

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-1-57-63>

Возможности применения иммуностропных препаратов тимического происхождения у онкологических больных

И.А. Пасова¹, Л.Ю. Гривцова¹, Т.Ю. Мушкарина¹, Ю.В. Гельм¹, С.А. Иванов^{1, 2}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Юлия Витальевна Гельм julia_marizina@mail.ru

Введение. В настоящее время в свете впечатляющих научных достижений в иммунологии опухолей особенно актуальным является вопрос о необходимости иммунотерапевтического сопровождения в лечении онкологических больных. Все большее внимание уделяется вопросам качества жизни пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Однако до сих пор не разработаны стандарты иммуностропной терапии при комплексном и комбинированном лечении онкологического пациента. В Российской Федерации более 30 лет назад зарегистрирован и разрешен к применению у онкологических больных препарат тималин — комплекс пептидов тимического происхождения.

Цель исследования — оценить возможности препарата тималин для улучшения качества жизни онкологических больных во время стандартной терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 20 онкологических пациентов, в основном с III–IV стадией заболевания. Всем пациентам до начала проведения терапии выполнено исследование показателей иммунологического статуса. Оценены основные показатели клеточного и гуморального иммунитета: Т-, В-, НКТ-, НК-клетки, маркеры активации, иммунорегуляторный индекс. Все пациенты получали тималин. Для оценки качества жизни пациентов применяли опросник EQ-5D до начала иммунотерапии тималином, затем 1 раз в неделю на протяжении 1 курса, длившегося 1 мес.

Результаты. Через 1 мес 9 пациентов ответили, что оценка состояния их здоровья повысилась на 20 баллов (по 100-балльной шкале), 3 пациента — на 15 баллов, 8 пациентов — на 10 баллов. На фоне иммунотерапевтического сопровождения все пациенты отметили снижение уровня побочных эффектов в процессе специального лечения основного заболевания.

Заключение. В работе продемонстрировано, что показатели иммунного статуса и состояние пациентов требовали проведения иммунокорректирующей терапии. Сделаны обоснованные выводы о необходимости рассмотрения вопроса о включении тимических пептидов в стандарты оказания помощи онкологическим больным.

Ключевые слова: иммуностропные препараты, иммунный статус, качество жизни, онкологические больные

Для цитирования: Пасова И.А., Гривцова Л.Ю., Мушкарина Т.Ю. и др. Возможности применения иммуностропных препаратов тимического происхождения у онкологических больных. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(1):57–63. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-57-63.

Possibilities of immunotropic drugs of thymic origin in cancer patients

Irina A. Pasova¹, Ludmila Yu. Gritsova¹, Tatiana Yu. Mushkarina¹, Yulia V. Gelm¹, Sergey A. Ivanov^{1, 2}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

²RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Yulia Vitalievna Gelm julia_marizina@mail.ru

Introduction. At present, in the light of impressive scientific achievements in tumor immunology, the question of the need for immunotherapeutic support in the treatment of cancer patients is especially relevant. Increasing

attention is paid to the quality of life of patients receiving immunosuppressive therapy. However, the standards of immunotropic therapy in the complex and combined treatment of an oncological patient have not yet been developed. In the Russian Federation, more than 30 years ago, Timalin, a complex of peptides of thymic origin, was registered and approved for use in cancer patients.

The aim of the study was to evaluate the potential of Timalin to improve the quality of life of cancer patients during standard therapy.

Materials and methods. The study included 20 cancer patients, mostly with III–IV stages of the disease. All patients underwent a study of immunological status indicators before the start of therapy. The main indicators of cellular and humoral immunity were assessed: T-cells, B-cells, NKT-cells, activation markers, NK-cells, immunoregulatory index. All patients received Timalin. To assess the quality of life of patients, a questionnaire was used: EQ-5D before the start of Timalin immunotherapy, then once a week for one course lasting 1 month.

Results. After 1 month 9 patients responded that their health status increased by 20 points (on a 100-point scale), 3 patients by 15 points, and 8 patients by 10 points. Against the background of immunotherapeutic support, all patients noted a decrease in the level of side effects in the process of special treatment for the underlying disease.

Conclusion. The article shows that before treatment, the indicators of the immune status and the condition of patients required immunocorrective therapy. Substantiated conclusions were made about the need to consider the inclusion of thymic peptides in the standards of care for cancer patients.

Key words: immunotropic drugs, immune status, quality of life, cancer patients

For citation: Pasova I.A., Grivtsova L.Yu., Mushkarina T.Yu. et al. Possibilities of immunotropic drugs of thymic origin in cancer patients. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(1):57–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-57-63.

Введение

Принципиально важным органом для формирования и функционирования иммунной системы является вилочковая железа, или тимус. Все важнейшие функции Т-клеточного звена закладываются в перинатальном периоде, его ресурсы расходуются на протяжении всей жизни, и именно тимус является органом, где Т-клеточные предшественники проходят антигеннезависимый этап дифференцировки [1]. Возрастная инволюция тимуса определяется по наиболее выраженным (среди других органов) изменениям: замещению паренхимы тимуса жировой тканью, исчезновению телец Гассалья, уменьшению количества эпителиальных клеток и лимфоцитов. С учетом этих изменений применение тимических пептидов можно считать заместительной терапией. К иммуностропным лекарственным средствам 1-го поколения относятся препараты, полученные на основе экстрактов ткани тимуса: тактивин, тималин, тимоптин, тимактид и др. [2]. Основные клетки-мишени для тимических аминов — Т-лимфоциты. Тималин и другие препараты данного ряда влияют на пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, обладают свойством индуцировать выработку в организме веществ с тимозиноподобной активностью, интерферонов α и γ и фактора некроза опухоли α [3].

Тималин разрешен к применению у онкологических больных и может быть использован на всех этапах противоопухолевого лечения: на фоне лучевой терапии при раке молочной железы, тела матки, легкого, на фоне полихимиотерапии лимфогранулематоза, в послеоперационном периоде после лучевой

терапии и в промежутках между курсами полихимиотерапии при карциномах различной локализации [3].

Наличие онкологического заболевания у пациента, как правило, сопровождается целым рядом изменений в его иммунологическом состоянии, связанных как с исходным иммунодефицитом, так и с вторичными нарушениями из-за иммуносупрессивного влияния опухоли и ятрогенного эффекта от стандартной терапии рака. Доказано, что длительный стресс, хронические воспалительные заболевания внутренних органов негативно влияют на состояние иммунной системы, истощают ее потенциал отслеживания неопластических процессов. В тканях постоянно происходят неопластические процессы, однако здоровая иммунная система запрограммирована находить, уничтожать измененные клетки и не допускать их дальнейшей малигнизации, однако возможности иммунокомпетентных клеток в этой борьбе не безграничны. Считается, что иммунная система способна с помощью специальных клеток врожденного иммунитета и каскада защитных реакций заблокировать дальнейший рост опухолевой массы в пределах 10^9 клеток. После превышения этого порога контроль затруднителен, учитывая способность опухолевой клетки к пролиферации [4].

Тималин способствует снижению симптомов интоксикации в ходе радиационной и химиотерапии. Это позволяет пациентам полностью пройти запланированный курс лучевой или химиотерапии [5].

После выявления онкологического заболевания пациент подвергается воздействию целого ряда

негативных для иммунной системы факторов, в числе которых выраженная стрессовая нагрузка от самого диагноза, затем агрессивная специфическая, химио- и лучевая терапия. Мы наблюдали повреждающее действие даже диагностических процедур. Нами описана возникшая после проведения сцинтиграфии временная азооспермия у пациентов мужского пола [6]. Все внешние факторы суммируются со способностью опухоли ускользать от иммунного ответа как на этапе презентации иммунокомпетентными клетками, так и в процессе активации противоопухолевого иммунного ответа. Опухоли способны привлекать клетки иммунной системы и создавать в своем микроокружении иммуносупрессивный фон, что препятствует формированию адекватного клеточного иммунного ответа у онкологического больного. Поэтому актуален поиск путей повышения функции иммунной системы, в том числе для противоопухолевой защиты организма.

Обобщив опыт отечественных исследований по сопроводительной иммунотерапии (ИТ) онкологических больных, мы отобрали группу препаратов, в том числе ранее проходивших апробацию в нашем центре и хорошо зарекомендовавших себя в биотерапевтическом воздействии на иммунную систему онкологических больных, получающих комбинированную противоопухолевую терапию. Одним из препаратов, с которым мы работаем более 10 лет, является тималин. Данный препарат восстанавливает нарушенную иммунологическую реактивность, регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз, улучшает течение процессов клеточного метаболизма, стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения.

Материалы и методы

В исследование включены 20 пациентов, имеющих гистологически подтвержденный онкологический диагноз и получающих стандартное противоопухолевое лечение: 18 человек — II клиническая группа и 2 пациента — IV клиническая группа, среди них женщин — 11, мужчин — 9. Возраст пациентов варьировал от 33 до 72 лет, средний возраст составил 52 года. По нозологическим формам пациенты распределились следующим образом: рак желудка — 3 человека, рак кишечника — 8, меланома хориоидеи левого глаза — 2, рак легкого — 2, рак матки — 2, рак яичников — 2 и рак слизистой альвеолярного отростка челюсти — 1. Преобладали пациенты с III–IV стадией заболевания.

Всем пациентам до начала проведения терапии выполнено исследование показателей иммунологического статуса методом 6-параметровой проточной

цитометрии, оценены основные показатели клеточного и гуморального иммунитета: Т-, В-, НКТ-, НК-клетки, маркеры активации, иммунорегуляторный индекс.

С учетом данных иммунограммы и общего состояния все пациенты получали тималин по следующей схеме: 10 мг на 2,0 мл 0,9 % изотонического раствора глубоко внутримышечно через день, № 10; затем 2 раза в неделю № 10.

Для оценки качества жизни пациентов применяли опросник EQ-5D (версия на русском языке), в котором оценивались такие показатели, как подвижность пациента, возможность ухаживать за собой, привычная повседневная деятельность, наличие боли или дискомфорта, тревоги или депрессии. Пациентам предлагалось ответить на все вопросы и оценить свое состояние по шкале от 0 до 100 баллов. Опрос проводили до начала ИТ тималином, затем 1 раз в неделю на протяжении 1 курса, длившегося 1 мес.

Следует отметить, что все пациенты начали получать тималин на фоне уже имеющегося стойкого вторичного иммунодефицитного состояния. Наблюдение проходило в период с января по октябрь 2021 г.

Результаты

При оценке иммунологических показателей периферической крови в исследуемой когорте пациентов выявлено разнонаправленное нарушение параметров иммунного статуса. В табл. 1 представлены оцениваемые данные по группе в среднем.

При сравнении с референсными интервалами выявлено, что у 23 % пациентов были снижены уровни лейкоцитов, у 15 % пациентов отмечены относительная лимфопения или, напротив, лимфоцитоз, а у 29 % лимфопения была абсолютной (менее 1200 лимфоцитов/мкл периферической крови). В 32 % случаев нами установлено относительное снижение количества зрелых Т-клеток, которое в 26 % случаев было также и абсолютным (менее 950 CD3⁺-Т-клеток/мкл периферической крови). Снижение абсолютного количества Т-хелперов менее 580 клеток/мкл крови мы наблюдали в 39,4 % случаев, снижение абсолютно количества Т-клеточных популяций CD8⁺ — в 34,2 % случаев. Снижение показателя Т-регуляторного индекса установлено у 60,5 % пациентов. У 65,7 % пациентов установлено повышение абсолютного количества НКТ-клеток одновременно с увеличением в 42 % случаев абсолютного содержания НК-клеток (более 370 клеток/мкл). У значительной части (56 %) пациентов установлено снижение количества зрелых В-клеток (менее 110 клеток/мкл периферической крови).

Что касается качества жизни до ИТ тималином, результаты опросника EQ-5D показали, что 70 % пациентов не испытывали никаких трудностей при

Таблица 1. Иммуногематологическая характеристика образцов периферической крови пациентов до начала проведения терапии тималином на фоне стандартного противоопухолевого лечения

Table 1. Immuno-hematological characteristics of the peripheral blood of patients before the start of thymalin therapy against the background of standard antitumor treatment

Показатель Indicator	Единицы измерения Units	Среднее значение Mean	Медиана Median	Разброс Scatter
Лейкоциты Leukocytes	$\times 10^3/\text{мкл}$	6114,47	6030,00	1680,00–11400,00
Лимфоциты Lymphocytes	%	29,96	27,22	11,67–81,50
	$\times 10^3/\text{мкл}$	1668,68	1555,00	810–2730
Т-клетки (CD3 ⁺ CD45 ⁺) T-cells (CD3 ⁺ CD45 ⁺)	%	74,30	76,55	49,40–90,20
	$\times 10^3/\text{мкл}$	1230,11	1159,00	494,00–2023,00
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺) T-helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	%	40,51	41,35	21,00–56,80
	$\times 10^3/\text{мкл}$	681,89	638,50	216,00–1398,00
Т-цитотоксические, супрессорные клетки (CD3 ⁺ CD8 ⁺) T-cytotoxic, suppressor cells (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	%	29,13	29,45	12,00–47,30
	$\times 10^3/\text{мкл}$	476,18	430,00	192,00–984,00
Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) Immunoregulatory index (CD4/CD8)	—	1,52	1,30	0,50–4,00
NKT-клетки (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺) NKT-cells (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	%	1,70	0,60	0,10–15,20
	$\times 10^3/\text{мкл}$	29,59	12,00	1,30–362,00
NK-клетки (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺) NK-cells (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺)	%	16,60	15,55	1,20–34,80
	$\times 10^3/\text{мкл}$	285,97	282,00	14,00–770,00
Активированные лимфоциты (HLA-DR ⁺) Activated lymphocytes (HLA-DR ⁺)	%	13,71	12,85	4,70–32,50
	$\times 10^3/\text{мкл}$	228,16	200,50	57,00–790,00
В-клетки (CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD45 ⁺) B-cells (CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD45 ⁺)	%	6,81	6,75	0,30–19,10
	$\times 10^3/\text{мкл}$	118,18	100,50	5,00–318,00

ходьбе, 10 % испытывали небольшие трудности, 10 % – умеренные, 10 % – большие трудности. Пациентов, которые не в состоянии были ходить, не было. В отношении способности к самообслуживанию (до ИТ) выявлено, что 80 % пациентов не испытывали никаких трудностей с мытьем или одеванием, небольшие трудности испытывали 20 %, умеренных и больших трудностей никто не испытывал в данном вопросе; пациентов, которые не в состоянии сами мыться или одеваться, не было. Привычная повседневная деятельность давалась без труда 10 % пациентов, немного затруднительна была для 40 %, умеренно затруднительна – для 40 %, очень затруднительна – для 10 %. Пациентов, которые не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью, не выявлено. Не испытывали боли или дискомфорта 55 % пациентов, испытывали небольшую боль/дискомфорт – 30 %, умеренную – 10 %, сильную – 5 %, чрезвычайно сильной боли не испытывал никто. Не испытывали тревоги или депрессии 35 % пациен-

тов, небольшую тревогу или депрессию испытывали 40 %, умеренную – 5 %, сильную – 10 %, крайне сильную – 10 % пациентов.

Таким образом, и показатели иммунного статуса, и состояние пациентов согласно опроснику качества жизни требовали проведения иммунокорректирующей терапии.

Препаратом выбора в нашей когорте пациентов с учетом показателей иммунного статуса, качества жизни и наличия основного заболевания был тималин.

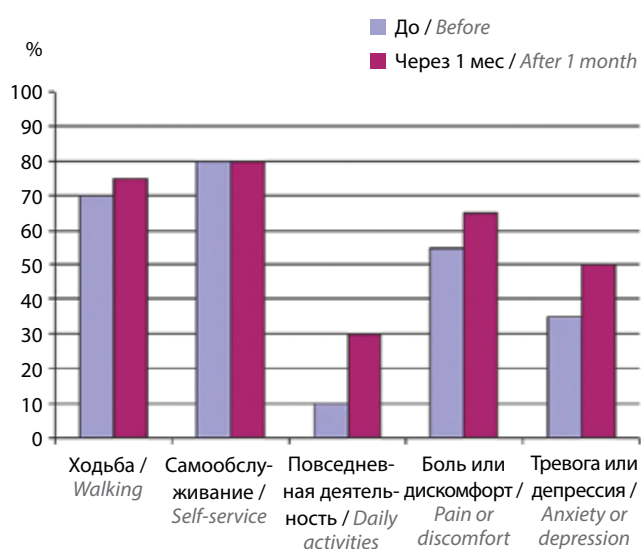
При оценке иммунологических показателей периферической крови в исследуемой когорте пациентов на фоне ИТ тималином значительных изменений в иммунном статусе не наблюдалось (табл. 2). Учитывая, что все пациенты получали противоопухолевую химиотерапию, отсутствие иммуносупрессии, по сравнению с исходными значениями, можно считать результатом проведения адъювантной ИТ тималином.

Таблица 2. Иммуногематологическая характеристика образцов периферической крови пациентов на фоне терапии тималином и стандартного противоопухолевого лечения

Table 2. Immuno-hematological characteristics of the peripheral blood of patients during thymalin therapy against the background of standard antitumor treatment

Показатель Indicator	Единицы измерения Units	Референсный интервал References	Среднее значение Mean	Медиана Median
Лейкоциты Leukocytes	$\times 10^3/\text{мкл}$	4000–9000	6121,36	6030,00
Лимфоциты Lymphocytes	%	1200–3000	30,49	28,40
	$\times 10^3/\text{мкл}$	19,0–37,0	1583,18	1465,00
Т-клетки (CD3 ⁺ CD45 ⁺) T-cells (CD3 ⁺ CD45 ⁺)	%	61,0–85,0	74,01	75,75
	$\times 10^3/\text{мкл}$	950–2080	1160,77	1093,00
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺) T-helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	%	35,0–55,0	40,24	42,05
	$\times 10^3/\text{мкл}$	580–1340	635,95	603,00
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺) T-cytotoxic (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	%	19,0–35,0	28,13	30,20
	$\times 10^3/\text{мкл}$	370–970	440,36	408,50
Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) Immunoregulatory index (CD4/CD8)	—	1,5–2,6	1,58	1,40
NKT-клетки (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺) NKT-cells (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	%	0,5–6,0	1,08	0,60
	$\times 10^3/\text{мкл}$	10–170	15,55	12,00
NK-клетки (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺) NK-cells (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺)	%	8,0–19,0	16,45	14,60
	$\times 10^3/\text{мкл}$	100–370	282,68	241,50
Активированные лимфоциты (HLA-DR ⁺) Activated lymphocytes (HLA-DR ⁺)	%	8,0–18,0	13,93	11,10
	$\times 10^3/\text{мкл}$	120–500	227,90	198,50
В-клетки (CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD45 ⁺) B-cells (CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD45 ⁺)	%	5,0–19,0	6,45	6,10
	$\times 10^3/\text{мкл}$	100–500	100,73	86,50

Через 1 мес проведения ИТ тималином 75 % пациентов не испытывали никаких трудностей при ходьбе (см. рисунок), 20 % испытывали небольшие трудности, 5 % – умеренные, больших трудностей никто не испытывал, и пациентов, которые не в состоянии ходить, не было выявлено. С самообслуживанием (мытьё или одевание) не испытывали никаких трудностей 80 % пациентов (см. рисунок), небольшие трудности испытывали 20 %, умеренных и больших трудностей в данном вопросе никто не испытывал, пациентов, которые не в состоянии сами мыться или одеваться, не было. Привычная повседневная деятельность давалась без труда 30 % пациентов (см. рисунок), немного затруднительна была для 20 %, умеренно затруднительна для 50 %; пациентов, которым слишком затруднительно или которые не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью, выявлено не было. Не испытывали боли или дискомфорта 65 % пациентов (см. рисунок), испытывали небольшую боль/дискомфорт 20 % пациентов, умеренную – 15 %, тревогу или депрессию – 50 %.



Динамика основных показателей опросника EQ-5D на фоне иммунотропной терапии

Dynamics of the main indicators EQ-5D questionnaire on the background of immunotropic therapy

сильную и чрезвычайно сильную боль не испытывал ни один пациент. Тревогу или депрессию не испытывали 50 % пациентов (см. рисунок), небольшую тревогу испытывали 50 % пациентов; умеренную, сильную и крайне сильную тревогу или депрессию не испытывал ни один человек.

В соответствии с оценкой по 100-балльной шкале (от наихудшего до наилучшего общего состояния здоровья) у 6 пациентов состояние здоровья улучшилось с 50 до 70 баллов, у 8 пациентов — с 40 до 50 баллов, у 3 пациентов — с 30 до 50 баллов, у 3 пациентов — с 35 до 50 баллов. Все пациенты отметили, что в процессе специального лечения основного заболевания у них не возникало той выраженности побочных эффектов, как раньше, до иммунотерапевтического сопровождения. Работающие пациенты смогли вернуться к работе в дистанционном режиме прак-

тически сразу после выписки (при полной неработоспособности до начала приема тималина). Ни одному из пациентов не пришлось переносить очередной курс полихимиотерапии из-за токсичности.

Заключение

Таким образом, с учетом существующей иммуносупрессии и неадекватного функционирования иммунной системы иммунотерапевтическое сопровождение до оперативного вмешательства, в ходе проведения курсов полихимиотерапии или химиолучевой терапии, а также по окончании лечения целесообразно у всех онкологических больных. Применение тималина в составе стандартной терапии рака позволит рассчитывать на снижение ятрогенного воздействия химиопрепаратов, лучевой нагрузки и улучшение качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ventevogel M.S., Sempowski G.D. Thymic rejuvenation and aging. *Curr Opin Immunol* 2013;25(4):516–22. DOI: 10.1016/j.coi.2013.06.002.
2. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука, 1996. 74 с. [Morozov V.G., Havinson V.H. Peptide bioregulators (25 years of experimental and clinical research experience). Saint Petersburg: Nauka, 1996. 74 p. (In Russ.)].
3. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Даренская С.Д., Будажапова Т.И. Влияние Тималина и Вилона на состояние клеточного и гуморального иммунитета при хронических неспецифических заболеваниях легких у взрослых и детей. *Медицинская иммунология* 2002;4(2):366. [Kuznik B.I., Likhanov I.D., Darenskaya S.D., Budazhapova T.I. The effect of Thymalin and Vilone on the state of cellular and humoral immunity in chronic nonspecific lung diseases in adults and children. *Meditsinskaya immunologiya = Journal of Medical Immunology* 2002;4(2):366. (In Russ.)].
4. Михайленко А.А., Коненков В.И., Базанов Г.А., Покровский В.И. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии. Под ред. В.И. Покровского. Т. 1. Тверь: Триада, 2005. 512 с. [Mikhailenko A.A., Konenkov V.I., Bazanov G.A., V.I. Pokrovsky Guidelines for clinical immunology, allergology, immunogenetics and immunopharmacology. Ed. by V.I. Pokrovsky. Vol. 1. Tver: Triada, 2005. 512 p. (In Russ.)].
5. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Витковский Ю.А. и др. Применение пептидных биорегуляторов в хирургии и онкологии. Чита: Полиграфсервис, 2001. 352 с. [Kuznik B.I., Havinson V.H., Vitkovsky Yu.A. et al. Application of peptide bioregulators in surgery and oncology. Chita: Polygraphservice, 2001. 352 p. (In Russ.)].
6. Маризина Ю.В., Абакушина Е.В., Пасова И.А., Каприн А.Д. Влияние лучевой терапии на фертильность. В кн.: Сборник материалов научно-практической конференции «Репродуктивные технологии в онкологии». Обнинск, 2015. С. 57. [Marizina Yu.V., Abakushina E.V., Pasova I.A., Kaprin A.D. The effect of radiotherapy on reproduction. In: Proceedings of the scientific-practical conference “Reproductive technologies in oncology”. Obninsk, 2015. P. 57. (In Russ.)].

Вклад авторов

И.А. Пасова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, написание текста рукописи;
Л.Ю. Гривцова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Т.Ю. Мушкарина: получение данных для анализа;
Ю.В. Гельм: анализ полученных данных; написание текста рукописи;
С.А. Иванов: руководство исследованием.

Author's contribution

I.A. Pasova: development of research design, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, writing the text of the manuscript;
L.Yu. Grivtsova: development of research design, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript;

T.Yu. Mushkarina: obtaining data for analysis;
Yu.V. Gel'm: analysis of the data obtained; writing the text of the manuscript;
S.A. Ivanov: research leader.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Пасова / I.A. Pasova: <https://orcid.org/0000-0003-2579-0558>
Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>
Т.Ю. Мушкарина / T.Yu. Mushkarina: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1792>
Ю.В. Гельм / Yu.V. Gel'm: <https://orcid.org/0000-0001-8673-3616>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.02.2022. Принята к публикации: 14.02.2022.
Article submitted: 04.02.2022. Accepted for publication: 14.02.2022.