

УДК 612.67: 615.03: 635.8: 613.2
DOI 10.24412/2312-2935-2022-4-160-172

ПЕПТИДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ IPH TR КАК РЕГУЛЯТОРЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПРОТЯЖЕНИИ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА

Е.И.Рыжкова^{1,2}, К.А. Ищенко³, В.В. Башук³, К.А. Шадрин⁴

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,

² АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва.

³ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

⁴ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна, г. Москва

Актуальность: Медицинская помощь требует оценки различных характеристик функции и дисфункции щитовидной железы в разном возрасте. Ранняя диагностика и лечение необходимы для предотвращения обратимого и необратимого повреждения нервной системы и снижения качества жизни. Поэтому, помимо рассмотрения отличительных особенностей нарушений при гипотиреозе, гипертиреозе и нормальной функции щитовидной железы перспективно заняться поиском расширения возможностей по восстановлению функционирования щитовидной железы. Особую настороженность представляет и развитие новообразований щитовидной железы. В связи с этим интересными и актуальными считаются препараты терапевтического направления, обладающие онкопротекторной функцией. В связи с вышеперечисленным актуальным считается исследование свойств препаратов, которые способны сохранить функционирование щитовидной железы. В этой статье будет представлен краткий обзор результатов исследования эффектов от применения пептида IPH TR.

Цель: изучить возможности пептидного комплекса IPH TR.

Материалы и методы: нами изучены эффекты IPH TR на клетке, атипичной ткани щитовидной железы, пациентах. Немецкие пептиды IPH TR имеют все допуски и разрешения на рынки мира, такие как: сертификат WADA (антидопинг), сертификат MAFFA (безопасность), сертификат ORGANIC, сертификат HALAL, патентная защита: патент в Соединенных Штатах Америки № 5,405,266, патент в Европейском Союзе № 016704471, патент в Российской Федерации № 645608, патент в Китайской Народной Республике № 30507522. Эффективность применения пептида IPH TR оценивалась нами до начала исследования и через 3 месяца.

Результаты: После применения пептида IPH TR нормальная экспрессия генов BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, TERT, а также транслокаций RET/PTC, PAX8/PPARG, возрастает на 71,9%, что свидетельствует о высокой онкопротекции и цитопротекции пептида IPH TR, что способствует нормальному формированию гормонального фона и развитию щитовидной железы. Применение пептида IPH TR увеличивает на 65,4% синтез фосфатазы PTEN, что может быть перспективным для разработки программ профилактики развития онкообразований рака щитовидной железы, в частности, для профилактики рецидивов. Увеличение экспрессии белка Ki67 также является одним из важных механизмов развития онкопатологии, а применение пептида IPH TR снижает экспрессию белка Ki67 на 84,6%. При применении пептида IPH TR у пациентов с диффузным эутиреозом зобом снизилось ощущение слабости и повышенной утомляемости на 64,2%, снизилась частота развития головных болей на 59,3 %, снизилась сухость кожи, выпадение волос и снижение

температуры тела на 69,4%, что улучшило общий показатель здоровья и общего самочувствия на 66,1%.

Выводы: применение пептида IPH TR обладает онкопротекторным и цитопротекторным действием, клинически оказывает улучшение общего самочувствия и способствует функциональной стабилизации функции щитовидной железы.

Ключевые слова: пептидные комплексы, щитовидная железа, диффузный узловой зоб, гормональный фон.

IPH TR PEPTIDE COMPLEXES AS REGULATORS OF THYROID GLAND FUNCTIONING DURING THE LIFE SPAN

E.I. Ryzhkova^{1,2}, K.A. Ishchenko³, VV Bashuk³, K.A. Shadrin⁴

¹*Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA, Moscow*

²*Research Medical Centre «GERONTOLOGY», Moscow*

³*Belgorod State National Research University, Belgorod*

⁴*State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow*

Actuality: Medical care requires an assessment of various characteristics of thyroid function and dysfunction at different ages. Early diagnosis and treatment are necessary to prevent irreversible and irreversible damage to the nervous system and a decrease in the quality of life. Therefore, in addition to considering the distinctive features of disorders in hypothyroidism, hyperthyroidism and normal thyroid function, it is promising to look for expanding opportunities to restore the functioning of the thyroid gland. The development of thyroid neoplasms is also of particular concern. In this regard, therapeutic drugs with oncoprotective function are considered interesting and relevant. In connection with the above, the study of the properties of drugs that are able to preserve the functioning of the thyroid gland is considered relevant. This article will provide a brief overview of the results of the study of the effects of the use of the peptide IPH TR.

Purpose: to study the possibilities of the IPH TR.

Materials and methods: we have studied the effects of IPH TR on a cell, atypical thyroid tissue, and patients. German peptides IPH TR have all the approvals and permits for the markets of the world, such as: WADA certificate (anti-doping), MAFFA certificate (safety), ORGANIC certificate, HALAL certificate, patent protection: patent in the United States of America No. 5,405,266, patent in the European Union No. 016704471, patent in the Russian Federation No. 645608, patent in the People's Republic of China No. 30507522. The effectiveness of the use of the IPH TR peptide was evaluated by us before the start of the study and after 3 months.

Results: After the use of the IPH TR peptide, the normal expression of the BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, TERT genes, as well as RET/PTC, PAX8/PPARG translocations, increases by 71.9%, which indicates a high oncoprotection and cytoprotection of the IPH TR peptide, which contributes to the normal formation of the hormonal background and the development of the thyroid gland. The use of the IPH TR peptide increases the synthesis of PTEN fostatase by 65.4%, which may be promising for the development of programs for the prevention of thyroid cancer, in particular, for the prevention of relapses. An increase in the expression of the Ki67 protein is also one of the important mechanisms for the development of oncopathology, and the use of the IPH TR peptide

reduces the expression of the Ki67 protein by 84.6%. When using the IPH TR peptide in patients with diffuse euthyroid goiter, the feeling of weakness and increased fatigue decreased by 64.2%, the incidence of headaches decreased by 59.3%, dry skin, hair loss and body temperature decreased by 69.4%, which improved the overall health and general well-being by 66.1%.

Conclusions: the use of the IPH TR peptide has oncoprotective and cytoprotective effects, clinically improves overall well-being and contributes to the functional stabilization of thyroid function.

Keywords: peptide complexes, thyroid gland, diffuse nodular goiter, hormonal system.

Введение. Гормоны щитовидной железы играют решающую роль в качестве регулятора роста, миелинизации нервной системы, обмена веществ и функций органов. Нарушения, поражающие щитовидную железу, представляют собой наиболее распространенные эндокринопатии как в детском возрасте, так и во взрослом, пожилом. Медицинская помощь требует оценки различных характеристик функции и дисфункции щитовидной железы в разном возрасте. Ранняя диагностика и лечение необходимы для предотвращения обратимого и необратимого повреждения нервной системы и снижения качества жизни. Поэтому, помимо рассмотрения отличительных особенностей нарушений при гипотиреозе, гипертиреозе и нормальной функции щитовидной железы перспективно заняться поиском расширения возможностей по восстановлению функционирования щитовидной железы [1,2].

Особую настороженность представляет и развитие новообразований щитовидной железы. В связи с этим интересными и актуальными считаются препараты терапевтического направления, обладающие онкопротекторной функцией [3].

Также имеются данные, что недостаток йода, курение, стрессы могут также провоцировать гипофункцию щитовидной железы, а эти факторы ежедневно сопровождают большинство людей. В литературе указано, что текущее курение и сильная степень постоянного стресса в обследованиях населения связаны с небольшим дозозависимым снижением уровня ТТГ в сыворотке крови, вероятно, вторичным по отношению к повышению уровня FT4 и FT3 в сыворотке крови, вызванному активацией симпатической нервной системы. У курильщиков повышена распространенность нетоксического зоба и многоузловой болезни щитовидной железы, по крайней мере, в районах с дефицитом йода. Текущее курение снижает дозозависимый риск развития рака щитовидной железы, который более выражен для папиллярного, чем для фолликулярного типов, однако эти данные не подтвердились в последующих исследованиях. На животной модели экспериментального

аутоиммунного тиреоидита имеются доказательства того, что никотин оказывает противовоспалительное действие. Напротив, курение является дозозависимым фактором риска развития гипертиреоза Грейвса и особенно офтальмопатии Грейвса. Курение связано с более высокой частотой рецидивов гипертиреоза Грейвса, более высоким риском развития офтальмопатии Грейвса [4,5,6].

В связи с вышеперечисленным актуальным считается исследование свойств препаратов, которые способны сохранить функционирование щитовидной железы.

В этой статье будет представлен краткий обзор результатов исследования эффектов от применения пептида IPH TR, которые могут способствовать оптимизации функционирования щитовидной железы и, следовательно, предоставлять дополнительные профилактические преимущества для общего состояния здоровья. Повышение уровней местных и системных биомаркеров, которые выделяются при применении пептидов и обладают протекцией, указывает на то, что их применение важно с точки зрения сохранности и восстановления функций органов на любом этапе жизни и при любых заболеваниях.

Цель. Изучить возможности пептидного комплекса IPH TR.

Материал и методы. В первой части исследования нами были проведены тесты на материалах клеток. Нами были выбраны для оценки правильного онтогенеза и цитопротекторных свойств эмбриональные стволовые клетки, которые относятся к плюрипотентному типу, это значит, что они могут дифференцироваться во все три первичных зародышевых листка: эктодерму, энтодерму и мезодерму, из которых в дальнейшем образуются органы и железы щитовидной и других систем. Нами было изучена экспрессия генов BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, TERT, а также транслокаций RET/PTC, PAX8/PPARG иммунофлуоресцентным методом (1:150, Abcam). Группы для исследования: измерение экспрессии молекул до начала исследования, контроль (добавление питательной среды, инкубирование сывороточным альбумином), добавление контрольного пептида дипептида Glu-Trp в концентрации 100 микрограммов (мкг); добавление пептида IPH TR в концентрации 100 микрограммов (мкг). Для измерения уровня экспрессии генов применяли PCR-метод с использованием собственных праймеров и реагентов фирмы Novocasta и наборы моноклональных антител производства фирмы Biosource (Бельгия). Изучение препаратов проводили в конфокальном микроскопе Olympus FluoView FV1000, проводили измерение относительной площади экспрессии в %.

Во второй части исследования нами были отобраны пациенты, которые имели диагноз рака щитовидной железы, но не имели метастазов. Материалом для исследования явилась опухолевая и гистологически измененная ткань щитовидной железы, полученная от согласных больных после оперативного вмешательства. Образцы тканей замораживали и хранили при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Определяли экспрессию компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути (PTEN) в ткани новообразований щитовидной железы. На спектрофотометре NanoDrop-2000 («Thermo Scientific», США) оценивали концентрацию и чистоту выделения PTEN. Концентрация колебалась от 80 до 250 нг/мкл, $A_{260}/A_{280} = 1.95\text{—}2.05$; $A_{260}/A_{230} = 1.90\text{—}2.31$.

Клинически нами была оценена симптоматика самочувствия по шкале ВАШ, где 0 баллов – самое плохое самочувствие, 10 баллов – наилучшее самочувствие. Также по данным УЗИ оценены размеры узлов щитовидной железы. Исследование проводилось на сверхточной ультразвуковой системе GE Voluson E10 BT21 - комплект №4, производитель: GE Healthcare (Австрия), артикул: VE10BT21-004.

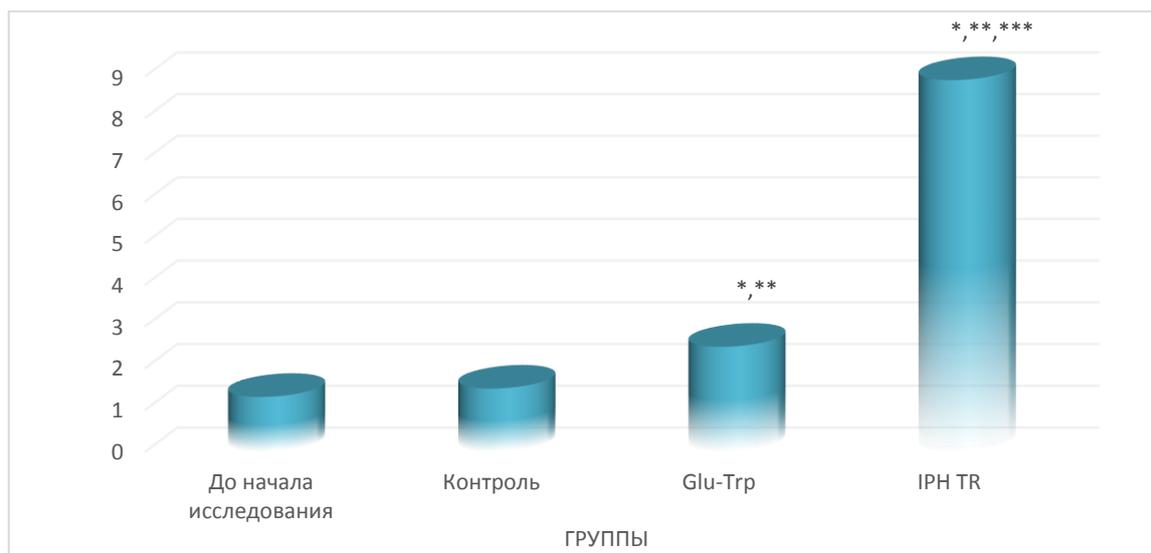
Нами применялись немецкие пептиды IPH TR, которые имеют все допуски и разрешения на рынки мира, такие как: сертификат WADA (антидопинг), сертификат MAFFA (безопасность), сертификат ORGANIC, сертификат HALAL, патентная защита: патент в Соединенных Штатах Америки № 5,405,266, патент в Европейском Союзе № 016704471, патент в Российской Федерации № 645608, патент в Китайской Народной Республике № 30507522. Эффективность применения пептида IPH TR оценивалась нами до начала исследования и через 3 месяца.

При обработке данных исследования был проведен расчет средних интенсивных и экстенсивных величин с расчетом ошибки средней; выполнена оценка значимости различий двух совокупностей с применением критерия t Стьюдента (разность показателей считалась достоверной при $t > 2$, $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Мутации генного аппарата щитовидной железы приводят к развитию новообразований. Соответственно, действия на генный аппарат с точки зрения онко- и цитопротекции могут быть полезны для сохранности правильного функционирования щитовидной железы.

Для оценки цитостатических и онкопротекторных свойств пептида IPH TR в отношении щитовидной железы нами были выбраны эмбриональные стволовые клетки, из которых в дальнейшем образуются органы и железы щитовидной и других систем.

Нами было принято решение оценить экспрессию генов BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, TERT, а также транслокаций RET/PTC, PAX8/PPARG, ответственных за образование щитовидной железы и синтез тиреоидных гормонов, чтобы выявить свойство пептида IPH TR в отношении функции щитовидной железы и способности нормализации гормонального фона. Данные представлены на рисунке 1.



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;

** $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

*** $p < 0,05$ между показателями уровня экспрессии при применении Glu-Trp и IPH TR.

Рисунок 1. Экспрессия генов BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, TERT, а также транслокаций RET/PTC, PAX8/PPARG.

Следовательно, после применения пептида IPH TR нормальная экспрессия генов BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, TERT, а также транслокаций RET/PTC, PAX8/PPARG, возрастает на 71,9%, что свидетельствует о высокой онкопротекции и цитопротекции пептида IPH TR, что способствует нормальному формированию гормонального фона и развитию щитовидной железы.

Гиперактивация АКТ/m-TOR сигнального пути — характерный признак большинства раковых клеток и, по-видимому, играет ключевую роль в механизмах опухолевой трансформации клеток и прогрессии опухолей. Позитивным регулятором активности АКТ/m-TOR сигнального пути является фосфатаза PTEN, которая является онкосупрессором (рисунок 2).

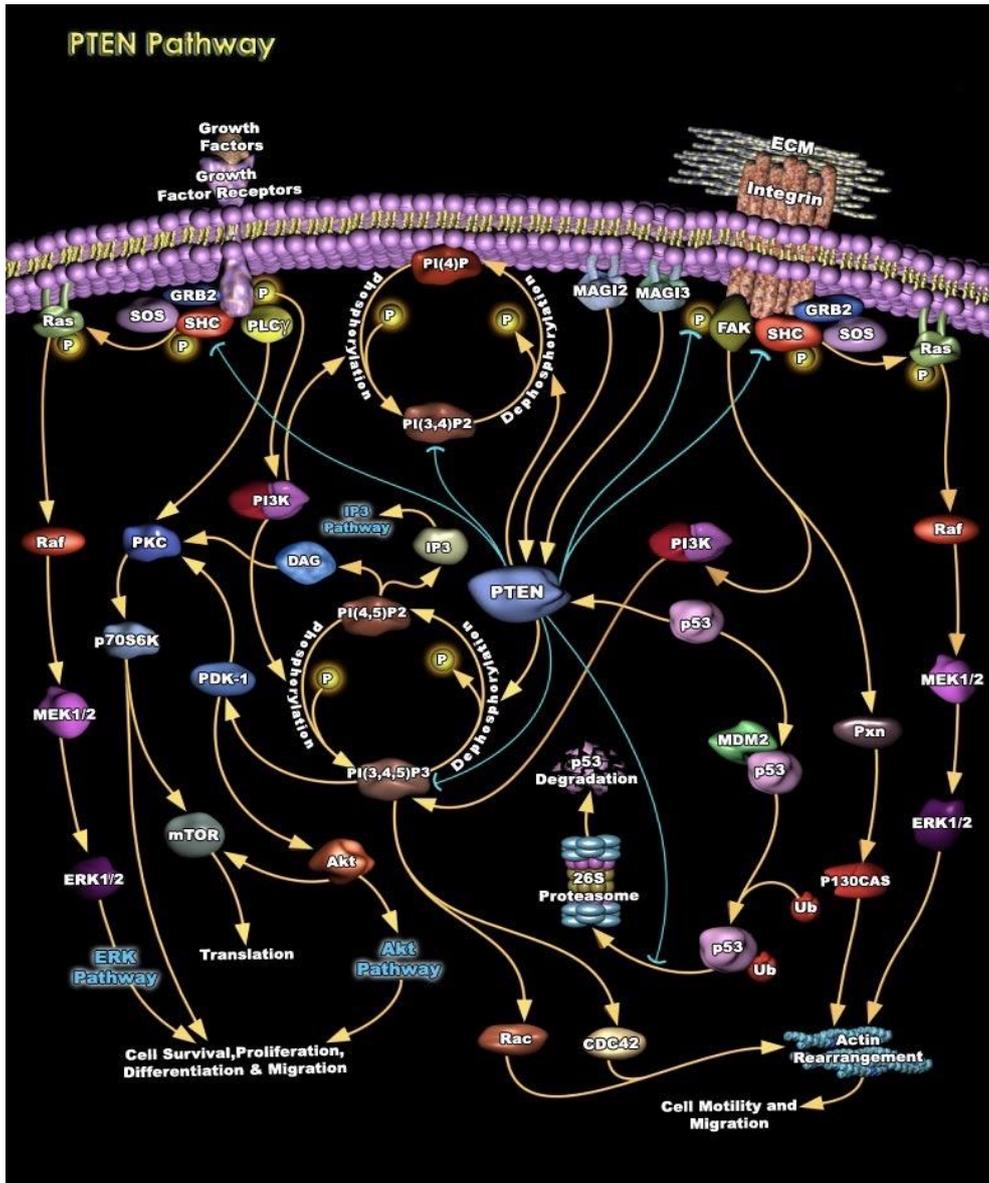


Рисунок 2. Значение фосфатазы PTEN в регулировании активности АКТ/m-TOR сигнального пути.

Нами было отмечено снижение фосфатазы PTEN, которая обладает антионкогенной активностью, в клетках образования щитовидной железы (рака щитовидной железы). Нами изучено действие пептида IPH TR на синтез фосфатазы PTEN (рисунок 3).

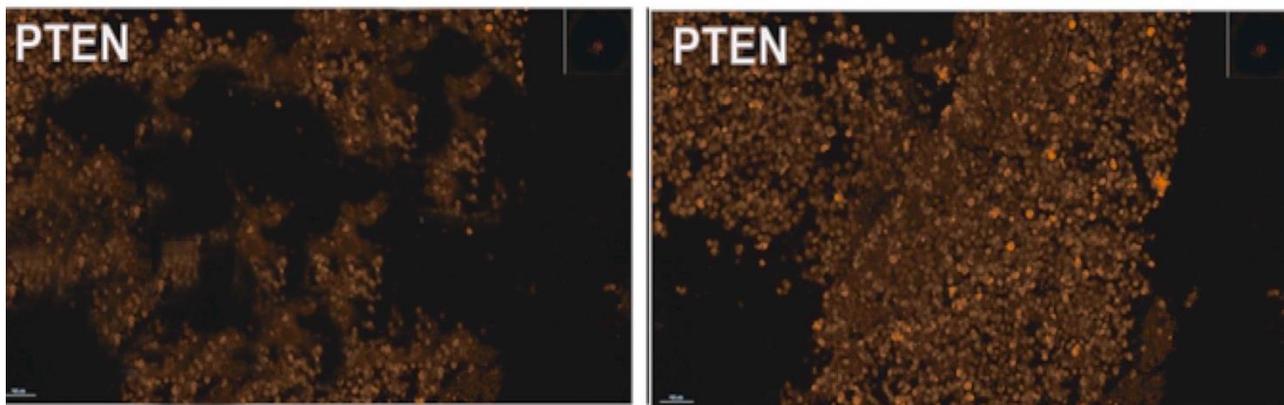


Рисунок 3. Экспрессия фосфатазы PTEN (микроскопия, 400x350).

Выявлено, что применение пептида IPH TR увеличивает на 65,4% синтез фосфатазы PTEN, что может быть перспективным для разработки программ профилактики развития онкообразований рака щитовидной железы, в частности, для профилактики рецидивов. При этом нами был отмечен синтез высокодифференцированных клеток фосфатазы PTEN, что подтверждает синтез высококачественных молекул после применения пептида IPH TR.

Увеличение экспрессии белка Ki67 также является одним из важных механизмов развития онкопатологии. Применение пептида IPH TR снижает экспрессию белка Ki67 на 84,6%, что показано в результате микроскопии на рисунке 4.

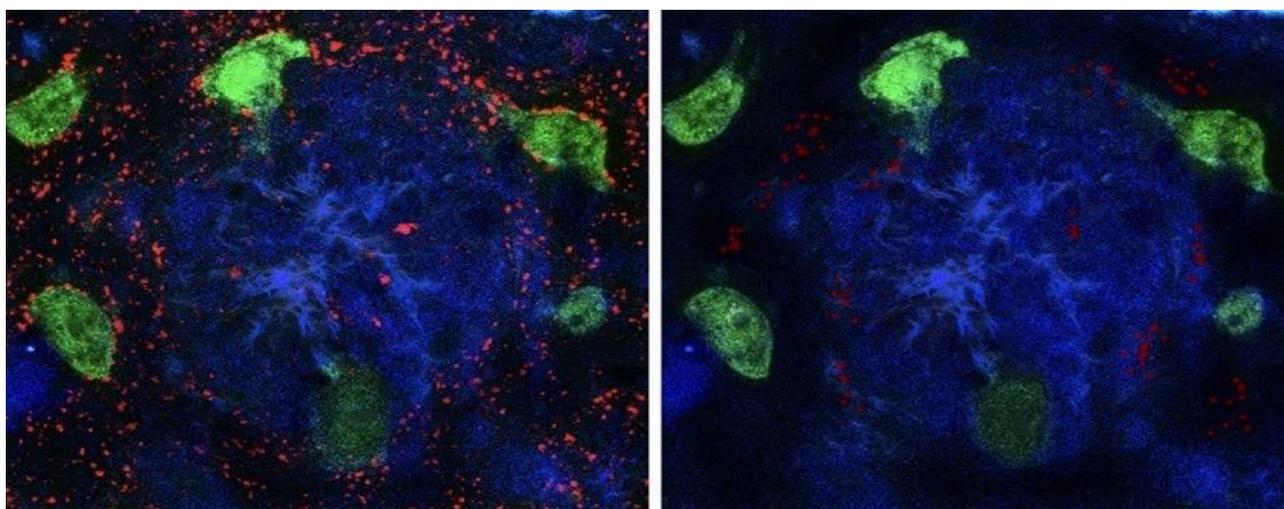


Рисунок 4. Экспрессия белка Ki67 (красное флуоресцентное свечение, микроскопия, 400x350).

Клиническая эффективность применения пептида IPH TR была изучена нами по восприятию клинической симптоматики, по анализам крови и размерам щитовидных узлов у пациентов с диффузным эутиреоидным зобом (стадия эутиреоза самостоятельно компенсированная либо на фоне подобранной заместительной терапии).

Таблица 1

Клиническая симптоматика по шкале ВАШ (баллы, М±m)

Клинический симптом	До начала исследования	Через 3 месяца применения
Общая слабость, повышенная утомляемость	5,7±0,2	8,2±0,3*
Головные боли	5,4±0,2	7,5±0,3*
Сухость кожи, выпадение волос, снижение температуры тела	4,9±0,1	8,7±0,3*

* $p < 0,05$, показатели до применения пептида IPH TR и через 3 месяца применения.

При применении пептида IPH TR у пациентов с диффузным эутиреозным зобом снизилось ощущение слабости и повышенной утомляемости на 64,2%, снизилась частота развития головных болей на 59,3 %, снизилась сухость кожи, выпадение волос и снижение температуры тела на 69,4% (таблица 1), что улучшило общий показатель здоровья и общего самочувствия на 66,1%, как показано на рисунке 5.



* $p < 0,05$ между данными до и после применения пептида IPH TR.

Рисунок 5. Показатель улучшения общего самочувствия (%).

После применения пептида IPH TR через 3 месяца отмечалась достоверная стабилизация размера узлов на 23,5% (с 2,5x1,2 до 1,9x1,0 см), однако такой положительный результат был лишь у 33,5% случаев (рисунок 6).

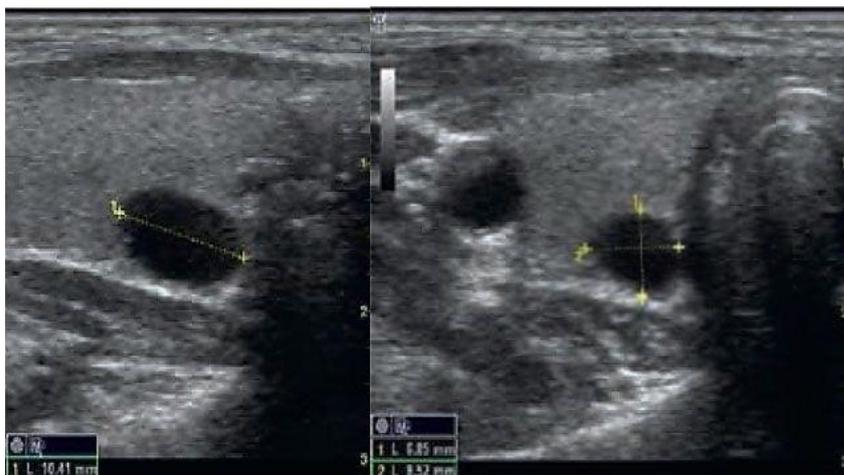


Рисунок 6. УЗИ -диагностика при узловом эутиреоидном диффузном зобе до и через 3 месяца применения IPH TR у пациентки 43 лет.

Таким образом, применение пептида IPH TR обладает онкопротекторным и цитопротекторным действием, клинически оказывает улучшение общего самочувствия и способствует функциональной стабилизации функции щитовидной железы.

Выводы.

1. После применения пептида IPH TR нормальная экспрессия генов BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, TERT, а также транслокаций RET/PTC, PAX8/PPARG, возрастает на 71,9%, что свидетельствует о высокой онкопротекции и цитопротекции пептида IPH TR, что способствует нормальному формированию гормонального фона и развитию щитовидной железы.

2. Применение пептида IPH TR увеличивает на 65,4% синтез фосфатазы PTEN, что может быть перспективным для разработки программ профилактики развития онкообразований рака щитовидной железы, в частности, для профилактики рецидивов.

3. Увеличение экспрессии белка Ki67 также является одним из важных механизмов развития онкопатологии, а применение пептида IPH TR снижает экспрессию белка Ki67 на 84,6%.

4. При применении пептида IPH TR у пациентов с диффузным эутиреозом зобом снизилось ощущение слабости и повышенной утомляемости на 64,2%, снизилась частота развития головных болей на 59,3 %, снизилась сухость кожи, выпадение волос и снижение температуры тела на 69,4%, что улучшило общий показатель здоровья и общего самочувствия на 66,1%.

5. После применения пептида IPH TR через 3 месяца отмечалась достоверная стабилизация размера узлов на 23,5% (с 2,5x1,2 до 1,9x1,0 см), однако такой положительный результат был лишь у 33,5% случаев.

Список литературы

1. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. Неуязвимые. Книга о здоровье. М.: Дискурс. 2021, 336 с.
2. Okazaki-Hada M, et al. Autoimmune thyroid disease and thyroid function test fluctuations in patients with resistance to thyroid hormone. *Eur J Endocrinol.* 2021. Dec 2;186(1):73-82. doi: 10.1530/EJE-21-0584.
3. Барашева Д.Е. Преждевременное старение: ненормативный кризис идентичности. *Новый взгляд. Международный научный вестник.* 2016; 12: 109-118.
4. Nadia Sawicka-Gutaj N, et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland--an update. *Endokrynol Pol.* 2014;65(1):54-62. doi: 10.5603/EP.2014.0008.
5. Kuye R., et al. Thyroid Stimulating Hormone Stability in Patients Prescribed Synthetic or Desiccated Thyroid Products: A Retrospective Study. *Ann Fam Med.* 2020 Sep;18(5):452-454. doi: 10.1370/afm.2545.
6. Giuliani C., et al. Hormonal Regulation of the MHC Class I Gene in Thyroid Cells: Role of the Promoter "Tissue-Specific" Region *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 6;12:749609. doi: 10.3389/fendo.2021.749609.

References

1. Ilnickii A.N., Prashchayeu K.I. Neujazvimye. Kniga o zdorov'e [Invulnerable. The book about health]. M.: Diskurs [Discourse]. 2021, 336 p. (In Russian).
2. Okazaki-Hada M, et al. Autoimmune thyroid disease and thyroid function test fluctuations in patients with resistance to thyroid hormone. *Eur J Endocrinol.* 2021. Dec 2;186(1):73-82. doi: 10.1530/EJE-21-0584.
3. Barasheva D. E. Prezhdevremennoe starenie: nenormativnyj krizis identichnosti. *Novyj vzgljad* [Premature aging: a non-normative identity crisis. New look]. *Mezhdunarodnyj nauchnyj vestnik* [International scientific Bulletin]. 2016; 12: 109-118. (In Russian).
4. Nadia Sawicka-Gutaj N, et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland--an update. *Endokrynol Pol.* 2014;65(1):54-62. doi: 10.5603/EP.2014.0008.

5. Kuye R., et al. Thyroid Stimulating Hormone Stability in Patients Prescribed Synthetic or Desiccated Thyroid Products: A Retrospective Study. *Ann Fam Med.* 2020 Sep;18(5):452-454. doi: 10.1370/afm.2545.

6. Giuliani C., et al. Hormonal Regulation of the MHC Class I Gene in Thyroid Cells: Role of the Promoter "Tissue-Specific" Region *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 6;12:749609. doi: 10.3389/fendo.2021.749609.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Рыжкова Елена Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; научный сотрудник, Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (АНО НИМЦ «Геронтология»), 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321; e-mail: dr.elenakorshun@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1772-4526, SPIN-код: 8367-1056

Ищенко Карина Александровна - аспирант кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья (базовая), ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», специальность геронтология и гериатрия, 308015, Россия, Г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: agusha2531@gmail.com, ORCID 0000-0002-3509-4946; SPIN: 4095-6598

Башук Виктория Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, Россия, Г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: bashuk_vika@mail.ru, ORCID 0000-0002-3099-5737; SPIN: 4412-1369

Шадрин Константин Александрович - аспирант медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России). 123098, г. Москва, ул. Живописная д.46, стр.8; e-mail: kshadrin@list.ru.

Information about authors

Ryzhkova Elena Igorevna- Candidate of medical Sciences, assistant professor of the Department of therapy, geriatrics and anti-aging medicine, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Moscow, Volokolamsk sh., 91; researcher in Independent

noncommercial organization «Research Medical Centre «GERONTOLOGY», 125371, Moscow, Volokolamskoe highway, 116, b.1, of. 321; e-mail: dr.elenakorshun@gmail.com

Ishchenko Karina Aleksandrovna - postgraduate student of the department of organization and public health (basic), Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation, 308015, Russia, Belgorod, st. Pobedy, 85, e-mail: agusha2531@gmail.com, ORCID 0000-0002-3509-4946; SPIN: 4095-6598

Bashuk Viktoriya Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Surgery, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation, 308015, Russia, Belgorod, st. Pobedy, 85, e-mail: bashuk_vika@mail.ru, ORCID 0000-0002-3099-5737; SPIN: 4412-1369

Shadrin Konstantin Alexandrovich - Post-graduate student of the Medico-Biological University of Innovation and Continuing Education of State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. 123098, Moscow, 46 Zhivopisnaya, p. 8; e-mail: kshadrin@list.ru.

Статья получена: 01.07.2022 г.
Принята к публикации: 29.09.2022 г.