

УДК 613.98: 616.441-008.63

DOI 10.24412/2312-2935-2022-4-119-130

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ МАТКИ, КАК ПРИЗНАК ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

Е.С. Малютина¹, Т.В. Павлова¹, Е.О. Горбунова¹, Е.В. Пузанова^{2,3}

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский Государственный Национальный Исследовательский Университет», Белгород

² АНО НИМЦ «Геронтология», Москва

³ Клиника инновационной косметологии и стоматологии CONFIDENT, Москва

Актуальность. Эндокринопатии, в том числе патология щитовидной железы, могут лежать в основе развития преждевременного старения, в том числе, и при нарушении репродукции.

Цель исследования. Научно обосновать биологические основы концепта преждевременного старения на примере эндотелиальной дисфункции матки, как признака раннего старения при гипотиреозе.

Материалы и методы. Исследовано 60 беременных женщин (с эутиреозом — 25; с гипотиреозом — 25 (15 — аутоиммунный тиреоидит, 10 — полигландулярный синдром). Выполнены клинические и патоморфологические методы исследования матки (светооптическое, атомносиловая и растровая электронная микроскопия с применением детектора для изучения элементозов с целью изучения кислорода).

Результаты исследования и их обсуждение. Изменения в матке касались сосудов миометрия и прогрессировали в следующей последовательности: эутиреоидное состояние, гипотиреоз. Направленность части изменений была тождественна периоду менопаузы в данном органе. Это: развитие соединительной ткани и, в меньшей степени, атрофических нарушений, что, в первую очередь, проявлялось при гипотиреозе у матери. Наблюдался склероз стенок сосудов. Выявлены деструктивные изменения в эндотелии, вплоть до фрагментарного некроза. Наряду с нарушением строения эритроцитов, их гемолизу, склонности к сладжу, это приводило к тромбозу сосудистого русла. Опосредованно это стало патогенетическим звеном уменьшения содержания кислорода в сосудах матки, что также является признаком преждевременного старения и, влияя на гомеостаз плода, приводит к нарушению его жизнедеятельности.

Ключевые слова. Преждевременное старение, матка, гипотиреоз.

UTERINE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A SIGN OF PREMATURE AGING IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

E.S. Malyutina¹, T.V. Pavlova¹, E.O. Gorbunova¹, E.V. Puzanova^{2,3}

¹ *Belgorod State National Research University”, Belgorod, Russia*

² *Research Medical Centre «GERONTOLOGY», Moscow*

³ *Clinic of innovative cosmetology and dentistry CONFIDENT, Moscow*

Rationale. Endocrinopathy, such as thyroid pathology, can underlie premature aging, including in patients with reproductive disturbances.

Aim. The study aimed to provide biological grounds for the concept of premature aging in patients with uterine endothelial dysfunction as a sign of premature aging in cases of hypothyroidism.

Materials and Methods. The study included 60 pregnant women (with euthyroidism – 25; hypothyroidism — 25 (15 — autoimmune thyroiditis, 10 — polyglandular syndrome). The authors conducted clinical and pathomorphological tests of the uterine (light-optical, atomic-powered and raster electron microscopy with a detector for the study of elementoses (oxygen)).

Results and Discussion. The changes in the uterus were observed in the myometrium vessels and progressed in the following order: euthyroid state, hypothyroidism. Some of the changes were typical for menopausal alteration in this organ: the appearance of connective tissue and atrophic changes, which was primarily observed in patients with hypothyroidism. Vascular wall sclerosis was revealed as well as destructive changes in the endothelium and even fragmentary necrosis in some cases. This led to the thrombosis in the vasculature along with anomalies in erythrocyte structure, their hemolysis, and proneness to sludge. Indirectly, it became a pathogenetic factor of a decrease in the content of oxygen in the uterine vessels, which was a sign of premature aging, influenced the homeostasis of the fetus leading to its viability impairments.

Keywords. Premature aging, uterus, hypothyroidism.

В геронтопрофилактике наибольшее развитие получил концепт преждевременного старения (ПС), который характеризуется диссоциацией между хронологическим и биологическим возрастом, что в биологическом смысле способствует поражению различных функционально-анатомических систем человека. В основе вопросов преждевременного старения лежат многофакторные процессы, воздействие которых на организм накапливается в течение всей жизни. Это приводит к морфофункциональной неполноценности различного типа, что, в конечном итоге, лежит в основе не только нарушения метаболизма, но и гибели клеток, которые не справляются с адаптогенными процессами, развивающимися как при нормальном функционировании организма, так и в условиях биологических нагрузок, к которым относится и беременность, так и в патогенных условиях. При этом напряженное состояние гомеостаза может вызвать преждевременные процессы старения. Среди систем, наиболее активно участвующих в работе организма в условиях нагрузок, на первом месте

стоит эндокринная, в том числе щитовидная железа (ЩЖ) [1,5,8, 11, 12]. Это может привести к различным вариантам возраст ассоциированной патологии [6,7,9], развитие которой в организме во многом влияет на состояние репродукции, что особенно четко проявляется при гипотиреозе, часто ведя к бесплодию, что можно также считать преждевременным увяданием тела [2,3,4,10]. Часто такие женщины являются пациентками отделений ЭКО при диссоциации между хронологическим и биологическим возрастом женщин зрелого возраста. Однако до сих пор, несмотря на широкое оперирование термином ПС, данный концепт не операционализирован, отсутствуют его строгие, доказательные биологические маркеры, что затрудняет применение в науке и практике.

В связи с этим, **целью исследования было:** научно обосновать биологические основы концепта преждевременного старения на примере эндотелиальной дисфункции матки, как признака раннего старения при гипотиреозе.

Материалы и методы. Обследование, лечение и родоразрешение беременных с патологией ЩЖ проводилось на базе БОКБ Святителя Иоасафа. Патоморфологическое изучение выполнялось на базе кафедры патологии медицинского института НИУ БелГУ.

Для проведения работы были составлены карты обследования беременной, в которых были воспроизведены анамнестические данные, а также результаты выполненных исследований. Произведен также анализ течения беременности и родов, состояния новорожденных, течение раннего неонатального периода. Выполнено освидетельствование смежными специалистами, в том числе: невропатологом, окулистом, эндокринологом. В скрининговое исследование попали 60 беременных женщин. Из них патология ЩЖ выявлена у 50. При этом реципиенты составили 3 группы:

1-я группа: с эутиреозом — 25 (наличие эутиреоидного зоба);
2-я группа: с гипотиреозом — 25 (15— аутоиммунный тиреоидит, 10 — полигландулярный синдром);
3-я группа — сравнения (10 произвольно отобранных женщин без патологии ЩЖ и не имеющих отягощенного гинекологического анамнеза и наследственности по линии матери и отца по наличию заболеваний ЩЖ).

При работе с биологическими материалами применяли методы светооптического исследования, проводили фиксацию проб в нейтральном забуференном формалине, а затем заливали их в парафин и из блоков на микротоме выполняли срезы, которых после этого стандартно окрашивали эозином и гематоксилином. Их фотосъемку выполняли в

микроскопе «Topic- T Ceti» с применением морфометрического программного обеспечения «Видео-Тест Размер». Для атомносиловой микроскопии образцы, заключенные в парафиновые блоки, просматривали, осуществляли съемку и морфометрическую обработку в приборе «Ntegra-Aura». Дальнейший их анализ был проведен с применением стандартного программного обеспечения NOVA («НТ-МДТ») и Image Analysis («НТ-МДТ»). Для электронной растровой микроскопии образцы фиксировали в стандартном растворе глутаральдегида. Анализ и фотографирование проведено в микроскопе «FEI Quanta 200 3D» и «FEI Quanta 600 FEG». С прибором сопоставлен детектор для изучения микро- (железо) и макроэлементного среза (углерод, кислород, кальций, азот, натрий, магний, фосфор, сера, алюминий). Оценка результатов была выполнена с использованием стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программного обеспечения MS OfficeExcel и Statistica 6.0.

Результаты исследования. Строение стенки матки обеспечивает ей возможность адаптогенных изменений при беременности. Особую роль в этих процессах играет возможность гипертрофии и гиперплазии ее мышечной структуры и, что еще более важно, сосудистого компонента. При этом мельчайшие компоненты маточных артерий следуют по изворотам мышечных волокон и в конечном итоге составляют систему капилляров. В тонком наружном слое миометрия, тесно связанном с серозной оболочкой, нами была выявлена хорошо развитая сосудистая сеть, которая была представлена преимущественно капиллярами. Изменение их строения находилось в прямой зависимости от наличия патологии у матери. Так, при гипотиреозе мы наблюдали преимущественно ишемию сосудов, с эпизодическим расширением просвета и утончением эндотелия, вплоть до его деструкции и диапедеза эритроцитов в этих участках. На этой же территории обнаружен фрагментарный гемолиз эритроцитов. Здесь же, показательным элементом, было наличие склерозированных фрагментов. Все это можно трактовать как признаки старения ткани.

Мощный мышечный слой был в значительной степени пронизан сосудами. На периферии пучка нами наблюдались межмышечные соединительнотканые прослойки с идущими в этом фрагменте кровеносными сосудами. При этом из аркуатной части артерий отходили радиальные ветви, которые следовали внутрь и траверсировали в спиральные артерии. Венозную систему беременной матки выстраивали обширные полости с тонкой, неравномерной по толщине мышечной оболочки и слоем эндотелия. В кровеносном ложе при патологии ЩЖ у матери нами обнаружены следующие закономерности. Так,

протяженность сосудов на гистограммах составляла $1,8\pm 0,4$ мкм при эутиреозе, $1,6\pm 0,3$ мкм при гипотиреодном состоянии и $3,0\pm 0,4$ мкм в контрольной группе, что также можно трактовать как раннее старение сосудов и нарушение их адаптогенных свойств при беременности.

У женщин с состоянием эутиреоза конфигурация сосудов отличалась от контрольной группы на ограниченной площади. При гипотиреозе было обнаружено более существенное изменение их формы. Эндотелиоциты во всех группах при патологии ЩЖ у матери чаще были более плоскими и тонкими. Часть из них была атрофирована с уменьшением размера, формы и сглаживанием рельефа. Поверхность клеток была не ровной. Происходило нарушение строения плазматических мембран клеток. Нарушение складчатости эндотелиоцитов в большей степени было выражено в группах с гипотиреозом с увеличением промежутков между ними. В эндотелии были выявлены фрагментарны деструктивного поражения структурных элементов. За пределами сосудов наблюдалось скопление склерозированной ткани.

Форма и строение эритроцитов была изменена в большей степени при гипотиреозе. Это проявлялось в пойкилоцитозе, увеличении числа акантоцитов и эхиноцитов, что также свидетельствует о процессах старения. Наблюдался умеренный анизоцитоз. Чаще клетки были в виде сферы. Их размеры в среднем составляли: $5,00\pm 0,50$ мкм при эутиреозе и $4,90\pm 0,45$ мкм при гипотиреозе ($5,15\pm 0,65$ мкм - контрольной группе). При изучении поверхности эритроцитов было показано, что глубина впадины дискоцитов, подсчитанная с помощью изучения профиля клетки, в среднем составляла $0,24\pm 0,03$ мкм и $0,45\pm 0,05$ мкм, что достоверно отличалось от контрольной группы ($0,38\pm 0,04$ мкм). Изменялась также архитектура плазматических отростков на поверхности клеток крови.

В полости части сосудов обнаружено полнокровие, стаз, сладж. Диапедез был характерен для участков с деструктивно измененными клетками. Помимо этого, в просвете были найдены, преимущественно в венозном отделе, тромбы (рисунок 1,2).

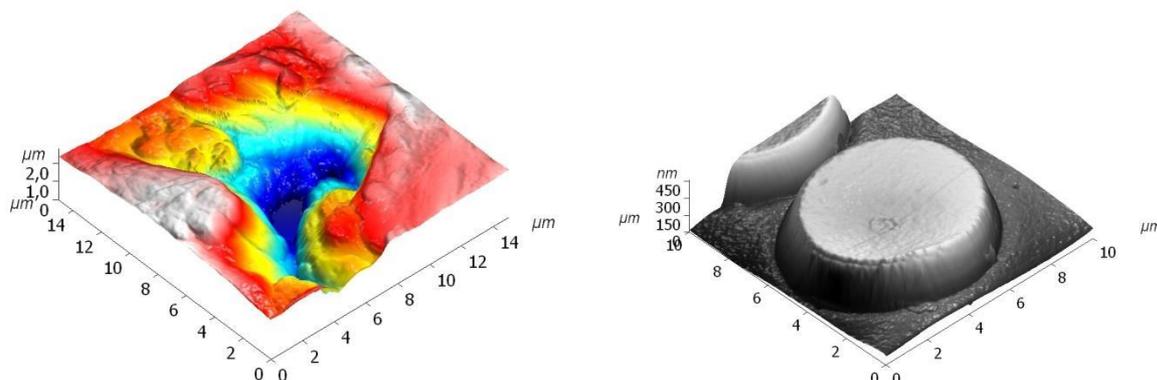
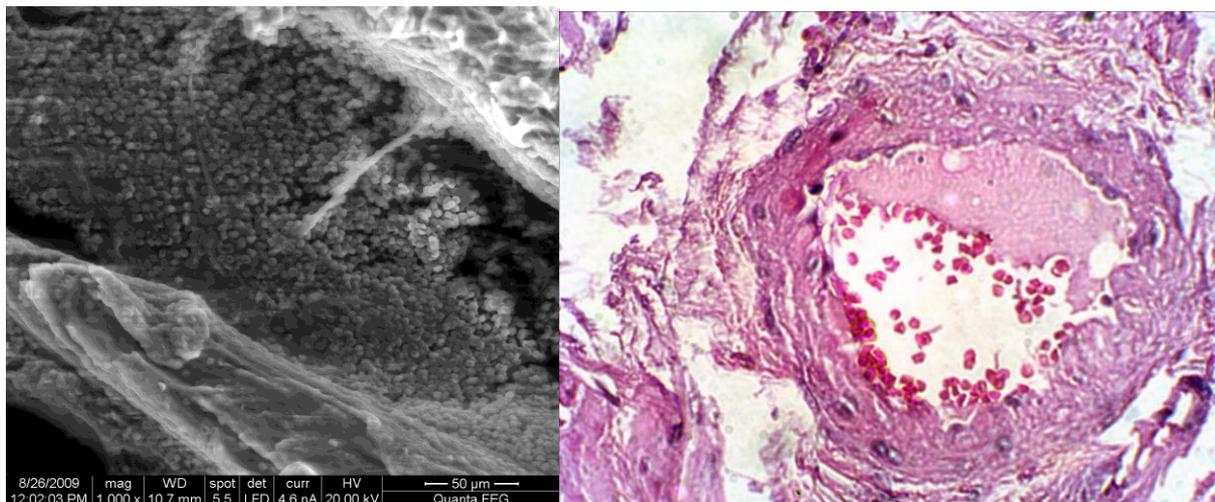


Рисунок 1. Фрагмент матки женщины с эутиреоидным состоянием при патологии ЩЖ (эутиреоидный зоб).

Строение миометрия не нарушено. Форма сосудов изменена (А, Б, В). Внутри — краевое стояние эритроцитов, стаз, сладж (А), гемолиз (А, Б), диапедезные кровоизлияния (Б), начало образования тромба (А, В, Г). Склерозированная ткань за пределами сосудов (А, Б).

Рис. А (x800) - окраска гематоксилином и эозином; рис. Б (x1000) - РЭМ; рис. В, Г— атомносиловая лаборатория (трехмерная гистограмма).

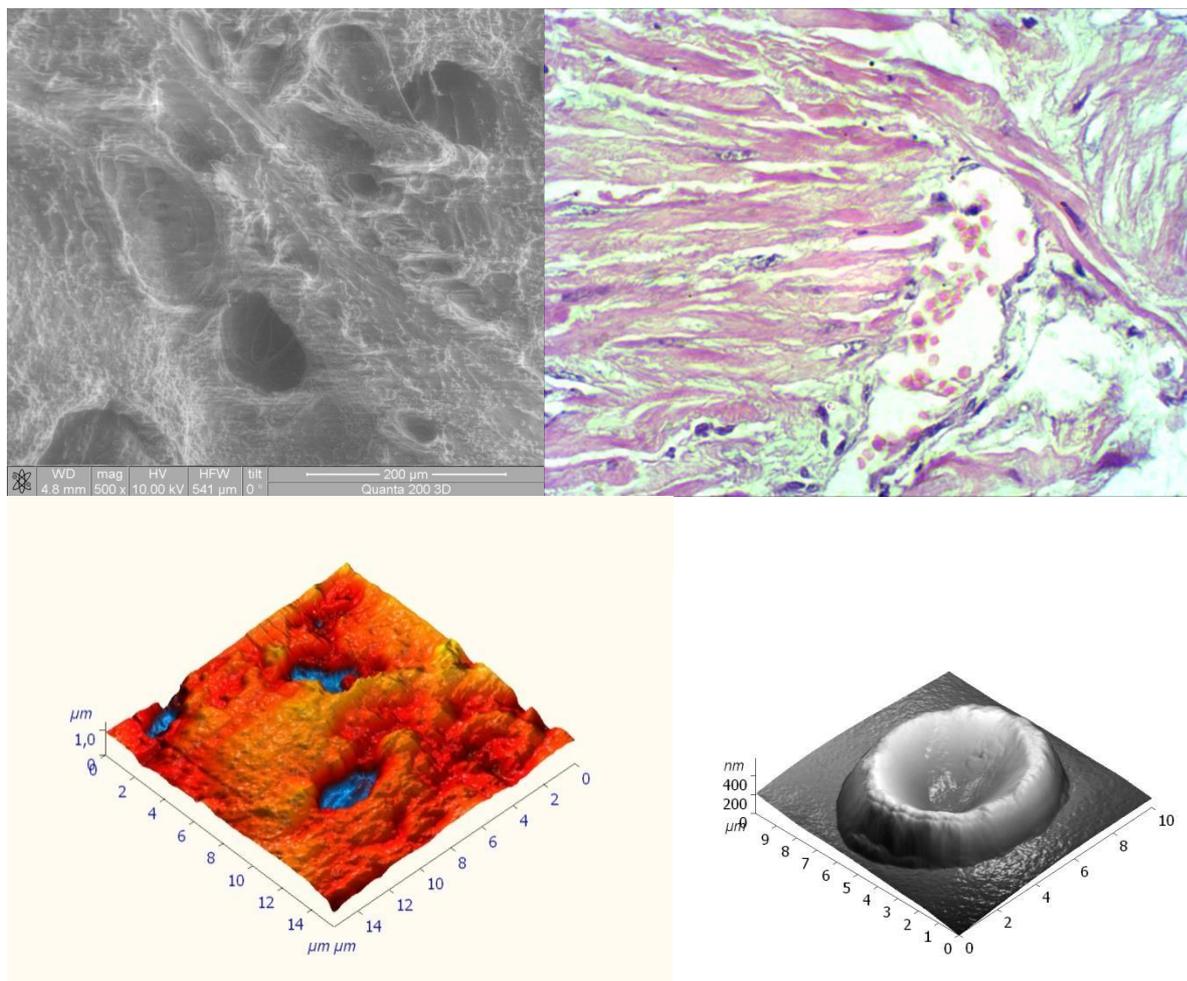


Рисунок 2. Фрагмент матки женщины с гипотиреозом при патологии ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит).

Фрагментарное изменение миометрия (А). Ткань ишемична (А, Б, В). Измененная форма сосудов (А, Б, В). Фрагментарная деструкция эндотелия (А, Б). Ишемия (А, Б, В), нарушенная складчатость эндотелия (А, Б, В), начало гемолиза эритроцитов (А, В).

Рис. А (x400) окраска гематоксилином и эозином; рис. Б (x500) РЭМ, рис. В, Г - атомносиловая лаборатория (трехмерная гистограмма).

В поверхностной части эндометрия наблюдалось увеличение площади капилляров и венозных лакунных сплетений, что было характерно для всех групп с патологией ЩЖ у матери. С помощью трехмерного изображения, при использовании атомносиловой микроскопии, нами была показана сложная сеть капилляров, которые взаимодействовали с артериолами и венулами, которые часто были расширены, образуя при этом тонкостенные лакунообразные «венозные озера», заполненные эритроцитами. Их размеры достоверно не различались между группами и составляли в диаметре 100 мкм и более.

Следует отметить, что их архитектура нарушалась при гипотиреозе с выраженной деструкцией клеток. При этом полнокровие в большей степени было характерно для эутиреоидного состояния у матери. Помимо этого, был зафиксирован частичный гемолиз эритроцитов.

При анализе состава элементов пристальное внимание нами было уделено содержанию кислорода в различных отделах матки (эндометрий, миометрий). Нами было показано, что в эндометрии содержание кислорода достоверно снижалось при всех формах патологии ЩЖ у матери, но особенно значительно — при гипотиреозе ($27,31 \pm 2,03\%$) по сравнению с контрольной группой ($33,10 \pm 2,50\%$) и состоянием эутиреоза ($29,30 \pm 1,25$) (Таблица 1). При характеристике миометрия было показано, что количество кислорода падало во всех группах с патологией ЩЖ у матери как внутри спиральных артерий, так и вне их контура. Показано, что содержание кислорода в эритроцитах спиральных артерий снижается в следующей последовательности: контрольная группа ($35,12 \pm 2,31\%$), эутиреоидное состояние ($30,06 \pm 1,50\%$), гипотиреоз ($27,31 \pm 2,03\%$).

Таблица 1

Содержание кислорода в эритроцитах в биологических объектах матки при патологии ЩЖ
(% от общего состава элементов)

<i>Эритроциты в различных фрагментах биологического материала матки</i>	<i>Контрольная группа</i>	<i>Эутиреоидное состояние</i>	<i>Гипотиреоз (аутоиммунный тиреоидит)</i>
Лакуны эндометрия	$33,10 \pm 2,50$	$29,30 \pm 1,25^*$	$24,10 \pm 1,40^*$
Спиральные артерии миометрия	$35,12 \pm 2,31$	$30,06 \pm 1,50^*$	$27,31 \pm 2,03^*$
Вне спиральных артерий миометрия	$30,12 \pm 2,31$	$24,19 \pm 2,06^*$	$23,31 \pm 2,03^*$

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

Таким образом, нами было показано, что изменения в матке касались в первую очередь сосудов миометрия и прогрессировали в следующей последовательности: эутиреоидное состояние, гипотиреоз. Причем, направленность части изменений была тождественна периоду менопаузы в данном органе. Так, нами были документировано развитие соединительной ткани и, в меньшей степени, атрофических нарушений, что, в первую очередь, проявлялось при гипотиреозе у матери. Наблюдался, преимущественно в периферических отделах, склероз стенок сосудов. Помимо этого, выявлены деструктивные

изменения в эндотелии, вплоть до фрагментарного некроза. Наряду с нарушением строения эритроцитов, их гемолизу, склонности к сладжу, это приводило к тромбозу сосудистого русла. Опосредованно это стало патогенетическим звеном уменьшения содержания кислорода в сосудах матки, что также является признаком преждевременного старения и, влияя на гомеостаз плода, приводит к нарушению его жизнедеятельности.

Список литературы

1. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Гипотиреоз в пожилом и старческом возрасте. РМЖ «Медицинское обозрение». 2018; 8(1):14-18
2. Е.С. Малютина, Т.В. Павлова, А.Н. Каплин. Факторы риска гипотиреоза у женщин в пожилом и старческом возрасте. Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики». 2021; 1; URL: <http://healthproblem.ru/magazines?text=588> (дата обращения: 08.04.2021).
3. Т. В. Павлова, А.Н. Каплин, Е.С. Малютина. Патология беременности как предиктор синдрома преждевременного старения (на примере заболеваний щитовидной железы). Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики». 2021; 1; URL: <http://healthproblem.ru/magazines?text=590> (дата обращения: 08.04.2021).
4. Павлова Т.В., Куликовский В.Ф., Павлова Л.А. Клиническая и экспериментальная морфология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2016
5. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J ClinEndocrinolMetab.* 2012;97:1554–1562. DOI: 10.1210/jc.2011-3020.
6. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172:799–809. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.402.
7. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
8. Faggiano A, Del Prete M, Marciello F et al. Thyroid diseases in elderly. *Minerva Endocrino.* 2011;36:211–231.
9. Itrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Maturitas.* 2011;70:5–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.05.016.

10. Pavlova T.V., Malyutina E.S., Petrukhin V.A., Nesterov A. V., Kolesnikov D.A. Morphogenesis of placenta at endocrinopathies (diabetes and thyroid pathology) in mother. *VirchowsArchiv. The European Journal of Pathology*. 29th European Congress of Pathology. Pathology for Patient Care 26 September 2017; RAI Amsterdam, The Netherlands *Virchows Arch*,471(Suppl1):352. DOI:10.17116/rosakush20202005113.

11. Suzuki S, Nishio S, Takeda Tet al. Gender-specific regulation of response to thyroid hormone in aging. *Thyroid Res*. 2012; 5. DOI: 10.1186/1756-6614-5-1.

12. Tsai TY, Tu YK, Munir KM, Lin SM, Chang RH, Kao SL, Loh CH, Peng CC, Huang HK. Association of Hypothyroidism and Mortality in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):dgz186. doi: 10.1210/clinem/dgz186.

References

1. Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Gipotireoz v pozhilom i starcheskom vozraste [Hypothyroidism in the elderly and senile age]. *RMZH «Medicinskoe obozrenie»* [«Russian Medical Review»]. 2018; 8(I):14-18 (InRussian)

2. E.S. Malyutina, T.V. Pavlova, A.N. Kaplin. Faktory riska gipotireoza u zhenshchin v pozhilom i starcheskom vozraste [Risk factors for hypothyroidism in elderly and senile women]. *Nauchno-prakticheskiĭ recenziruemyĭ zhurnal «Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoĭ statistiki»* [Scientific journal «Current problems of health care and medical statistics»]. 2021; 1; URL: <http://healthproblem.ru/magazines?text=588> (Available at: 08.04.2021). (InRussian)

3. T. V. Pavlova, A.N. Kaplin, E.S. Malyutina. Patologiya beremennosti kak prediktor sindroma prezhdevremennogo stareniya (na primere zabolevaniĭ shchitovidnoĭ zhelezy) [Pathology of pregnancy as a predictor of premature aging syndrome (by the example of diseases thyroid gland)]. *Nauchno-prakticheskiĭ recenziruemyĭ zhurnal «Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoĭ statistiki»* [Scientific journal «Current problems of health care and medical statistics»]. 2021; 1; URL: <http://healthproblem.ru/magazines?text=590> (Available at: 08.04.2021). (InRussian)

4. Pavlova T.V., Kulikovskii V.F., Pavlova L.A. Clinical and experimental morphology [Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya]. M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2016 (In Russian)

5. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J ClinEndocrinolMetab*. 2012;97:1554–1562. DOI: 10.1210/jc.2011-3020.

6. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172:799–809. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.402.
7. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
8. Faggiano A, Del Prete M, Marciello F et al. Thyroid diseases in elderly. *Minerva Endocrinol.* 2011;36:211–231.
9. Itrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Maturitas.* 2011;70:5–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.05.016.
10. Pavlova T.V., Malyutina E.S., Petrukhin V.A., Nesterov A. V., Kolesnikov D.A. Morphogenesis of placenta at endocrinopathies (diabetes and thyroid pathology) in mother. *VirchowsArchiv. The European Journal of Pathology.* 29th European Congress of Pathology. Pathology for Patient Care 26 September 2017; RAI Amsterdam, The Netherlands *Virchows Arch*,471(Suppl1):352. DOI:10.17116/rosakush20202005113.
11. Suzuki S, Nishio S, Takeda T et al. Gender-specific regulation of response to thyroid hormone in aging. *Thyroid Res.* 2012; 5. DOI: 10.1186/1756-6614-5-1.
12. Tsai TY, Tu YK, Munir KM, Lin SM, Chang RH, Kao SL, Loh CH, Peng CC, Huang HK. Association of Hypothyroidism and Mortality in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):dgz186. doi: 10.1210/clinem/dgz186.

Сведения об авторах

Малютина Елена Станиславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Белгород, Россия, e-mail: malyutina_elena@list.ru, ORCID: 0000-0002-7065-7548

Павлова Татьяна Васильевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Белгород, Россия (308015, улица Победы, 85, Белгород, Россия, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru ORCID: 0000-0003-2360-2875, SPIN: 5582-3243

Горбунова Евгения Олеговна – соискатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Медицинский институт, специальность геронтология и гериатрия, 308015, Россия, Г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: skiagraph@gmail.com,

ORCID 0000-0001-6300-3020

Пузанова Екатерина Валентиновна – научный сотрудник, Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (АНО НИМЦ «Геронтология»), 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321; врач – дерматовенеролог, врач – дерматоонколог, Клиника инновационной косметологии и стоматологии CONFIDENT, МО, г. Красногорск, ул. Международная, д.12. E-mail: info@puzanova.info, ORCID: 0000-0002-7085-6555

About the authors

Malyutina Elena Stanislavovna - candidate of medical sciences, associate professor. Place of work: Department of Pathology, Belgorod State National Research University Belgorod, Russia e-mail: malyutina_elena@list.ru, ORCID: 0000-0002-7065-7548

Pavlova Tatyana Vasilievna - MD, professor. Place of work: Head of the Department of Pathology, Belgorod State National Research University Belgorod, Russia (308015, Pobedy Street 85, Belgorod, Russia, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0003-2360-2875, SPIN: 5582-3243

Gorbunova Evgeniya Olegovna – scientific applicant Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation, 308015, Russia, Belgorod, st. Pobedy, 85, e-mail: skiagraph@gmail.com ORCID 0000-0001-6300-3020

Puzanova Ekaterina Valentinovna – researcher in Independent noncommercial organization «Research Medical Centre «GERONTOLOGY», 125371, Moscow, Volokolamskoe highway, 116, b.1, of. 321; dermatovenerologist, dermatooncologist, Clinic of innovative cosmetology and dentistry CONFIDENT. E-mail: info@puzanova.info, ORCID: 0000-0002-7085-6555

Статья получена: 01.07.2022 г.

Принята к публикации: 29.09.2022 г.