

Влияние производственных факторов на относительную длину теломер мышей ICR

О.А. Савченко, П.Е. Свечкар, И.И. Новикова

Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

Резюме

В настоящее время актуальными являются вопросы изучения количественной оценки изолированного воздействия физических и химических производственных факторов малой интенсивности, тяжести и напряженности трудового процесса на относительную длину теломер (ОДТ) для установления механизмов развития преждевременного старения. Цель исследования – оценка влияния изолированного воздействия физических и химических производственных факторов малой интенсивности на ОДТ в эксперименте на животных. **Материал и методы.** Мыши ICR ($n = 65$) распределены на четыре группы: три опытные (воздействие вибрации, шума, химическое воздействие) и контрольную (содержащуюся в комфортных условиях, без воздействия данных факторов). Продолжительность эксперимента составила 90 дней, образцы для выделения ДНК из поперечнополосатой мышечной ткани бедра мышей ICR забирали на 0-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки. ОДТ определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени. **Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования свидетельствуют о достоверном укорочении ОДТ на 90-е сутки в контрольной группе по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать об общих процессах старения животных. Длительное (90-дневное) пребывание мышей ICR в условиях, имитирующих изолированное влияние различных факторов производственной вредности (вибрация, шум, химические вещества), действующих на уровне 1,5 ПДК, ПДУ, сопровождалось однонаправленной динамикой ОДТ. Наибольшее воздействие на ОДТ оказывает химический фактор (уменьшение ОДТ относительно значения группы контроля отмечается на 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента), физический фактор вызывает укорочение ОДТ по истечении 60 и 90 сут. **Заключение.** Дальнейшее изучение изолированного влияния производственных факторов на изменение ОДТ у модельных организмов будет способствовать установлению механизмов, предупреждающих развитие патологических процессов у работающих в условиях факторов производственной вредности.

Ключевые слова: производственные факторы, эксперимент, мыши, относительная длина теломер.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Савченко О.А., e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Для цитирования: Савченко О.А., Свечкар П.Е., Новикова И.И. Влияние производственных факторов на относительную длину теломер мышей ICR. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):113–118. doi: 10.18699/SSMJ20240412

Effect of production factors on the relative telomere length of ICR mice

O.A. Savchenko, P.E. Svechkar, I.I. Novikova

Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene of Rosпотребнадзор
630108, Novosibirsk, Parkhomenko st., 7

Abstract

Currently, the issues of studying the quantitative assessment of the isolated effects of physical and chemical occupational factors of low intensity, severity and intensity of the labor process on the telomere relative length (TRL) are relevant in order to establish the mechanisms of development of premature aging. The aim is to evaluate the effect of isolated exposure to low-intensity physical and chemical occupational factors on the relative length of telomeres in an animal experiment. **Material and methods.** ICR mice ($n = 65$) are distributed in equal numbers into 3 test groups (exposure to

vibration, noise, chemical exposure) and 1 control group (contained in comfortable conditions and not exposed to these factors). The duration of the experiment was 90 days, samples for DNA isolation from the striated muscle tissue of ICR mice thigh were taken on days 0, 30, 60 and 90. TRL was measured using real time PCR. **Results and discussion.** The results of the study indicate a significant shortening of TRL on the 90th day in the control group compared to the initial indicators, which may indicate the general processes of aging of animals. A long (90-day) stay of ICR mice in conditions simulating the isolated influence of various occupational hazard factors (vibration, noise, chemicals) operating at a level of 1.5 MAC, MPL, was accompanied by unidirectional dynamics of TRL. The chemical factor has the greatest impact on TDC (a decrease in TDT relative to the value of the control group is noted on the 30th, 60th and 90th days of the experiment), the physical factor causes a shortening of TDT after 60 and 90 days. **Conclusions.** Further study of the isolated influence of occupational factors on the TRL change in model organisms will contribute to the establishment of mechanisms that prevent the development of pathological processes in workers under conditions of production hazards.

Key words: production factors, experiment, mice, relative length of telomeres.

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

Correspondence author: Savchenko O.A., e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Citation: Savchenko O.A., Svechkar P.E., Novikova I.I. Effect of production factors on the relative telomere length of ICR mice. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):113–118. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240412

Введение

В настоящее время становятся актуальными вопросы исследования влияния производственных факторов на организм человека. Это обусловлено тем, что профессиональная деятельность занимает значительную часть жизни человека, следовательно, рабочая среда должна способствовать сохранению его здоровья [1]. По данным Международной организации труда, ежегодно умирает около одного миллиона человек в результате несчастных случаев на производстве или от профессиональных заболеваний [2]. Возникает потребность в разработке эффективных гигиенических мероприятий, позволяющих обеспечить безопасность труда.

В мировом медицинском и профессиональном сообществе активно дискутируются вопросы разработки инструментария создания безопасных условий труда и сохранения здоровья сотрудников предприятий [3–5], при этом исследования в данной области не системны и зачастую не соответствуют современным запросам [6]. Текущие работы в области профпатологии связаны только с отдельными аспектами анализа профессиональной деятельности медицинского персонала, профилактикой гипертонии, разработкой средств индивидуальной защиты. В то же время наиболее перспективными для решения указанных проблем являются новые направления исследований, которые подходят к решению вопросов более фундаментально, с выявлением скрытых закономерностей, разработкой новых методов профилактики, диагностики, лечения, а также новых медицинских препаратов с использованием технологий Индустрии 4.0 [6].

Наиболее распространенной причиной возникновения профессиональных заболеваний являются физические (вибрация и шум) [7, 8] и химические (бензол, хром и т.д.) факторы [9, 10]. В структуре профессиональных заболеваний в Российской Федерации на первом месте находятся заболевания от воздействия физических факторов (47,11 % от всех впервые выявленных в 2022 г.), на втором – связанные с физическими перегрузками (20,7%), на третьем – вызванные химическими факторами (17,76 %), на четвертом – связанные с воздействием производственных биологических факторов (14,44 %) [11]. У работающих с опасными и вредными факторами трудовой деятельности может наблюдаться преждевременное (ускоренное) старение по сравнению с их сверстниками, имеющими идентичную специальность (направление подготовки), трудовая деятельность которых проходит в обычных условиях [12].

Одним из перспективных направлений исследования влияния производственных факторов на организм человека является анализ изменения длины теломер, которая, помимо этого, является индикатором старения организма [13]. Прогрессирование заболевания связано с уменьшением длины теломер, что способствует сокращению количества стволовых клеток в организме [14]. Кроме того, установлена роль теломер в возрастных заболеваниях почек [15], в повышении рисков развития заболеваний, связанных со сниженной клеточной пролиферацией и дегенерацией тканей, включая ускоренное старение, или со старением (врожденный дискератоз, сердечно-сосудистые заболевания, фиброз легких, апластическая анемия) [16].

Актуальность проведения экспериментов на животных, посвященных изучению длины теломер, не подвергается сомнению, так как применение молекулярно-генетических методов на человеке на данном этапе развития науки недопустимо [17]. Это определило цель и методологию исследования – исходя из структуры профессиональных заболеваний и особенностей ускоренного старения оценить влияние изолированного воздействия физических и химических производственных факторов малой интенсивности на относительную длину теломер (ОДТ) в эксперименте на животных.

Материал и методы

Исследование проводилось на 60 мышах ICR в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.) [18], Руководством по уходу за лабораторными животными и их использованию (Вашингтон, 2011 г.) [19], после одобрения этической комиссией ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора».

Животные были разделены на четыре группы: группа 1 (контрольная) – мыши, которые находились в комфортных условиях при температуре 22–24 °C, влажности 45 %; группа 2 – мыши, на которых воздействовали вибрацией 40–200 Гц в вибрационной камере по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю; группа 3 – мыши, на которых воздействовали шумом свыше 75–90 дБА в шумовой камере по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю; группа 4 – мыши, на которых воздействовали в 200-литровой затравочной камере смесью четырех ароматических углеводородов в концентрации 1,5 ПДК, ПДУ (ксилол – 225 мг/м³, бензин – 225 мг/м³, толуол – 450 мг/м³, ацетон – 1200 мг/м³) по 30 мин, с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю. На 0-день и после 30-, 60-, 90-дневного воздействия факторов производственной среды животных подвергали эвтаназии с помощью хлороформа (шприцем вводили в эксикатор 3 мл хлороформа и отмечали время до момента наступления наркотического сна, процедуру повторяли с 5 и 10 мл хлороформа), после чего выполняли некропсию с извлечением поперечнополосатой мышечной ткани бедра для определения ОДТ.

ОДТ определяли на 0-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки. ДНК выделяли методом фенолхлороформной экстракции [20] с помощью количественной ПЦР в реальном времени на основе методики R.S. Lee et al. [21] с модификациями [22]. Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре Epoch для микропланшетов (BioTek Instruments, США). В

качестве однокопийного референсного гена взяли ген альбумина. Отдельные количественные реакции для теломер и гена альбумина ставили в парных 96-луночных планшетах в идентичных позициях. Реакционная смесь для анализа теломер содержала следующие реагенты: 270 нМ прямого праймера теломеры (5'-ACACTAAGGT-TTGGGTTTGG-GTTTGGGTTT-GGGTTAGTGT-3'), 900 нМ обратного праймера теломеры (5' TGTTAGGTAT-CCCTATCCCT-ATCCCTATCC-STATCCCTAACA-3'), 0,2 × SYBR Green I, 5 мМ дитиотреитола, 1 % диметилсульфоксида, 0,2 мМ каждого dNTP, 1,5 мМ MgCl₂, 1,25 ед. ДНК-полимеразы в конечном объеме 15 мкл буфера для ПЦР. Циклы ПЦР: 10 мин на 95 °C, затем 25 циклов 95 °C – 15 с, 54 °C – 30 с, 72 °C – 90 с. Реакционная смесь для анализа гена альбумина содержала следующие реагенты: по 300 нМ прямого (5' GCTGACTGCT-GTACAAAACA-AGAG-3') и обратного (5'-TGACTATCAG-CATAAGTGTT-ACTA-3') праймера альбумина, 0,2 × SYBR Green I, 5 мМ дитиотреитола, 1 % диметилсульфоксида, 0,2 мМ каждого dNTP, 1,5 мМ MgCl₂, 1,25 ед. ДНК-полимеразы в конечном объеме 15 мкл буфера для ПЦР. Циклы ПЦР: 95 °C – 3 мин, затем 35 циклов 95 °C – 15 с, 58 °C – 20 с, 72 °C – 20 с. Обе реакции ставили на амплификаторе QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, США). Для расчетов использовали штатное программное обеспечение амплификатора. Выполняли контроль качества и расчет отношения T/S (теломеры к однокопийному гену), чтобы получить относительную длину теломер. Если кривые амплификации образца в трех репликах имели стандартное отклонение > 0,5, то такой образец исключали из дальнейшего анализа. Каждый планшет включал три контрольных образца с нормальной, средней и короткой длиной теломер. Были проверены относительные интенсивности сигнала из контрольных образцов, чтобы гарантировать сопоставимость между плашками.

Поскольку применение критерия Колмогорова – Смирнова показало, что распределение данных отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]), для оценки различий ОДТ между группами использовали U-критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

При анализе ОДТ в изученных образцах мышечной ткани мышей в экспериментальных группах получены значимые ассоциации ОДТ с

ОДТ мышей ICR в 90-дневном эксперименте изучения влияния производственных факторов
TLR of ICR mice in a 90-day experiment studying the influence of production factors

Показатель	n	30-е сутки	n	60-е сутки	n	90-е сутки
Группа 1 (контрольная)	5	0,79 [0,73; 0,81]	5	0,62 [0,55; 0,76]	5	0,33 [0,32; 0,35] *
Группа 2 (воздействие вибрации)	5	0,61 [0,61; 0,66]	5	0,47 [0,38; 0,55] *.#	5	0,29 [0,28; 0,32] *.#
Группа 3 (воздействие шума)	5	0,61 [0,61; 0,66]	5	0,47 [0,38; 0,55] *.#	5	0,29 [0,28; 0,32] *.#
Группа 4 (химическое воздействие)	5	0,56 [0,56; 0,69] *	5	0,37 [0,28; 0,41] *	5	0,25 [0,25; 0,35] *

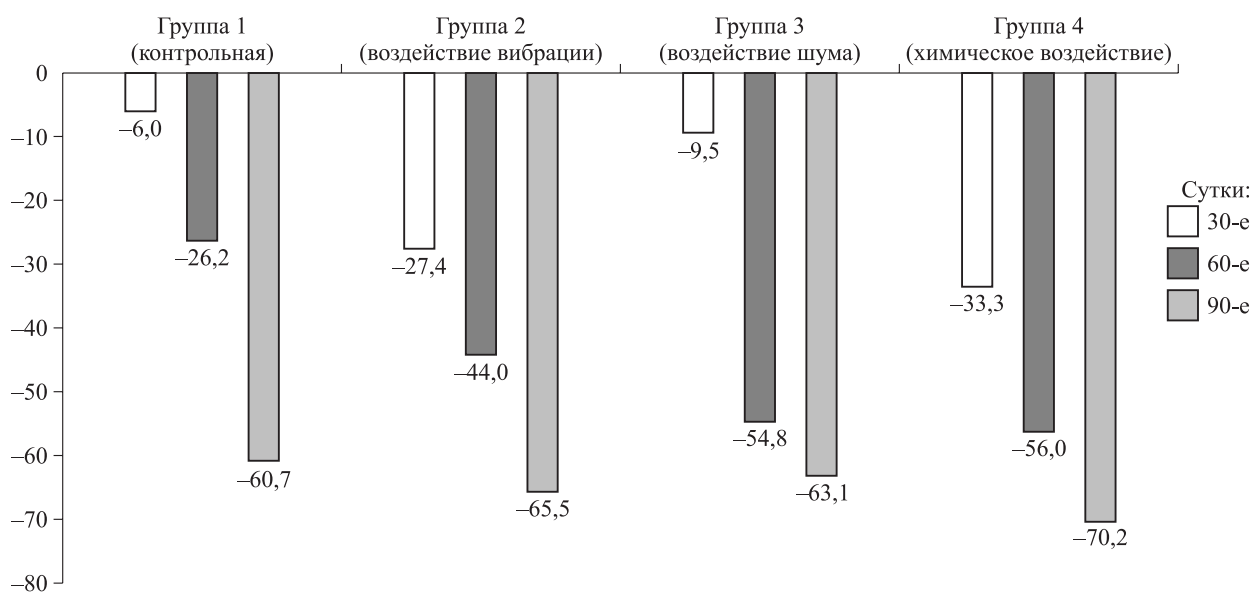
Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей:
* – на 0-е сутки, # – группы контроля.

возрастом в 90-дневной динамике жизнедеятельности и при сравнении ОДТ экспериментальных групп относительно группы контроля. Так, ОДТ контрольных животных на 90-е сутки (таблица) была статистически значимо меньше, чем на 0-е сутки (0,84 [0,81; 0,93] отн. ед.).

ОДТ мышей группы 2 (воздействие вибрации) и группы 3 (воздействие шума) на 60-е и 90-е сутки была достоверно меньше, чем ОДТ животных контрольной группы в аналогичные сроки наблюдения, что, возможно, связано с негативным влиянием общей вибрации и шума на ЦНС и мозжечок, вызывающим постепенное укорочение теломер, потерю защитной функции и провоцирующим ускоренное старение у животных по сравнению с контрольной группой. Химическое воздействие оказывало более выраженный эффект, у животных группы 4 укорочение теломер наблюдалось уже

на 30-е сутки и в последующем усугублялось (см. таблицу); очевидно, это связано с негативным влиянием углеводов на ЦНС через обонятельную луковицу переднего мозга, а также альвеолокапиллярную мембрану легких.

Динамика изменения ОДТ наглядно представлена на графике в виде доли от значения на 0-е сутки (рисунок), из которого видно, что при воздействии вибрации и химического фактора наибольшие темпы снижения длины теломер отмечаются по истечении 30-х суток эксперимента, что в пересчете на человека соответствует 3,5 года воздействия производственного фактора; по шуму максимальный прирост отмечается на 60-е сутки эксперимента (7 лет воздействия производственного фактора). На 90-е сутки (10,5 года) различия в показателях по вибрации и шуму в сравнении с исходным значением утрачиваются.



Динамика уменьшения ОДТ мышей ICR под воздействием изучаемых факторов на 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента (% от значения на 0-е сутки)

Dynamics of changes in telomere length in laboratory animals under the influence of the studied factors on the 30th, 60th and 90th days of the experiment in % of the background

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о достоверном укорочении ОДТ на 90-е сутки в контрольной группе по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать об общих процессах старения животных. Длительное (90-дневное) пребывание мышей ICR в условиях, имитирующих изолированное влияние различных факторов производственной вредности (вибрация, шум, химические вещества), действующих на уровне 1,5 ПДК, ПДУ, сопровождалось однонаправленной динамикой ОДТ. Наибольшее воздействие на ОДТ оказывает химический фактор (уменьшение ОДТ относительно значения группы контроля отмечается уже на 30-е сутки эксперимента), физический фактор вызывает укорочение ОДТ по истечении 60 суток.

Список литературы / References

1. Maita-Tovalino F., Pacheco-Mendoza J., Alvites-Temoche D., Alvites J., Barja-Ore J., Munive-Degregori A., Guerrero M.E. Scientometric evaluation of trends and global characteristics of published research on occupational public health. *Heliyon*. 2022;8(12):e12165. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e12165
2. Wang Y., Chen H., Liu B., Yang M., Long Q. A systematic review on the research progress and evolving trends of occupational health and safety management: A bibliometric analysis of mapping knowledge domains. *Front. Public Health*. 2020;8:81. doi: 10.3389/fpubh.2020.00081
3. Bautista-Bernal I., Quintana-García C., Marchante-Lara M. Research trends in occupational health and social responsibility: A bibliometric analysis. *Safety Sci*. 2021;137:105167. doi: 10.1016/j.ssci.2021.105167
4. Sharma R., Mishra D.K. An analysis of thematic structure of research trends in occupational health and safety concerning safety culture and environmental management. *J. Cleaner Product*. 2021;281(1):125346. doi: 10.1016/j.jclepro.2020.125346
5. Schulte P.A., Delclos G.L., Felknor S.A., Streit J.M., McDaniel M., Choswood L.S., Newman L.S., Bhojani F.A., Pana-Cryan R., Swanson N.G. Expanding the focus of occupational safety and health: lessons from a series of linked scientific meetings. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(22):15381. doi: 10.3390/ijerph192215381
6. Масюк Н.Н., Куликова О.М., Савченко О.А., Усачева Е.В., Авадени Ю.И. Методический подход к управлению знаниями и инновациями в сфере здравоохранения: тренды и тенденции развития новых медицинских технологий в области снижения последствий влияния производственных факторов на организм человека. *Вестн. Евразийской науки*. 2023;15(6):17. Режим доступа: <https://esj.today/PDF/01ECVN623.pdf>
7. Janssen I., Clarke A.E., Carson V., Chaput J.P., Giangregorio L.M., Kho M.E., Poitras V.J., Ross R., Saunders T.J., Ross-White A., Chastin S.F.M. A systematic review of compositional data analysis studies examining associations between sleep, sedentary behaviour, and physical activity with health outcomes in adults. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2020;45(10, Suppl. 2):S248–S257. doi: 10.1139/apnm-2020-0160
8. Baudin C., Lefèvre M., Champelovier P., Lambert J., Laumon B., Evrard A.S. Self-rated health status in relation to aircraft noise exposure, noise annoyance or noise sensitivity: the results of a cross-sectional study in France. *BMC Public Health*. 2021;21(1):116. doi: 10.1186/s12889-020-10138-0
9. Wang B., Han L., Wang K., Zhou Y., Pu Y., Zhang J., Zhu B. Gender differences in hematotoxicity of benzene-exposed workers, three cross-sectional studies on 218,061 subjects. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2021;28:57297–57307. doi: 10.1007/s11356-021-14657-0
10. Zhang H., Li H., Peng Z., Cao J., Bao J., Li L., Wang X., Ji Y., Chen Z. Meta-analysis of the effect of low-level occupational benzene exposure on human peripheral blood leukocyte counts in China. *J. Environ. Sci. (China)*. 2022;114:204–210. doi: 10.1016/j.jes.2021.08.035
11. Информация об условиях труда и профессиональной заболеваемости по материалам Роспотребнадзора о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году. Режим доступа: <https://fnpr.ru/events/novosti-fnpr/spravka-ob-usloviyakh-truda-i-professionalnoy-zabolevaemosti-po-materialam-rosпотреbnadzora-o-sostoya.html?ysclid=lpavyjbo26327467057>
12. Information on working conditions and occupational morbidity based on materials from Rosпотреbnadzor on the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022. Available at: <https://fnpr.ru/events/novosti-fnpr/spravka-ob-usloviyakh-truda-i-professionalnoy-zabolevaemosti-po-materialam-rosпотреbnadzora-o-sostoya.html?ysclid=lpavyjbo26327467057> [In Russian].
13. Descatha A. Working longer goes with working in better conditions. *Lancet Reg. Health Eur*. 2023;28:100634. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100634
14. Shoen M., Meier H.C.S., Antonini J.M. Telomeres in toxicology: Occupational health. *Phar-*

macol. Ther. 2021;220:107742. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107742

14. Hao L.Y., Armanios M., Strong M.A., Karim B., Feldser D.M., Huso D., Greider C.W. Short telomeres, even in the presence of telomerase, limit tissue renewal capacity. *Cell*. 2005;123(6):1121–1131. doi: 10.1016/j.cell.2005.11.020

15. Li H., Wang B., Li D., Li J., Luo Y., Dan J. Roles of telomeres and telomerase in age-related renal diseases (Review). *Mol. Med. Rep.* 2021;23(2):96. doi: 10.3892/mmr.2020.11735

16. Celtikci B., Erkmen G.K., Dikmen Z.G. Regulation and effect of telomerase and telomeric length in stem cells. *Curr. Stem. Cell Res. Ther.* 2021;16(7):809–823. doi: 10.2174/1574888x15666200422104423

17. Немирович-Данченко Н.М., Ходанович М.Ю. Перспективы борьбы со старением мозга: редактирование гена теломеразы в нервных стволовых клетках *in vivo*. *Генетика*. 2020;56(4):375–391. doi: 10.31857/S001667582004009

Nemirovich-Danchenko N.M., Khodanovich M.Yu. Telomerase gene editing in the neural stem cells *in vivo* as a possible new approach against brain aging. *Genetika = Russian Journal of Genetics*. 2020;56(4):387–401. [In Russian] doi: 10.31857/S001667582004009

18. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS N 123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Режим доступа: <https://base.garant.ru/4090914/?ysclid=lx32x1xm-rq588324754>

European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes ETS No. 123 (Strasbourg, March 18, 1986).

Available at: <https://base.garant.ru/4090914/?ysclid=lx32x1xm-rq588324754> [In Russian].

19. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. doi: 10.17226/12910

20. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. В кн.: *Анализ генома*. М.: Мир, 1990. С. 58–94.

Smith K., Kalko S., Kantor Ch. Pulse electrophoresis and methods for working with large DNA molecules. In: *Genome analysis*. Moscow: Mir, 1990. P. 58–94. [In Russian].

21. Lee R.S., Zandi P.P., Santos A., Aulinas A., Carey J.L., Webb S.M., McCaul M.E., Resmini E., Wand G.S. Cross-species association between telomere length and glucocorticoid exposure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(12):e5124–e5135. doi: 10.1210/clinem/dgab519

22. Максимов В.Н., Малютин С.К., Орлов П.С., Иванюк Д.Е., Воропаева Е.Н., Бобак М., Воевода М.И. Длина теломерных лейкоцитов как маркеры старения и факторы риска возрастных заболеваний у человека. *Успехи геронтолог.* 2016;29(5):702–708.

Maximov V.N., Malyutina S.K., Orlov P.S., Ivanoschuk D.E., Voropaeva E.N., Bobak M., Voevoda M.I. Length telomere leukocytes as ageing markers and risk factors for age-related diseases in humans. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2016;29(5):702–708. [In Russian].

Сведения об авторах:

Савченко Олег Андреевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Свечкарь Полина Евгеньевна, ORCID: 0000-0001-7419-2752, e-mail: svechkar_pe@niig.su

Новикова Ирина Игоревна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su

Information about the authors:

Oleg A. Savchenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Polina E. Svechkar, ORCID: 0000-0001-7419-2752, e-mail: svechkar_pe@niig.su

Irina I. Novikova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su

Поступила в редакцию 20.02.2024

После доработки 28.03.2024

После повторной доработки 13.06.2024

Принята к публикации 13.06.2024

Received 20.02.2024

Revision received 28.03.2024

Second revision received 13.06.2024

Accepted 13.06.2024