

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПАССИВНОГО КУРЕНИЯ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КРЫС ВИСТАР И ИХ ПОТОМСТВА

**Кузьмичева Н.А., Михайлова И.В., Чайникова И.Н.,
Пушкарева Л.А., Филиппова Ю.В., Смолягин А.И.**

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Оренбург, Россия*

Резюме. В литературе освещены различные аспекты негативного влияния активного и пассивного табакокурения на организм человека и экспериментальных животных. Значительно меньше внимания уделено особенностям иммунной системы потомства от пассивно куривших животных. В ранее опубликованных работах нами изучены физиологические и иммунологические показатели у крысят, родившихся от пассивно куривших крыс. Настоящая работа расширяет рамки данного направления и посвящена оценке иммунологических показателей у пассивно куривших беременных крыс и их потомства. Проведено количественное определение иммунологических показателей у беременных крыс Вистар, подвергшихся пассивному табакокурению, и у 65 крысят от куривших и некуривших животных. Опытные крысы подвергались фумигации табачным дымом по 8 часов с 1-го по 20-й день беременности. У всех животных определялись масса тела, тимуса и селезенки, количество лейкоцитов, тимоцитов, спленоцитов, миелокариоцитов. На 20-й день беременности у куривших крыс отмечалось достоверное снижение массы животных, числа тимоцитов и миелокариоцитов. У крысят, родившихся от куривших самок, по сравнению с контрольными животными также отмечается снижение массы животных и тимуса, количества тимоцитов. В основе выявленных сдвигов иммунологических показателей может лежать ряд возможных причин. С одной стороны, табачный дым способствует активации свободнорадикальных процессов с одновременным снижением эффективности антиоксидантных механизмов. Данная активация может являться результатом воздействия компонентов табачного дыма, в частности хрома как металла переменной валентности, а также бензола, биотрансформация которого осуществляется с участием механизмов свободнорадикального окисления. С другой стороны, компоненты табачного дыма могут являться стимуляторами апоптоза, который играет значимую роль в клеточном опустошении органов системы иммуногенеза. Наряду с этим, снижение количества тимоцитов может быть обусловлено их миграцией из коркового вещества сначала в мозговое вещество, а затем в кровоток. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что выявленные изменения исследуемых показателей более выражены у куривших беременных крыс и их потомства и расширяют представления об изменениях иммунной системы у потомства от пассивно куривших животных. Представленные данные могут являться основой для разработки препаратов, снижающих токсическое действие экотоксикантов, в том числе пассивного табакокурения.

Ключевые слова: беременные крысы, пассивное курение, иммунологические показатели

Адрес для переписки:

Кузьмичева Наталья Александровна
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., 7.
Тел.: 8 (987) 847-52-55.
E-mail: natalie-vip@list.ru

Address for correspondence:

Kuzmicheva Natalia A.
Orenburg State Medical University
460000, Russian Federation, Orenburg, Park ave., 7.
Phone: 7 (987) 847-52-55.
E-mail: natalie-vip@list.ru

Образец цитирования:

Н.А. Кузьмичева, И.В. Михайлова, И.Н. Чайникова,
Л.А. Пушкарева, Ю.В. Филиппова, А.И. Смолягин
«Воздействие пассивного курения на иммунологические
параметры крыс вистар и их потомства»
// Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24,
№ 2. С. 215-220.
doi: 10.46235/1028-7221-1014-EOS
© Кузьмичева Н.А. и соавт., 2021

For citation:

N.A. Kuzmicheva, I.V. Mikhailova, I.N. Chaynikova,
L.A. Pushkareva, Yu.V. Filippova, A.I. Smolyagin
"Effect of second-hand smoke on the immunological parameters of wistar
rats and their offspring", Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 2,
pp. 215-220.
doi: 10.46235/1028-7221-1014-EOS
DOI: 10.46235/1028-7221-1014-EOS

EFFECT OF SECOND-HAND SMOKE ON THE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF WISTAR RATS AND THEIR OFFSPRING

Kuzmicheva N.A., Mikhailova I.V., Chaynikova I.N., Pushkareva L.A., Filippova Yu.V., Smolyagin A.I.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Abstract. The literature covers multiple negative effects of active and passive tobacco smoking upon the human body and experimental animals. Much lesser attention is given to the features of the immune system in offspring from the passively smoking experimental animals. In previous works, we studied physiological and immunological parameters in the infant rats born from passively smoking rats. The present work expands the scope of this direction and is devoted to assessment of immunological parameters in passively smoking pregnant rats and their offspring. Quantitative determination of immunological parameters was carried out in pregnant Wistar rats exposed to passive tobacco smoking and in 65 pup rats from smoke-exposed and non-exposed animals. The experimental rats were exposed to tobacco smoke for 8 hours from the 1st to the 20th day of pregnancy. In all animals, the body weight, thymus and spleen, the number of white blood cells, thymocytes, splenocytes, and myelocaryocytes were determined. On the 20th day of pregnancy, the smoking rats showed a significant decrease in the weight of animals, the number of thymocytes and myelocaryocytes. A decreased body mass of animals and their thymus glands, lower number of thymocytes were registered in pup rats born from smoking females as compared with control animals. These changes in immunological parameters may be based on a number of possible reasons. On the one hand, tobacco smoke promotes activation of free-radical processes with a simultaneously decreased efficiency of antioxidant mechanisms. This activation may result from exposure to the components of tobacco smoke, in particular, chromium, as a metal of variable valence, as well as benzene, which is transformed by the free-radical oxidation mechanisms. On the other hand, some tobacco smoke components may promote apoptosis which plays a significant role in the cellular exhaustion of immunogenesis system. Moreover, a decreased number of thymocytes may be caused by their migration from cortical areas to the medulla, followed by release into bloodstream. Thus, the results obtained indicate that the detected changes in these parameters are more pronounced in pregnant rats who were exposed to tobacco smoke and their offspring, and expand the knowledge of changes in the immune system in the offspring of passively smoking animals. The presented data may present a basis for development of drugs that reduce toxic effect of ecotoxicants, including passive tobacco smoking.

Keywords: pregnant rats, second-hand smoke, immunological parameters

Введение

Одним из наиболее широко распространенных вариантов влияния экотоксикантов на организм человека и животных является активное и пассивное табакокурение. В литературе освещены различные аспекты негативного влияния табакокурения на организм человека и экспериментальных животных [3]. В то же время значительно меньше внимания уделено особенностям иммунной системы потомства от пассивно куривших животных. Известно, что пассивное табакокурение приводит к проницаемости плаценты для большинства токсических компонентов табачного дыма и их накоплению в амниотической жидкости. Кроме того, токсические продукты активируют процессы свободно-радикального окисления (СРО) [5]. Данные литературы свидетельствуют о том, что с увеличением сроков

беременности у экспериментальных животных происходит акцидентальная инволюция тимуса, сопровождающаяся снижением количества тимочитов [2].

В ранее опубликованных работах [4, 6] нами изучены физиологические и иммунологические показатели у крысят, родившихся от пассивно куривших крыс. Настоящая работа расширяет рамки данного направления и посвящена оценке иммунологических показателей у пассивно куривших беременных крыс и их потомства.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования были выполнены на 66 опытных и контрольных половозрелых крысах Вистар массой 200-300 г и на 65 крысятах в возрасте 7, 14, 21 дней от рождения. Все животные были разделены на 12 групп: 1-я

группа – 17 интактных самок, 2-я группа – 10 самок на 7-й день беременности, 3-я группа – 11 крыс на 20-й день беременности. Животные 4-й, 5-й, 6-й групп подвергались пассивному табакокурению: 4-я группа – 9 небеременных крыс, 5-я группа – 9 самок на 7-й день беременности, 6-я группа – 11 крыс на 20-й день беременности. 7-ю, 8-ю, 9-ю группы составили крысята от некуривших самок на 7-й, 14-й, 21-й дни от рождения, в 10-ю, 11-ю, 12-ю группы вошли крысята от самок, подвергавшихся пассивному табакокурению на 7-й, 14-й, 21-й дни от рождения. Отсчет сроков беременности самок 2-й, 3-й, 5-й, 6-й групп вели с момента обнаружения сперматозоидов в вагинальных мазках. Опытные крысы (4-я, 5-я, 6-я группы) подвергались фумигации табачным дымом по 8 часов с 1-го по 20-й день беременности. Контрольные крысы в аналогичный период помещались в камеру, вентилируе-

мую атмосферным воздухом без табачного дыма. Животные содержались в стандартных условиях, при двенадцатичасовом световом режиме и свободном доступе к воде и корму. Эвтаназию крысят осуществляли дислокацией шейных позвонков под эфирным наркозом. Масса тела, тимуса и селезенки, количество лейкоцитов, тимоцитов, спленоцитов, миелокариоцитов определялись в соответствии с лабораторными методами исследования экспериментальных животных [1]. Эксперименты были проведены с учетом этических норм и рекомендаций по гуманизации работы с лабораторными животными, отраженными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1998); приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ПАСИВНОГО КУРЕНИЯ НА КОЛИЧЕСТВО ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК В КРОВИ И ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНАХ В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ У КРЫС ВИСТАР, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. EFFECT OF PASSIVE SMOKING ON THE NUMBER OF NUCLEATED CELLS IN THE BLOOD AND LYMPHOID ORGANS IN THE DYNAMICS OF PREGNANCY IN WISTAR RATS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

		Контрольная группа Control group			Опытная группа Exposed group		
		1-я группа Group 1 n = 17	2-я группа Group 2 n = 10	3-я группа Group 3 n = 11	4-я группа Group 4 n = 9	5-я группа Group 5 n = 9	6-я группа Group 6 n = 10
Масса животного, г Rat weight, g		202 (200-220)	291* (267-303)	340* (295-350)	263* (244-84)	279* (265-284)	300* (300-309)
Лейкоциты, × 10⁹ White blood cells, × 10 ⁹		6,2 (4,3-7,9)	6,3 (4,8-6,7)	6,4 (5,2-7,5)	5,0 (3,6-5,7)	5,8 (3,9-7,0)	6,7 (4,8-7,3)
Тимус Thymus	масса, мг weight, mg	275 (227-344)	294 (236-321)	269 (220-316)	256 (233-280)	276 (251-280)	248 (233-289)
	число тимоцитов, × 10⁶/орган number of thymocyte × 10 ⁶ /organ	671 (496-720)	522 (449-579)	365* (268-538)	368* (226-476)	422* (392-525)	248* (235-270)
Селезенка Spleen	масса, мг weight, mg	533 (497-595)	600* (565-635)	515 (477-720)	591 (530-698)	580 (557-595)	561 (543-572)
	число кариоцитов, × 10⁶/орган number of karyocytes × 10 ⁶ /organ	480 (401-609)	547 (496-572)	515 (475-630)	543 (389-571)	567 (504-609)	558 (535-598)
Число миелокариоцитов, × 10⁶/орган Number of myelocaryocytes, × 10 ⁶ /organ		95 (77-112)	69* (60-77)	60* (44-72)	68* (61-90)	46* (40-61)	65* (62-72)

Примечание. * – статистически значимые различия (p < 0,05) с показателями 1-й контрольной группы, n – число животных в группе.

Note. *, significant differences (p < 0.05) with the control group 1; n, population number.

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КРЫСЯТ, РОДИВШИХСЯ ОТ КОНТРОЛЬНЫХ И ПАССИВНО КУРИВШИХ КРЫС ВИСТАР, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN BABY RATS BORN FROM CONTROL AND PASSIVELY SMOKING WISTAR RATS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

		Контрольная группа Control group			Опытная группа Exposed group		
		возраст крысят, дней age of rats, days					
		7	14	21	7	14	21
		7-я группа Group 7 n = 9	8-я группа Group 8 n = 12	9-я группа Group 9 n = 10	10-я группа Group 10 n = 9	11-я группа Group 11 n = 15	12-я группа Group 12 n = 10
Масса животного, г Rat weight, g		15 (15-16)	20 (19-21)	37 (32-38)	12* (11-13)	23* (21-24)	31* (30-34)
Лейкоциты, × 10 ⁹ White blood cells, × 10 ⁹		4,1 (3,6-4,4)	5,4 (4,5-6,4)	4,0 (3,8-4,6)	3,9 (3,8-4,2)	5,2 (4,6-6,2)	3,6 (3,2-4,9)
Тимус Thymus	масса, мг weight, mg	52 (44-56)	75 (67-91)	126 (117-137)	29* (26-32)	65 (59-71)	95* (92-110)
	число тимоцитов, × 10 ⁶ /орган number of thymocyte × 10 ⁶ /organ	125 (102-134)	116 (96-148)	167 (145-173)	79* (79-85)	115 (107-127)	130* (115-135)
Селезенка Spleen	масса, мг weight, mg	65 (60-75)	74 (68-82)	95 (84-111)	66 (61-72)	72 (68-75)	103 (94-107)
	число кариоцитов, × 10 ⁶ /орган number of karyocytes × 10 ⁶ /organ	110 (95-130)	128 (91-153)	118 (108-137)	93 (72-108)	111 (100-128)	98* (88-110)
Число миелокариоцитов, × 10 ⁶ /орган Number of myelocaryocytes, × 10 ⁶ /organ		9 (9-12)	14 (12-18)	25 (22-28)	12 (9-14)	17 (15-18)	21 (20-25)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

Статистическая обработка проводилась с помощью непараметрических методов. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Группы сравнивали с использованием U-критерия Манна–Уитни с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 9.0, StatSoft Inc. (США). Различия считали достоверными при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены иммунологические показатели беременных пассивно куривших и некуривших крыс Вистар. Установлено, что на 20-й день беременности отмечалось достоверное сни-

жение массы куривших крыс. Количество лейкоцитов и масса тимуса у животных контрольных и опытных групп достоверно не изменялась. Важно отметить, что число тимоцитов достоверно снижалось у животных 3-й, 4-й, 5-й, 6-й групп, при этом наименьшее количество тимоцитов отмечалось у куривших крыс к концу беременности (6-я группа). Масса селезенки и число спленоцитов у большинства беременных крыс в контроле и опыте имели небольшую тенденцию к повышению. Напротив, количество миелокариоцитов у животных всех групп было достоверно снижено по сравнению с аналогичным показателем у интактных животных. Таким образом, беремен-

ность куривших и некуривших крыс приводила к увеличению их массы, особенно на 20-й день беременности, и напротив, снижала уровень тимоцитов и миелокариоцитов.

В таблице 2 представлены иммунологические показатели родившихся крысят от куривших и некуривших самок. Как видно из данных таблицы с повышением возраста крысят в контрольных и опытных группах увеличивается их масса. Установлено уменьшение массы крысят в опытных 10-й, 11-й, 12-й группах по сравнению с контрольными животными 7-й, 8-й, 9-й групп. Уровень лейкоцитов у животных всех групп достоверно не изменялась. Масса тимуса и число тимоцитов достоверно снижены у опытных крысят на 7-й, 20-й дни. Масса селезенки достоверно не изменялась у крысят обследованных групп. Количество спленоцитов имело тенденцию к снижению у крысят опытных групп. Уровень миелокариоцитов увеличивался с возрастом животных, но значимо не отличался в опытных группах от контрольных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что выявленные изменения исследуемых показателей более выражены у куривших беременных крыс и их потомства. Так, на 20-й день беременности у куривших крыс отмечалось достоверное снижение массы животных, числа тимоцитов и миелокариоцитов. У крысят, родившихся от куривших самок, по сравнению с контрольными животными, также отмечается снижение массы животных и тимуса, количества тимоцитов.

Выводы

Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить, что в основе выявленных сдвигов

иммунологических показателей у пассивно куривших крыс и их потомства может лежать ряд возможных причин. Так известно, что табачный дым, как и другие неблагоприятные факторы окружающей среды, способствует активации свободнорадикальных процессов с одновременным снижением эффективности антиоксидантных механизмов [8]. Данная активация может являться результатом воздействия компонентов табачного дыма, в частности хрома как металла переменной валентности, а также бензола, биотрансформация которого осуществляется с участием механизмов СРО. В то же время каскад окислительных реакций под действием компонентов сигаретного дыма приводит к появлению окисленных форм гемоглобина, неспособных связывать и транспортировать кислород, что способствует развитию гипоксии, при наличии которой у плода в плаценте возникают выраженные морфологические изменения [9].

Кроме того, причинами снижения тимоцитов может являться их миграция из коркового вещества сначала в мозговое вещество, а затем в кровотоки. Определенное значение также может иметь и апоптоз тимоцитов [7]. Полученные результаты расширяют представления об изменениях иммунной системы у потомства от пассивно куривших крыс. Наряду со снижением массы тела у куривших крыс и их крысят, у животных выявлено уменьшение массы тимуса, числа тимоцитов и миелокариоцитов. Представленные данные, могут являться основой для разработки препаратов, снижающих токсическое действие экотоксикантов, в том числе пассивного табакокурения.

Список литературы / References

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, 2000. 167 с. [Volchegorsky I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L. Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the body]. Chelyabinsk, 2000. 167 p.
2. Горбач Т.В., Юнусов В.Ю., Мартынова С.Н. Уровень интоксикации организма и эластичность сосудов новорожденных крысят – потомков крыс, подвергавшихся действию табачного дыма // Буковинский медицинский вiсник, 2014. Т. 18, № 4 (72). С. 20-24. [Gorbach T.V., Yunusov V.Yu., Martynova S.N. The level of intoxication of the body and the elasticity of the vessels of newborn baby rats-descendants of rats exposed to tobacco smoke. *Bukovinskiy medichniy visnik = Bukovinian Medical Bulletin*, 2014, Vol. 18, no. 4 (72), pp. 20-24. (In Russ.)]
3. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб, 2004. 720 с. [Kutsenko S.A. Fundamentals of toxicology]. St. Petersburg, 2004. 720 p.
4. Михайлова И.В., Стадников А.А., Пушкарева Л.А., Исенгулова А.А., Кузьмичева Н.А., Ширшов О.В., Тихонов В.В., Мирошниченко И.В. Оценка физиологических и морфологических параметров у крысят, родившихся от пассивно куривших самок. Сообщение 2 // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 22, № 2-1. С. 411-413. [Mikhailova I.V., Stadnikov A.A., Pushkareva L.A., Isengulova A.A., Kuzmicheva N.A., Shirshov O.V., Tikhonov V.V., Miroshnichenko I.V. Estimation of physiological and morphological parameters in rats born from passively smoked females. Message 2. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 22, no. 2-1, pp. 411-413. (In Russ.)]

5. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. М.: Медицина, 2002. 608 с. [General toxicology. Ed. V.A. Kurl'yandskiy, V.A. Filov]. Moscow: Meditsina, 2002. 608 p.
6. Смолягин А.И., Михайлова И.В., Ермолина Е.В., Пушкарева Л.А., Исенгулова А.А., Кузьмичева Н.А., Мирошниченко И.В. Оценка иммунологических показателей у крысят, родившихся от пассивно куривших самок. Сообщение 1 // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 22, № 2-1. С. 548-550. [Smolagin A.I., Mikhailova I.V., Ermolina E.V., Pushkareva L.A., Isengulova A.A., Kuzmicheva N.A., Miroshnichenko I.V. Estimation of immunological indicators in rats born from passively smoked male. Message 1. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 22, no. 2-1, pp. 548-550. (In Russ.)]
7. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммулитет беременной женщины. М.: Медицинская книга, 2003. 226 с. [Shmagel K.V., Chereshev V.A. Immunity of a pregnant woman]. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2003. 226 p.
8. Burke A., FitzGerald G.A. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2003, Vol. 46, no. 1, pp. 79-90.
9. Strzelak A., Ratajczak A., Adamiec A., Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2018, Vol. 15, no. 5, 1033. doi: 10.3390/ijerph15051033.

Авторы:

Кузьмичева Н.А. — старший преподаватель кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Михайлова И.В. — д.б.н., доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Чайникова И.Н. — д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Пушкарева Л.А. — аспирант кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Филиппова Ю.В. — к.м.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Смолягин А.И. — д.м.н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Authors:

Kuzmicheva N.A., Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Mikhailova I.V., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Chaynikova I.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Pushkareva L.A., Postgraduate Student, Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Filippova Yu.V., PhD (Medicine), Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Smolyagin A.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Поступила 20.05.2021
Принята к печати 17.06.2021

Received 20.05.2021
Accepted 17.06.2021