

МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ С ЭФФЕКТИВНЫМ И НЕЭФФЕКТИВНЫМ МОЗГОВЫМ КРОВОТОКОМ

Бочкарев П.Ю.¹, Береснева Н.С.¹, Зудова А.И.², Соломатина Л.В.²,
Гусев Е.Ю.²

¹ ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия
² ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Нейровоспаление при внутримозговом кровоизлиянии инициируется продуктами распада крови в субарахноидальном пространстве и/или паренхиме головного мозга. При этом нейровоспаление может являться причиной развития системного воспаления. В ряде случаев внутримозговое кровоизлияние сопровождается появлением феномена неэффективного мозгового кровотока и клинических проявлений смерти мозга. Цель исследования – выявить маркеры системного воспаления при тяжелом геморрагическом инсульте с наличием или отсутствием эффективного мозгового кровотока. В исследование для определения маркеров системного воспаления были включены пациенты с внутримозговым кровоизлиянием и наличием синдрома полиорганной недостаточности, а также комы в первые сутки манифестации. Всего было проанализировано 3 группы: пациенты с неэффективным мозговым кровотоком (группа 2), с эффективным мозговым кровотоком (группа 3); и контрольная группа (группа 1) – здоровые доноры крови. Критерии невключения в исследование: наличие у пациентов с геморрагическим инсультом септических осложнений в период госпитализации и острых инфекционных заболеваний при манифестации внутримозгового кровоизлияния. В замороженных образцах плазмы крови (антикоагулянт – цитрат) определяли уровни IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , прокальцитонина, нейронспецифической энолазы, кортизола, миоглобина, тропонина I и D-димеров. Иммуноферментный анализ проводился на автоматическом анализаторе Dynex Lazurite (Dynex Technologies, США). Критерий Колмогорова–Смирнова использовался для подтверждения нормальности распределения данных. Далее сравнение количественных данных проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Все результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. У пациентов с эффективным и неэффективным мозговым кровотоком статистически значимые различия отмечались практически по всем исследуемым маркерам систем-

Адрес для переписки:

Соломатина Лилия Владимировна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620078, Россия, г. Екатеринбург,
ул. Первомайская, 106.
Тел./факс: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: slv10@list.ru

Address for correspondence:

Liliya V. Solomatina
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch,
Russian Academy of Sciences
106 Pervomayskaya St
Yekaterinburg
620078 Russian Federation
Phone: +7 (343) 374-00-70.
E-mail: slv10@list.ru

Образец цитирования:

П.Ю. Бочкарев, Н.С. Береснева, А.И. Зудова,
Л.В. Соломатина, Е.Ю. Гусев «Маркеры системного
воспаления при геморрагическом инсульте
с эффективным и неэффективным мозговым
кровоотокм» // Российский иммунологический журнал,
2024. Т. 27, № 3. С. 621–626.
doi: 10.46235/1028-7221-16659-MOS

© Бочкарев П.Ю. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

P.Yu. Bochkarev, N.S. Beresneva, A.I. Zudova,
L.V. Solomatina, E.Yu. Gusev “Markers of systemic
inflammation in hemorrhagic stroke with effective
and ineffective cerebral blood flow”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024,
Vol. 27, no. 3, pp. 621–626.
doi: 10.46235/1028-7221-16659-MOS

© Bochkarev P.Yu. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16659-MOS

ного воспаления, кроме тропонина I. Однако при наличии эффективного мозгового кровотока отмечались существенно более высокие значения ряда показателей, что может говорить о более стремительно протекающем остром системном воспалительном ответе. При этом 28-суточная летальность и балл по шкале SOFA в группе с наличием эффективного кровотока при этом были ниже, чем в группе с неэффективным кровотоком. Такое несоответствие может указывать на больший вклад в 28-суточную летальность и тяжесть состояния пациента непосредственное выпадение функций мозга, чем вклад системного воспаления у пациентов с неэффективным кровотоком. С другой стороны, не выраженность системного воспаления у этой категории пациентов скорее всего связана с нарушением оттока крови из поврежденного мозга и поступлением в системный кровоток продуктов тканевого распада и других провоспалительных факторов. То есть внутримозговое кровоизлияние сопровождается развитием нейровоспаления, которое может являться важной составляющей системного воспаления. Однако нарушение притока и оттока крови в основных магистральных сосудах мозга снижает вероятность и выраженность развития системного воспаления.

Ключевые слова: системное воспаление, геморрагический инсульт, эффективный мозговой кровоток, неэффективный мозговой кровоток, гематоэнцефалический барьер, нейровоспаление, полиорганная недостаточность, цитокины

MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN HEMORRHAGIC STROKE WITH EFFECTIVE AND INEFFECTIVE CEREBRAL BLOOD FLOW

Bochkarev P.Yu.^a, Beresneva N.S.^a, Zudova A.I.^b, Solomatina L.V.^b, Gusev E.Yu.^b

^a Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Neuroinflammation during intracerebral hemorrhage is initiated by blood breakdown products in the subarachnoid space and/or brain parenchyma. In this case, neuroinflammation can cause the development of systemic inflammation. In some cases, intracerebral hemorrhage is accompanied by the appearance of the phenomenon of ineffective cerebral blood flow and clinical manifestations of brain death. The purpose of the study is to identify markers of systemic inflammation in severe hemorrhagic stroke with or without effective cerebral blood flow. The study included patients with intracerebral hemorrhage and the presence of multiple organ failure syndrome, as well as coma on the first day of manifestation, to determine markers of systemic inflammation. A total of 3 groups were analyzed: patients with ineffective cerebral blood flow (Group 2); with effective cerebral blood flow (Group 3); and control group (Group 1) – healthy blood donors. Criteria for non-inclusion in the study: the presence in patients with hemorrhagic stroke of septic complications during hospitalization and acute infectious diseases during the manifestation of intracerebral hemorrhage. In frozen blood plasma samples (anticoagulant – citrate), the levels of IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , procalcitonin, neuron-specific enolase, cortisol, myoglobin, troponin I and D-dimers were determined. Enzyme immunoassay was carried out on an automatic analyzer “Dynex Lazurite” (Dynex Technologies, VA, USA). The Kolmogorov–Smirnov test was used to confirm the normality of data distribution. Further comparison of quantitative data was carried out using the nonparametric Mann–Whitney U test. All results were considered statistically significant at $p < 0.05$. In patients with effective and ineffective cerebral blood flow, statistically significant differences were observed in almost all studied markers of systemic inflammation, except for troponin I. However, in the presence of effective cerebral blood flow, significantly higher values of a number of indicators were noted, which may indicate a more rapidly occurring acute systemic inflammatory response in case of effective cerebral blood flow. At the same time, 28 day mortality and SOFA scores in the group with effective blood flow were lower than in the group with ineffective blood flow. This discrepancy may indicate a greater contribution to 28 day mortality and patient severity from direct loss of brain function than from systemic inflammation in patients with ineffective blood flow. On the other hand, the lack of severity of systemic inflammation in this category of patients is most likely due to impaired blood outflow from the damaged brain and the entry of tissue breakdown

products and other pro-inflammatory factors into the systemic circulation. That is, intracerebral hemorrhage is accompanied by the development of neuroinflammation, which may be an important component of systemic inflammation. However, disruption of the inflow and outflow of blood in the main great vessels of the brain reduces the likelihood and severity of the development of systemic inflammation.

Keywords: systemic inflammation; hemorrhagic stroke, effective cerebral blood flow, ineffective cerebral blood flow, blood-brain barrier, neuroinflammation, multiple organ failure, cytokines

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (№ гос. регистрации 122020900136-4).

Введение

Инсульты делят на две большие категории: ишемический инсульт (~80%) и геморрагический инсульт (~20%). Причиной нетравматического внутримозгового кровоизлияния (ВМК) наиболее часто является гипертоническая микроангиопатия, церебральная амилоидная ангиопатия, а также сосудистая мальформация, опухоль, тромбоз венозного синуса или другие, более редкие вторичные патологии. Нейровоспаление при внутримозговом кровоизлиянии инициируется продуктами распада крови в субарахноидальном пространстве и/или паренхиме головного мозга. Оно характеризуется активацией микроглии и астроцитов и инфильтрацией периферических иммунных клеток, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода. Медиаторы воспаления способствуют повреждению гематоэнцефалического барьера, нейронов и развитию отека головного мозга, что в конечном итоге усугубляет неврологический дефицит у пациентов [1, 3]. С другой стороны, нейровоспаление также может иметь благотворные последствия, очищая клеточный «мусор» и способствуя восстановлению тканей [5]. Нейровоспаление также может являться составляющей системного воспаления – типового общепатологического процесса, лежащего в основе патофизиологических изменений при развитии полиорганной недостаточности и шокогенных состояний [2, 4, 6]. В ряде случаев внутримозговое кровоизлияние сопровождается резким повышением внутримозгового давления, сдавлением и прекращением кровотока в магистральных сосудах мозга и появлением феномена неэффективного мозгового кровотока и клинических проявлений смерти мозга.

Цель исследования – выявить маркеры системного воспаления при тяжелом геморрагическом инсульте с наличием или отсутствием эффективного мозгового кровотока.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование для определения маркеров системного воспаления включены пациенты с

ВМК, госпитализированные в РАО Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (ГАУЗ СО «СОКБ № 1»), Екатеринбург, и получавшие интенсивную терапию, включающую ИВЛ. Критериями включения пациентов в исследование стали: наличие синдрома полиорганной недостаточности и комы в первые сутки манифестации внутримозгового кровоизлияния. Внутримозговое кровоизлияние (с наличием/отсутствием внутрижелудочкового кровоизлияния) подтверждено данными КТ и/или МРТ головного мозга. Наличие ПОН устанавливалось на основании нарушения функции двух и более систем органов.

Всего было проанализировано 3 группы:

1. Пациенты с неэффективным мозговым кровотоком (на основании результатов транскраниальной доплерографии (группа 2);
2. Пациенты с эффективным мозговым кровотоком (группа 3);
3. Контрольная группа (группа 1) – здоровые доноры крови.

Забор крови производился на 1-3-и сутки от начала клинических проявлений ВМК.

Критерии невключения: наличие у пациентов с геморрагическим инсультом септических осложнений в период госпитализации и острых инфекционных заболеваний при манифестации ВМК. Исследование проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской декларации 1975 года (пересмотр 2013 г.). Получено одобрение этических комитетов ФГБУН ИИФ УрО РАН и ГАУЗ СО СОКБ №1 г. Екатеринбурга. Информированное добровольное согласие пациентов оформлено в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 11.01.2023).

Определение биомаркеров

Исследовали стабилизированную цитратом плазму крови, предварительно замороженную при минус 20 °С. Уровни маркеров системного воспаления: IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , прокальцитонина (PCT), кортизола, АКТИГ, миоглобина, тропонина I и D-димеров, а также маркера проницаемости гематоэнцефалического барье-

ра – нейронспецифической энолазы (NSE), в образцах плазмы крови анализировали с помощью иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Dynex Lazurite (Dynex Technologies, США).

Статистический анализ

Описательная статистика представлена в следующем виде: переменные с распределением отличным от нормального, были выражены как медиана (межквартильный размах) ($Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$), категориальные переменные были выражены в виде чисел (в процентах) ($n (\%)$).

Критерий Колмогорова–Смирнова использовался для подтверждения нормальности распределения данных. Далее сравнение количественных данных проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Все результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Описательная статистика исследуемых групп пациентов с эффективным и неэффективным мозговым кровотоком представлена в таблице 1.

По данным таблицы 2, у пациентов с эффективным и неэффективным мозговым кровотоком статистически значимые различия ($p < 0,05$) отмечались практически по всем исследуемым маркерам системного воспаления.

Однако при наличии эффективного мозгового кровотока отмечались существенно более высокие значения миоглобина, D-димеров, кортизола, прокальцитонина, IL-6, IL-8, IL-10 по сравнению с группой с неэффективным мозговым кровотоком (табл. 2).

Такое различие может говорить о более стремительно протекающем остром системном воспалительном ответе в случае эффективного мозгового кровотока. Однако при этом 28-суточная

ТАБЛИЦА 1. ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ, $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$, $n (\%)$

TABLE 1. DESCRIPTIVE STATISTICS OF PATIENTS IN THE STUDIED GROUPS, $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$, $n (\%)$

| Показатели Parameters | Группы (№) Groups (No.) | Доноры (№ 1) Donors (No. 1) | С неэффективным кровоотоком (№ 2) With ineffective blood flow (No. 2) | С эффективным кровоотоком (№ 3) With efficient blood flow (No. 3) |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Количество пациентов, n Number of patients, n | | 89 | 25 | 52 |
| Возраст, лет Age, years | | 32 (26-43) | 52 (39-56) | 54 (41,5-60,5) |
| Пол: Gender: | | | | |
| Мужской, n Male, n | | 49 (55%) | 16 (64%) | 26 (50%) |
| Женский, n Female, n | | 40 (45%) | 9 (36%) | 26 (50%) |
| 28-суточная летальность, n 28 day mortality, n | | 0 (0%) | 24 (96%) | 44 (85%) |
| SOFA, балл SOFA, point | | 0 (0-0) | 10 (9-11) | 6 (5-7) |
| Полиорганная недостаточность, n Multiple organ failure, n | | 0 (0%) | 25 (100%) | 52 (100%) |
| Внутрижелудочковое кровоизлияние, n Intraventricular hemorrhage, n | | 0 (0%) | 11 (44%) | 11 (21%) |
| Искусственная вентиляция легких, n Artificial ventilation, n | | 0 (0%) | 25 (100%) | 52 (100%) |
| Терапия вазопрессорами, n Vasopressor therapy, n | | 0 (0%) | 20 (80%) | 12 (23%) |
| Наличие комы, n Presence of coma, n | | 0 (0%) | 25 (100%) | 52 (100%) |

ТАБЛИЦА 2. ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. DESCRIPTIVE STATISTICS OF THE INDICATORS STUDIED IN THE GROUPS OF PATIENTS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

| Показатели Parameters | Группы (№) Groups (No.) | Доноры (№ 1) Donors (No. 1) n = 89 | С неэффективным кровоотком (№ 2) With ineffective blood flow (No. 2) n = 25 | С эффективным кровоотком (№ 3) With efficient blood flow (No. 3) n = 52 |
|-----------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/L | | 358,33 (278,21-450,10) ^{2,3} | 567,00 (543,00-576,00) ¹ | 898,54 (467,00-1387,00) ¹ |
| Тропонин I, нг/мл Troponin I, ng/mL | | 0,00 (0,00-0,00) ³ | 0,00 (0,00-0,00) ³ | 0,05 (0,020-0,349) ^{1,2} |
| Миоглобин, нг/мл Myoglobin, ng/mL | | 7,74 (5,61-13,32) ^{2,3} | 16,40 (13,80-19,40) ^{1,3} | 79,40 (45,69-173,61) ^{1,2} |
| D-димеры, нг/мл D-dimers, ng/mL | | 11,54 (4,94-30,28) ^{2,3} | 76,00 (41,00-92,00) ^{1,3} | 1228,37 (654,00-3654,00) ^{1,2} |
| Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/mL | | 0,03 (0,02-0,03) ^{2,3} | 0,10 (0,10-0,10) ^{1,3} | 0,89 (0,40-2,96) ^{1,2} |
| IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL | | 0,80 (0,45-1,37) ^{2,3} | 1,40 (1,20-1,50) ^{1,3} | 78,35 (42,80-223,08) ^{1,2} |
| IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL | | 1,73 (1,35-2,49) ^{2,3} | 3,00 (2,90-3,10) ^{1,3} | 16,40 (5,50-48,45) ^{1,2} |
| IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL | | 0,57 (0,00-1,95) ^{2,3} | 1,40 (0,60-4,40) ^{1,3} | 10,90 (5,37-18,02) ^{1,2} |
| TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL | | 0,00 (0,00-0,36) ^{2,3} | 1,31 (0,88-1,55) ¹ | 1,36 (0,20-4,00) ¹ |
| АКТГ, пг/мл ACTH, pg/mL | | 2,40 (1,36-3,64) ^{2,3} | 6,30 (5,82-6,55) ¹ | 4,00 (2,70-9,20) ¹ |
| NSE, нг/мл NSE, ng/mL | | 0,99 (0,71-3,83) ^{2,3} | 0,60 (0,60-0,70) ^{1,3} | 4,71 (2,85-8,79) ^{1,2} |

Примечание. ¹ – статистически значимые отличия (U-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$) от группы № 1; ² – статистически значимые отличия (U-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$) от группы № 2; ³ – статистически значимые отличия (U-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$) от группы № 3.

Note. ¹, statistically significant differences (Mann–Whitney (U) test, $p < 0.05$) with group No. 1; ², statistically significant differences (Mann–Whitney (U) test, $p < 0.05$) with group No. 2; ³, statistically significant differences (Mann–Whitney (U) test, $p < 0.05$) with group No. 3.

летальность в группе с наличием эффективного кровотока при этом была ниже (85%, $n = 44$), чем в группе с неэффективным кровотоком (96%, $n = 24$). Кроме того, балл по шкале SOFA также был ниже в данной группе (см. табл. 1).

Такое несоответствие может указывать на больший вклад в 28-суточную летальность и тяжесть состояния пациента непосредственное выпадение функций мозга, чем вклад системного воспаления у пациентов с неэффективным кровотоком. С другой стороны, невыраженность системного воспаления у этой категории пациентов, по-видимому, связана с нарушением оттока крови из повреждённого мозга и поступлением в системный кровоток продуктов тканевого распа-

да и других провоспалительных факторов, о чем свидетельствуют низкие значения NSE в этой группе пациентов.

Выводы

Внутричерепное кровоизлияние сопровождается развитием нейровоспаления, которое, в свою очередь, может являться важной составляющей системного воспаления. Однако нарушение притока и оттока крови в основных магистральных сосудах мозга существенно снижает вероятность и выраженность развития системного воспаления, несмотря на наличие крайне критического состояния этих пациентов.

Список литературы / References

1. Alsbrook D.L., Di Napoli M., Bhatia K., Biller J., Andalib S., Hinduja A., Rodrigues R., Rodriguez M., Sabbagh S.Y., Selim M., Farahabadi M.H., Jafarli A., Divani A.A. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2023, Vol. 23, no. 8, pp. 407-431.
2. Brazhnikov A., Zotova N., Solomatina L., Sarapultsev A., Spirin A., Gusev E. Shock-associated systemic inflammation in amniotic fluid embolism, complicated by clinical death. *Pathophysiology*, 2023, Vol. 30, no. 1, pp. 48-62.
3. Lochhead J.J., Yang J., Ronaldson P.T., Davis T.P. Structure, function, and regulation of the blood-brain barrier tight junction in central nervous system disorders. *Front. Physiol.*, 2020, no. 11, 914. doi: 10.3389/fphys.2020.00914.
4. Simats A., Liesz A. Systemic inflammation after stroke: implications for post-stroke comorbidities. *EMBO Mol. Med.*, 2022, Vol. 14, no. 9, e16269. doi: 10.15252/emmm.202216269.
5. Tschoe C., Bushnell C.D., Duncan P.W., Alexander-Miller M.A., Wolfe S.Q. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets. *J. Stroke*, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 29-46.
6. Zotova N., Zhuravleva Y., Chereshev V., Gusev E. Acute and chronic systemic inflammation: features and differences in the pathogenesis, and integral criteria for verification and differentiation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 2, 1144. doi: 10.3390/ijms24021144.

Авторы:

Бочкарев П.Ю. — заведующий отделением лабораторной диагностики ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

Береснева Н.С. — врач отделения лабораторной диагностики ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Россия

Зудова А.И. — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Соломатина Л.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Гусев Е.Ю. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Bochkarev P.Yu., Head, Laboratory Diagnostics Department, Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

Beresneva N.S., Doctor of Laboratory Diagnostics Department, Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

Zudova A.I., Junior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Solomatina L.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Gusev E.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 31.03.2024

Отправлена на доработку 06.04.2024

Принята к печати 18.04.2024

Received 31.03.2024

Revision received 06.04.2024

Accepted 18.04.2024