

УДК 616.211/.216-002.2-08:[616.831.33:616.419-018.46]
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-53-58>

Оценка эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки в лечении хронического полипозного риносинусита: результаты краткосрочного наблюдения

Э. А. Шулепова¹, Ю. Е. Еременко², А. А. Ниделько², В. Э. Мантивода³,
Н. Г. Антоневиц³, А. Е. Гончаров³

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, 220013, Республика Беларусь

² Республиканский научно-практический центр оториноларингологии,
220004, Минск, Республика Беларусь

³ Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, 220072, Минск, Республика Беларусь

Использование мезенхимальных стволовых клеток приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов, подавляет иммунное воспаление и стимулирует регенерацию тканей в месте их введения. Дальнейшее изучение иммунных процессов при хронических неинфекционных заболеваниях полости носа будет способствовать появлению новых, более эффективных методов лечения, основанных на клеточной терапии. В статье представлены краткосрочные результаты эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки в дополнение к основному лечению (хирургическое, применение интраназальных глюкокортикостероидов) хронического полипозного риносинусита на основании данных эндоскопического исследования полости носа/передней риноскопии, риноцитограммы, передней активной риноманометрии. Материалом исследования явились данные пациентов с хроническим полипозным риносинуситом в возрасте от 24 лет до 67 лет, проходивших лечение в РНПЦ оториноларингологии в период ноябрь 2021 года — май 2023 года, давших согласие на участие в исследовании. Основная группа ($n = 14$) включает пациентов, которым клеточная терапия была проведена после операции. Контрольная группа ($n = 12$) включает пациентов, которым клеточная терапия не проводилась. Динамическое наблюдение проводилось при поступлении в стационар перед операцией (первичное обращение) и в срок до 6 месяцев после операции.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, клеточная терапия, мезенхимальные стволовые клетки, иммунная терапия, обонятельная выстилка.

Для цитирования: Шулепова Э. А., Еременко Ю. Е., Ниделько А. А., Мантивода В. Э., Антоневиц Н. Г., Гончаров А. Е. Оценка эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки в лечении хронического полипозного риносинусита: результаты краткосрочного наблюдения. *Российская оториноларингология*. 2024;23(1):53–58. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-53-58>

Evaluation of effectiveness of use of mesenchymal stem cells of olfactory lining in treatment of chronic polypous rhinosinusitis: results of short-term follow-up

E. A. Shulepova¹, Yu. E. Eremenko², A. A. Nidel'ko², V. E. Mantivoda³,
N. G. Antonevich³, A. E. Goncharov³

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, 220013, Republic of Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, 220004, Republic of Belarus

³ Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, 220072, Republic of Belarus

The use of mesenchymal stem cells leads to a decrease in the production of pro-inflammatory cytokines, suppresses immune inflammation, and stimulates tissue regeneration at the site of their administration. Further study of immune processes in chronic non-communicable diseases of the nasal cavity will contribute to the emergence of new, more effective methods of treatment based on cell therapy. The article presents short-

term results of the effectiveness of the use of mesenchymal stem cells of the olfactory lining in addition to the main treatment (surgical, the use of intranasal glucocorticosteroids) of chronic polypous rhinosinusitis based on the data of endoscopic examination of the nasal cavity/anterior rhinoscopy, rhinocytogram, anterior active rhinomanometry. The material of the study was the data of patients with chronic polypous rhinosinusitis aged 24 to 67 years who were treated at the Republican Scientific and Practical Center for Otorhinology in the period November 2021 – May 2023, who agreed to participate in the study. The main group ($n = 14$) includes patients who received cell therapy after surgery. The control group ($n = 12$) includes patients who did not receive cell therapy. Dynamic observation was carried out upon admission to the hospital before surgery (initial treatment) and up to 6 months after surgery.

Keywords: chronic polypous rhinosinusitis, cell therapy, mesenchymal stem cells, immune therapy, olfactory lining.

For citation: Shulepova E. A., Eremenko Yu. E., Nidel'ko A. A., Mantivoda V. E., Antonevich N. G., Goncharov A. E. Evaluation of effectiveness of use of mesenchymal stem cells of olfactory lining in treatment of chronic polypous rhinosinusitis: results of short-term follow-up. *Russian Otorhinology*. 2024;23(1):53-58. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-53-58>

Введение

В настоящее время лечение ХПРС предусматривает консервативное и хирургическое лечение. Первичность медикаментозного лечения при ХПРС, минимальная инвазивность хирургического вмешательства и его сочетание с периоперационной медикаментозной подготовкой являются общепринятыми позициями практически во всем мире. Эффективность медикаментозной терапии при ХПРС достигает 50%, а возможные осложнения хирургического лечения, рецидивирующий характер заболевания требуют поиска новых способов терапии ХПРС. Главной задачей новых методов будут являться контроль над заболеванием, снижение числа рецидивов и улучшение качества жизни пациентов данного профиля [1]. Одним из успешно применяемых биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) являются МСК из различных тканевых источников. МСК способны снижать продукцию провоспалительных цитокинов, подавлять воспалительный процесс и стимулировать регенерацию тканей [2].

Материалы и методы исследования

Программа проводимых клинических испытаний была рассмотрена и утверждена на заседании комитета по этике РНПЦ оториноларингологии (выписка из протокола от 12.11.2021 г. № 6). Исследования зарегистрированы в международной базе данных о проводимых клинических испытаниях clinicaltrials.gov под номером NCT05167552.

Материалом исследования явились данные пациентов с ХПРС в возрасте от 24 до 67 лет, проходивших лечение в РНПЦ оториноларингологии в период ноябрь 2021 года — май 2023 года, давших согласие на участие в исследовании. Основная группа ($n = 14$) включает пациентов, которым клеточная терапия была проведена после операции: через 2 месяца — 4 человека (30%), через 3 месяца — 3 человека (21%), через 4 месяца — 2 человека (14%), через 5 месяцев — 3 чело-

века (21%), 2 пациентам (14%) операция не выполнялась из-за отсутствия показаний. Средний возраст пациентов составляет $43,2 \pm 3,35$ года ($M \pm m$), из них — 3 женщины и 11 мужчин (29 и 71% соответственно). Контрольная группа ($n = 12$) включает пациентов, которым клеточная терапия не проводилась. Средний возраст пациентов составил $47,6 \pm 3,59$ года ($M \pm m$), из них 7 женщин и 5 мужчин (58 и 42% соответственно).

Хирургическое лечение включало хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах (эндоскопическая полисинусотомия), которое не выполнялось 2 пациентам (14%) основной группы из-за отсутствия показаний к операции. Статистически значимого различия между группами нет по ϕ -критерию [точному критерию Фишера (двустороннему)] ($p > 0,05$).

Всем пациентам при поступлении в стационар перед операцией (первичное обращение) и в срок до 6 месяцев после операции был выполнен алгоритм диагностических процедур: сбор жалоб пациентов, эндоскопическое исследование полости носа/передняя риноскопия, риноцитогамма, передняя активная риноманометрия.

При сборе жалоб пациентов в течение последнего месяца учитывались жалобы на затруднение носового дыхания, оценивались характер отделяемого из полости носа, изменение обоняния, головная боль в проекции околоносовых пазух.

Для оценки состояния полости носа по данным эндоскопического исследования применялась шкала Лунда — Кеннеди [3] (табл. 1).

При обзорной микроскопии назального секрета осуществлялся подсчет количества клеточных элементов: нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов [4].

Передняя активная риноманометрия выполнялась для объективной оценки дыхательной функции полости носа путем оценки сопротивления, которое испытывает воздушная струя, проходя через полость носа в условиях физиологиче-

Таблица 1

Шкала Лунда — Кеннеди для оценки состояния полости носа по данным эндоскопического исследования

Table 1

Lund — Kennedy scale for assessing the state of the nasal cavity according to endoscopic examination

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла
Полипы	Отсутствуют	В пределах среднего носового хода	В полости носа
Отек слизистой оболочки	Отсутствует	Незначительный /умеренный	Полипозно изменена
Выделения из носа	Отсутствуют	Слизистые	Густые и/или слизисто-гнойные

ского носового дыхания на аппарате Heinemann (Германия).

Результаты представлялись в международной системе СИ (давление — Па, объемный поток — $\text{см}^3/\text{с}$, сопротивление — $\text{Па}/\text{см}^3/\text{с}$) и оценивались по параметрам, представленным в табл. 2 [5].

Описание БМКП. Для производства БМКП на основе МСК ОВ с улучшенными иммуносупрессивными свойствами использовалась технология предкультивирования клеточных культур на протяжении 18–24 ч с добавлением TNF- α в концентрации 25 нг/мл. Перед введением БМКП на основе МСК ОВ с улучшенными иммуносупрессивными свойствами проходил контроль качества. Оценивались морфологические показатели методом микроскопирования (фибробластоподобная морфология), а также иммунофенотипические показатели методами проточной цитометрии (жизнеспособность — более 90%, экспрессия CD90, CD105, CD73 — более 90%, экспрессия CD45, HLA-DR, CD31 — не более 3%), иммуносупрессия — экспрессия CD273, и/или CD274, и/или CD276 праймированных TNF- α культур выше уровня непримированных культур МСК ОВ). Каждая культура проходила контроль стерильности на отсутствие контаминации бактериями и дрожжеподобными грибами стандартным методом засева на питательную среду. Контаминацию микоплазмами, вирусом простого герпеса типа 1, 2, 3, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна — Барр определяли ПЦР-тестированием в режиме реального времени с помощью коммерческих тест-систем.

Как для аллогенного, так и для аутологичного введения использовался биологический материал (обонятельная выстилка слизистой носа) от пациента после устного и письменного информированного согласия.

Доза введения БМКП на основе МСК ОВ составляла 15–20 млн клеток.

Введение БМКП на основе МСК ОВ выполнялось после постановки аллергологической пробы при подкожном введении в область плеча 0,1 мл суспензии БМКП на основе МСК ОВ с предварительным информированием пациента о проведении исследования и взятием информированного согласия в устной и письменной форме. В месте введения через 1 час оценивалось наличие гиперемии, температура, артериальное давление, частота дыхания, пульс.

Введение БМКП на основе МСК ОВ выполнялось под местной аппликационной анестезией раствором лидокаина 10% или внутривенным наркозом. После анемизации слизистой оболочки полости носа раствором ксилометазолина 0,1% под контролем эндоскопа БМКП вводился в практически неизменный патологический процесс слизистой оболочки полости носа (область средних носовых раковин, латеральная стенка полости носа, верхние отделы перегородки носа, верхний отдел нижних носовых раковин). Объем введения составлял 1 мл (10 млн клеток) в каждую половину носа.

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ Microsoft Excel. Выполнялся расчет средней

Таблица 2

Параметры оценки дыхательной функции по данным передней активной риноманометрии

Table 2

Parameters for assessing respiratory function according to anterior active rhinomanometry

Степень обструкции	Суммарный объемный поток ($\text{см}^3/\text{с}$) при 150 Па	Сопротивление ($\text{Па}/\text{см}^3/\text{с}$) при 150 Па
Нет	> 500	<0,3
Слабая	300–500	0,3–0,5
Умеренная	180–300	0,5–0,8
Выраженная	< 180	>0,8

Таблица 3

Распределение пациентов основной группы и контрольной группы с ХПРС в зависимости от жалоб на разных этапах лечения

Table 3

Distribution of patients of the main group and the control group with CPRS depending on complaints at different stages of treatment

Показатель	Основная группа		Контрольная группы, n = 12	
	**n = 12, до операции	n = 14, после операции	До операции	После операции
Затруднение носового дыхания	11 (91%)	0	12 (100%)	2 (17%)
Окрашенное отделяемое из носа	6 (50%)	2 (14%)	2 (17%)	7 (58%)*
Прозрачные выделения из носа	5 (42%)	0	7 (58%)	0
Головная боль	1 (8%)	0	2 (17%)	0
Гипосмия	5 (42%)	3 (21%)	4 (33%)	5 (41%)
Аносмия	6 (50%)	0	6 (50%)	1 (8%)

* $p < 0,05$.
 ** 2 пациентам не выполнялся диагностический алгоритм, так как не выполнялось хирургическое лечение.

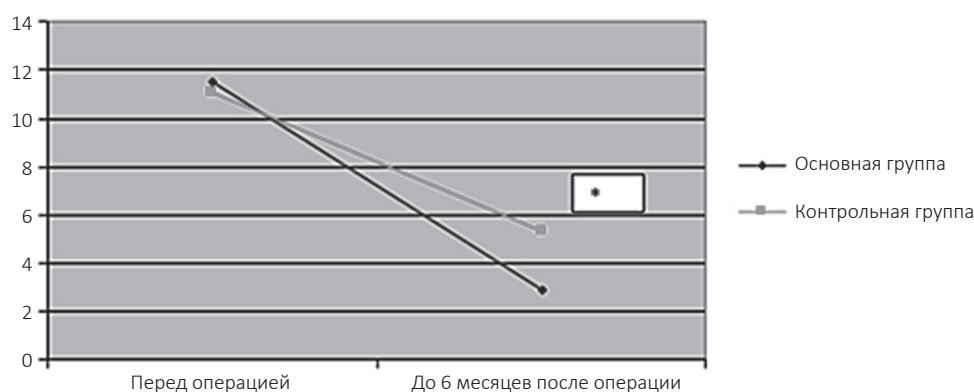


Рис. 1. Распределение пациентов основной группы и контрольной группы с ХПРС в зависимости от балльной оценки состояния полости носа по данным эндоскопического исследования (шкала Лунда — Кеннеди) перед операцией и в срок до 6 месяцев после операции

Fig. 1. Distribution of patients of the main group and the control group with CPRS, depending on the scoring of the state of the nasal cavity according to endoscopic examination (Lund — Kennedy scale) before surgery and up to 6 months after surgery

арифметической величины и ошибки репрезентативности ($M \pm m$), χ^2 -критерия, U-критерия, парного t-критерия.

Результаты и анализ исследований

Распределение пациентов основной группы и контрольной группы с ХПРС в зависимости от жалоб перед операцией и в срок до 6 месяцев после операции показано в табл. 3.

В срок до 6 месяцев после операции значительно уменьшается интенсивность или количество окрашенного отделяемого из полости носа (в основной группе отделяемое выявлено у 2 человек, 14%), а в контрольной группе отделяемое выявлено у 7 человек, 58%; $\chi^2 = 4,4$, $p < 0,05$).

Распределение пациентов основной группы и контрольной группы с ХПРС в зависимости от балльной оценки состояния полости носа по данным эндоскопического исследования (шкала

Лунда — Кеннеди) перед операцией и в срок до 6 месяцев после операции отражено на рис. 1.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение клеточной терапии в дополнение к стандартному лечению ХПРС у пациентов основной группы статистически значительно изменяет состояние полости носа по данным эндоскопии в срок до 6 месяцев после операции в сравнении с контрольной группой (2,6 балла у пациентов основной группы и 5,3 балла у пациентов контрольной группы соответственно, U-критерий 46, $p < 0,05$).

Распределение пациентов основной группы (ОГ 1) и контрольной группы с ХПРС в зависимости от среднего значения удельного веса показателей клеточного состава отделяемого из носа по данным обзорной микроскопии окрашенных микропрепаратов (риноцитограммы) перед операцией и в срок до 6 месяцев после операции отражено на рис. 2.

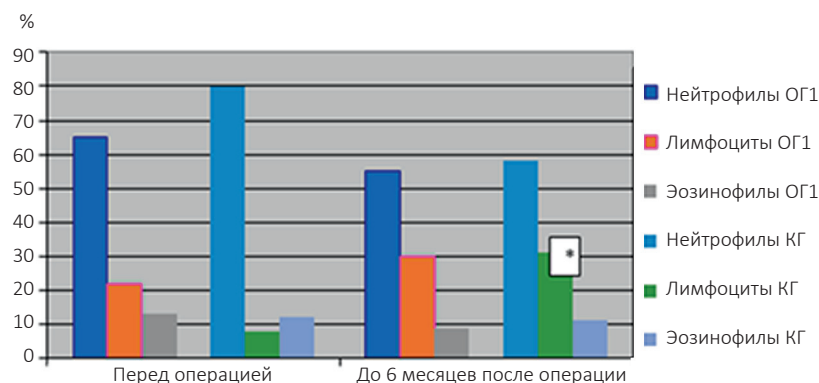


Рис. 2. Распределение пациентов основной группы (ОГ 1) и контрольной группы (КГ) с ХПРС в зависимости от среднего значения удельного веса показателей клеточного состава, отделяемого из носа по данным обзорной микроскопии окрашенных микропрепаратов перед операцией и в срок до 6 месяцев после операции

Fig. 2. Distribution of patients of the main group (MG 1) and the control group (CG) with CPRS depending on the average value of the specific gravity of the indicators of the cellular composition separated from the nose according to the survey microscopy of stained micropreparations before surgery and up to 6 months after surgery

При изучении клеточного состава обзорной микроскопии окрашенных микропрепаратов отделяемого из полости носа наблюдалось статистически значимое увеличение среднего значения удельного веса лимфоцитов ($8,5 \pm 1,5\%$ против $32,4 \pm 8,4\%$) в срок до 6 месяцев после операции в контрольной группе по сравнению с показателями перед операцией (по парному t -критерию: $t_n = 2,7 > t_{кр} = 2,2$, $p < 0,05$). В основной группе средние значения удельного веса лимфоцитов достоверно не различались перед операцией и в срок до 6 месяцев после операции и составили $22,2 \pm 5,1$ и $30,3 \pm 6,7\%$ соответственно (по парному t -критерию, $p > 0,05$). Следует отметить, что различия среднего значения удельного веса лимфоцитов перед операцией между основной группой и контрольной группой статистически не значимы и составили $22,2 \pm 5,1$, $8,5 \pm 1,5\%$ соответственно (по t -критерию, при уровне значимости $\alpha = 0,05$, p не определялся). Полученные данные могут свидетельствовать о снижении активности хронического воспаления в полости носа у пациентов основной группы.

При оценке дыхательной функции носа у пациентов основной группы перед операцией и в срок до 6 месяцев после операции по данным передней активной риноманометрии выявлено статистически значимое различие среднего сопротивления ($\text{Па}/\text{см}^3/\text{с}$) при давлении 150 Па, которое составило $0,61 \pm 0,1$ и $0,43 \pm 0,02$ $\text{Па}/\text{см}^3/\text{с}$ соответственно, что соответствует умеренной степени обструкции в основной группе перед операцией и слабой степени обструкции в срок до 6 месяцев после операции ($p < 0,05$, U -критерий = 0). У пациентов контрольной группы перед операцией и в срок до 6 месяцев после операции по данным передней актив-

ной риноманометрии выявлены статистически значимые различия среднего сопротивления ($\text{Па}/\text{см}^3/\text{с}$) при давлении 150 Па, которые составили $0,51 \pm 0,05$ и $0,55 \pm 0,09$ $\text{Па}/\text{см}^3/\text{с}$ соответственно, что соответствует умеренной степени обструкции перед операцией и в срок до 6 месяцев после операции ($p < 0,05$, U -критерий = 0).

Выводы

Проведение клеточной терапии в дополнение к стандартному лечению ХПРС:

- уменьшает интенсивность или количество окрашенного отделяемого из полости носа (в основной группе отделяемое выявлено у 2 человек, 14%, а в контрольной группе отделяемое выявлено у 7 человек, 58%; $\chi^2 = 4,4$, $p < 0,05$);

- изменяет состояние полости носа по данным эндоскопии (2,6 балла у пациентов основной группы и 5,3 балла у пациентов контрольной группы соответственно, U -критерий 46, $p < 0,05$);

- снижает активность хронического воспаления в полости носа: при изучении клеточного состава обзорной микроскопии окрашенных микропрепаратов отделяемого из полости носа наблюдалось статистически значимое увеличение среднего значения удельного веса лимфоцитов ($8,5 \pm 1,5$ против $32,4 \pm 8,4\%$) в контрольной группе по сравнению с показателями до операции (по парному t -критерию: $t_n = 2,7 > t_{кр} = 2,2$, $p < 0,05$);

- статистически значимо улучшает дыхательную функцию носа по данным передней активной риноманометрии, несмотря на отсутствие жалоб пациентов обеих групп на затруднение носового дыхания после операции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trombitaş V. E., Nagy A. A., Berce C., Pall E., Tăbăran F., Ilea A., Albu S. The Role of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of a Chronic Rhinosinusitis-An In Vivo Mouse Model. *Microorganisms*. 2021;9(6):1182. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061182>. PMID: 34070848; PMCID: PMC8226609.
2. Антоневи́ч Н. Г. Иммунофункциональные свойства мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук. 14.03.09. Витебск, 2018. 22 с.
3. Ting F., Hopkins C. Outcome Measures in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol*. 2018;6:271-275. <https://doi.org/10.1007/s40136-018-0215-3>. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30237935; PMCID: PMC6133050.
4. Риноцитограмма как метод диагностики аллергического ринита [электронный ресурс]. 2017. <https://moluch.ru/archive/146/41066/> (дата обращения: 11.10.2021)
5. Еременко Ю. Е. Хронический полипозный риносинусит: диагностика, лечение, вторичная медицинская профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.03. Минск, БГМУ, 2017. 43 с.

REFERENCES

1. Trombitaş V. E., Nagy A. A., Berce C., Pall E., Tăbăran F., Ilea A., Albu S. The Role of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of a Chronic Rhinosinusitis-An In Vivo Mouse Model. *Microorganisms*. 2021;9(6):1182. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061182>. PMID: 34070848; PMCID: PMC8226609.
2. Antonevich N. G. Immunofunctional properties of mesenchymal stem cells of the human olfactory lining: Abstract of the thesis. cand. biol. sciences: 14.03.09. Vitebsk, 2018. 22 p. (In Russ.).
3. Ting F., Hopkins C. Outcome Measures in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol*. 2018;6:271-275. <https://doi.org/10.1007/s40136-018-0215-3>. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30237935; PMCID: PMC6133050.
4. Rhinocytogram as a diagnostic method for allergic rhinitis [electronic resource]. 2017. <https://moluch.ru/archive/146/41066/> (In Russ.).
5. Eremenko Yu. E. Chronic polypous rhinosinusitis: diagnosis, treatment, secondary medical prevention: Ph. D. dis. ... dr. med. sciences: 14.01.03. Minsk: BSMU, 2017. 43 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Шулепова Эльвира Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования (220013, Республика Беларусь, Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корпус 3); e-mail: lorkafedra@tut.by

Еременко Юлия Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, начальник научно-исследовательского отдела, Республиканский научно-практический центр оториноларингологии (220004, Республика Беларусь, Минск, Сухая ул., д. 8); e-mail: rnpc@lor.by

Ниделько Анастасия Андреевна — врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения для детей стационара, научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр оториноларингологии (220004, Республика Беларусь, Минск, Сухая ул., д. 8); e-mail: anastasiyanid11.11@mail.ru

Мантивода Вероника Эдуардовна — младший научный сотрудник, Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (220072, Республика Беларусь, Минск, Академическая ул., д. 27); e-mail: veronikamantivoda@gmail.com

Антоневич Наталья Георгиевна — заведующий лабораторией, кандидат биологических наук, Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (220072, Республика Беларусь, Минск, Академическая ул., д. 27); e-mail: antonevich.n@gmail.com

Гончаров Андрей Евгеньевич — директор, кандидат медицинских наук, доцент, Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (220072, Республика Беларусь, Минск, Академическая ул., 27); e-mail: andrei.hancharou@gmail.com

Information about authors

El'vira A. Shulepova — MD, Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (building 3, 3, P. Brovka str., Minsk, Republic of Belarus, 220013); e-mail: lorkafedra@tut.by

Yuliya E. Eremenko — MD, Professor, Head of the Research Department, Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology (8, Sukhaya str., Minsk, Republic of Belarus, 220004); e-mail: rnpc@lor.by

Anastasiya A. Nidel'ko — Otorhinolaryngologist of the Otorhinolaryngological Department for Children of the Hospital, Researcher, Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology (220004, Republic of Belarus, Minsk, Sukhaya str., 8)

Veronika E. Mantivoda — Junior Researcher, Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya str., Minsk, Republic of Belarus, 220072); e-mail: veronikamantivoda@gmail.com

Natal'ya G. Antonevich — Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory, Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya str., Minsk, Republic of Belarus, 220072); e-mail: antonevich.n@gmail.com

Andrei E. Goncharov — MD Candidate, Director, Associate Professor, Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya str., Minsk, Republic of Belarus, 220072); e-mail: andrei.hancharou@gmail.com

Статья поступила 30.08.2023

Принята в печать 11.01.2024