

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

РЕЗЮМЕ

Бабинский В.В.

ФГБОУ ВО «Читинская
государственная медицинская академия»
Минздрава России (672000, г. Чита,
ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Бабинский Владимир
Владимирович,**
e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru

Обоснование. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) поражает более 5 % мировой популяции.

Цель исследования. Определение уровня молекул sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4, sB7.2 у лиц, страдающих различными формами аутоиммунного тиреоидита.

Методы. В исследовании принял участие 31 человек в возрасте от 18 до 40 лет. Все обследуемые были распределены нами на четыре группы: I группа – здоровые (n = 10); II группа – носители антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) (n = 11); III группа – лица с субклинической формой гипотиреоза при АИТ (n = 6); IV группа – лица с АИТ, осложнённым гипотиреозом, медикаментозно компенсированным (n = 4). Проводился забор венозной крови для определения уровня АТ к ТПО методом иммуноферментного анализа, концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина – методом иммунохемилюминесценции, уровней sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4 и sB7.2 – методом проточной цитофлуориметрии. Статистическая обработка проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллисса.

Результаты. При сравнении уровня sPD-1L в I (54,1 (28,7; 67,6) pg/ml) и II (4,36 (2,36; 18,0) pg/ml) группах выявлено, что данный показатель снизился на 91,94 % (p = 0,001). При сравнении уровня sPD-1 в группе здоровых (16,6 (13,6; 37,2) pg/ml) и IV группе (7,28 (5,18; 11,1) pg/ml) зарегистрировано его снижение на 56,14 % (p = 0,001). Концентрация sB7.2 снизилась на 65,03 % в группе II (16,4 (15,6; 32,7) pg/ml) по сравнению с контрольной (46,9 (39,3; 54,4) pg/ml) (p = 0,001). В группе III уровень sCTLA-4 составил 3,22 (3,06; 3,33) pg/ml и снизился на 88,66 % по сравнению с контрольной группой (p = 0,001).

Заключение. При развитии АИТ снижается концентрация sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4 и sB7.2.

Ключевые слова: контрольные точки иммунного ответа, аутоиммунный тиреоидит, PD-1, PD-1L, CTLA-4, B7.2, АИТ, ТТГ, Т3св., Т4св.

Статья поступила: 02.04.2024

Статья принята: 14.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Бабинский В.В. Изменения уровня контрольных точек иммунного ответа у больных с различными формами аутоиммунного тиреоидита. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 69-74. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.8

CHANGES IN THE LEVEL OF IMMUNE CHECKPOINTS IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Babinsky V.V.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Vladimir V. Babinsky,
e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Autoimmune thyroiditis (AIT) affects more than 5 % of the world's population.

The aim. To determine the level of sPD-1, sPD-L1, sCTLA-4 and sB7.2 molecules in individuals suffering from various forms of autoimmune thyroiditis.

Methods. The study included 31 individuals aged 18 to 40 years. They were divided into four groups: group I – healthy individuals (n = 10); group II – carriers of antibodies to thyroid peroxidase (n = 11); group III – individuals with AIT accompanied with sub-clinical form of hypothyroidism (n = 6); group IV – individuals with AIT complicated by compensated hypothyroidism (n = 4). Venous blood was collected to determine the level of antibodies to thyroid peroxidase using enzyme immunoassay, the concentration of thyroid stimulating hormone and free thyroxine – using chemiluminescence immunoassay, and the levels of sPD-1, sPD-L1, sCTLA-4, and sB7.2 – using flow cytometry. Statistical processing was performed using the Kruskal – Wallis one-way analysis of variance.

Results. When comparing the level of sPD-1L in groups I (54.1 (28.7; 67.6) pg/ml) and II (4.36 (2.36; 18.0) pg/ml), the decreased in this indicator was 91.94 % (p = 0.001). When comparing the sPD-1 level in the group of healthy individuals (16.6 (13.6; 37.2) pg/ml) and group IV (7.28 (5.18; 11.1) pg/ml), we recorded a decrease of 56.14 % (p = 0.001). The sB7.2 concentration decreased by 65.03 % in group II (16.4 (15.6; 32.7) pg/ml) compared to the control group (46.9 (39.3; 54.4) pg/ml) (p = 0.001). In group III, the sCTLA-4 level was 3.22 (3.06; 3.33) pg/ml and decreased by 88.66% compared to the control group (p = 0.001).

Conclusion. The development of autoimmune thyroiditis is accompanied with the decrease in the concentration of sPD-1, sPD-L1, sCTLA-4 and sB7.2.

Key words: immune checkpoints, autoimmune thyroiditis, PD-1, PD-L1, CTLA-4, B7.2, AIT, thyroid stimulating hormone, free T3, free T4

Received: 02.04.2024
Accepted: 14.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Babinsky V.V. Changes in the level of immune checkpoints in patients with various forms of autoimmune thyroiditis. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 69-74. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.8

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно современным источникам, хроническим аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) страдают более 5 % популяции мира. В структуре тиреоидитной патологии АИТ занимает от 20 до 50 % [1]. На сегодняшний день частота встречаемости АИТ имеет тенденцию к увеличению. Особенно это прослеживается в экологически неблагоприятных регионах [2].

При рассмотрении современных представлений о патогенезе АИТ выявлена важная роль генетического дефекта, выражающегося в нарушении иммунологического надзора. Это влечёт к активации клонов Т-лимфоцитов, направленных на антигены фолликулярного эпителия щитовидной железы. Достигается это посредством угнетения супрессивной и стимулирующей хелперной функции, а также нарушения передачи информации В-лимфоцитам и плазматическим клеткам, которые начинают продуцировать органоспецифические антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) [3]. Согласно последним клиническим рекомендациям, медикаментозное воздействие на аутоиммунный процесс отсутствует. И только при развитии гипотиреоза назначение гормон-заместительной терапии является единственным решением для лечения сложившегося осложнения аутоиммунного тиреоидита [4]. Современные подходы к лечению аутоиммунных заболеваний обретают тенденцию к применению фармкорректоров иммунных контрольных точек. Одной из таких точек являются молекула запрограммированной смерти-1 (PD-1, programmed cell death protein 1) и её лиганд (PD-1L, PD-1 ligand). Несмотря на название, PD-1 не участвует непосредственно в клеточной смерти. Эти белки функционируют как ингибирующие рецепторы. PD-1 экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов и играет роль в торможении и контроле иммунного ответа [5]. PD-1L более распространён: помимо экспрессии на антигенпрезентирующих клетках (АПК) он встречается на тиреоцитах [6]. Однако существует и растворённая форма PD-1 (sPD-1, soluble PD-1). Предполагается, что sPD-1 может конкурировать с мембранным PD-1 за лиганд, что в свою очередь будет блокировать ингибицию во время острого и хронического иммунного ответа [7].

Ещё одной важной осью является взаимодействие CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4) и лиганда B7.2 (CD86). CTLA-4 является ингибирующей молекулой, экспрессируемой на поверхности активированных Т-лимфоцитов. Обладая высокой аффинностью к CD86 и CD80, располагающимся на АПК, активно конкурирует с CD28, являющейся костимулирующей молекулой. Экспериментально доказано, что CTLA-4 участвует в формировании иммунной толерантности [8]. Высокая экспрессия CTLA-4 на мембране Т-регуляторных клеток (Treg) может истощать адекватную ко-стимуляцию на Т-лимфоциты посредством физического блокирования молекул B7 на АПК. Предполагается, что растворимая форма CTLA-4 (sCTLA-4, soluble CTLA-4) обладает схожим эффектом [9, 10].

В настоящее время растворённые иммунные контрольные точки широко изучаются, однако данные противоречивы и не объясняют механизмы формирования хронического аутоиммунного тиреоидита.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить уровни растворённых молекул PD-1, PD-L1, CTLA-4 и B7.2 у лиц, страдающих различными формами аутоиммунного тиреоидита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовал 31 человек в возрасте от 18 до 40 лет. Все процедуры были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2004 г. и «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 124 от 10.11.2022). Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие.

С учётом особенностей течения аутоиммунного тиреоидита участники были распределены на группы. В I группу вошли здоровые лица ($n = 10$). II группу составили носители антител к тиреопероксидазе ($n = 11$) – лица, имеющие высокий уровень АТ к ТПО в сочетании с нормальным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4св.). В III группу вошли лица с субклинической формой гипотиреоза при аутоиммунном тиреоидите ($n = 6$), обладающие высокой концентрацией АТ к ТПО и ТТГ и референсным уровнем Т4св. IV группу составили лица с аутоиммунным тиреоидитом, осложнённым гипотиреозом, медикаментозно компенсированным ($n = 4$). Участниками этой группы были лица с ранее выставленным диагнозом АИТ, получающие гормонозаместительную терапию. При отборе испытуемых проводились общий осмотр и ультразвуковое исследование щитовидной железы, осуществлялся забор венозной крови для определения уровня антител к тиреопероксидазе методом иммуноферментного анализа (набор «ТиреоидИФА-атТПО»), концентрации ТТГ и Т4св. – методом иммунохемилюминесценции (набор Access 2 с использованием регулярных реактивов). Определение уровней PD-1, PD-L1, CTLA-4 и B7.2 в периферической крови (Biolegend) осуществлялось посредством мультиплексного анализа с использованием наборов Human Immune-Checkpoints методом проточной цитофлуориметрии на приборе CytoFlex (Beckman Coulter, США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса. Результаты в таблицах

представлены как медиана (Me) и 25-й и 75-й проценти-
ли. Статистическую значимость различий между груп-
пами (p) оценивали при помощи попарных сравнений
Двассы – Стила – Кричлоу – Флигнера. Статистически
значимыми считались данные при количественной ха-
рактеристике случайностей (p -значение) не более 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении уровня sPD-1L в группе здоровых
(54,1 (28,7; 67,6) пг/мл) и в группе носителей АТ к ТПО

(4,36 (2,36; 18,0) пг/мл) отмечается практически деся-
тикратное его снижение ($p = 0,001$). Схожая картина
обстояла и в группах с субклинической формой ауто-
иммунного тиреоидита (5,06 (2,33; 6,14) пг/мл) и ауто-
иммунным тиреоидитом, осложнённым гипотиреозом
(2,43 (2,26; 2,57) пг/мл) ($p = 0,001$). Также статисти-
ческая значимость различий была зарегистрирована
при сравнении групп с субклинической формой ауто-
иммунного тиреоидита и аутоиммунным тиреоидитом,
осложнённым гипотиреозом ($p = 0,004$). Уровень sPD-
1 снижался более чем в два раза при сравнении груп-
пы здоровых (16,6 (13,6; 37,2) пг/мл) и группы лиц с АИТ,

ТАБЛИЦА 1
ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ТИРЕОИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
И КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

TABLE 1
CHANGES IN THE LEVEL OF THYROID INDICATORS
AND IMMUNE CHECKPOINTS

Показатели	Группы				Тестовая статистика Df = 3
	Группа I – здоровые (n = 10)	Группа II – носители АТ к ТПО (n = 11)	Группа III – субклиническая форма гипотиреоза при АИТ (n = 6)	Группа IV – АИТ, осложнённый гипотиреозом, медикаментозно компенсированным (n = 4)	
АТ к ТПО, Ед/мл	17,0 (13,0; 20,0)	756 (515; 873) $p_1 \leq 0,001$	636 (525; 884) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,890$	1007 (673; 1284) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,451$ $p_3 = 0,023$	$\chi^2 = 102,63$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,6182$
ТТГ, мкМЕ/мл	2,60 (2,00; 3,60)	1,45 (0,997; 3,48) $p_1 = 0,034$	5,87 (4,70; 8,16) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	3,36 (2,67; 4,12) $p_1 = 0,164$ $p_2 = 0,011$ $p_3 \leq 0,001$	$\chi^2 = 85,95$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5178$
Т4св., пмоль/л	8,00 (6,40; 10,10)	11,4 (10,1; 12,5) $p_1 \leq 0,001$	11,6 (10,3; 13,9) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,927$	12,4 (9,67; 13,9) $p_1 = 0,017$ $p_2 = 0,935$ $p_3 = 0,998$	$\chi^2 = 50,65$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,3051$
sB7.2, пг/мл	46,9 (39,3; 54,4)	16,4 (15,6; 32,7) $p_1 \leq 0,001$	15,6 (15,4; 16,6) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,016$	22,3 (15,4; 34,1) $p_1 < ,001$ $p_2 = 0,894$ $p_3 = 0,709$	$\chi^2 = 66,16$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,3986$
sCTLA-4, пг/мл	28,4 (21,7; 56,1)	9,30 (3,29; 13,4) $p_1 \leq 0,001$	3,22 (3,06; 3,33) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,693$	3,71 (3,64; 4,64) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,007$	$\chi^2 = 113,92$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,6863$
sPD-1L, пг/мл	54,1 (28,7; 67,6)	4,36 (2,36; 18,0) $p_1 \leq 0,001$	5,06 (2,33; 6,14) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,693$	2,43 (2,26; 2,57) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,007$	$\chi^2 = 99,34$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,5984$
sPD-1, пг/мл	16,6 (13,6; 37,2)	14,3 (9,66; 27,0) $p_1 = 0,162$	13,8 (12,9; 14,5) $p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,607$	7,28 (5,18; 11,1) $p_1 \leq 0,001$ $p_2 = 0,011$ $p_3 = 0,022$	$\chi^2 = 24,45$ $p \leq 0,001$ $\varepsilon^2 = 0,1473$

Примечания. p – статистически значимые различия при попарном сравнении с группой контроля с помощью критерия Манна – Уитни; p_1 – статистическая значимость различий между группой здоро-
вых и группой носителей АТ к ТПО, группой с субклинической формой гипотиреоза при АИТ, группой с АИТ, осложнённым гипотиреозом, медикаментозно компенсированным; p_2 – статистическая значи-
мость различий между группой носителей АТ к ТПО и группой с субклинической формой гипотиреоза при АИТ, группой с АИТ, осложнённым гипотиреозом, медикаментозно компенсированным; p_3 – ста-
тистическая значимость различий между группой с субклинической формой гипотиреоза при АИТ и группой с АИТ, осложнённым гипотиреозом, медикаментозно компенсированным; ε^2 – размер эффекта.

осложнённым гипотиреозом (7,28 (5,18; 11,1) пг/мл) ($p = 0,001$). Концентрация sCTLA-4 в периферической крови у группы носителей АТ к ТПО была в 3,05 раза ниже, чем в контрольной группе (9,30 (3,29; 13,4) пг/мл) ($p = 0,001$). В группе с субклинической формой АИТ уровень sCTLA-4 составил 3,22 (3,06; 3,33) пг/мл со снижением 88,66 % в сравнении с уровнем sCTLA-4 в контрольной группе ($p = 0,001$). Схожая картина отмечалась и в группе IV (3,71 (3,64; 4,64) пг/мл) ($p = 0,001$). При оценке II и IV групп наблюдается снижение в 2,5 раза ($p = 0,004$). Оценка концентрации sB7.2 выявила её уменьшение на 65,03 % в группе носителей АТ к ТПО (16,4 (15,6; 32,7) пг/мл) при сравнении со здоровыми добровольцами (46,9 (39,3; 54,4) пг/мл) ($p = 0,001$). Схожая тенденция присутствовала и в группе с субклинической формой АИТ (15,6 (15,4; 16,6) пг/мл) – концентрация снижалась на 66,74 % ($p = 0,001$). Однако в группе IV концентрация sB7.2 (22,3 (15,4; 34,1) пг/мл) снижалась лишь на 52,45 % ($p = 0,001$) (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Предыдущие исследования показали изменённую экспрессию молекул контрольных точек на клеточной поверхности при различных аутоиммунных заболеваниях. Более того, считается, что их aberrantная экспрессия может отключить иммунную толерантность, приводящую к инициации аутоиммунитета. Однако на сегодняшний день не было проведено исследований, определяющих уровень продукции растворимых форм молекул иммунных контрольных точек и определяющих их клиническую роль у пациентов с АИТ. Выраженное снижение концентрации sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4, sB7.2 у больных с АИТ может быть обусловлено высоким потреблением. Так как растворённые молекулы контрольных точек способны конкурировать с мембранными, ингибирования не происходит, что приводит к усилению аутоиммунного ответа. Такой же принцип можно рассматривать и на тиреоцитах, так как на своей мембране они экспрессируют PD-1L. На сегодняшний день оценить практическую значимость данного исследования сложно, так как методов, способных изолированно воздействовать только на растворимые формы контрольных точек иммунного ответа, нет. Однако рассматривая теоретическую значимость, можно отметить, что точной роли растворимых контрольных точек иммунного ответа в патогенезе АИТ нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования свидетельствуют о снижении содержания растворённых молекул контрольных точек иммунного ответа sPD-1, sPD-1L, sCTLA-4 и sB7.2 в периферической крови у больных, страдающих от аутоиммунного тиреоидита. Выявленные изменения прогрессировали по мере развития тяжести аутоиммунного тиреоидита.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: A population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023; 401(10391): 1878-1890. doi: 10.1016/S 0140-6736(23)00457-9
2. Строев Ю.И., Агафонов П.В., Коровин А.Е., Рябкова В.А., Соболевская П.А., Федоткина Т.В., и др. Медицинская география и экология аутоиммунного тиреоидита Хасимото и связанных с ним заболеваний. *Российские биомедицинские исследования*. 2022; 7(2): 69-90. [Stroev YI, Agafonov PV, Korovin AE, Ryabkova VA, Sobolevskaya PA, Fedotkina TV, et al. Medical geography and ecology of autoimmune Hashimoto thyroiditis and related disorders. *Russian Biomedical Research*. 2022; 7(2): 69-90. (In Russ.)]. doi: 10.56871/2889.2022.10.83.006
3. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021; 44(5): 883-890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Петунина Н.А., Александрова Г.Ф., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2003; 49(6): 50-50. [Dedov II, Melnichenko GA, Gerasimov GA, Fadeev VV, Petunina NA, Aleksandrova GF, et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults. *Problems of Endocrinology*. 2003; 49(6): 50-50. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl11777
5. Urwyler P, Earnshaw I, Bermudez M, Perucha E, Wu W, Ryan S, et al. Mechanisms of checkpoint inhibition-induced adverse events. *Clin Exp Immunol*. 2020; 200(2): 141-154. doi: 10.1111/cei.13421
6. Álvarez-Sierra D, Marín-Sánchez A, Ruiz-Blázquez P, de Jesús Gil C, Iglesias-Felip C, González Ó, et al. Analysis of the PD-1/PD-L1 axis in human autoimmune thyroid disease: Insights into pathogenesis and clues to immunotherapy associated thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2019; 103: 102285. doi: 10.1016/j.jaut.2019.05.013
7. Sznol M. Blockade of the B7-H1/PD-1 pathway as a basis for combination anticancer therapy. *Cancer J*. 2014; 20(4): 290-295. doi: 10.1097/PPO.0000000000000056
8. Aprilia A, Handono K, Sujuti H, Sabarudin A, Winaris N. sCD163, sCD28, sCD80, and sCTLA-4 as soluble marker candidates for detecting immunosenescence. *Immun Ageing*. 2024; 21(1): 9. doi: 10.1186/s12979-023-00405-0
9. Simone R, Pesce G, Antola P, Rumbullaku M, Bagnasco M, Bizzaro N, et al. The soluble form of CTLA-4 from serum of patients with autoimmune diseases regulates T-cell responses. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 215763. doi: 10.1155/2014/215763

10. Niu M, Liu Y, Yi M, Jiao D, Wu K. Biological characteristics and clinical significance of soluble PD-1/PD-L1 and exosomal PD-L1 in cancer. *Front Immunol.* 2022; 13: 827921. doi: 10.3389/fimmu.2022.827921

Сведения об авторе

Бабинский Владимир Владимирович – очный аспирант кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2361-688X>

Information about the author

Vladimir V. Babinsky – Postgraduat at the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: babinsky.vladimir@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2361-688X>