

Влияние окисленного декстрана на гепатоциты крыс при токсическом гепатозе смешанной этиологии

В.А. Шкурупий^{1,2}, М.А. Карпов^{1,2}, В.Д. Клочин¹

¹ *ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

² *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Резюме

Цель исследования – изучить эффективность окисленного декстрана (ОД) в защите от повреждения паренхимы печени при сочетанном остром и хроническом токсическом воздействии растворов этилового спирта и тетра-хлорметана. **Материал и методы.** 150 крысам-самцам породы Вистар интраперитонеально вводили токсиканты – 50%-й раствор CCl_4 на оливковом масле и 5%-й водный раствор окисленного декстрана (ОД) с молекулярной массой 40 кДа, перорально – 6,5%-й водный раствор этилового спирта. Тетрахлорметан вводили один раз в день, затем три дня по одному разу – только водный раствор этилового спирта, последний не вводили в дни назначения тетрахлометана и ОД. Животные получали ОД с 1-го дня введения токсикантов в течение 60 суток. В следующие 30 дней не назначали токсиканты, но вводили ОД. **Результаты и их обсуждение.** У животных, которым вводили только токсиканты, наблюдали гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии, занимавшие несколько больше 40 % паренхимы органа, и гепатоциты в состоянии некроза, занимавшие от 37 до 28 % паренхимы в разные периоды наблюдений. Включение ОД в схему профилактики некротических осложнений уменьшало их в 3–4 раза по сравнению с животными, не получавшими ОД. Эти данные свидетельствуют о высокой гепатопротекторной эффективности ОД.

Ключевые слова: печень, токсический гепатоз, окисленный декстран, гепатопротекторы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Шкурупий В.А., e-mail: sck@centercem.ru

Для цитирования: Шкурупий В.А., Карпов М.А., Клочин В.Д. Влияние окисленного декстрана на гепатоциты крыс при токсическом гепатозе смешанной этиологии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (5): 25–30. doi: 10.18699/SSMJ20210503

Effect of oxidized dextran on rat hepatocytes in toxic hepatitis of mixed etiology

V.A. Shkurupiy^{1,2}, M.A. Karpov^{1,2}, V.D. Klochin¹

¹ *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

Abstract

The aim of research was to study the oxidized dextran protection effect against hepatic parenchyma defect at combined acute and chronic toxicity of ethyl alcohol and tetrachloromethane solutions. **Materials and methods.** 150 male Wistar rats were injected by toxicants with intraperitoneal administration: 50 % CCl_4 in olive oil solution and 5 % oxidized dextran (OD) aqueous solution with molecular weight 40 kDa and peroral 6.5 % ethyl alcohol aqueous solution. Tetrachloromethane was injected once a day, and then only ethyl alcohol aqueous solution was administrated 1 time per day during 3 days. The ethyl alcohol aqueous solution was not administered on the days of the of tetrachloromethane and OD injections. OD has been administered from the 1st day of the toxicants injection till 60 days. OD without toxicants has been injected for the next 30 days. **Results and discussion.** In animals that were injected only with toxicants, hepatocytes were in a state of vacuolar dystrophy, which occupied slightly more than 40 % of the organ parenchyma, and

hepatocytes in a state of necrosis, which occupied from 37 to 28 % of the parenchyma at different periods of observation. The OD inclusion in the scheme for the prevention of necrotic complications reduced them from 3 to 4 times more than in animals that did not receive OD. The data obtained indicate the OD high hepatoprotective effectiveness.

Key words: liver, toxic hepatitis, oxidized dextran, hepatoprotectors.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Shkurupiy V.A., e-mail: scck@centercem.ru

Citation: Shkurupiy V.A., Karpov M.A., Klochin V.D. Effect of oxidized dextran on rat hepatocytes in toxic hepatitis of mixed etiology. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (5): 25–30. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210503

Введение

Печень – основной орган гомеостазирования у млекопитающих, одна из важнейших выполняемых им функций – детоксикационная. Ее неэффективность сопряжена с развитием дистрофических и некротических процессов в гепатоцитах и, как следствие, постнекротического фиброзирования органа. Постоянное увеличение количества промышленных токсикантов в сочетании с высоким уровнем потребления алкогольной продукции приводит к возрастанию частоты острых и хронических токсических поражений печени [1]. Около 2 млрд людей в мире кроме промышленных токсикантов потребляют различного рода спиртные напитки и около 76 млн страдают заболеваниями, связанными с их потреблением [2]. Длительное, повторяющееся повреждение печени токсическими веществами в 20 % случаев приводит к хронизации патологического процесса, фиброзу и циррозу [3]. Смертность от токсических поражений печени достигла 59 % и ежегодно растет [4]. В настоящее время эффективные методы профилактики и лечения цирроза отсутствуют, а процесс фиброза печени считается необратимым [5]. Гипотетически одним из вероятных способов профилактики фиброза и цирроза (кроме санитарно-гигиенических мероприятий) является профилактика деструктивных (некроз) изменений клеток в паренхиме печени. Решение этой проблемы представляется проблематичным, поскольку согласно канонам общей патологии клетки в состоянии дистрофии «обречены» на гибель механизмом некроза. Однако академик Д.С. Саркисов [6] не исключал возможность профилактики гибели клеток путем развития внутриклеточной регенерации. Очевидно одно: регенерировать могут живые клетки с поврежденными структурами цитоплазмы, т.е. в состоянии дистрофии. Но доказательная база этого представляется сложной.

В настоящее время существует широкий перечень гепатопротективных препаратов, обладающих защитными свойствами, механизм влияния которых недостаточно изучен [7]. Ранее

нами показано уменьшение некротических и дистрофических изменений гепатоцитов до 80 % и отсутствие токсичности окисленного декстрана (ОД) при его использовании в эксперименте [8, 9]. Цель настоящего исследования заключалась в изучении эффективности ОД в защите от повреждения паренхимы печени при сочетанном остром и хроническом токсическом воздействии растворов этилового спирта и тетрахлорметана.

Материал и методы

Исследование проводили на 150 крысах-самцах породы Wistar с массой тела 280–320 г, полученных из вивария ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и принципами гуманного обращения с лабораторными животными. Крыс содержали при оптимальном температурном режиме, они имели свободный доступ к воде и пище.

Токсический гепатоз моделировали путем интраперитонеального введения 50%-го раствора четыреххлористого углерода в оливковом масле и перорального введения 6,5%-го водного раствора этилового спирта [10]. Модель была нами модифицирована с целью снижения числа летальных исходов: CCl_4 вводили 1 раз в 4 суток, на следующие сутки после введения тетрахлорметана крысы в течение трех дней получали *per os* этиловый спирт.

Растворы этилового спирта и CCl_4 в соотношении 1:1 вводили до 60-х суток поочередно: 1 день – CCl_4 , 3 дня – этилового спирта. Кроме того, интраперитонеально вводили 5%-й водный раствор ОД (молекулярная масса 40 кДа). Раствор этилового спирта не назначали в дни введения растворов CCl_4 и ОД. Животные были разделены на пять групп, по 10 особей на каждый срок.

В 1-ю группу вошли интактные крысы. Во второй группе (нелеченные) животным в первые сутки вводили раствор CCl_4 из расчета 1 мл/кг массы тела, на 2-е, 3-и и 4-е сутки – водно-спиртовой раствор из расчета 2 мл на особь из поилки.

Цикл и последовательность введения повторяли до 60-х суток, материал для исследования получали на 31-е, 61-е и 91-е сутки. Крысы третьей группы (леченные с первых суток) получали растворы CCl_4 и этилового спирта по аналогичным циклам до 60-го дня, дополнительно в те же дни, что и водно-спиртовой раствор – внутривенно 5%-й водный раствор ОД из расчета 2 мл на особь, материал для исследования забирали на 31-е и 61-е сутки. Животным 4-й группы (леченные с 30 суток) токсиканты вводили в том же режиме, что и крысам 3-й группы, раствор ОД назначали с 30-х суток по 60-е сутки, материал для исследования получали на 61-е и 91-е сутки. Крысы 5-й группы получали растворы CCl_4 , этилового спирта и ОД в аналогичном режиме, при этом с 60-х по 90-е сутки – дополнительно раствор ОД, материал для исследования получали на 91-е сутки.

Перед забором образцов печени животных вводили в состояние наркоза путем внутримышечного введения смеси растворов тилетамина и золазепама по 5 мг/мл (10 мкл / кг массы тела), после чего производили декапитацию. Образцы печени фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, обезжировали в спиртах возрастающей концентрации и заключали в парафин. Из каждого образца на микротоме Microm HM 355S (Ther-

mo Fisher Scientific, США) готовили по 4–6 срезов толщиной 5–6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином [11, 12]. Морфологическое и морфометрическое исследование печени проводили с использованием светового микроскопа AxioStar (Carl Zeiss, Германия); при помощи тестовой системы из 25 точек (16 квадратов) подсчитывали численные плотности двуядерных гепатоцитов (Nai), в единице тестовой площади 1600 мкм² определяли объемные плотности (Vv) гепатоцитов в состоянии дистрофии и некрозов [13, 14].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При исследовании результатов у крыс из 2-й группы (нелеченные) обнаружили гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии, которые занимали от 42 до 47 % паренхимы печени в разные периоды исследования (таблица). Некротизированные гепатоциты располагались в паренхиме печени диссеминированно, так же как и дистро-

Таблица. Структурные преобразования в паренхиме печени крыс, леченных ОД, при остром и хроническом токсическом гепатозах

Table. Structural changes in the liver parenchyma of rats treated with oxidized dextran in acute and chronic toxic hepatitis

Показатель	Группа	Время после начала токсического воздействия, сут		
		30	60	90
Объемная плотность (Vv) дистрофически измененных гепатоцитов, %	1-я группа	1,6 ± 0,29	–	–
	2-я группа	42,2 ± 0,41	42,3 ± 1,15	47,4 ± 1,38
	3-я группа	58,3 ± 1,64*	62,9 ± 1,37*	–
	4-я группа	–	60,4 ± 1,32*	71,1 ± 1,18*
	5-я группа	–	–	57,9 ± 1,51*
Объемная плотность (Vv) некротизированных гепатоцитов, %	1-я группа	0,3 ± 0,13	–	–
	2-я группа	36,9 ± 1,51	27,2 ± 1,31	28,2 ± 1,17
	3-я группа	12,9 ± 1,14*	13,7 ± 0,96*	–
	4-я группа	–	9,6 ± 0,65*	7,3 ± 0,67*
	5-я группа	–	–	10,4 ± 1,05*
Количество (Nai) двуядерных гепатоцитов	1-я группа	0,6 ± 0,08	–	–
	2-я группа	0,5 ± 0,07	0,6 ± 0,08	0,3 ± 0,06
	3-я группа	0,6 ± 0,07	0,4 ± 0,05*	–
	4-я группа	–	1,0 ± 0,12*	0,6 ± 0,08*
	5-я группа	–	–	0,8 ± 0,14*

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

фически измененные гепатоциты, таких клеток было меньше (37, 27 и 28 % паренхимы органа на 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента соответственно) (см. таблицу). Эти данные свидетельствуют о том, что не все дистрофически измененные клетки некротизируются даже через достаточно большой срок после воздействия повреждающих факторов. У животных, получавших токсиканты и ОД, наблюдали гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии, которые были крупнее, чем гепатоциты в норме, и у крыс, получавших токсиканты, – видимо, поскольку они пиноцитировали большое количество лизосомотропного [15, 16] ОД, такие клетки занимали от 60 до 70 % паренхимы органа (см. таблицу). При этом объемная плотность некротически измененных гепатоцитов у животных, получавших с токсикантами ОД, была в 3–4 раза меньше, чем у крыс, которым ОД не вводили (см. таблицу).

Из приведенных данных очевидно, что ОД обладает выраженными гепатопротекторными свойствами и способствует стимуляции процессов внутриклеточной репаративной регенерации, о возможности которой у млекопитающих писал академик Д.С. Саркисов [6]. О том, что это не результат активации деления гепатоцитов, косвенно свидетельствует отсутствие увеличения численной плотности двуядерных гепатоцитов (см. таблицу) – результата эндомитозов.

Очевидно, что эти свойства ОД сопряжены с его лизосомотропностью [17]. Ранее нами показано, что ОД способен стимулировать репаративные процессы в печени при профилактическом его введении мышам, зараженным вирусами птичьего гриппа [17], а также в составе противотуберкулезной композиции [9], но механизмы этого плохо изучены. Для исследования развития процессов внутриклеточной репаративной регенерации нужна поврежденная, но живая клетка. Этим условиям отвечают гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии. Используемые в настоящем эксперименте токсиканты метаболизируются ферментами (оксигеназы смешанных функций) гепатоцитов, расположенными в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Продукты метаболизма токсикантов инициируют образование липидных перекисей в мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума, и в первую очередь повреждают его мембраны, проницаемость которых увеличивается. Это и формирует «картину» вакуольной дистрофии. Данные соединения в своих патогенных эффектах «короткодистантны». Нами показано (электронно-микроскопически), что на ранних стадиях действия CCl_4 гранулярный эндоплазматический ретикулум, где произ-

водится синтез «для» гепатоцитов и на «экспорт», повреждается позднее гладкого [15].

Следует обратить внимание на еще один феномен, связанный с лизосомотропностью ОД. В связи с медленной биodeградебельностью (по результатам с тритиевой меткой) [9] ОД выводится из организма через 7 суток. Ранее в макрофагах мы наблюдали явление, названное нами феноменом пролонгированной персистенции лизосомотропных факторов разной природы, избирательно накапливающихся в вакуолярно-лизосомальном аппарате клеток в связи с медленным деградированием или при отсутствии такового [16]. Длительное (6 месяцев) лечение мышей противотуберкулезной композицией изониазида с ОД приводило к гипертрофии эпителиоидных клеток типа А в связи с гиперплазией их внутриклеточных мембран в 2 раза, прикрепленных рибосом – в 2 раза и свободных рибосом в полисомах – в 3 раза [18]. Поглощение перитонеальными макрофагами синтетических наноалмазов увеличивало их прорегенеративный потенциал, повышало экспрессию и секрецию лизосомальных протеаз – катепсина В и D, матриксных металлопротеиназ 1 и 9 [19]. ОД усиливает альтернативную активацию макрофагов [20]. Эти данные свидетельствуют о том, что феномен пролонгированной персистенции в вакуолярном аппарате клеток лизосомотропных веществ, если они не обладают деструктивными свойствами в отношении поглотивших их клеток, может проявляться неспецифической стимуляцией активности пластических процессов в них. Возможно, что данный феномен имел место и в гепатоцитах животных, получавших ОД на всем протяжении эксперимента, а не только в фагоцитирующих клетках.

Заключение

ОД обладает свойствами гепатопротектора и способностью стимулировать процессы внутриклеточной репаративной регенерации гепатоцитов после токсических повреждений печени. Эти свойства, видимо, могут проявиться способностью ОД профилактировать постдеструктивные фибротические осложнения в печени, но механизмы данного феномена требуют дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. Альтшулер В.Б. Алкоголизм. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 264 с.
- Al'tshuler V.B. Alcoholism. Moscow: GJeO-TAR-Media, 2010. 264 p. [In Russian].

2. Global status report on alcohol 2004. Geneva: WHO, Department of Mental Health and Substance Abuse, 2004. 94 p.
3. Азжаргал Б., Батбаатар Г., Бира Н. Сравнительный анализ некоторых лабораторных показателей при алкогольном и вирусных гепатитах. *Сиб. мед. ж. (Иркутск)*. 2013; 118 (3): 38–40.
- Azzhargal B., Batbaatar G., Bira N. Comparative analysis of some laboratory parameters in alcoholic and viral hepatitis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013; 118 (3): 38–40. [In Russian].
4. Shield K.D., Rylett M., Rehm J. Успехи и упущенные возможности общественного здравоохранения. Тенденции в потреблении алкоголя и смертности, относимой на счет алкоголя, в Европейском регионе ВОЗ, 1990–2014 гг. М.: Европейский офис ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, 2015. 81с.
- Shield K.D., Rylett M., Rehm J. Public health successes and missed opportunities trends in alcohol consumption and attributable deaths in the European Region WHO, 1990–2014. Moscow: WHO European Office for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases, 2015. 81 p. [In Russian].
5. Буко В., Лукивская О., Белоновская Е. Перспективы противодифиброзной терапии хронических заболеваний печени. *Наука и инновации*. 2013; 130 (12): 56–60.
- Buko V., Lukivskaja O., Belonovskaja E. Prospects for anti-fibrotic therapy of chronic liver diseases. *Nauka i innovatsii = Science and Innovation*. 2013; 130 (12): 56–60. [In Russian].
6. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза. М.: Медицина, 1977. 351 с.
- Sarkisov D.S. Essays on the structural foundations of homeostasis. Moscow: Meditsina, 1977. 351 p. [In Russian].
7. Матвеев А.В. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: АРИАЛ, 2013. 384 с.
- Matveev A.V. Analysis of international studies on drugs in the group of drugs for the liver. Simferopol: ARIAL, 2013. 384 p. [In Russian].
8. Шкурупий В.А., Потапова О.В., Шаркова Т.В., Шестопалов А.М., Троицкий А.В. Влияние профилактического введения окисленного декстрана на процессы повреждения и репаративной регенерации в печени мышей после их инфицирования вирусом гриппа А/Н5N1. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2014; 158 (10): 485–490.
- Shkurupy V.A., Potapova O.V., Sharkova T.V., Shestopalov A.M., Troitskii A.V. Effects of preventive administration of oxidized dextran on liver injury and reparative regeneration in mice infected with influenza A/H5N1 virus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015; 158: 483–488.
9. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: РАМН, 2007. 536 с.
- Shkurupy V.A. Tuberculous granulomatosis. Cytophysiology and targeted therapy. Moscow: RAMN, 2007. 536 p. [In Russian].
10. Волчек В.С., Сотникова В.В., Колесникова К.И., Дохов О.В. Использование токсического действия тетрахлорметана при индуцировании экспериментального цирроза печени у кроликов и крыс. *Актуал. науч. исслед. в соврем. мире*. 2018; 43 (6): 124–128.
- Volchek V.S., Sotnikova V.V., Kolesnikova K.I., Dokhov O.V. The use of the toxic effect of carbon tetrachloride in the induction of experimental liver cirrhosis in rabbits and rats. *Aktual'nyye nauchnyye issledovaniya v sovremennom mire = Actual Scientific Research in the Modern World*. 2018; 43 (6): 124–128. [In Russian].
11. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. Микроскопическая техника. М.: Медицина, 1996. 544 с.
- Sarkisov D.S., Perov Ju.L. Microscopic technique. Moscow: Meditsina, 1996. 544 p. [In Russian].
12. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии: учебное пособие. *Арх. патол.* 2004; 66 (3): 61.
- Avtandilov G.G. Basic lines of quantitative pathological anatomy. Guide. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*. 2004; 66 (3): 61. [In Russian].
13. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина, 1990. 384 с.
- Avtandilov G.G. Medical morphometry. Manual. Moscow: Meditsina, 1990. 384 p. [In Russian].
14. Weibel E.L. Stereological methods. London: Academ, 1979. 415 p.
15. Шкурупий В.А. Ультраструктура клеток печени при стрессе. Новосибирск: Наука, 1989. 140 с.
- Shkurupij V.A. Ultrastructure of liver cells under stress. Novosibirsk: Nauka, 1989. 140 p. [In Russian].
16. Шкурупий В.А., Курунов Ю.Н., Яковченко Н.Н. Лизосомотропизм – проблемы клеточной физиологии и медицины. Новосибирск, 1999. 289 с.
- Shkurupij V.A., Kurunov Ju.N., Jakovchenko N.N. Lysosomotropism – problems of cell physiology and medicine. Novosibirsk, 1999. 289 p. [In Russian].
17. Шкурупий В.А. Цитоморфологические аспекты патогенеза вирусного гриппа и его неспецифической профилактики. Новосибирск: Наука, 2019. 259 с.
- Shkurupij V.A. Cytomorphological aspects of viral influenza pathogenesis and its nonspecific prophylaxis. Novosibirsk: Nauka, 2019. 259 p. [In Russian].
18. Шкурупий В.А., Козяев М.А., Надеев А.П. Ультраструктура эпителиоидных клеток типа А при БЦЖ-гранулематозе и введении лизосомотропной формы изониазида. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2006; 141 (4): 474–477.

Shkurupiy V.A., Kozyaev M.A., Nadeev A.P. Ultrastructural characteristics of type A epithelioid cells during BCG-granulomatosis and treatment with lysosomotropic isoniazid. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006; 141: 487–490.

19. Нешадим Д.В., Архипов С.А., Шкурупий В.А. Ахраменко А.В., Троицкий А.В., Карпов М.А. Исследования влияния наноалмазов на прорегенеративный потенциал макрофагов *in vitro*. *Фундам. исслед.* 2015; 6 (2): 1222–1226.

Neshchadim D.V., Arkhipov S.A., Shkurupiy V.A. Akhramenko A.V., Troitsky A.V., Karpov M.A. Investigation of the effect of nanodiamonds on the regenerative potential of macrophages *in vitro*. *Fundamen-*

tal'nye issledovaniya = Fundamental research. 2015; 6 (2): 1222–1226. [In Russian].

20. Чечушков А.В., Кожин П.М., Зайцева Н.С., Лемза А.Е., Меньщикова Е.Б., Троицкий А.В., Шкурупий В.А. Окисленный декстран усиливает альтернативную активацию макрофагов мышей противоположных линий. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2015; 160 (12): 749–753.

Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Zaitseva N.S., Lemza A.E., Men'shchikova E.B., Troitskii A.V., Shkurupiy V.A. Oxidized dextran enhances alternative activation of macrophages in mice of opposite lines. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 160 (6). 783–786.

Сведения об авторах:

Вячеслав Алексеевич Шкурупий, проф., академик РАН, ORCID: 0000-0002-5078-4216, e-mail: sck@centercem.ru

Михаил Александрович Карпов, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru

Виталий Дмитриевич Клочин, ORCID: 0000-0002-5418-1375, e-mail: klo4in@yandex.ru

Information about the authors:

Viacheslav A. Shkurupiy, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-5078-4216, e-mail: sck@centercem.ru

Mikhail A. Karpov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru

Vitalii D. Klochin, ORCID: 0000-0002-5418-1375, e-mail: klo4in@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.07.2021

Принята к публикации 19.09.2021

Received 31.07.2021

Accepted 19.09.2021