

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.01

УДК 616.057:575.174.015.3:547.96

Г.М. Бодиенкова, Е.В. Боклаженко, М.О. Щепина

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА
RS6265 ГЕНА *BDNF* И СЫВОРОТОЧНОЙ
КОНЦЕНТРАЦИИ
НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА
МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ
С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Проведено исследование с целью выявления влияния полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* на уровень мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови пациентов с вибрационной болезнью (ВБ). Установлено, что в группе пациентов с ВБ наибольший уровень нейротрофического фактора зарегистрирован у лиц с G/G генотипом, наименьшее содержание белка выявлено у носителей G/A и A/A генотипов. Обнаружено, что носительство A-аллеля сопряжено с более низкими концентрациями белка и снижает риск его гиперпродукции, оказывая протективное действие (доминантная модель). Каждая копия редкого аллеля уменьшает риск повышения концентрации нейротрофина (log-аддитивная модель).

Ключевые слова: вибрационная болезнь, нейротрофический фактор головного мозга, однонуклеотидный полиморфизм *rs6265*, ген *BDNF*

The aim of the study was to identify the effect of the *rs6265* polymorphism of the *BDNF* gene on the level of cerebral neurotrophic factor in the serum of patients with VD. It was found that in the group of patients with VD, the highest level of neurotrophic factor was recorded in persons with the G/G genotype, the lowest protein content was detected in carriers of the G/A and A/A genotypes. Carrying the A-allele was found to be associated with lower protein concentrations and reduce the risk of hyperproduction by having a protective effect (dominant model). Each copy of a rare allele reduces the risk of increasing neurotrophin concentration (log-additive model).

Keywords: vibration disease, brain-derived neurotrophic factor, *rs6265* single nucleotide polymorphism, *BDNF* gene

Для цитирования: Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Щепина М.О. Взаимосвязь полиморфизма *RS6265* гена *BDNF* и сывороточной концентрации мозгового нейротрофического фактора у пациентов с вибрационной болезнью. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 5-8. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.01>

Введение. Вибрационная болезнь (ВБ) продолжает оставаться в первых рядах среди профессиональных заболеваний. Клиническая картина ВБ отличается полиморфностью клинических симптомов и включает нарушения нервной, сосудистой, иммунной систем и опорно-двигательного аппарата верхних и нижних конечностей [3, 4]. В этой связи совершенствование методов ранней диагностики заболевания является своевременной и актуальной задачей.

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) относится к универсальным, ключевым белкам нервной системы, который принимает участие во многих жизненно важных процессах адаптации нейронов и регуляции их

внутренней возбудимости. Универсальность BDNF подчеркивается его вкладом в целый ряд адаптивных реакций нейронов, включающих долгосрочное потенцирование и депрессию, некоторые формы краткосрочной синаптической пластичности, а также гомеостатическую регуляцию внутренней возбудимости нейронов. Известно, что многие стрессовые и вредные условия связаны со снижением экспрессии BDNF в ЦНС и увеличением количества свободных радикалов [18]. Необходимо отметить, что у пациентов с ВБ содержание BDNF изменяется в зависимости от степени выраженности патологического процесса. Нарастание концентрации нейротрофина параллельно усугублению тяжести течения патологического процесса свидетельствует о прогрессировании заболевания [1].

В последние десятилетия целый ряд исследований подчеркивает вклад полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* в нарушение посттранскрипционного процессинга и секреции BDNF [7, 9, 15]. Данная мутация приводит к замене валина (Val) на метионин (Met) в 66-м кодоне области, кодирующей про-домен.

Считается, что мутация нарушает функцию и распределение белка, прерывая его сворачивание, димеризацию и внутриклеточную транспортировку, а также препятствует зависимому от активности высвобождению BDNF [11]. У носителей аллеля A нарушено взаимодействие между BDNF и сортином, что в последствии приводит к дефициту зрелой формы белка. Также данный аллель способен влиять на межклеточный транспорт и секрецию нейротрофина, образуя гомо- и гетеродимеры, которые менее эффективно сортируются и секретируются из нейронов [8]. Как следствие, носительство минорного аллеля ассоциируется со снижением синаптической пластичности, ухудшением памяти и способности к обучению, повышенной восприимчивостью к нейродегенеративным и психическим заболеваниям [16].

В то же время в литературе отсутствуют сведения о влиянии однонуклеотидного полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* на сывороточную концентрацию нейротрофина у лиц с ВБ. Настоящее исследование является актуальным в связи с тем, что механизмы генетической регуляции продукции BDNF

Восточно-Сибирский ин-т медико-экологических исследований (ВСИМЭИ), 665827, г. Ангарск, 12 «А» микрорайон, д. 3: **БОДИЕНКОВА Галина Михайловна** – д.м.н., проф., зав. лаб., автор для корреспонденции, immun11@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063>, **БОКЛАЖЕНКО Елена Валерьевна** – с.н.с., immun11@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2025-8303>, **ЩЕПИНА Мария Олеговна** – м.н.с., immun11@ya.ru.

исследованы недостаточно. Все это в дальнейшем предоставит возможность выявлять лиц повышенного риска развития нарушений в нервной системе у работающих с ВБ.

Цель исследования – выявление влияния полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* на уровень нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови пациентов с ВБ.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 100 мужчин с ВБ (средний возраст $51,56 \pm 0,67$ года, средний стаж работы в условиях воздействия вибрации $25,11 \pm 0,74$ года), проходивших обследование в клинике Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований в 2023 г. Диагноз профессионального заболевания установлен профпатологами в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Профессии лиц с ВБ представлены сборщиками-клепальщиками, слесарями-сборщиками, проходчиками, водителями большегрузов, крановщиками, трактористами, машинистами экскаваторов и бульдозеров. Критериями включения в исследование служили наличие установленного во время работы диагноза ВБ, отсутствие коморбидной патологии. Критериями исключения являлись сопутствующие острые и хронические заболевания. В группу сравнения вошли 40 условно здоровых мужчин $53,15 \pm 1,87$ года (по данным комплексного обследования), не контактировавших с вредными производственными факторами. Все лица, принимавшие участие в исследовании, русские, проживающие на территории Иркутской области. Данные об этнической принадлежности получали с помощью специально разработанной анкеты.

Забор крови проводили в утренние часы натощак, для иммуноферментного анализа – в пробирки Improvacuter с SiO_2 («Improve Medical», Китай), а для молекулярно-генетических исследований – пробирки Improvacuter с антикоагулянтом $\text{K}_3\text{-EDTA}$ («Improve Medical», Китай). Далее ее центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин на центрифуге CM-6MT («ELMI», Латвия). Для иммуноферментного анализа отбирали сыворотку, для молекулярно-генетических исследований – клеточную фракцию, далее аликвотировали и хранили образцы при -70°C .

Сывороточные концентрации BDNF определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа («сэндвич»-вариант) с использованием тест-системы «Human Free BDNF

Quantikine ELISA Kit» (кат. № DBD00, «R&D Systems», США) согласно инструкции производителя. Считывание результатов осуществлялось на автоматическом фотометре ELx800 («Bio-Tek Instruments», США).

Для экстракции ДНК использовали набор реагентов «ДНК-Экстран-1» (кат. № EX-509-100, ООО «Синтол», Россия) согласно методике производителя. Типирование полиморфного локуса *rs6265* гена *BDNF* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции с детекцией результатов на амплификаторе CFX96 («Bio-Rad», США). Для определения генотипов применяли тест-систему (кат. № NP-623-100, ООО «Синтол», Россия). Параметры термического цикла соответствовали инструкции к набору реагентов.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 10.0 («StatSoft», США). Для описания количественных признаков использовали следующие показатели: среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m) – для возраста и стажа работы в условиях воздействия вибрации, медиану (Me) и интерквартильный размах ($Q_{25}\text{--}Q_{75}$) – для концентрации BDNF (пг/мл). Для оценки различий в содержании BDNF между группами применяли U-критерий Манна-Уитни. При анализе частоты встречаемости полиморфного варианта *rs6265* гена *BDNF* наблюдаемую частоту генотипа проверяли на соответствие ожидаемой с помощью онлайн-калькулятора (<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>). Значимость различий в распределении частоты генотипов и аллелей оценивали с использованием точного критерия Фишера ($df=1$). Поиск ассоциаций полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* с заболеванием, сывороточной концентрацией нейротрофина проводили в онлайн-программе SNPstats (<https://www.snpsstats.net/>). Методом логистической регрессии рассчитывали отношение

шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI) по 5 вероятным моделям наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Обнаруженные между группами различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации (с поправками 2000 г.), «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ №200н от 01.04.2016 г., и подписанным участниками добровольным информированным согласием. Работа одобрена локальным этическим комитетом ВСИ-МЭИ (протокол №5 от 21.03.2023 г.).

Результаты и обсуждение. В ходе оценки частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs6265* гена *BDNF* в группе пациентов с ВБ получены следующие значения: G/G (абс. 60) – 60,0%; G/A (абс. 37) – 37,0; A/A (абс. 3) – 3,0; G (абс. 157) – 78,5; A (абс. 43) – 21,5%. В группе сравнения также определена частота встречаемости генотипов и аллелей: G/G (абс. 24) – 60,0%; G/A (абс. 15) – 37,5; A/A (абс. 1) – 2,5; G (абс. 63) – 78,7; A (абс. 17) – 21,3%. В результате анализа распределения частоты генотипов полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* у пациентов с установленным диагнозом ВБ и контролем на соответствие равновесию Харди-Вайнберга установлено, что частота генотипов соответствовала ожидаемой ($\chi^2=0,65$, $p=0,420$; $\chi^2=0,50$, $p=0,480$ соответственно). Следует отметить, что частота аллелей исследуемого полиморфного локуса гена *BDNF* у лиц с ВБ и группы сравнения сопоставима с данными, полученными для европейской и российской популяций [2, 12]. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами в отношении частоты генотипов (G/G

Таблица 1

Сывороточная концентрация BDNF в зависимости от генотипов, Me (Q25–Q75)

Группа	Концентрация BDNF, пг/мл		Уровень значимости p
	G/G	G/A+A/A	
Пациенты с ВБ	395,49 (304,18-977,70)	309,25 (252,09-446,87)	0,008
Группа сравнения	354,14 (347,23-381,31)	234,99 (197,84-267,72)	0,032

Примечание. p – уровень значимости для U-критерия Манна-Уитни, различия значимы при $p < 0,05$.

$p=0,573$; G/A $p=0,552$; A/A $p=0,678$) и аллелей (G, A $p=0,551$) не выявлено. При расчете отношения шансов ассоциации генотипов с заболеванием не установлено.

В результате сопоставления сывороточных концентраций BDNF между группами установлены статистически значимые различия, а именно более высокий уровень нейротрофина зарегистрирован у лиц с ВБ (366,20 (281,89–617,63) пг/мл) относительно значений концентрации белка в группе сравнения (272,89 (234,99–353,14) пг/мл; $p=0,048$).

Уровень BDNF достоверно различался при разделении лиц обеих групп на подгруппы в зависимости от генотипов полиморфного варианта *rs6265* гена *BDNF*. G/A и A/A генотипы были объединены в одну подгруппу для выявления роли минорного аллеля А. В группе пациентов с ВБ наибольший уровень нейротрофического фактора зарегистрирован у лиц с G/G генотипом (395,49 (304,18–977,70) пг/мл), наименьшее содержание белка выявлено у носителей G/A и A/A генотипов (309,25 (252,09–446,87) пг/мл). Концентрация нейротрофина в группе сравнения также различалась в зависимости от генотипов: у индивидов с G/G генотипом она составила 354,14 (347,23–381,31) пг/мл, у лиц с G/A и A/A генотипами – 234,99 (197,84–267,72) пг/мл соответственно (табл. 1).

Учитывая медианное значение показателя BDNF, полученное в группе сравнения, лица с ВБ были поделены на две группы: с низкими и высокими уровнями нейротрофина $<273,0$ и $\geq 273,0$ пг/мл (табл. 2). Согласно результатам проведенного регрессионного анализа, наиболее корректными для полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* моделями наследования являются доминантная и log-аддитивная, т.к. для них характерно наименьшее значение критерия Акаике (AIC=113,4). В ходе анализа взаимосвязей полиморфного варианта гена *BDNF* и содержания нейротрофина в сыворотке крови у пациентов с ВБ обнаружено, что носительство А-аллеля сопряжено с более низкими концентрациями белка и в 4,79 раза снижает риск его гиперпродукции, оказывая протективное действие (OR=4,79; 95% CI 1,87–12,24; $p=0,0007$; доминантная модель). Кроме того, каждая копия редкого аллеля уменьшает риск повышения концентрации нейротрофина (OR=4,0; 95% CI 1,72–9,33; $p=0,0007$; log-аддитивная модель).

Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы [14, 17], авторы которых сделали следующие выводы: у гомозиготных или гетерозиготных лиц по аллелю А уровень BDNF в плазме крови ниже по сравнению с носителями нормального G/G генотипа, что можно объяснить нарушением внутриклеточного транс-

порта pro-BDNF, которое приводит к снижению выработки зрелого BDNF в клетках носителей минорного аллеля. Также в работе Gallinat et al. сообщалось, что у здоровых лиц редкий аллель А связан с более низкой концентрацией BDNF в сыворотке крови [10]. G-аллель, связанный с повышенной секрецией BDNF, может быть аллелем риска развития некоторых нейропсихиатрических заболеваний [16]. У пациентов с болезнью Паркинсона максимальный уровень белка встречался у носителей G/G и G/A генотипов полиморфного локуса *rs6265* гена *BDNF*, в то время как минимальная концентрация отмечена у носителей A/A генотипа [5]. Носительство А-аллеля увеличивает риск снижения уровня BDNF почти в 10 раз у пациентов с тиреоидной патологией, наличие G-аллеля, наоборот, препятствует уменьшению его концентрации, однако пониженный уровень нейротрофина в сыворотке крови лиц с гипотиреозом разного генеза наблюдался у носителей всех трех генотипов по сравнению с контрольной группой [6].

В то же время в литературе встречаются противоположные мнения – Terracciano et al., Li et al. установлено, что полиморфный вариант *rs6265* гена *BDNF* не оказывает прямого влияния на уровень BDNF в сыворотке крови [7, 15]. Экспрессия BDNF также может быть снижена в результате посттранскрипционных процессов или эпигене-

Таблица 2

Ассоциации генотипов полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* с уровнем BDNF в сыворотке крови пациентов с ВБ

Генетическая модель	Генотип	Пациенты с концентрацией BDNF		OR (95%CI)	p	AIC
		$<273,0$ пг/мл, абс. (%)	$\geq 273,0$ пг/мл, абс. (%)			
Кодоминантная	G/G	10 (34,5)	50 (70,4)	1,00	0,0027	115,1
	G/A	17 (58,6)	20 (28,2)	4,53 (1,74–11,79)		
	A/A	2 (6,9)	1 (1,4)	9,25 (0,76–113,24)		
Доминантная	G/G	10 (34,5)	50 (70,4)	1,00	0,0007	113,4
	G/A–A/A	19 (65,5)	21 (29,6)	4,79 (1,87–12,24)		
Рецессивная	G/G–G/A	27 (93,1)	70 (98,6)	1,00	0,2000	123,2
	A/A	2 (6,9)	1 (1,4)	4,76 (0,41–55,16)		
Сверхдоминантная	G/G–A/A	12 (41,4)	51 (71,8)	1,00	0,0033	116,3
	G/A	17 (58,6)	20 (28,2)	3,87 (1,54–9,74)		
Log-аддитивная	G/G–G/A–A/A	–	–	4,00 (1,72–9,33)	0,0007	113,4

Примечание. В табл. 2 приведены OR (95% CI) – отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал; p – показатель статистической значимости; AIC – значение информационного критерия Акаике.

тических механизмов, таких как метилирование ДНК или ацетилирование гистонов [11].

Заключение. Таким образом, полученные результаты позволили констатировать наличие ассоциации полиморфизма rs6265 гена *BDNF* с сывороточной концентрацией этого белка у пациентов с ВБ. У лиц с нормальным генотипом G/G установлен более высокий уровень нейротрофина, в то время как у носителей G/A и A/A генотипов отмечено более низкое содержание BDNF. Результаты регрессионного анализа позволяют заключить, что носительство G-аллеля может препятствовать снижению концентрации BDNF, в то время как носительство A-аллеля снижает риск гиперпродукции нейротрофина. Риск снижения концентрации белка возрастает у носителей A-аллеля в 4,79 раза. Полученные результаты расширяют наши представления о генетических особенностях, которые могут предопределять чувствительность пациентов с ВБ к выработке нейротрофического фактора мозга.

Полученные нами результаты исследования имеют предварительный характер и требуют дальнейшего изучения в связи с низкой частотой встречаемости определенных генотипов и недостаточным количеством обследованных в группах.

Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бодиевкова Г.М., Курчевенко С.И. Роль нейротрофических факторов в формировании вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 2014. № 4. С. 34–7.
2. Бодиевкова Г.М., Щепина М.О. Исследование аллельного варианта rs6265 гена BDNF у пациентов с вибрационной болезнью // Медицинская генетика. 2024. Т. 23, № 5. С. 15–21. DOI: 10.25557/2073-7998.2024.05.15–21
3. Бодиевкова Г.М., Шчепина М.О. Analysis of the rs6265 polymorphism of the BDNF gene distribution in patients with vibration disease // Medical genetics. 2024. Vol. 23, No. 5. P. 15–21.
3. Вибрационная болезнь: гигиенические и лечебные аспекты / Д.В. Русанова, М.В. Кулешова, Е.В. Катаманова [и др.] // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 12. С. 1180–3.
4. Вибрационная болезнь: гигиенические и медицинские аспекты / Д.В. Русанова, М.В. Кулешова, Е.В. Катаманова [et al.] // Hygiene and sanitation. 2016. Vol. 95, No. 12. P. 1180–3.
4. Сааркоппель Л.М., Кирьяков В.А., Ошкoderов О.А. Роль современных биомаркеров в диагностике вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 2. С. 6–11.
5. Saarkoppel L.M., Kiryakov V.A., Oshkoderov O.A. Role of contemporary biomarkers in vibration disease diagnosis // Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2017. No. 2. P. 6–10.
5. Связь полиморфизма rs6265 гена BDNF с уровнем сывороточного нейротрофического фактора у пациентов с болезнью Паркинсона / М.А. Никитина, Е.Ю. Брагина, М.С. Назаренко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024. Т. 124, № 1. С. 114–20. DOI: 10.17116/jnevro202412401114
6. The relationship between the rs6265 polymorphism of the BDNF gene and the level of serum neurotrophic factor in patients with Parkinson's disease / M.A. Nikitina, E. Yu. Bragina, M.S. Nazarenko [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024. Vol. 124, No. 1, P. 114–20.
6. BDNF blood serum linkage with BDNF gene polymorphism (rs6265) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population / I.I. Kamysheva, L.B. Pavlovych, L.P. Sydorchuk [et al.] // Endocr. Regul. 2021. Vol. 55, No. 4. P. 193–203. DOI: 10.2478/enr-2021-0021
7. Genetics of serum BDNF: meta-analysis of the Val66Met and genome-wide association study / A. Terracciano, M.G. Piras, M. Lobina [et al.] // World J. Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 14, No. 8. P. 583–9. DOI: 10.3109/15622975.2011.616533
8. Impact of genetic variant BDNF (rs6265) on brain structure and function / Z.Y. Chen, K. Bath, B. McEwen [et al.] // Novartis Found. Symp. 2008. Vol. 289. P. 180–8. DOI: 10.1002/9780470751251.ch14
9. In silico analysis of the Val66Met mutation in BDNF protein: implications for psychological stress / M.A. Shan, M.U. Khan, W. Ishtiaq [et al.] // AMB Express. 2024. Vol. 14(1). P. 11. DOI: 10.1186/s13568-024-01664-w
10. Met carriers of BDNF Val66Met genotype show increased N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate cortex / J. Gallinat, F. Schubert, R. Bruhl [et al.] // Neuroimage. 2010. Vol. 49. P. 767–71. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.018
11. Notaras M., van den Buuse M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): novel insights into regulation and genetic variation // Neuroscientist. 2019. Vol. 25, № 5. P. 434–4. DOI: 10.1177/1073858418810142.
12. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene / T.L. Petryshen, P.C. Sabeti, K.A. Aldinger [et al.] // Mol. Psychiatry. 2010. Vol. 15, № 8. P. 810–5. DOI: 10.1038/mp.2009.24
13. Szarowicz C.A., Steece-Collier K., Caulfield M.E. New frontiers in neurodegeneration and regeneration associated with brain-derived neurotrophic factor and the rs6265 single nucleotide polymorphism // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23, № 14, art. no. 8011. DOI: 10.3390/ijms23148011
14. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function / M.F. Egan, M. Kojima, J.H. Callicott [et al.] // Cell. 2003. Vol. 112. P. 257–69. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7
15. The genetics of circulating BDNF: towards understanding the role of BDNF in brain structure and function in middle and old ages / S. Li, G. Weinstein, H. Zare [et al.] // Brain Commun. 2020. Vol. 2(2). fcaa176. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa176
16. Tsai S.J. Critical issues in BDNF Val66Met genetic studies of neuropsychiatric disorders // Front. Mol. Neurosci. 2018. Vol. 11. 156. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00156
17. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons / Z.Y. Chen, P.D. Patel, G. Sant [et al.] // J. Neurosci. 2004. Vol. 24. P. 4401–11. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004
18. Xiao J. Thirty years of BDNF study in central myelination: from biology to therapy // J. Neurochem. 2023. Vol. 167, № 3. P. 321–6. DOI: 10.1111/jnc.15968