

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ПЕРЕЛОМЕ БЕДРЕННОЙ КОСТИ В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ

Абрамов К.С., Давыдова Е.В., Осиков М.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Наличие тесной связи между процессами иммуно- и остеогенеза, влияние иммунной системы на репаративные процессы после травматического перелома бедренной кости, а также состояние повышенной афферентации от внутрикостных рецепторов и гиперстимуляция иммунных клеток в условиях травмы диктуют целесообразность применения эфферентных полимодальных методов терапии, на роль которых может претендовать медицинский озон. Целью исследования явилась оценка динамики болевого синдрома и уровня про- и противовоспалительных цитокинов при изолированном переломе бедренной кости в условиях системной озонотерапии.

Группу исследования составили 32 пациента мужского пола с изолированным переломом бедренной кости, средний возраст ($44,2 \pm 2,4$ года). Со вторых суток после оперативного лечения все пациенты получали стандартное лечение антикоагулянтами и антибиотикотерапию, 16 пациентов дополнительно получали озонотерапию в виде процедуры малой аутогемотерапии (МАГТ) на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» производства ООО «Медозон» (Москва). Концентрация озона в озонокислородной смеси составляла 20 мг/л, в объеме 10 мл. Курс 7-9 инъекций через день. Субъективную оценку уровня болевых ощущений во всех группах исследовали, используя визуальную аналоговую шкалу боли. Концентрации цитокинов IL-6 и IL-4 определяли с помощью стандартных тест-систем АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программы Statistica 10.0.

Субъективный уровень боли до начала курса озонотерапии на 2 день после оперативного лечения был выше среднего, после окончания курса МАГТ уровень боли снизился до низкого уровня и значительно отличался от показателя до операции, что указывает на наличие анальгетического эффекта системной озонотерапии, связанного, вероятно, с окислительной модификацией медиаторов воспаления. Уровень провоспалительного цитокина IL-6 у пациентов с ИПБК на фоне системной озонотерапии значительно снизился, что свидетельствует о нормализующем эффекте озонотерапии на показатели секреторной активности иммуноцитов и препятствует реализации эффектов «цитокинового шторма». Концентрация IL-4 на фоне травматического повреждения бедренной кости не имела значимых различий среди групп пациентов, за исключением различий с показателем контрольной группы. Применение корреляционного анализа по Спирмену показало высокую степень зависимости интенсивности болевых ощущений от уровня провоспалительных цитокинов, применение озонотерапии приводило к уменьшению интенсивности боли в области повреждения и прямо коррелировало со снижением концентрации IL-6. Таким образом, применение озона в терапевтических концентрациях

Адрес для переписки:

Давыдова Евгения Валерьевна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (908) 060-92-06.
E-mail: dav-zhenya@yandex.ru

Address for correspondence:

Davydova Eugeniya V.
South Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.
Phone: 7 (908) 060-92-06.
E-mail: dav-zhenya@yandex.ru

Образец цитирования:

К.С. Абрамов, Е.В. Давыдова, М.В. Осиков
«Динамика уровня цитокинов при изолированном
переломе бедренной кости в условиях системной
озонотерапии» // Российский иммунологический
журнал, 2020. Т. 23, № 3. С. 323-328.
doi: 10.46235/1028-7221-261-DOT

© Абрамов К.С. и соавт., 2020

For citation:

K.S. Abramov, E.V. Davydova, M.V. Osikov "Dynamics of
the level of cytokines in the isolated femoral fracture under
conditions of system ozone therapy", Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020,
Vol. 23, no. 3, pp. 323-328.
doi: 10.46235/1028-7221-261-DOT

DOI: 10.46235/1028-7221-261-DOT

ограничивает избыточные реакции врожденного иммунитета, которые могут привести к массивному тканевому повреждению на ранних этапах посттравматического процесса.

Ключевые слова: перелом бедренной кости, цитокины, озонотерапия

DYNAMICS OF THE LEVEL OF CYTOKINES IN THE ISOLATED FEMORAL FRACTURE UNDER CONDITIONS OF SYSTEM OZONE THERAPY

Abramov K.S., Davydova E.V., Osikov M.V.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. A close link between processes of immune-based and osteogenesis, influence of immune system on reparative processes after a traumatic femur fracture, as well as state of increased afferent signals emitted by intraosseous receptors and hyperstimulation of immune cells during trauma accounts for feasibility of using efferent multimodal therapy interventions, which may be accomplished by medical ozone. The aim of the study was to assess dynamic changes in pain syndrome and level of pro- and anti-inflammatory cytokines in isolated femur fracture treated with systemic ozone therapy.

The study group comprised 32 male patients with isolated femur fracture, average age 44.2 ± 2.4 years. Starting from day 2 after surgical treatment, all patients received standard anticoagulant treatment and antibiotic therapy, 16 patients additionally received ozone therapy applied as small autohemotherapy (MAGT) at ozone therapeutic unit by using ozone destructor UOTA-60-01 "Medozon" manufactured by Medozon LLC, Moscow. Ozone concentration in ozone-oxygen mixture was 20 mg/l, per 10 ml-volume, applied as 7-9 injections course every other day. Patient-provided assessment of pain level in all groups was investigated by using a visual analogue pain scale. Concentrations of IL-6 and IL-4 cytokines were measured by using standard test systems (purchased from Vector-Best JSC, Novosibirsk). Statistical data processing was carried out by using software package Statistica 10.0. The subjective pain level prior to the onset of the course ozone therapy and 2 days after surgical treatment was higher than average level after the end of MAGT course, pain level decreased to low level and significantly differed from that one before surgery, which indicates developed analgesic effect after systemic ozone therapy, likely associated with oxidative modification of inflammatory mediators. The level of pro-inflammatory cytokine IL-6 in patients with IPPK during systemic ozone therapy significantly decreased, which indicates some normalizing effect induced by ozone therapy on parameters of immunocyte secretory activity and prevents overt effects triggered by "cytokine storm". Concentration of IL-4 vs after traumatic femur damage did not significantly differ among patient groups, except for differences with control group. Spearman correlation analysis revealed high degree of dependence between pain intensity and level of pro-inflammatory cytokines, whereas ozone therapy led to decreased pain intensity in lesion site and directly correlated with decreased IL-6 concentration. Thus, use of ozone at therapeutic concentrations limits excessive reactions of innate immunity that can lead to massive tissue damage in early stages of the post-traumatic process.

Keywords: femoral fracture, cytokines, ozone therapy

Введение

Нейроиммуноэндокринные реакции, связанные с активацией симпатoadреналовой системы, в ответ на травматическое повреждение костей включают спектр нарушений сосудистого тонуса, расстройства микроциркуляции, изменение агрегатного состояния крови, формирование реактивного иммунодефицита, заключающегося в ингибировании хемотаксической и секреторной активности макрофагов [1]. Доказана достаточно тесная связь между процессами иммуно- и остеогенеза и влияние иммунной системы на репара-

тивные процессы в мягких и костной тканях, а также на весь характер течения послеоперационного периода [1, 2]. Ряд исследователей отмечают, что, помимо обеспечения стабильной фиксации костных отломков, необходимо проводить коррекцию нарушенных функций иммунной системы, стимуляцию остеогенеза.

Учитывая наличие воспалительных изменений в области мягких тканей и состояние повышенной афферентации от внутрикостных рецепторов, приводящее к формированию стойкого болевого синдрома, наряду с традиционными, обосновано применение эфферентных методов

терапии с мультифункциональным спектром терапевтического воздействия. На эту роль может претендовать медицинский озон в низких и средних терапевтических концентрациях, обладающий функциональным полиморфизмом. Широко известны его микробоцидные, метаболические, антигипоксические и иммуномодулирующие свойства [6]. Средние и низкие концентрации озона способны повышать гемотаксическую и секреторную активность фагоцитирующих клеток. Учитывая вышеизложенное, **целью исследования** является оценка динамики болевого синдрома и уровня про- и противовоспалительных цитокинов при изолированном переломе бедренной кости в условиях системной озонотерапии.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено в отделении травматологии и ортопедии № 2 ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Исследуемую группу составили 32 пациента мужского пола с изолированным переломом бедренной кости (ИПБК), средний возраст которых составил $44,2 \pm 2,4$ года. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 15.03.2019 г.).

Всем пациентам до начала хирургического лечения на 5 сутки после травмы производился забор венозной крови для иммунологического обследования, натошак (вторая группа, $n = 32$). Со вторых суток после оперативного лечения пациенты путем простой рандомизации были разделены на две равновеликие группы по 16 человек (3 и 4 группы). Пациенты 3 группы получали только стандартное лечение антикоагулянтами и антибиотикотерапию.

Озонотерапия

Пациенты четвертой группы, помимо стандартной терапии, получали озонотерапию в виде процедуры малой аутогемотерапии (МАГТ) на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» производства ООО «Медозон» (Москва). Концентрация озона в озонкислородной смеси составляла 20 мг/л, в объеме 10 мл. Объем венозной крови составлял 10 мл. Вводили внутримышечно, в ягодичную или бедренную область. Курс 7-9 инъекций через день. Сразу после окончания курса МАГТ производили контрольный забор венозной крови для повторного иммунологического тестирования (3 и 4 группы). Контрольную группу составили 30 условно здоровых мужчин, средний возраст $48,5 \pm 5,2$ года (первая группа).

Оценка боли

Для субъективной оценки уровня болевых ощущений во всех группах использовали визуаль-

ную аналоговую шкалу боли (ВАШ, visual analog scale (VAS)), на 5 сутки и после окончания курса МАГТ. ВАШ представляет собой прямую линию длиной 10 см. Пациенту предлагалось сделать на линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой им боли.

Определение концентрации цитокинов

Концентрации цитокинов IL-6 и IL-4 определяли с помощью стандартных тест-систем АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Результаты выражали в пг/мл. Учет результатов проводили на планшетном фотометре «Multiscan plus» при соответствующей длине волны.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программы Statistica 10.0, с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для связанных групп, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили, используя критерий Спирмена.

Результаты и обсуждение

Согласно Международной ассоциации по изучению боли (IASP), болевые ощущения пациента связаны как с истинным повреждением ткани, так с неприятным сенсорным и эмоциональным переживанием, отражающим измененное болью психическое состояние. В условиях ИПБК в основе болевых ощущений лежит гипералгезия ноцицептивного аппарата, вследствие действия медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов, брадикинина), а также эфферентных влияний симпатoadреналовой оси. Субъективная оценка болевых ощущений в динамике проведения системной озонотерапии у больных с ИПБК представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, субъективный уровень показателя интенсивности болевых ощущений до начала курса озонотерапии на 2 день после оперативного лечения был выше среднего, после стандартной терапии показатель ВАШ значимо не отличался от 2 группы, после окончания курса МАГТ уровень боли снизился до низкого уровня и значимо отличался от показателя 2 группы, что указывает на наличие анальгетического эффекта системной озонотерапии. Обезболивающий эффект озонотерапии может быть связан с окислительной модификацией медиаторов воспаления, участвующих в передаче ноцицептивного сигнала в ЦНС, восстановлением баланса про- и антиоксидантных систем, тем самым снижая количество токсичных молекулярных дериватов ПОЛ на клеточных мембранах и способствуя восстановлению продукции АТФ.

В то же время воспалительный процесс в зоне повреждения сопровождается активацией нейтрофилов, обусловленной комплексом

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ДИНАМИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПЕРЕЛОМОМ БЕДРЕННОЙ КОСТИ НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. LEVEL OF PAIN SYNDROME IN DYNAMICS IN PATIENTS WITH ISOLATED FEMORAL FRACTURE ON THE BACKGROUND OF SYSTEMIC OZONE THERAPY, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) Visual Analogue Pain Scale (VAS)	Группа 2 Пациенты с ИПБК до начала терапии Group 2 Patients with isolated femoral fracture before starting therapy n = 32	Группа 3 Пациенты с ИПБК после стандартного лечения Group 3 Patients with isolated femoral fracture after starting therapy n = 16	Группа 4 Пациенты с ИПБК после МАГТ Group 4 Patients with isolated femoral fracture after ozone therapy n = 16
Баллы Points	7,8 (6,6-8,3)	5,6 (4,8-6,4)	4,2 (3,2-5,1)
p			0,02-2,4

Примечание. p – достоверность различий показателей между группами пациентов до и после терапии рассчитана согласно непараметрическому критерию Вилкоксона, различия считаются достоверными и статистически значимыми при p < 0,05.

Note. p, significance of differences in indicators between groups of patients before and after therapy is calculated according to the non-parametric Wilcoxon test, the differences are considered reliable and statistically significant when p < 0.05.

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПЕРЕЛОМОМ БЕДРЕННОЙ КОСТИ НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. DYNAMICS OF THE CONCENTRATION OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH AN ISOLATED FRACTURE OF THE FEMUR AGAINST THE BACKGROUND OF SYSTEMIC OZONE THERAPY, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Parameters	Группа 1 Контрольная Group 1 Control n = 30	Группа 2 Пациенты с ИПБК до начала терапии Group 2 Patients with isolated femoral fracture before starting therapy n = 32	Группа 3 Пациенты с ИПБК после стандартного лечения Group 3 Patients with isolated femoral fracture after starting therapy n = 16	Группа 4 Пациенты с ИПБК после МАГТ Group 4 Patients with isolated femoral fracture after ozone therapy n = 16
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	1,85 (0,69-1,98)	156,3 (123,5-178,4) < 0,01 1-2	149 (128,7-154,9) < 0,013-1,4	98,0 (83,2-112,4) < 0,01 4-1,2,3
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	2,23 (0,06-3,10)	45,8 (38,6-56,9) < 0,01 1-2	58,9 (42,5-62,9) < 0,01 1-3	56,0 (45,3-64,3) < 0,01 1-4

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

внутриклеточных посттравматических событий, которые некоторые авторы описывают как «генетический шторм» [9], опосредованный паттерн-распознающими рецепторами (TLRs, NLRs, RAGE, пуриnergические рецепторы) [5]. Про- и противовоспалительные эффекты нейтрофилов включают хемотаксис, секрецию цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1ra, IL-10), генерацию активных форм кислорода, фагоцитоз, образо-

вание нейтрофильных ловушек [4, 8]. Локальные иммунные реакции после перелома бедра включают накопление в области повреждения нейтрофилов (очищение раны, секреция хемокинов для макрофагов – CCL2, IL-6), резидентных макрофагов-остеокластов, поляризованных в M1 провоспалительный фенотип (экспрессия iNOS, CCR7, HLA-DR), затем в M2-фенотип (экспрессия CD206, CD163, CCL1, CCL18, FIZZ1 и

др.), миграция и присутствие в очаге лимфоцитов обеспечивает секрецию провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, последующий синтез ряда медиаторов (ЦОГ-2, ПГЕ2 и др.) обеспечивает смену воспалительной фазы на репаративную [7]. Инфильтрация нейтрофилами и макрофагами зоны повреждения в ответ на хемокины, например IL-6 и CCL2, а также активация резидентных макрофагов в пери- и эндосте обеспечивает удаление погибших клеток и костных фрагментов и активацию фибробластов, остеопрогениторных клеток секреторными продуктами – IL-1, IL-6, TNF α , CCL2 и др. [7].

Показано, что смена цитокинового репертуара в динамике травмы позволяет модулировать изменения метаболизма в костной ткани. Так, провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF α) обладают проостеокластогенной активностью, оказывают как прямой стимулирующий эффект на процессы резорбции костной ткани, так и опосредованный, через индукцию RANKL, направляющего терминальную дифференцировку прекурсоров остеокластов и стимулирующего резорбтивную активность зрелых остеокластов. Доказано, что IL-6 регулирует также дифференцировку остеокластических прекурсоров в зрелые остеокласты [3].

Согласно нашим исследованиям (табл. 2), уровни провоспалительного цитокина IL-6 у пациентов с ИПБК при поступлении (4-5 сутки после травмы) были значительно повышены в сравнении с контрольной группой. После стандартной терапии не отмечено значимого изменения содержания данного цитокина в крови. На фоне МАГТ, напротив, зафиксировано снижение показателя, в сравнении со 2 и 3 группой, что свидетельствует о нормализующем эффекте озонотерапии на показатели секреторной активности иммунных клеток и препятствует реализации эффектов «цитокинового шторма». Примечательно, что уровень IL-6 не снизился до значений контрольной группы, что вполне закономерно, учитывая фазу воспалительного ответа и процессы костной резорбции.

В то же время динамика противовоспалительного цитокина IL-4 на фоне травматического повреждения бедренной кости не имела значимых различий среди 2, 3, 4 групп пациентов, за исключением показателя концентрации цитокина в контрольной группе, где определялся низкий базовый уровень IL-4. Известно, что данный цитокин индуцирует хемотаксис остеобластов, способен напрямую стимулировать пролиферацию остеобластов на уровне костного мозга, предположительно через стимуляцию мезенхимальных стромальных клеток к дифференцировке в остеобластическом направлении, опосредованном индукцией BMP-2 [2].

Применение корреляционного анализа по Спирмену показало высокую степень зависимости интенсивности болевых ощущений от уровня провоспалительных цитокинов ($R = 0,84$, $p < 0,02$) у пациентов до хирургического лечения (2 группа). Напротив, применение озонотерапии приводило к уменьшению интенсивности боли в области повреждения и прямо коррелировало со снижением концентрации IL-6 ($R = 0,61$, $p < 0,04$) в 4 группе. Следовательно, можно предположить, что применение озона в терапевтических концентрациях ограничивает избыточные реакции врожденного иммунитета (синтез провоспалительных цитокинов, АФК, активацию комплемента), которые могут привести к массивному тканевому повреждению на ранних этапах посттравматического процесса.

Выводы

1. Применение системной озонотерапии в комплексном лечении изолированного перелома бедренной кости показало наличие выраженного анальгетического эффекта после окончания курса лечения.

2. Нормализующее действие озонотерапии в отношении уровней про- и противовоспалительных цитокинов препятствует реализации эффектов «цитокинового шторма».

Список литературы / References

1. Коршунова Е.Ю., Белохвостикова Т.С., Дмитриева Л.А. Иммунологический контроль гомеостаза костной ткани // Политравма, 2011. № 1. [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskij-kontrol-gomeostaza-kostnoy-tkani> (дата обращения: 10.04.2020). [Korshunova E.Yu., Belokhvoostikova T.S., Dmitrieva L.A. Immunological control of bone tissue homeostasis. *Politravma = Politrauma*, 2011, no. 1. [Electronic resource]. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskij-kontrol-gomeostaza-kostnoy-tkani> (date of the application: 10.04.2020).
2. Коршунова Е.Ю., Дмитриева Л.А., Лебедев В.Ф. Цитокиновая регуляция метаболизма костной ткани // Политравма. 2012. № 3. [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovaya-regulyatsiya-metabolizma-kostnoy-tkani> (дата обращения: 10.04.2020). [Korshunova E.Yu., Dmitrieva L.A., Lebedev V.F. Cytokine regulation of bone metabolism. *Politravma = Politrauma*, 2012, no. 3.

[Electronic resource]. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovaya-regulyatsiya-metabolizma-kostnoy-tkani> (date of the application: 10.04.2020).

3. Панков И.О., Габдуллин М.М., Емелин А.Л. Исследование интерлейкина-6 у пациентов с тяжелой травмой нижних конечностей, осложненных синдромом жировой эмболии // Современные проблемы науки и образования, 2016. № 2. [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24272> (дата обращения: 10.04.2020). [Pankov I.O., Gabdullin M.M., Emelin A.L. The study of interleukin-6 in patients with severe lower limb trauma complicated by fat embolism. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* = *Modern Problems of Science and Education*, 2016, no. 2. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24272> (date of the application: 10.04.2020).

4. Bortolotti P., Faure E., Kipnis E. Inflammasomes in tissue damages and immune disorders after trauma. *Front. Immunol.*, 2018, no. 9, 1900. doi: 10.3389/fimmu.2018.01900.

5. Cekic, C., Linden, J. Purinergic regulation of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, no. 16, pp. 177-192.

6. Galie M., Costanzo M., Nodari A., Boschi F., Calderan L., Mannucci S., Covi V., Tabaracci G., Malatesta M. Mild ozonisation activates antioxidant cell response by the Keap1/Nrf2 dependent pathway. *Free Radic. Biol. Med.*, 2018, Vol. 124, pp. 114-121.

7. Gibon E., Lu L.Y., Nathan K., Goodman S.B. Inflammation, ageing, and bone regeneration. *J. Orthop. Translat.*, 2017, no. 10, pp. 28-35.

8. Jorch S.K., Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat. Med.*, 2017, no. 23, pp. 279-287.

9. Xiao W., Mindrinos M.N., Seok J. A genomic storm in critically injured humans. *J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 208, no. 13, pp. 2581-2590.

Авторы:

Абрамов К.С. — ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Давыдова Е.В. — д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Осиков М.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Abramov K.S., Assistant Professor, Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Davydova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Osikov M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 01.06.2020
Принята к печати 08.07.2020

Received 01.06.2020
Accepted 08.07.2020