

НОВЫЕ МЕТОДЫ ИНДУКЦИИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ НА ОСНОВЕ МИМЕТИКОВ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ

В последние годы большое внимание уделяется поиску безопасных и натуральных антиоксидантов для замены их синтетических аналогов. Недавние исследования привели к возобновлению интереса к эффекту физических упражнений, которые, как было доказано, обладают выраженными оздоравливающими свойствами. В настоящее время известны специфические вещества, миметики физических упражнений, которые действуют как сигнальные молекулы, положительно влияющие на продолжительность здоровой жизни. В настоящем обзоре рассматриваются последние достижения в исследовании молекулярных механизмов, с помощью которых они способствуют долголетию. Миметики упражнений оказывают физиологическое воздействие на различные ткани и органы, имитируя плеiotропные эффекты физических упражнений, так как модуляции активности или экспрессии одного гена недостаточно для создания множественных эффектов. Комбинация соединений, воздействующих на разные мишени, вызывает синергетический эффект с точки зрения имитации реакции на физупражнения. Учитывая побочные эффекты, вызванные использованием препаратов однонаправленного действия, в качестве миметиков упражнений можно отдать предпочтение натуральным продуктам. Это позволит предотвратить развитие патологий и улучшать общее состояние здоровья у пожилых людей, увеличить продолжительность здоровой жизни.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксиданты, пробиотики, возрастные изменения, *Nrf2*, продолжительность здоровой жизни

Для цитирования: Шиловский Г.А., Сорокина Е.В., Любецкая Е.В., Ферубко Е.В. Новые методы индукции антиоксидантной защиты на основе миметиков физических упражнений у пожилых. Клиническая геронтология. 2024;30(3-4):52-56. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202403-04052-056>

NEW METHODS OF INDUCTION OF ANTIOXIDANT DEFENSE BASED ON EXERCISE MIMETICS IN THE ELDERLY

In recent years, much attention has been given to the search for safe and natural antioxidants to replace their synthetic counterparts. Recent research has led to a renewed interest in the effects of exercise, which has been shown to have pronounced health-promoting properties. Specific substances, exercise mimetics, are now known to act as signaling molecules that positively influence healthy life span. This review discusses recent advances in the investigation of the molecular mechanisms by which they promote longevity. Exercise mimetics exert physiological effects on various tissues and organs by mimicking the pleiotropic effects of exercise, as modulating the activity or expression of a single gene is not sufficient to create multiple effects. The combination of compounds acting on different targets induces a synergistic effect in terms of mimicking the response to physis-exercise. Considering the side effects caused by the use of unidirectional drugs, natural products may be favored as exercise mimetics. This will prevent the development of pathologies and improve general health in the elderly, and increase the duration of healthy life.

Keywords: oxidative stress, antioxidants, probiotics, age-related changes, *Nrf2*, healfspan

For citation: Shilovsky GA, Sorokina EV, Lyubetskaya EV, Ferubko EV. New methods of induction of antioxidant defense based on exercise mimetics in the elderly. Clinical Gerontology. 2024;30(3-4):52-56. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202403-04052-056>

Г.А. Шиловский¹,
Е.В. Сорокина¹,
Е.В. Любецкая²,
Е.В. Ферубко³

¹ Биологический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва;

² Институт проблем передачи информации РАН;

³ ФГБНУ Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений

Gregory Shilovsky¹,
Elena Sorokina¹,
Elena Lyubetskaya²,
Ekaterina Ferubko³

¹ Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

² Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

³ All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

ВВЕДЕНИЕ

Антиоксидантные системы способствуют замедлению старения и увеличению продолжительности жизни, но с возрастом активность работы систем в базальных условиях, а также их способность реагировать на повреждения, обычно снижается [1–2]. В последние годы большое внимание уделяется поиску безопасных и натуральных антиоксидантов для замены их синтетических аналогов. Последние исследования привели к возобновлению интереса к эффекту физических упражнений, которые, как было доказано, обладают выраженными оздоравливающими свойствами. В настоящее время известны специфические вещества, миметики физупражнений, которые действуют как сигнальные молекулы, положительно воздействующие на продолжительность здоровой жизни. Мы также обсуждаем некоторые молекулярные механизмы, с помощью которых они способствуют долголетию. Миметики должны оказывать физиологическое воздействие на различные ткани и органы, чтобы имитировать плейотропные эффекты физупражнений. Показано, что комбинация соединений, воздействующих на разные мишени, вызывает синергетический эффект с точки зрения имитации реакции на физические упражнения [3]. В этом отношении миметики упражнений могут быть более эффективными, если они разработаны в виде мультипрепаратов, воздействующих на несколько путей, имитируя сложность реакции на физическую нагрузку. Показано, что некоторые природные биоактивные соединения обладают многонаправленным действием [4–5]. Кроме того, постоянная активация метаболических путей с помощью миметиков упражнений может вызвать хроническое катаболическое состояние с потенциально вредными последствиями [2]. Вероятно, что миметики упражнений должны применяться в течение длительного периода с целью поддержания здоровья и профилактики заболеваний, а поскольку натуральные продукты более безопасны, они могут быть более подходящими, чем лекарства для длительного употребления. Обнаружено несколько натуральных продуктов, способствующих увеличению массы, силы и функциональности скелетных мышц. Однако для выбора миметиков упражнений необходимо изучить их влияние на

разные органы. Известны природные соединения, используемые в качестве миметиков упражнений.

Ресвератрол – природный фитоалексин, производное транс-стильбена, улучшающий работу окислительных мышечных волокон за счет регулирования пути аденозинмонофосфат-активируемой киназы (АМПК)-PGC-1 α , а также повышает выносливость, силу мышечного хвата и способность к физическим упражнениям на модели ожирения на мышах, вызванной диетой с высоким содержанием липидов [6–7]. Ресвератрол увеличивает концентрацию белков-цитокиннов, фактора роста и подсемейства нейротрофинов; выявляемых в глиальных и преимущественно в нейрональных клетках (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в сыворотке, а уровень миокина увеличивается при физнагрузке. Возможно в этом случае положительное воздействие на мышцы опосредовано активацией АМПК, поскольку BDNF способствует антиатрофическому эффекту упражнений через путь АМПК-PGC-1 α [8–9].

Урсоловая кислота, природное пентациклическое тритерпеновое соединение, обнаруженное во многих растениях, например, в листьях и плодах, а также в различных фруктах и овощах, вызывает эффекты, имитирующие физические упражнения, на различных животных моделях. В клинических исследованиях она повышает уровень иризина (пептида, продукта гена FNDC5 (Fibronectin Type III Domain Containing Protein 5, образующегося в организме в ответ на физические упражнения)). Он запускает ряд эффектов для нормализации уровня глюкозы в крови, а также избыточного веса людей за счет влияет на метаболизм жировой ткани [10].

Апигенин – один из наиболее распространенных агликонов флавонов, обладающий противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами, содержащийся в зонтичных растениях, таких как петрушка и сельдерей, увеличивает уровень экспрессию мРНК иризина [11]. Апигенин восстанавливает вызванное изофлураном снижение уровня BDNF в гиппокампе старых крыс и вызванное диетой с высоким содержанием жиров подавление фосфорилирования АМПК в скелетных мышцах. Это может объяснить некоторые преимущества апигенина для здоровья, включая улучшение когнитивных функций, ре-

зистентность к инсулину и подавление воспаления [12–13].

Даидзеин, природный изофлавоноид соевых бобов, подавляет индуцированную цисплатином мышечную атрофию, регулируя путь Glut4/AMPK/FoxO (Glucose transporter type 4 / AMP-Activated Protein Kinase / Forkhead box protein O) [14]. Показано, что даидзеин увеличивает активность AMPK в висцеральном жире и клетках преадипоцитов 3T3-L1 [15].

Кверцетин – природное вещество группы флавоноидов (витамины группы P) содержится в овощах, фруктах, чае и вине [16]. Он увеличивает уровень BDNF в мозге крыс, что частично повторяет эффекты упражнений [8, 17–18].

Томатидин природный спиросолановый агликон, обнаруженный в пасленовых (в картофеле и зеленых помидорах). Он улучшает функцию скелетных мышц за счет увеличения синтеза белка и активности mTORC1 [19]. Томатидин также ослабляет воспаление и неалкогольную жировую болезнь печени и увеличивает продолжительность здоровой жизни (healthspan) [20–22]. Кроме того, в настоящее время получены данные о благотворном влиянии миметиков упражнений, особенно тех, которые играют важную роль в опосредовании реакций на окислительный стресс [23]. Терапевтические воздействия, направленные на компенсацию повышения уровня активных форм кислорода (АФК) и окислительный стресс, могут быть опосредованы фактором транскрипции Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), защищающим клетки от окислительного стресса, запуская транскрипцию антиоксидантных и детоксифицирующих ферментов (гем-оксигеназы-1, глутатион-S-трансферазы, супероксиддисмутазы, каталазы, NAD(P)H-оксидоредуктазы 1 и др.) [24].

Экстракты морских водорослей *Codium fragile* и *Undaria pinnatifida* улучшают беговую выносливость и массу скелетных мышц за счет повышения регуляции троглитазона – агониста и необработанные HUVES PPAR δ и ERR γ , AMPK и ERR γ соответственно [25–26].

γ -Оризанол, содержащий смесь тритерпеновых спиртов и ферулатов стероидов, содержащихся в масле рисовых отрубей, является известным антиоксидантом, используемым спортсменами для повышения силы и увеличения мышечной массы. Он улучшает мышечную функцию за счет

повышения активности пролифератора пероксисом (PPAR γ), и рецептора δ , активируемого им (PPAR δ), которые играют центральную роль в регуляции метаболизма в жировой ткани, а также являются мишенями для лечения резистентности к инсулину [27].

Чай из гортензии пильчатой *Hydrangea serrata* имеет примерно в 1000 раз более высокую сладость, чем сахар, поэтому его используют в качестве заменителя сахара больными диабетом. Он увеличивает выносливость при физической нагрузке и мышечную массу за счет усиления экспрессии PPAR δ в скелетных мышцах, а также обладает способностью выводить из организма мочевую кислоту [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миметики упражнений – это класс терапевтических средств, которые специально имитируют или усиливают терапевтические эффекты физических упражнений. Важно разрабатывать стратегии применения миметиков физических упражнений, особенно в области заболеваний центральной нервной системы. Повышенная физическая активность демонстрирует положительный эффект в профилактике и лечении широкого спектра заболеваний, включая заболевания головного мозга, такие как болезнь Альцгеймера и деменция, рак, диабет и сердечно-сосудистые заболевания.

В этой статье кратко рассматриваются молекулярные механизмы и сигнальные пути, связанные с благотворным влиянием физической активности, с акцентом на воздействие на функции мозга и улучшение когнитивных способностей. Специфические вещества, миметики физических упражнений, действуют как сигнальные молекулы, положительно влияют на продолжительность здоровой жизни.

Миметики упражнений приносят пользу для здоровья, улучшая мышечную функцию, а физические упражнения способны модулировать уровни этих соединений и связанных с ними молекулярных путей. Данные доклинических и клинических исследований подтверждают, что применение физических упражнений и использование в будущем препаратов, имитирующих физические упражнения, позволит оптимизировать лечение людей с различными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bang HS, et al. Ursolic Acid-induced elevation of serum irisin augments muscle strength during resistance training in men. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014;18:441-446. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.5.441
2. Hawley JA, Joyner MJ, Green DJ. Mimicking exercise: what matters most and where to next? *J Physiol.* 2021;599:791-802. doi: 10.1113/JP278761.
3. Narkar VA, et al. AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell.* 2008;134:405-415. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.051.
4. Byun S, et al. Identification of a dual inhibitor of janus kinase 2 (JAK2) and p70 ribosomal S6 kinase1 (S6K1) pathways. *J Biol Chem.* 2015;290:23553-23562. doi: 10.1074/jbc.M115.662445.
5. Shin EJ, et al. Quercetin directly targets JAK2 and PKCdelta and prevents UV-induced photoaging in human skin. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5262. doi: 10.3390/ijms20215262.
6. Guerrieri D, Moon HY, van Praag H. Exercise in a pill: the latest on exercise-mimetics. *Brain Plast.* 2017; 2:153-169. doi: 10.3233/BPL-160043.
7. Jang YJ, et al. Hydrangea serrata tea enhances running endurance and skeletal muscle mass. *Mol Nutr Food Res.* 2019; 63:e1801149. doi: 10.1002/mnfr.201801149.
8. Zhang Z, Wang B, Fei A. BDNF contributes to the skeletal muscle anti-atrophic effect of exercise training through AMPK-PGC1alpha signaling in heart failure mice. *Arch Med Sci.* 2019; 15:214-222. doi: 10.5114/aoms.2018.81037.
9. Wicinski M, et al. Resveratrol increases serum BDNF concentrations and reduces vascular smooth muscle cells contractility via a NOS-3-independent mechanism. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:9202954. doi: 10.1155/2017/9202954.
10. Seo DY, et al. Ursolic acid in health and disease. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2018;22:235-248. doi: 10.4196/kjpp.2018.22.3.235.
11. Jang YJ, et al. Apigenin enhances skeletal muscle hypertrophy and myoblast differentiation by regulating Prmt7. *Oncotarget.* 2017;8:78300-78311. doi: 10.18632/oncotarget.20962.
12. Chen L, et al. Apigenin attenuates isoflurane-induced cognitive dysfunction via epigenetic regulation and neuroinflammation in aged rats. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;73:29-36. doi: 10.1016/j.archger.2017.07.004.
13. Choi WH, et al. Apigenin ameliorates the obesity-induced skeletal muscle atrophy by attenuating mitochondrial dysfunction in the muscle of obese mice. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61:1700218. doi: 10.1002/mnfr.201700218.
14. Zhang H, et al. Daidzein alleviates cisplatin-induced muscle atrophy by regulating Glut4/AMPK/FoxO pathway. *Phytother Res.* 2021;35:4363-4376. doi: 10.1002/ptr.7132.
15. Tan J, et al. Soy isoflavones ameliorate fatty acid metabolism of visceral adipose tissue by increasing the AMPK activity in male rats with diet-induced obesity (DIO). *Molecules.* 2019;24:2809. doi: 10.3390/molecules24152809.
16. Zhao Y, et al. The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1459497. doi: 10.1155/2017/1459497.
17. Soya H, et al. BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;358:961-967. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.04.173.
18. Rahvar M, Owji AA, Mashayekhi FJ. Effect of quercetin on the brain-derived neurotrophic factor gene Gexpression in the rat brain. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119:28-31. doi: 10.4149/BLL_2018_006.
19. Dyle MC, et al. Systems-based discovery of tomatidine as a natural small molecule inhibitor of skeletal muscle atrophy. *J Biol Chem.* 2014;289:14913-14924. doi: 10.1074/jbc.M114.556241.
20. Kuo CY, et al. Tomatidine attenuates airway hyperresponsiveness and inflammation by suppressing Th2 cytokines in a mouse model of asthma. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:5261803. doi: 10.1155/2017/5261803.
21. Wu SJ, et al. Tomatidine ameliorates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *J Nutr Biochem.* 2021;91:108602. doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108602.
22. Fang EF, et al. Tomatidine enhances lifespan and healthspan in *C. elegans* through mitophagy induction via the SKN-1/Nrf2 pathway. *Sci Rep.* 2017;7:46208. doi: 10.1038/srep46208.
23. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol.* 2011;194:7-15. doi: 10.1083/jcb.2011102095.
24. Cuadrado A. Structural and functional characterization of Nrf2 degradation by glycogen synthase kinase 3/β-TrCP. *Free Radic, Biol, Med.* 2015;88:147-157. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.029.
25. Ahn J, et al. Undaria pinnatifida extract feeding increases exercise endurance and skeletal muscle mass by promoting oxidative muscle remodeling in mice. *FASEB J.* 2020;34:8068-8081. doi: 10.1096/fj.201902399RR.
26. Ahn J, et al. Undaria pinnatifida extract feeding increases exercise endurance and skeletal muscle mass by promoting oxidative muscle remodeling in mice. *FASEB J.* 2020;34:8068-8081. doi: 10.1096/fj.201902399RR.
27. Ahn J, et al. Undaria pinnatifida extract feeding increases exercise endurance and skeletal muscle mass by promoting oxidative muscle remodeling in mice. *FASEB J.* 2020;34:8068-8081. doi: 10.1096/fj.201902399RR.
28. Jang YJ, et al. Hydrangea serrata tea enhances running endurance and skeletal muscle mass. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63:e1801149. doi: 10.1002/mnfr.201801149.

Поступила/Received: 28.12.2023

Принята к опубликованию/Accepted: 01.04.2024

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.**Funding.** The study has no funding.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflicts of interest.** The authors declare no competing interests.

Сведения об авторах:

Шиловский Григорий Александрович* – к. б. н., научный сотрудник биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. E-mail: gregory_sh@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5017-8331>

Сорокина Елена Владимировна – к. б. н., научный сотрудник биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. E-mail: evsorokina77@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-4322>.

Любецкая Елена Васильевна – к. б. н., научный сотрудник Института проблем передачи информации РАН, E-mail: liin2008@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8863-5999>.

Ферубко Екатерина Владимировна – д. м. н., Завотделом экспериментальной фармакологии, ФГБНУ Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений». E-mail: ferubko@vilarnii.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-2597>

Authors and Affiliations:

Gregory A. Shilovsky* – Ph.D., scientist researcher, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology. E-mail: gregory_sh@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5017-8331>

Elena V. Sorokina – Ph.D., scientist researcher, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology. E-mail: evsorokina77@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-4322>

Elena V. Lyubetskaya, Ph.D., scientist researcher, Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences. E-mail: liin2008@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8863-5999>.

Ekaterina V. Ferubko – Ph.D., ScD (Med.), Head of Department, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants. E-mail: ferubko@vilarnii.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-2597>

* Автор, ответственный за переписку.

* Corresponding author.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК 616.5-006.3.04

DOI: 10.26347/1607-2499202403-04057-064

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ
САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ, ВНУТРИГРУДНЫХ
ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ,
СЕЛЕЗЕНКИ С КАРЦИНОИДОМ
ПРАВОГО ЛЕГКОГО G1T1N0M0**

Резюме: В статье рассмотрен клинический случай из собственного наблюдения пожилой пациентки 73-х лет достаточно редкого сочетания саркоидоза легких, внутригрудных лимфатических узлов, селезенки и типичного карциноида легкого G1T1N0M0, проблемы и трудности диагностического характера, дифференциального диагноза, особенности течения и выбора терапии. Несвоевременно выполненные диагностические исследования (биопсия легкого, биопсия лимфатических узлов шеи) значительно замедлили этот процесс. Гистологическая картина биоптата висцеральной плевры, легочной ткани по ходу сосудов, бронхиол подтвердила диагноз саркоидоза. Гранулемы представлены скоплением эпителиоидных клеток с наличием гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса, перифокально определяются лимфоидные скопления, гранулемы по периферии окружены тонкой фиброзной капсулой, часть гранулем фиброзирована. Биопсия образования главного бронха справа подтвердила типичный карциноид легкого/нейроэндокринная опухоль G1.

Ключевые слова: саркоидоз легких, внутригрудных лимфатических узлов, карциноид легкого

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Declaration of Helsinki), пересмотр 2013 г.

Для цитирования: Шангина О.А., Шелихов В.Г., Костин В.И., Трусова Л.О.

Клинический случай сочетания саркоидоза легких, внутригрудных лимфатических узлов, селезенки с карциноидом правого легкого G1T1N0M0. *Клиническая геронтология*. 2024;30(3-4):57-64. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202403-04057-064>

**CLINICAL CASE OF THE COMBINATION
OF SARCOIDOSIS OF THE PULMONARY,
INTRATHORACIC LYMPH NODES, SPLEEN
WITH CARCINOID OF THE RIGHT
LUNG G1T1N0M0**

Abstract: The article considers a clinical case from the own observation of an elderly 73-year-old patient of a rather rare combination of sarcoidosis of the lungs, intracorporic lymph nodes, spleen and a typical lung carcinoid G1T1N0M0, problems and difficulties of a diagnostic nature, differential diagnosis, features of the course and choice of therapy. Untimely diagnostic tests (lung biopsy, neck lymph node biopsy) significantly slowed down this process. The histological picture of the biopsy of the visceral pleura, pulmonary tissue along the vessels, bronchioles confirmed the diagnosis of sarcoidosis. Granulomas are represented by a cluster of epithelioid cells with the presence of giant multinucleated Pirogov-Langhans cells, lymphoid clusters are perifocally determined, granulomas are surrounded by a thin fibrous capsule along the periphery, part of the granulomas is fibrosed. A biopsy of the formation of the main bronchus on the right confirmed a typical lung carcinoid/neuroendocrine tumor G1.

Keywords: sarcoidosis of the lungs, intracorporic lymph nodes, lung carcinoid

This work has been carried out in accordance with the ethical principles for medical research involving human subjects developed by WMA Declaration of Helsinki (ed. 2013).

For citation: Shangina OA, Shelikhov VG, Kostin VI, Trusova LO. Clinical case of the combination of sarcoidosis of the pulmonary, intrathoracic lymph nodes, spleen with carcinoid of the right lung G1T1N0M0. *Clinical Gerontology*. 2024;30(3-4):57-64. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202403-04057-064>

**О.А. Шангина,
В.Г. Шелихов,
В.И. Костин,
Л.О. Трусова**

*Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования Кемеровский
государственный
медицинский университет
Минздрава России,
Кемерово, Россия*

**Olga Shangina,
Valentin Shelikhov,
Prof. Vladimir Kostin,
Liubov Trusova**

*Kemerovo State Medical
University, Kemerovo,
Russia*