013;288(7):4947–56. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.402719>.
19. Arora A.S., Jones B.J., Patel T.C. et al. Ceramide induces hepatocyte cell death through disruption of mitochondrial function in the rat. *Hepatology.* 1997;25(4):958–63. <https://doi.org/10.1002/hep.510250428>.
20. Malott K.F., Luderer U. Toxicant effects on mammalian oocyte mitochondria†. *Biol Reprod.* 2021;104(4):784–93. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab002>.

21. Kasapoğlu I., Seli E. Mitochondrial dysfunction and ovarian aging. *Endocrinology*. 2020;161(2):bqaa001. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa001>.
22. Smits M.A.J., Schomakers B.V., van Weeghel M. et al. Human ovarian aging is characterized by oxidative damage and mitochondrial dysfunction. *Hum Reprod*. 2023;38(11):2208–20. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead177>.
23. Lee S., Kang H.G., Jeong P.S. et al. Heat stress impairs oocyte maturation through ceramide-mediated apoptosis in pigs. *Sci Total Environ*. 2021;755(Pt 1):144144. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144144>.
24. Hernández-Coronado C.G., Guzmán A., Espinosa-Cervantes R. et al. Sphingosine-1-phosphate and ceramide are associated with health and atresia of bovine ovarian antral follicles. *Animal*. 2015;9(2):308–12. <https://doi.org/10.1017/S1751731114002341>.
25. Kujjo L.L., Acton B.M., Perkins G.A. et al. Ceramide and its transport protein (CERT) contribute to deterioration of mitochondrial structure and function in aging oocytes. *Mech Ageing Dev*. 2013;134(1–2):43–52. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2012.12.001>.
26. Morita Y., Tilly J.L. Oocyte apoptosis: like sand through an hourglass. *Dev Biol*. 1999;213(1):1–17. <https://doi.org/10.1006/dbio.1999.9344>.
27. Hernández-Coronado C.G., Guzmán A., Rodríguez A. et al. Sphingosine-1-phosphate, regulated by FSH and VEGF, stimulates granulosa cell proliferation. *Gen Comp Endocrinol*. 2016;236:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2016.06.029>.
28. Hao X., Zhang M. Roles of sphingosine-1-phosphate in follicle development and oocyte maturation. *Anim Res One Health*. 2024;2(3):314–22. <https://doi.org/10.1002/aro2.53>.
29. Park J.Y., Su Y.Q., Ariga M. et al. EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle. *Science*. 2004;303(5658):682–4. <https://doi.org/10.1126/science.1092463>.
30. Yamanaka M., Shegogue D., Pei H. et al. Sphingosine kinase 1 (SPHK1) is induced by transforming growth factor-beta and mediates TIMP-1 up-regulation. *J Biol Chem*. 2004;279(52):53994–4001. <https://doi.org/10.1074/jbc.M410144200>.
31. Squecco R., Sassoli C., Nuti F. et al. Sphingosine 1-phosphate induces myoblast differentiation through Cx43 protein expression: a role for a gap junction-dependent and -independent function. *Mol Biol Cell*. 2006;17(11):4896–910. <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-03-0243>.
32. Giepmans B.N., Verlaan I., Hengeveld T. et al. Gap junction protein connexin-43 interacts directly with microtubules. *Curr Biol*. 2001;11(17):1364–8. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(01\)00424-9](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(01)00424-9).
33. Hao X., Wang Y., Kong N. et al. Growth factor-mobilized intracellular calcium of cumulus cells decreases natriuretic peptide receptor 2 affinity for natriuretic peptide type C and induces

- oocyte meiotic resumption in the mouse. *Biol Reprod.* 2016;95(2):45. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.140137>.
34. Yuan F., Hao X., Cui Y. et al. SphK-produced S1P in somatic cells is indispensable for LH-EGFR signaling-induced mouse oocyte maturation. *Cell Death Dis.* 2022;13(11):963. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05415-2>.
 35. Mostafa S., Nader N., Machaca K. Lipid signaling during gamete maturation. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:814876. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.814876>.
 36. Birbes H., El Bawab S., Hannun Y.A., Obeid L.M. Selective hydrolysis of a mitochondrial pool of sphingomyelin induces apoptosis. *FASEB J.* 2001;15(14):2669–79. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0539com>.
 37. Hernández-Corbacho M.J., Salama M.F., Canals D. et al. Sphingolipids in mitochondria. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017;1862(1):56–68. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.09.019>.
 38. Ueda N. Ceramide-induced apoptosis in renal tubular cells: a role of mitochondria and sphingosine-1-phosphate. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):5076–124. <https://doi.org/10.3390/ijms16035076>.
 39. Fisher-Wellman K.H., Hagen J.T., Neufer P.D. et al. On the nature of ceramide-mitochondria interactions – dissection using comprehensive mitochondrial phenotyping. *Cell Signal.* 2021;78:109838. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109838>.
 40. Eliyahu E., Shtraizent N., Martinuzzi K. et al. Acid ceramidase improves the quality of oocytes and embryos and the outcome of in vitro fertilization. *FASEB J.* 2010;24(4):1229–38. <https://doi.org/10.1096/fj.09-145508>.
 41. Santiquet N.W., Greene A.F, Becker J. et al. A pre-in vitro maturation medium containing cumulus oocyte complex ligand-receptor signaling molecules maintains meiotic arrest, supports the cumulus oocyte complex and improves oocyte developmental competence. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(9):594–606. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax032>.
 42. Eliyahu E., Shtraizent N., Shalgi R., Schuchman E.H. Construction of conditional acid ceramidase knockout mice and in vivo effects on oocyte development and fertility. *Cell Physiol Biochem.* 2012;30(3):735–48. <https://doi.org/10.1159/000341453>.
 43. Morita Y., Perez G.I., Paris F. et al. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med.* 2000;6(10):1109–14. <https://doi.org/10.1038/80442>.
 44. Coll O., Morales A., Fernández-Checa J.C., Garcia-Ruiz C. Neutral sphingomyelinase-induced ceramide triggers germinal vesicle breakdown and oxidant-dependent apoptosis in

- Xenopus laevis oocytes. *J Lipid Res.* 2007;48(9):1924–35. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700069-JLR200>.
45. Yuan F., Wang Z., Sun Y. et al. Sgpl1 deletion elevates S1P levels, contributing to NPR2 inactivity and p21 expression that block germ cell development. *Cell Death Dis.* 2021;12(6):574. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03848-9>.
 46. Morita Y., Tilly J.L. Sphingolipid regulation of female gonadal cell apoptosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;905:209–20. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06551.x>.
 47. Knapp P., Chomicz K., Świdarska M. et al. Unique roles of sphingolipids in selected malignant and nonmalignant lesions of female reproductive system. *Biomed Res Int.* 2019;2019:4376583. <https://doi.org/10.1155/2019/4376583>.
 48. Kreitzburg K.M., van Waardenburg R.C.A.M., Yoon K.J. Sphingolipid metabolism and drug resistance in ovarian cancer. *Cancer Drug Resist.* 2018;1:181–97. <https://doi.org/10.20517/cdr.2018.06>.
 49. Rutherford T., Brown W.D., Sapi E. et al. Absence of estrogen receptor-beta expression in metastatic ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2000;96(3):417–21. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)00917-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)00917-0).
 50. Jeon S.-Y., Hwang K.-A., Choi K.-C. Effect of steroid hormones, estrogen and progesterone, on epithelial mesenchymal transition in ovarian cancer development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;158:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.005>.
 51. Mungenast F., Thalhammer T. Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:192. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00192>.
 52. Giaccari C., Antonouli S., Anifandis G. et al. An update on physiopathological roles of Akt in the reprodAKTive mammalian ovary. *Life (Basel).* 2024;14(6):722. <https://doi.org/10.3390/life14060722>.
 53. Yang Y., Lang P., Zhang X. et al. Molecular characterization of extracellular vesicles derived from follicular fluid of women with and without PCOS: integrating analysis of differential miRNAs and proteins reveals vital molecules involving in PCOS. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(3):537–52. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02724-z>.
 54. Liu L., Yin T.L., Chen Y. et al. Follicular dynamics of glycerophospholipid and sphingolipid metabolisms in polycystic ovary syndrome patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;185:142–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.08.008>.
 55. Shi Y., Zhao H., Shi Y. et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet.* 2012;44(9):1020–5. <https://doi.org/10.1038/ng.2384>.

56. Parasar P., Ozcan P., Terry K.L. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34–41. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>.
57. Lee Y.H., Tan C.W., Venkatratnam A. et al. Dysregulated sphingolipid metabolism in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):E1913–21. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1340>.
58. Zhang Q., Duan J., Liu X., Guo S.W. Platelets drive smooth muscle metaplasia and fibrogenesis in endometriosis through epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;428:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.03.015>.
59. Bernacchioni C., Capezzuoli T., Vannuzzi V. et al. Sphingosine 1-phosphate receptors are dysregulated in endometriosis: possible implication in transforming growth factor β -induced fibrosis. *Fertil Steril.* 2021;115(2):501–11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.012>.
60. Turathum B., Gao E.M., Grataitong K. et al. Dysregulated sphingolipid metabolism and autophagy in granulosa cells of women with endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:906570. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.906570>.
61. Itami N., Shirasuna K., Kuwayama T., Iwata H. Palmitic acid induces ceramide accumulation, mitochondrial protein hyperacetylation, and mitochondrial dysfunction in porcine oocytes. *Biol Reprod.* 2018;98(5):644–53. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy023>.
62. Fucho R., Casals N., Serra D., Herrero L. Ceramides and mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *FASEB J.* 2017;31(4):1263–72. <https://doi.org/10.1096/fj.201601156R>.
63. Torretta E., Barbacini P., Al-Daghri N.M., Gelfi C. Sphingolipids in obesity and correlated co-morbidities: the contribution of gender, age and environment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5901. <https://doi.org/10.3390/ijms20235901>.
64. Samad F., Hester K.D., Yang G. et al. Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk. *Diabetes.* 2006;55(9):2579–87. <https://doi.org/10.2337/db06-0330>.
65. Shibahara H., Ishiguro A., Inoue Y. et al. Mechanism of palmitic acid-induced deterioration of in vitro development of porcine oocytes and granulosa cells. *Theriogenology.* 2020;141:54–61. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.09.006>.
66. Levi A.J., Raynault M.F., Bergh P.A. et al. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2001;76(4):666–9. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02017-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02017-9).

67. Timur B., Aldemir O., İnan N. et al. Clinical significance of serum and follicular fluid ceramide levels in women with low ovarian reserve. *Turk J Obstet Gynecol.* 2022;19(3):207–14. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2022.05760>.
68. Alizadeh J., da Silva Rosa S.C., Weng X. et al. Ceramides and ceramide synthases in cancer: Focus on apoptosis and autophagy. *Eur J Cell Biol.* 2023;102(3):151337. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2023.151337>.
69. Nakahara T., Iwase A., Nakamura T. et al. Sphingosine-1-phosphate inhibits H₂O₂-induced granulosa cell apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway. *Fertil Steril.* 2012;98(4):1001–8.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.008>.
70. Valtetsiotis K., Valsamakis G., Charmandari E., Vlahos N.F. Metabolic mechanisms and potential therapeutic targets for prevention of ovarian aging: data from up-to-date experimental studies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):9828. <https://doi.org/10.3390/ijms24129828>.
71. Li F., Turan V., Lierman S. et al. Sphingosine-1-phosphate prevents chemotherapy-induced human primordial follicle death. *Hum Reprod.* 2014;29(1):107–13. <https://doi.org/10.1093/humrep/det391>.
72. Pascuali N., Scotti L., Di Pietro M. et al. Ceramide-1-phosphate has protective properties against cyclophosphamide-induced ovarian damage in a mice model of premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2018;33(5):844–59. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey045>.
73. Абусуева З.А., Мухтарова М.М., Хашаева Т.Х. и др. Компаративная оценка провоспалительных цитокинов у женщин с диагностированными наследственными тромбофилиями различного генеза и их ассоциация с ранними и поздними эмбриональными потерями. *Проблемы репродукции.* 2022;28(3):10–7. <https://doi.org/10.17116/repro20222803110>.
74. Cianci A., Calogero A.E., Palumbo M.A. et al. Relationship between tumour necrosis factor alpha and sex steroid concentrations in the follicular fluid of women with immunological infertility. *Hum Reprod.* 1996;11(2):265–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/11.2.265>.
75. Banaras S., Paracha R.Z., Nisar M. et al. System level modeling and analysis of TNF- α mediated sphingolipid signaling pathway in neurological disorders for the prediction of therapeutic targets. *Front Physiol.* 2022;13:872421. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.872421>.
76. Sukocheva O.A., Neganova M.E., Aleksandrova Y/ et al. Signaling controversy and future therapeutical perspectives of targeting sphingolipid network in cancer immune editing and resistance to tumor necrosis factor- α immunotherapy. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):251. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01626-6>.

77. Kolesnick R. The therapeutic potential of modulating the ceramide/sphingomyelin pathway. *J Clin Invest.* 2002;110(1):3–8. <https://doi.org/10.1172/JCI16127>.
78. Di Paolo A., Vignini A., Alia S. et al. Pathogenic role of the sphingosine 1-phosphate (S1P) pathway in common gynecologic disorders (GDs): a possible novel therapeutic target. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13538. <https://doi.org/10.3390/ijms232113538>.
79. Коваль О.М., Хачанова Н.В., Журавлева М.В. и др. Безопасность воспроизведенного финголимода. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2018;6(1):23–31. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-1-23-31>.

References:

1. Petrov I.A., Dmitrieva M.L., Tikhonovskaya O.A. et al. The tissue and molecular basis of folliculogenesis. Mechanisms of early follicular growth. [Tkanevye i molekulyarnye osnovy follikulogeneza. Mekhanizmy rannego follikulyarnogo rosta]. *Problemy reprodukcii.* 2017;23(5):33–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201723533-41>.
2. Pors S.E., Harðardóttir L., Olesen H.Ø. et al. Effect of sphingosine-1-phosphate on activation of dormant follicles in murine and human ovarian tissue. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(5):301–11. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa022>.
3. Zhang Y., Yan Z., Qin Q. et al. Transcriptome landscape of human folliculogenesis reveals oocyte and granulosa cell interactions. *Mol Cell.* 2018;72(6):1021–1034.e4. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.029>.
4. Hernández-Coronado C.G., Guzmán A., Castillo-Juárez H. et al. Sphingosine-1-phosphate (S1P) in ovarian physiology and disease. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019;80(5–6):263–72. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.06.003>.
5. Pitman M., Oehler M.K., Pitson S.M. Sphingolipids as multifaceted mediators in ovarian cancer. *Cell Signal.* 2021;81:109949. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.109949>.
6. Quinville B.M., Deschenes N.M., Ryckman A.E., Walia J.S. A comprehensive review: sphingolipid metabolism and implications of disruption in sphingolipid homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5793. <https://doi.org/10.3390/ijms22115793>.
7. Sukocheva O., Wadham C., Holmes A. et al. Estrogen transactivates EGFR via the sphingosine 1-phosphate receptor Edg-3: the role of sphingosine kinase-1. *J Cell Biol.* 2006;173(2):301–10. <https://doi.org/10.1083/jcb.200506033>.
8. Chou C.H., Chen M.J. The effect of steroid hormones on ovarian follicle development. *Vitam Horm.* 2018;107:155–75. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.013>.
9. Zeleznik O.A., Clish C.B., Kraft P. et al. Circulating lysophosphatidylcholines, phosphatidylcholines, ceramides, and sphingomyelins and ovarian cancer risk: a 23-year

- prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(6):628–36. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz195>.
10. Janneh A.H., Ogretmen B. Targeting sphingolipid metabolism as a therapeutic strategy in cancer treatment. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2183. <https://doi.org/10.3390/cancers14092183>.
 11. Gomez-Larrauri A., Das Adhikari U., Aramburu-Nuñez M. et al. Ceramide metabolism enzymes-therapeutic targets against cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7):729. <https://doi.org/10.3390/medicina57070729>.
 12. Companioni O., Mir C., Garcia-Mayea Y., LLeonart M.E. Targeting sphingolipids for cancer therapy. *Front Oncol.* 2021;11:745092. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.745092>.
 13. Yuan Y., Jia G., Wu C. et al. Structures of signaling complexes of lipid receptors S1PR1 and S1PR5 reveal mechanisms of activation and drug recognition. *Cell Res.* 2021;31(12):1263–74. <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00566-x>.
 14. Lucki N.C., Sewer M.B. The interplay between bioactive sphingolipids and steroid hormones. *Steroids*. 2010;75(6):390–9. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.01.020>.
 15. Roth Z. Symposium review: reduction in oocyte developmental competence by stress is associated with alterations in mitochondrial function. *J Dairy Sci.* 2018;101(4):3642–54. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13389>.
 16. Protopopov V.A., Sekunov A.V., Panov A.V., Bryndina I.G. The relationship of sphingolipid mechanisms with oxidative stress and changes in mitochondria during functional unloading of postural muscles. [Vzaimosvyaz' sfingolipidnyh mekhanizmov s okislitel'nyim stressom i izmeneniyami mitohondrij pri funkcional'noj razgruzke postural'nyh myshc]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(2):228–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.2.23>.
 17. Kujjo L.L., Perez G.I. Ceramide and mitochondrial function in aging oocytes: juggling a new hypothesis and old players. *Reproduction*. 2012;143(1):1–10. <https://doi.org/10.1530/REP-11-0350>.
 18. Zigdon H., Kogot-Levin A., Park J.W. et al. Ablation of ceramide synthase 2 causes chronic oxidative stress due to disruption of the mitochondrial respiratory chain. *J Biol Chem*. 2013;288(7):4947–56. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.402719>.
 19. Arora A.S., Jones B.J., Patel T.C. et al. Ceramide induces hepatocyte cell death through disruption of mitochondrial function in the rat. *Hepatology*. 1997;25(4):958–63. <https://doi.org/10.1002/hep.510250428>.
 20. Malott K.F., Luderer U. Toxicant effects on mammalian oocyte mitochondria†. *Biol Reprod*. 2021;104(4):784–93. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab002>.

21. Kasapoğlu I., Seli E. Mitochondrial dysfunction and ovarian aging. *Endocrinology*. 2020;161(2):bqaa001. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa001>.
22. Smits M.A.J., Schomakers B.V., van Weeghel M. et al. Human ovarian aging is characterized by oxidative damage and mitochondrial dysfunction. *Hum Reprod*. 2023;38(11):2208–20. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead177>.
23. Lee S., Kang H.G., Jeong P.S. et al. Heat stress impairs oocyte maturation through ceramide-mediated apoptosis in pigs. *Sci Total Environ*. 2021;755(Pt 1):144144. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144144>.
24. Hernández-Coronado C.G., Guzmán A., Espinosa-Cervantes R. et al. Sphingosine-1-phosphate and ceramide are associated with health and atresia of bovine ovarian antral follicles. *Animal*. 2015;9(2):308–12. <https://doi.org/10.1017/S1751731114002341>.
25. Kujjo L.L., Acton B.M., Perkins G.A. et al. Ceramide and its transport protein (CERT) contribute to deterioration of mitochondrial structure and function in aging oocytes. *Mech Ageing Dev*. 2013;134(1–2):43–52. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2012.12.001>.
26. Morita Y., Tilly J.L. Oocyte apoptosis: like sand through an hourglass. *Dev Biol*. 1999;213(1):1–17. <https://doi.org/10.1006/dbio.1999.9344>.
27. Hernández-Coronado C.G., Guzmán A., Rodríguez A. et al. Sphingosine-1-phosphate, regulated by FSH and VEGF, stimulates granulosa cell proliferation. *Gen Comp Endocrinol*. 2016;236:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2016.06.029>.
28. Hao X., Zhang M. Roles of sphingosine-1-phosphate in follicle development and oocyte maturation. *Anim Res One Health*. 2024;2(3):314–22. <https://doi.org/10.1002/aro2.53>.
29. Park J.Y., Su Y.Q., Ariga M. et al. EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle. *Science*. 2004;303(5658):682–4. <https://doi.org/10.1126/science.1092463>.
30. Yamanaka M., Shegogue D., Pei H. et al. Sphingosine kinase 1 (SPHK1) is induced by transforming growth factor-beta and mediates TIMP-1 up-regulation. *J Biol Chem*. 2004;279(52):53994–4001. <https://doi.org/10.1074/jbc.M410144200>.
31. Squecco R., Sassoli C., Nuti F. et al. Sphingosine 1-phosphate induces myoblast differentiation through Cx43 protein expression: a role for a gap junction-dependent and -independent function. *Mol Biol Cell*. 2006;17(11):4896–910. <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-03-0243>.
32. Giepmans B.N., Verlaan I., Hengeveld T. et al. Gap junction protein connexin-43 interacts directly with microtubules. *Curr Biol*. 2001;11(17):1364–8. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(01\)00424-9](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(01)00424-9).
33. Hao X., Wang Y., Kong N. et al. Growth factor-mobilized intracellular calcium of cumulus cells decreases natriuretic peptide receptor 2 affinity for natriuretic peptide type C and induces

- oocyte meiotic resumption in the mouse. *Biol Reprod.* 2016;95(2):45. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.140137>.
34. Yuan F., Hao X., Cui Y. et al. SphK-produced S1P in somatic cells is indispensable for LH-EGFR signaling-induced mouse oocyte maturation. *Cell Death Dis.* 2022;13(11):963. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05415-2>.
 35. Mostafa S., Nader N., Machaca K. Lipid signaling during gamete maturation. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:814876. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.814876>.
 36. Birbes H., El Bawab S., Hannun Y.A., Obeid L.M. Selective hydrolysis of a mitochondrial pool of sphingomyelin induces apoptosis. *FASEB J.* 2001;15(14):2669–79. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0539com>.
 37. Hernández-Corbacho M.J., Salama M.F., Canals D. et al. Sphingolipids in mitochondria. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017;1862(1):56–68. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.09.019>.
 38. Ueda N. Ceramide-induced apoptosis in renal tubular cells: a role of mitochondria and sphingosine-1-phosphate. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):5076–124. <https://doi.org/10.3390/ijms16035076>.
 39. Fisher-Wellman K.H., Hagen J.T., Neufer P.D. et al. On the nature of ceramide-mitochondria interactions – dissection using comprehensive mitochondrial phenotyping. *Cell Signal.* 2021;78:109838. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109838>.
 40. Eliyahu E., Shtraizent N., Martinuzzi K. et al. Acid ceramidase improves the quality of oocytes and embryos and the outcome of in vitro fertilization. *FASEB J.* 2010;24(4):1229–38. <https://doi.org/10.1096/fj.09-145508>.
 41. Santiquet N.W., Greene A.F, Becker J. et al. A pre-in vitro maturation medium containing cumulus oocyte complex ligand-receptor signaling molecules maintains meiotic arrest, supports the cumulus oocyte complex and improves oocyte developmental competence. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(9):594–606. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax032>.
 42. Eliyahu E., Shtraizent N., Shalgi R., Schuchman E.H. Construction of conditional acid ceramidase knockout mice and in vivo effects on oocyte development and fertility. *Cell Physiol Biochem.* 2012;30(3):735–48. <https://doi.org/10.1159/000341453>.
 43. Morita Y., Perez G.I., Paris F. et al. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med.* 2000;6(10):1109–14. <https://doi.org/10.1038/80442>.
 44. Coll O., Morales A., Fernández-Checa J.C., Garcia-Ruiz C. Neutral sphingomyelinase-induced ceramide triggers germinal vesicle breakdown and oxidant-dependent apoptosis in

- Xenopus laevis oocytes. *J Lipid Res.* 2007;48(9):1924–35. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700069-JLR200>.
45. Yuan F., Wang Z., Sun Y. et al. Sgpl1 deletion elevates S1P levels, contributing to NPR2 inactivity and p21 expression that block germ cell development. *Cell Death Dis.* 2021;12(6):574. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03848-9>.
 46. Morita Y., Tilly J.L. Sphingolipid regulation of female gonadal cell apoptosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;905:209–20. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06551.x>.
 47. Knapp P., Chomicz K., Świdarska M. et al. Unique roles of sphingolipids in selected malignant and nonmalignant lesions of female reproductive system. *Biomed Res Int.* 2019;2019:4376583. <https://doi.org/10.1155/2019/4376583>.
 48. Kreitzburg K.M., van Waardenburg R.C.A.M., Yoon K.J. Sphingolipid metabolism and drug resistance in ovarian cancer. *Cancer Drug Resist.* 2018;1:181–97. <https://doi.org/10.20517/cdr.2018.06>.
 49. Rutherford T., Brown W.D., Sapi E. et al. Absence of estrogen receptor-beta expression in metastatic ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2000;96(3):417–21. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)00917-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)00917-0).
 50. Jeon S.-Y., Hwang K.-A., Choi K.-C. Effect of steroid hormones, estrogen and progesterone, on epithelial mesenchymal transition in ovarian cancer development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;158:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.005>.
 51. Mungenast F., Thalhammer T. Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:192. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00192>.
 52. Giaccari C., Antonouli S., Anifandis G. et al. An update on physiopathological roles of Akt in the reprodAKTive mammalian ovary. *Life (Basel).* 2024;14(6):722. <https://doi.org/10.3390/life14060722>.
 53. Yang Y., Lang P., Zhang X. et al. Molecular characterization of extracellular vesicles derived from follicular fluid of women with and without PCOS: integrating analysis of differential miRNAs and proteins reveals vital molecules involving in PCOS. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(3):537–52. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02724-z>.
 54. Liu L., Yin T.L., Chen Y. et al. Follicular dynamics of glycerophospholipid and sphingolipid metabolisms in polycystic ovary syndrome patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;185:142–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.08.008>.
 55. Shi Y., Zhao H., Shi Y. et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet.* 2012;44(9):1020–5. <https://doi.org/10.1038/ng.2384>.

56. Parasar P., Ozcan P., Terry K.L. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34–41. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>.
57. Lee Y.H., Tan C.W., Venkatratnam A. et al. Dysregulated sphingolipid metabolism in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):E1913–21. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1340>.
58. Zhang Q., Duan J., Liu X., Guo S.W. Platelets drive smooth muscle metaplasia and fibrogenesis in endometriosis through epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;428:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.03.015>.
59. Bernacchioni C., Capezzuoli T., Vannuzzi V. et al. Sphingosine 1-phosphate receptors are dysregulated in endometriosis: possible implication in transforming growth factor β -induced fibrosis. *Fertil Steril.* 2021;115(2):501–11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.012>.
60. Turathum B., Gao E.M., Grataitong K. et al. Dysregulated sphingolipid metabolism and autophagy in granulosa cells of women with endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:906570. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.906570>.
61. Itami N., Shirasuna K., Kuwayama T., Iwata H. Palmitic acid induces ceramide accumulation, mitochondrial protein hyperacetylation, and mitochondrial dysfunction in porcine oocytes. *Biol Reprod.* 2018;98(5):644–53. <https://doi.org/10.1093/biolre/boy023>.
62. Fucho R., Casals N., Serra D., Herrero L. Ceramides and mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *FASEB J.* 2017;31(4):1263–72. <https://doi.org/10.1096/fj.201601156R>.
63. Torretta E., Barbacini P., Al-Daghri N.M., Gelfi C. Sphingolipids in obesity and correlated co-morbidities: the contribution of gender, age and environment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5901. <https://doi.org/10.3390/ijms20235901>.
64. Samad F., Hester K.D., Yang G. et al. Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk. *Diabetes.* 2006;55(9):2579–87. <https://doi.org/10.2337/db06-0330>.
65. Shibahara H., Ishiguro A., Inoue Y. et al. Mechanism of palmitic acid-induced deterioration of in vitro development of porcine oocytes and granulosa cells. *Theriogenology.* 2020;141:54–61. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.09.006>.
66. Levi A.J., Raynault M.F., Bergh P.A. et al. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2001;76(4):666–9. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02017-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02017-9).

67. Timur B., Aldemir O., İnan N. et al. Clinical significance of serum and follicular fluid ceramide levels in women with low ovarian reserve. *Turk J Obstet Gynecol.* 2022;19(3):207–14. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2022.05760>.
68. Alizadeh J., da Silva Rosa S.C., Weng X. et al. Ceramides and ceramide synthases in cancer: Focus on apoptosis and autophagy. *Eur J Cell Biol.* 2023;102(3):151337. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2023.151337>.
69. Nakahara T., Iwase A., Nakamura T. et al. Sphingosine-1-phosphate inhibits H₂O₂-induced granulosa cell apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway. *Fertil Steril.* 2012;98(4):1001–8.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.008>.
70. Valtetsiotis K., Valsamakis G., Charmandari E., Vlahos N.F. Metabolic mechanisms and potential therapeutic targets for prevention of ovarian aging: data from up-to-date experimental studies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):9828. <https://doi.org/10.3390/ijms24129828>.
71. Li F., Turan V., Lierman S. et al. Sphingosine-1-phosphate prevents chemotherapy-induced human primordial follicle death. *Hum Reprod.* 2014;29(1):107–13. <https://doi.org/10.1093/humrep/det391>.
72. Pascuali N., Scotti L., Di Pietro M. et al. Ceramide-1-phosphate has protective properties against cyclophosphamide-induced ovarian damage in a mice model of premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2018;33(5):844–59. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey045>.
73. Abusueva Z.A., Mukhtarova M.M., Khashaeva T.K. et al. Comparative assessment of pro-inflammatory cytokines in women with diagnosed hereditary thrombophilia of different genesis and their association with early and late fetal losses. [Komparativnaya ocenka provospalitel'nyh citokinov u zhenshchin s diagnostirovannyimi nasledstvennymi trombofiliyami razlichnogo geneza i ih asociaciya s rannimi i pozdnimi embrional'nyimi poteryami]. *Problemy reprodukcii.* 2022;28(3):10–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20222803110>.
74. Cianci A., Calogero A.E., Palumbo M.A. et al. Relationship between tumour necrosis factor alpha and sex steroid concentrations in the follicular fluid of women with immunological infertility. *Hum Reprod.* 1996;11(2):265–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/11.2.265>.
75. Banaras S., Paracha R.Z., Nisar M. et al. System level modeling and analysis of TNF- α mediated sphingolipid signaling pathway in neurological disorders for the prediction of therapeutic targets. *Front Physiol.* 2022;13:872421. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.872421>.
76. Sukocheva O.A., Neganova M.E., Aleksandrova Y/ et al. Signaling controversy and future therapeutical perspectives of targeting sphingolipid network in cancer immune editing and

- resistance to tumor necrosis factor- α immunotherapy. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):251. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01626-6>.
77. Kolesnick R. The therapeutic potential of modulating the ceramide/sphingomyelin pathway. *J Clin Invest*. 2002;110(1):3–8. <https://doi.org/10.1172/JCI16127>.
78. Di Paolo A., Vignini A., Alia S. et al. Pathogenic role of the sphingosine 1-phosphate (S1P) pathway in common gynecologic disorders (GDs): a possible novel therapeutic target. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13538. <https://doi.org/10.3390/ijms232113538>.
79. Koval O.M., Khachanova N.V., Zhuravleva M.V. et al. Safety of generic fingolimod. [Bezopasnost' vosproizvedennogo fingolimoda]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2018;6(1):23–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-1-23-31>.

Сведения об авторах / About the authors:

Поличева Анастасия Алексеевна / Anastasia A. Policheva. E-mail: policheevaa@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6434-8470>.

Оганесян Элла Артуровна / Ella A. Oganesyanyan. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2304-1928>.

Ярушкина Инга Сергеевна / Inga S. Yarushkina, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6363-4147>.

Мартыненко Ангелина Сергеевна / Angelina S. Martynenko. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9814-8051>.

Кормухина Елизавета Эдуардовна / Elizaveta E. Kormukhina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4722-8362>.

Таймова Чамсият Омаровна / Chamsiyat O. Taimova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8801-8195>.

Мустафина Аиша Рафаэлевна / Aisha R. Mustafina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7179-2244>.

Ким Виктория Витальевна / Viktoriya V. Kim. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2683-5630>.

Валитова Азалина Азаматовна / Azalina A. Valitova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3097-1360>.

Сулейманов Нурислан Рустамович / Nurislan R. Suleimanov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5511-5845>.

Гайбарян Карина Асватуриковна / Karina A. Gaibaryan. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5929-742X>.

Раджабов Максим Эфлетдинович / Maksim E. Radzhabov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6297-0947>.

Баймухамбетова Алина Ернарвна / Alina E. Baimukhambetova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6780-1566>.

Разумова Алина Эдуардовна / Alina E. Razumova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5831-0587>.