

## Оценка гепатотоксических свойств производных пиримидина

А.Л. Ясенявская<sup>1</sup>, А.А. Цибизова<sup>1</sup>, А.А. Озеров<sup>2</sup>, И.Н. Тюренков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России  
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

### Резюме

Цель исследования – оценка гепатотоксических свойств новых производных пиримидина 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-06), 3-(2-трет-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-11) и 3-(2-изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-12). **Материал и методы.** Исследование проводили на крысах-самцах, которые были разделены на четыре группы: контроль, получавший внутривенно дистиллированную воду, и опытные группы животных, получавших внутривенно суспендированные в дистиллированной воде соединения VMA-13-06, VMA-13-11 и VMA-13-12 в дозах 1/10 от молекулярной массы (39, 24 и 24 мг/кг соответственно) в течение 60 дней. С целью оценки возможного токсического повреждения печени определяли биохимические показатели крови: активность АЛАТ, АсАТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего белка, альбумина, общего и свободного билирубина. **Результаты.** Статистически значимых изменений концентрации общего белка, альбумина, общего и свободного билирубина при введении VMA-13-06 и VMA-13-11 в сравнении с контрольной группой не было зарегистрировано. Соединение VMA-13-12 способствовало повышению уровня общего и свободного билирубина на 43 % ( $p < 0,01$ ) и 90 % ( $p < 0,01$ ), при этом увеличение концентрации общего белка и альбумина не имело статистической значимости. Анализ энзимных показателей также свидетельствует об отсутствии поражения гепатоцитов при введении VMA-13-06 и VMA-13-11: активность АЛАТ, АсАТ, ГГТ и ЩФ практически не изменялась. Введение VMA-13-12 привело к увеличению активности ферментов в сравнении с контрольными значениями: АЛАТ – на 59 % ( $p < 0,01$ ), АсАТ – на 28 % ( $p < 0,05$ ), ГГТ – на 46 % ( $p < 0,01$ ), ЩФ – на 31 % ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Установлено отсутствие у пиримидиновых производных 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3Н)-он и 3-(2-трет-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он гепатотоксических свойств. Соединение 3-(2-изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он обладает гепатотоксичностью, способствуя снижению белоксинтезирующей и детоксицирующей функции печени.

**Ключевые слова:** производные пиримидина, токсичность, гепатотоксичность, биохимические показатели.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

**Автор для переписки:** Ясенявская А.Л., e-mail: yasen\_9@mail.ru

**Для цитирования:** Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Оценка гепатотоксических свойств производных пиримидина. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):65–69. doi: 10.18699/SSMJ20220308

## Evaluation of hepatotoxic properties of pyrimidine derivatives

A.L. Yaseniyavskaya<sup>1</sup>, A.A. Tsibizova<sup>1</sup>, A.A. Ozerov<sup>2</sup>, I.N. Tyurenkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia  
414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia  
400131, Volgograd, Fallen Fighters sq., 1

## Abstract

The aim of the study was to evaluate the hepatotoxic properties of new pyrimidine derivatives 3-[2-(1-naphthyl)-2-oxoethyl]-6-bromoquinazoline-4(3H)-oh (VMA-13-06), 3-(2-tert-butyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-one (VMA-13-11) and 3-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-oh (VMA-13-12). **Material and methods.** The study was carried out on male rats, which were divided into four groups: control receiving an intragastrically distilled water and experimental groups of animals receiving intragastrically suspended in distilled water pyrimidine compounds VMA-13-06, VMA-13-11 and VMA-13-12 at doses of 1/10 of the molecular weight (39, 24 and 24 mg/kg respectively) for 60 days. In order to assess possible toxic damage to the liver, blood biochemical parameters were evaluated: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase activity, total protein, albumin, total and free bilirubin content. **Results.** There were no statistically significant changes in total protein, albumin, total and free bilirubin after administration of VMA-13-06 and VMA-13-11 in comparison with the control group. The VMA-13-12 compound contributed to an increase in total and free bilirubin content by 43 % ( $p < 0.01$ ) and 90 % ( $p < 0.01$ ), while the increase in the concentration of total protein and albumin did not have any statistical significance. The analysis of enzyme parameters also indicates the absence of hepatocyte damage with the introduction of VMA-13-06 and VMA-13-11: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase activity did not change. VMA-13-12 administration led to an increase in enzyme activity in comparison with the control: alanine aminotransferase – by 59 % ( $p < 0.01$ ), aspartate aminotransferase – by 28 % ( $p < 0.05$ ), gamma-glutamyltransferase – by 46 % ( $p < 0.01$ ), alkaline phosphatase – by 31 % ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** We established the absence of hepatotoxic properties of pyrimidine derivatives 3-[2-(1-naphthyl)-2-oxoethyl]-6-bromoquinazoline-4(3H)-oh and 3-(2-tert-butyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-oh. Compound 3-(2-isopropoxy-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-oh has a hepatotoxic effect, accompanied by a decrease in protein-synthesizing and detoxifying liver function.

**Key words:** pyrimidine derivatives, toxicity, hepatotoxicity, biochemical parameters.

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

**Acknowledgments.** The study was carried out within the framework of the state assignment of Minzdrav of Russia in terms of conducting research on the topic «Search and development of promising compounds with antibacterial activity among pyrimidine derivatives for the creation of drugs» 48.2-2021.

**Correspondence author:** Yasenyavskaya A.L., e-mail: yasen\_9@mail.ru

**Citation:** Yasenyavskaya A.L., Tsbizova A.A., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N. Evaluation of hepatotoxic properties of pyrimidine derivatives. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):65–69. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220308

## Введение

В настоящее время остро стоит проблема разработки новых средств с противомикробной активностью, что связано со снижением их эффективности за счет развития антибиотикорезистентности у микроорганизмов [1–3]. В качестве основы для создания новых лекарственных средств особый интерес представляют пиримидиновые соединения. Являясь составной частью нуклеиновых оснований, они обладают разно-сторонней фармакологической активностью [4]. Установлено, что пиримидиновые соединения оказывают психотропное, нейротропное, гипотензивное, диуретическое, спазмолитическое, иммуотропное, противоопухолевое, а также противомикробное, противовирусное, противомикробное и другие виды действия [5, 6]. Наряду с этим следует отметить, что данные вещества являются безопасными [7, 8]. Все лекарственные средства на стадии разработки должны проходить доклинические исследования с обязательной оценкой токсичности, в том числе и органо-токсичности [9].

Целью работы явилась оценка гепатотоксических свойств новых производных пиримидина.

## Материал и методы

Исследование проводили на крысах-самцах 10-месячного возраста (40 особей) массой от 340 до 370 г. Все эксперименты выполнены согласно Межгосударственному стандарту 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Животные были разделены на четыре группы: контроль, получавший внутрижелудочно дистиллированную воду, и опытные группы животных, получавших внутрижелудочно суспендированные в дистиллированной воде пиримидиновые соединения 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3H)-он (VMA-13-06), 3-(2-трет-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-11) и 3-(2-изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-12) в дозах 1/10 от молекулярной массы (39, 24 и 24 мг/кг соответственно) в течение 60 дней; соединения вводили животным до кормления.

Ежедневно наблюдали за общим состоянием животных, оценивая динамику массы тела, двигательную активность, аппетит, шерстный покров, консистенцию фекалий. С целью оценки возможного токсического повреждения печени определяли весовой коэффициент печени, представляющий собой процентное отношение массы органа к массе тела, активность АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего белка, альбумина, общего и свободного билирубина на полуавтоматическом биохимическом анализаторе (Torus 1200 Dixon, Россия).

Оценку статистической значимости результатов экспериментов проводили, вычисляя среднее арифметическое ( $M$ ) и среднюю ошибку среднего арифметического ( $m$ ). Данные в таблице представлены в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

В ходе проведения эксперимента не было зафиксировано изменений со стороны поведения животных. Шерстный покров оставался гладким. Аппетит не уменьшался. Не регистрировались изменения фекальных масс. В условиях двухмесячного введения производных пиримидина VMA-13-06 и VMA-13-11 масса животных оставалась без изменений, тогда как субстанция VMA-13-12 привела к ее снижению на 23 % ( $p < 0,05$ ) по отношению к контрольной группе. Весовой коэффициент печени под влиянием VMA-13-06 и VMA-13-11 не имел статистически значимых изменений; при введении VMA-13-12 показатель увеличился на 33 % ( $p < 0,05$ ) по отношению к контролю, что свидетельствует о развитии мезен-

химально-воспалительного и цитолитического синдромов.

Статистически значимых изменений содержания общего белка, альбумина, общего и свободного билирубина при введении VMA-13-06 и VMA-13-11 в сравнении с контрольной группой не зарегистрировано. Однако соединение VMA-13-12 способствовало повышению уровня общего и свободного билирубина на 43 % ( $p < 0,01$ ) и 90 % ( $p < 0,01$ ), при этом увеличение концентрации общего белка и альбумина не имело статистической значимости (таблица). Анализ ферментативной активности печени также свидетельствует об отсутствии поражения гепатоцитов с последующим выходом ферментов в кровь при введении VMA-13-06 и VMA-13-11: активность АлАТ, АсАТ, ГГТ и ЩФ практически не изменялась и оставалась на уровне контрольных значений. Соединение VMA-13-12 привело к увеличению значений энзимных показателей в сравнении с контролем: АлТ – на 59 % ( $p < 0,01$ ), АСТ – на 28 % ( $p < 0,05$ ), ГГТ – на 46 % ( $p < 0,01$ ) и ЩФ – на 31 % ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о развитии синдрома цитолиза при длительном введении соединения VMA-13-12, сопровождающемся снижением функции печени.

## Обсуждение

Результаты исследования гепатотоксичности производных пиримидина сопоставимы с результатами других исследований, а именно: установлено, что отсутствие цитотоксических свойств у большинства из них связано с наличием антиоксидантного и мембранопротекторного эффекта, который наиболее выражен у соединения 5-гидрокси-6-метилурацил (оксиметилурацил)

### Биохимические показатели крови животных

#### Biochemical parameters of animal blood

Параметр	Контроль	VMA-13-06	VMA-13-11	VMA-13-12
Содержание общего белка, г/л	93,50 ± 5,30	92,45 ± 6,19	91,65 ± 5,92	86,40 ± 5,70
Содержание альбумина, г/л	43,23 ± 2,81	44,95 ± 3,18	46,56 ± 3,65	40,22 ± 3,78
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	7,21 ± 0,50	7,88 ± 0,87	7,58 ± 0,84	10,30 ± 0,80**
Содержание свободного билирубина, мкмоль/л	1,52 ± 0,10	1,48 ± 0,19	1,43 ± 0,26	2,90 ± 0,20**
Активность АлАТ, ЕД/л	73,00 ± 6,10	81,26 ± 7,57	75,95 ± 6,54	115,80 ± 9,90**
Активность АсАТ, ЕД/л	101,30 ± 8,60	100,12 ± 9,75	98,68 ± 8,63	129,40 ± 10,10*
Активность ГГТ, ЕД/л	6,58 ± 0,63	6,12 ± 0,89	6,23 ± 0,97	9,90 ± 0,86**
Активность ЩФ, ЕД/л	54,39 ± 3,50	63,86 ± 6,17	61,73 ± 5,39	71,21 ± 5,70*

**Примечание.** Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы контроля: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ .

[10]. Менее выраженную антиоксидантную активность имеют соединения с пиримидиновой структурой – 5-аминоурацил, 5-амино-6-метилурацил, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил. Более того, доказано, что производные пиримидина оказывают и гепатопротекторную активность, что наиболее выражено в условиях экспериментальной патологии печени [11]. Установлено, что дериваты 1,3-пиримидина, такие как 1,3,6-триметил-5-гидрокси-урацил и 5-гидрокси-6-метилурацил, способствуют повышению выживаемости животных в условиях острой и хронической интоксикации. В свою очередь, производные пиримидина могут оказывать и гепатотоксичное действие [12]. Так, метотрексат, применяемый в качестве противоопухолевого препарата, при длительном введении в организм оказывает гепатотоксический эффект, приводящий к развитию цирроза печени. Токсическое влияние VMA–13–12, вероятно, связано с наличием радикального изопропилового заместителя, способствующего гибели клеток в результате нарушения целостности их мембран [13].

## Заключение

Установлено отсутствие гепатотоксических свойств пиримидиновых производных 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3Н)-он и 3-(2-трет-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он, вводимых в дозах 1/10 от молекулярной массы (39 и 24 мг/кг) в течение 60 дней. Полученные результаты воздействия указанных соединений на функциональную способность печени актуализируют детальное изучение их фармакологических свойств. Соединение 3-(2-изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он оказывает гепатотоксическое действие, сопровождающееся снижением белоксинтезирующей и детоксицирующей функции печени.

## Список литературы

1. Jackson N., Czaplewski L., Piddock L.J.V. Discovery and development of new antibacterial drugs: learning from experience? *J. Antimicrob. Chemother.* 2018;73(6):1452–1459. doi: 10.1093/jac/dky019
2. Bhusnure O.G., Shinde M.C., Vijayendra S.S., Gholve S.B., Giram P.S., Birajdar M.J. Phytopharmaceuticals: An emerging platform for innovation and development of new drugs from botanicals. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2019;9(3-s):1046–1057. doi: 10.22270/jddt.v9i3-s.2940
3. Jean S.S., Gould I.M., Lee W.S., Hsueh P.R., International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). New drugs for multidrug-resistant Gram-neg-

ative organisms: time for stewardship. *Drugs.* 2019;79(7):705–714. doi: 10.1007/s40265-019-01112-1

4. Rani J., Kumar S., Saini M., Mundlia J., Verma P.K. Biological potential of pyrimidine derivatives in a new era. *Res. Chem. Intermed.* 2016;42(9):6777–6804. doi: 10.1007/s11164-016-2525-8

5. Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н., Башкина О.А., Самотруева М.А. Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового производного. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(6):56–60. doi: 10.18699/SSMJ20210606

6. Самотруева М.А., Озеров А.А., Старикова А.А., Габитова Н.М., Мережкина Д.В., Цибизова А.А., Тюренков И.Н. Изучение антимикробной активности новых хиназолин-4(3Н)-онов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. *Фармация и фармакол.* 2021;9(4):318–329. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329

7. Sahu M., Siddiqui N. A review on biological importance of pyrimidines in the new era. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2016;8(5):8–21.

8. Patil S.B. Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2018;9(1):44–52.

9. Tiwari S.V., Nikalje A.P., Lokwani D.K., Sarkate A.P., Jamir K. Synthesis, biological evaluation, molecular docking study and acute oral toxicity study of coupled imidazole-pyrimidine derivatives. *Letters in Drug Design and Discovery.* 2018;15(5):475–487. doi: 10.2174/1570180814666170704101817

10. Мышкин В.А., Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Тимашева Г.В., Смолянкин Д.А., Байгильдин С.С., Каримов Д.О. Антитоксическая активность пиримидинов (структура – активность). *Мед. труда и экол. человека.* 2018;(4):117–123.

11. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. *Науч. обозрение. Мед. н.* 2016;(3):88–98.

12. Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Кутлина Т.Г., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Данилко К.В., Гимадиева А.Р., Бакиров А.Б. Изучение гепатопротекторной активности производных пиримидина *in vitro*. *Токсикол. вестн.* 2019;(4):38–42. doi: 10.36946/0869-7922-2019-4-38-42

13. Галлямова Ю.А., Асоскова А.В. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике. *Лечащий врач.* 2021;(5):46–51. doi: 10.51793/OS.2021.11.97.010

## References

1. Jackson N., Czaplewski L., Piddock L.J.V. Discovery and development of new antibacterial drugs: learning from experience? *J. Antimicrob. Chemother.* 2018;73(6):1452–1459. doi: 10.1093/jac/dky019

2. Bhusnure O.G., Shinde M.C., Vijayendra S.S., Gholve S.B., Giram P.S., Birajdar M.J. Phytopharmaceuticals: An emerging platform for innovation and development of new drugs from botanicals. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(3-s):1046–1057. doi: 10.22270/jddt.v9i3-s.2940
3. Jean S.S., Gould I.M., Lee W.S., Hsueh P.R., International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). New drugs for multidrug-resistant Gram-negative organisms: time for stewardship. *Drugs*. 2019;79(7):705–714. doi: 10.1007/s40265-019-01112-1
4. Rani J., Kumar S., Saini M., Mundlia J., Verma P.K. Biological potential of pyrimidine derivatives in a new era. *Res. Chem. Intermed.* 2016;42(9):6777–6804. doi: 10.1007/s11164-016-2525-8
5. Tsibizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Screening studies of antimicrobial activity of pyrimidine derivative. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(6):56–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210606
6. Samotrueva M.A., Ozerov A.A., Starikova A.A., Gabitova N.M., Merezhkina D.V., Tsibizova A.A., Tyurenkov I.N. Study of antimicrobial activity of new quinazoline-4(3h)-ones in relation to *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2021;9(4):318–329. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329
7. Sahu M., Siddiqui N. A review on biological importance of pyrimidines in the new era. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2016;8(5):8–21.
8. Patil S.B. Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2018;9(1):44–52.
9. Tiwari S.V., Nikalje A.P., Lokwani D.K., Sarkate A.P., Jamir K. Synthesis, biological evaluation, molecular docking study and acute oral toxicity study of coupled imidazole-pyrimidine derivatives. *Letters in Drug Design and Discovery*. 2018;15(5):475–487. doi: 10.2174/1570180814666170704101817
10. Myshkin V.A., Repina E.F., Khusnutdinova N.Yu., Timasheva G.V., Smolyankin D.A., Baygildin S.S., Karimov D.O. Antitoxic activity of pyrimidines (structure – activity). *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology*. 2018;(4):117–123. [In Russian].
11. Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Gimadieva A.R. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives using models of the toxically damaged liver: a review. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki = Scientific Review. Medical Sciences*. 2016;(3):88–98. [In Russian].
12. Kudoyarov E.R., Karimov D.D., Kutlina T.G., Karimov D.O., Mukhammadieva G.F., Khusnutdinova N.Yu., Danilko K.V., Gimadieva A.R., Bakirov A.B. Research of hepatoprotective activity of pyrimidine derivatives *in vitro*. *Toksikologicheskiy vestnik = Toxicological Review*. 2019;(4):38–42. [In Russian]. doi: 10.36946/0869-7922-2019-4-38-42
13. Gallyamova Yu.A., Asoskova A.V. Methotrexate in dermatology: from theory to practice. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2021;(5):46–51. [In Russian]. doi: 10.51793/OS.2021.11.97.010

#### Сведения об авторах:

Анна Леонидовна Ясенявская, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen\_9@mail.ru  
Александра Александровна Цибизова, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru  
Александр Александрович Озеров, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof\_ozarov@yahoo.com  
Иван Николаевич Тюренков, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru

#### Information about the authors:

Anna L. Yasenyavskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen\_9@mail.ru  
Alexandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751,  
e-mail: sasha3633@yandex.ru  
Alexander A. Ozerov, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4721-0959,  
e-mail: prof\_ozarov@yahoo.com  
Ivan N. Tyurenkov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0001-7574-3923,  
e-mail: fibfuv@mail.ru

Поступила в редакцию 10.03.2022  
После доработки 15.04.2022  
Принята к публикации 26.04.2022

Received 10.03.2022  
Revision received 15.04.2022  
Accepted 26.04.2022