

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
ЭКВИВАЛЕНТОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТОЩЕЙ КИШКИ
ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЕДНЕННОГО УРАНА

Е.Е. ИВАНОВА, Э.Ф. КУДАЕВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д.10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: z.vorontsova@mail.ru

Аннотация. Воздействие обедненного урана, даже однократное, на организм человека и животных возможно алиментарным путем. **Цель исследования** – изучение морфофункционального состояния слизистой оболочки тощей кишки спустя один, три и шесть месяцев после воздействия, а также в более отдаленный период на основе статистического прогнозирования. **Материалы и методы исследования.** В эксперименте крысы четырехмесячного возраста однократно получали водный раствор обедненного урана в дозе 0,1 мг на 100 г массы. Взятие биологического материала проводили спустя один, три и шесть месяцев. Прогностическая оценка осуществлялась спустя девять и двенадцать месяцев, с использованием статистических методов, с экстраполяцией данных в аспекте возрастных изменений. **Результаты и их обсуждение.** Воздействие обедненного урана на слизистую оболочку тощей кишки проявляется разносторонними реакциями. Кластеризация исследуемых параметров позволила более объективно оценить и установить индивидуальную чувствительность слизистой оболочки тощей кишки к воздействию обедненного урана в динамике отдаленности сроков наблюдения. Наиболее многочисленным был первый кластер, на основании которого проводилась интерпретация полученных результатов. Щелочная фосфатаза является гистохимическим маркером процессов всасывания. Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа является кофактором для поддержания восстановленной формы глутатиона, который обеспечивает внутриклеточную антиоксидантную защиту. Сукцинатдегидрогеназа является чрезвычайно важным ферментом в оценке морфофункционального состояния клеток, так как он обеспечивает энергетический и конструктивный клеточный метаболизм. Роль и нюансы лактатдегидрогеназы в жизнедеятельности клетки до сих пор еще дискутируется, но не вызывает сомнений значение этого фермента в митохондриальной биоэнергетике. Пролиферативная активность эпителия слизистой оболочки тощей кишки определялась по числу митотических клеток. Гомеостаз стромального компонента слизистой оценивался по общему числу тучных клеток. **Заключение.** Слизистая оболочка тощей кишки является чувствительной к однократному воздействию водного раствора обедненного урана как в ближайшие сроки наблюдения, так и в отдаленной перспективе.

Ключевые слова: обедненный уран, гистохимические маркеры, пролиферация, возрастная морфология.

PROGNOSTIC ASSESSMENT OF THE DYNAMICS OF HISTOENZYMOLOGICAL PARAMETERS
OF THE JEJUNUM MUCOSA AFTER A SINGLE EXPOSURE TO DEPLETED URANIUM

E.E. IVANOVA, E.F. KUDAEVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko" of the Ministry of health of the Russian Federation, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail z.vorontsova@mail.ru

Abstract. The impact of depleted uranium, even once, on the human and animal bodies is possible by alimentary means. **The research purpose** is to study of the morfo-functional state of the jejunum mucosa 1, 3 and 6 months after exposure, as well as in a more distant period based on statistical forecasting. **Materials and methods of research.** In the experiment, four-month-old rats once received an aqueous solution of depleted uranium at a dose of 0.1 mg per 100 g of mass. The biological material was taken after 1, 3 and 6 months. The prognostic assessment was carried out after 9 and 12 months, using statistical methods, with extrapolation of data in the aspect of age-related changes. **Results.** The toxic effect of depleted uranium on the mucous membrane of the jejunum is manifested by various reactions. Clustering of the studied parameters made it possible to more objectively assess and establish the individual sensitivity of the jejunum mucosa to the effects of depleted uranium in the dynamics of the remoteness of observation periods. The first cluster was the most numerous, based on which the results were interpreted. Alkaline phosphatase is a histochemical marker of absorption processes. Glu-

cose-6-phosphate dehydrogenase is a cofactor for maintaining the reduced form of glutathione, which provides intracellular antioxidant protection. Succinate dehydrogenase is an extremely important enzyme in assessing the morphofunctional state of cells, as it provides energy and constructive cellular metabolism. The role and nuances of lactate dehydrogenase in cell activity is still debated, but there is no doubt about the importance of this enzyme in mitochondrial bioenergetics. Proliferative activity of the epithelium of the jejunum mucosa was determined by the number of mitotic cells. Homeostasis of the stromal component of the mucosa was evaluated by the total number of mast cells. **Conclusion.** The mucous membrane of the jejunum is sensitive to a single exposure to an aqueous solution of depleted uranium both in the near term of observation and in the long term.

Keywords: depleted uranium, histochemical markers, proliferation, age morphology.

Введение. Обедненный уран (ОУ) является важным побочным продуктом в процессе обогащения урана. Благодаря своему применению в гражданской, а также военной деятельности, ОУ является фактором, загрязняющим окружающую среду [5]. Внутреннее воздействие ОУ может происходить при приеме внутрь воды и пищи, загрязненной ОУ [1, 4]. Было предложено несколько механизмов реализации токсичных эффектов ОУ: окислительный стресс, митохондриальная токсичность, апоптоз и воспаление [1, 12]. Как известно, наиболее активно процессы всасывания происходят в тощей кишке, что обуславливает выбор объекта изучения.

Цель исследования – изучение морфофункционального состояния слизистой оболочки тощей кишки спустя один, три и шесть месяцев после воздействия, а также в более отдаленный период на основе статистического прогнозирования

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на биологических моделях – 180 белых беспородных крысах-самцах в возрасте четыре мес, которых однократно поили водным раствором ОУ в дозе 0,1 мг на 100 г массы крысы. Животных содержали и выводили из эксперимента в соответствии с принципами биоэтики и правилами лабораторной практики, которые представлены в «Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных» (1996) и приказе МЗ РФ № 266 от 19.06.2003 г. «Правила клинической практики в Российской Федерации», а также с соблюдением правил гуманного обращения с животными (*Report of the AVMA Panel on Euthanasia JAVMA, 2001*). Забор материала проводили спустя один, три и шесть месяцев. Микропрепараты изготавливали по стандартным методикам. Для гистохимического исследования использовали соответствующие субстраты, подсчет числа митотических клеток (ЧМК) проводили при окраске гематоксилином и эозином, выявление тучных клеток проводили в реакциях по М.Г. Шубичу. Качественную и количественную оценку исследуемых параметров проводили с использованием бинокулярного микроскопа *ОПТИКА Serie DM-15&20*, программы *Image J 1.38x*, а также пакета статистических функций на базе *Excel, Statistika 22.0, SPSS*.

При осуществлении процесса статистического прогнозирования был выбран максимальный срок тенденции 12 месяцев, т.к. он соответствует возрасту животных 16 месяцев. Для экстраполяции возраста крыс на продолжительность жизни человека была использована одна из методик О.А. Гелашвили [2], согласно которой, один день жизни крысы соответствует 52 дням жизни человека (табл.).

Таблица

Экстраполяция возраста крыс на человека

Метод	Возраст крыс			Возраст человека	
	Месяцы	Срок постуранового воздействия, месяцы	Дни	Дни	Годы
Эксперимент	5	1	150	7800	21,4
	7	3	210	10920	29,9
	10	6	300	15600	42,7
Тенденция	13	9	390	20280	55,6
	16	12	480	24960	68,4

Кластеризация исследуемых параметров позволила более объективно оценить и установить индивидуальную чувствительность слизистой оболочки тощей кишки к воздействию обедненного урана в динамике отдаленности сроков наблюдения. Наиболее многочисленным был первый кластер, на основании которого проводилась интерпретация полученных результатов.

Результаты и их обсуждение. Результаты гистохимического исследования экспериментальных животных показали, что у контрольных крыс наблюдалась динамика плавного снижения активности *щелочной фосфатазы* (ЩФ) энтероцитов тощей кишки к десятимесячному возрасту. Статистическая оценка прогноза динамики ЩФ выявила сохранение этого тренда (рис. 1).

В энтероцитах слизистой оболочки тощей кишки экспериментальных крыс ЩФ была выше контрольных показателей спустя один и три месяца после инкорпорирования ОУ. Спустя три месяца после

воздействия, активность ЩФ была максимальной, а в шесть месяцев было выявлено снижение ее относительно контрольных значений. Статистическая оценка динамики активности ЩФ спустя девять и двенадцать месяцев выявила дальнейшее снижение всасывающей способности слизистой оболочки тощей кишки.

В контроле тенденция к снижению активности ЩФ может быть обусловлена возрастными изменениями слизистой оболочки тощей кишки: повреждением апикальных частей энтероцитов, с последующей внутриклеточной перестройкой [7, 9]. Повреждающее воздействие ОУ, при этом, не вызывает сомнений (рис. 1).

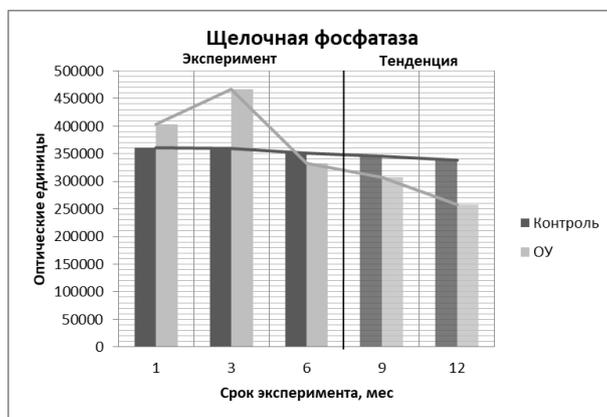


Рис. 1. Динамика ЩФ энтероцитов тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании

Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ) является основным путем биосинтеза НАДФН, который необходим в качестве кофактора для поддержания восстановленной формы глутатиона [6,10], который обеспечивает внутриклеточную антиоксидантную защиту [1]. В нашем исследовании выявлялось снижение Г6ФДГ, прямо пропорциональное возрасту контрольных животных, как в эксперименте, так и при статистическом прогнозировании. Спустя месяц после приема ОУ, активность Г6ФДГ была выше возрастного контроля, а в три месяца – резко снижалась, что свидетельствует о цитотоксичности ОУ. Однако, спустя шесть месяцев после употребления водного раствора ОУ наблюдалось повышение Г6ФДГ, следовательно усилилась регенерация НАДФН в условиях пентозного цикла, что свидетельствует об активизации антиоксидантной защиты энтероцитов слизистой оболочки тощей кишки. Такая тенденция характерна и в прогнозе после воздействия ОУ (рис. 2). Следовательно, нарушается окислительно-восстановительный гомеостаз слизистой оболочки тощей кишки, за счет снижения содержания глутатиона. Так как глутатион не всасывается в желудочно-кишечном тракте, вероятно, такая активность Г6ФДГ необходима для активизации системной антиоксидантной защиты от токсического воздействия ОУ.

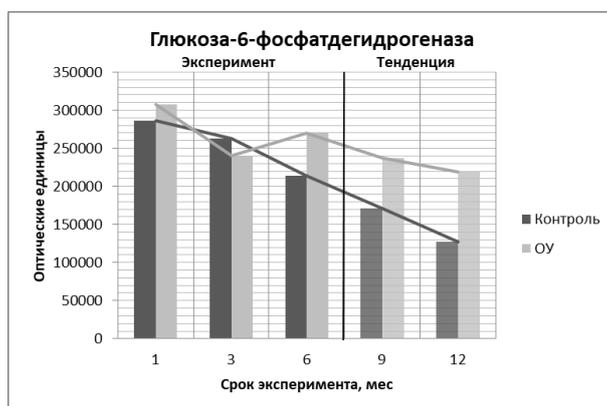


Рис. 2. Динамика Г6ФДГ энтероцитов тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании

Сукцинатдегидрогеназа (СДГ) является чрезвычайно важным ферментом в оценке морфофункционального состояния клеток, так как он обеспечивает энергетический и конструктивный клеточный метаболизм. У контрольных животных активность СДГ была примерно одинакова в возрасте пять и де-

сять месяцев. В возрасте семь месяцев было выявлено умеренное снижение активности этого фермента. Вероятно, это связано с тем, что дефицит СДГ присутствует даже в клетках, не содержащих дефектов ДНК, кодирующих активность системы ферментов СДГ, что обусловлено эпигенетической регуляцией снижения СДГ [13]. Известно также, что у людей в возрасте 21-30 лет чаще, чем в остальные возрастные периоды, выявляются опухоли желудочно-кишечной локализации, ассоциированные с дефицитом СДГ [11]. Следовательно, возраст 21-30 лет наиболее уязвим к дефициту СДГ. Возраст крысы семь месяцев примерно соответствует этому возрасту человека (табл. 1). У крыс, подвергшихся воздействию ОУ, активность СДГ была выше контроля спустя один и три месяца. Через шесть месяцев после начала эксперимента активность СДГ была ниже контроля, причем, этот эффект сохранялся и спустя девять и двенадцать месяцев (рис. 3). В контроле прогностическая модель активности СДГ характеризовалась незначительным снижением СДГ, что связано с возрастными изменениями, проявившимися вакуолизацией митохондрий [9].

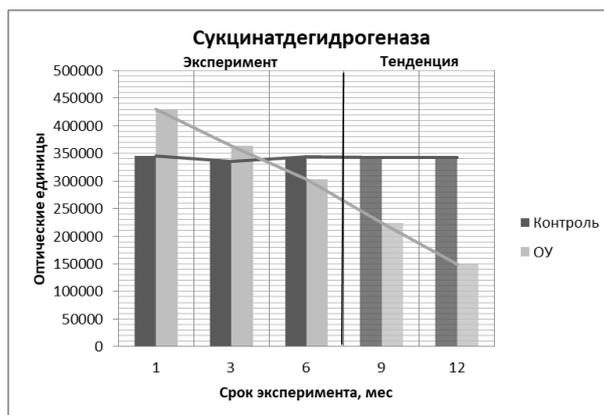


Рис. 3. Динамика СДГ эритроцитов тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании

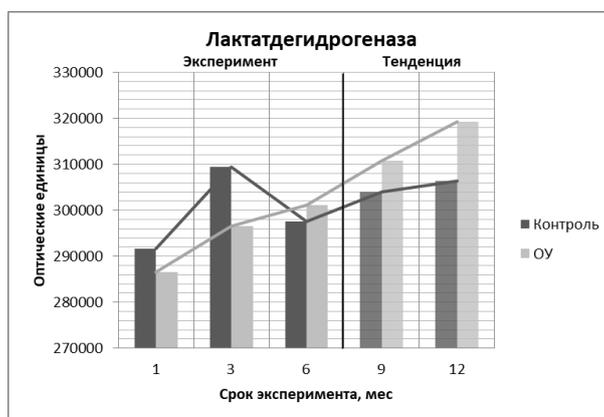


Рис. 4. Динамика ЛДГ эритроцитов тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании

Роль и нюансы *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) в жизнедеятельности клетки до сих пор еще дискутируются, но не вызывает сомнений значение этого фермента в митохондриальной биоэнергетике [15]. Кроме того, продукция ЛДГ играет важную роль в опосредованном влиянии на биосинтез гексозамина и пролиферацию недифференцированных клеток в кишке. Изменения активности ЛДГ могут влиять на уровень НАД и, таким образом, косвенно влиять на клеточный окислительно-восстановительный баланс [14]. В нашем исследовании динамика активности ЛДГ контрольных крыс была минимальна в пятимесячном возрасте, а в дальнейшие сроки характеризовалась резким увеличением к семи месяцам и снижением к десяти месяцам. Спустя один и три месяца после употребления ОУ активность ЛДГ была ниже контроля, а в шесть месяцев – выше. Более выражена разница активности ЛДГ была при определении тенденции активности ЛДГ спустя девять и двенадцать месяцев (рис. 4).

Повышение ЛДГ свидетельствует о восприимчивости клеток к воздействию анаэробных или гипоксических условий, что приводит к нарушению продукции АТФ окислительным фосфорилированием и активизации альтернативного метаболизма в процессе энергопродукции [8].

Оценка пролиферативной активности эпителиоцитов крипт слизистой оболочки тощей кишки выявила снижение числа митотических клеток в контроле в динамике наблюдения, с сохранением этой тенденции в прогнозе. Это обусловлено геронтологическими процессами при развитии возрастных инволютивных изменений пищеварительного тракта [3, 9].

В эпителии слизистой оболочки тощей кишки экспериментальных крыс ЧМК было ниже контроля в сроке один месяц после инкорпорации ОУ. Через три и шесть месяцев после начала эксперимента ЧМК было значительно выше контроля, с сохранением тенденции к двенадцати месяцам (рис. 5).



Рис. 5. Динамика ЧМК энтероцитов тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании

Известно, что при воздействии радиации снижается активность пролиферативных процессов в кишке крыс, при этом общая популяция клеток, прошедших митоз увеличивается в 2 раза. Это свидетельствует о сохранении пролиферативного потенциала отдельных клеток, тогда как клеточное обновление популяции в целом снижалось [3].

Стромальным компонентом регуляции тканевого гомеостаза слизистой оболочки тощей кишки является популяция тучных клеток. Общее число тучных клеток, также как и ЧМК, снижалось в возрастном контроле, как в результате нашей морфологической оценки, так и в статистическом прогнозе (рис. 6).

После употребления ОУ ОЧТК было выше во все сроки наблюдения. Вероятно, это связано с активизацией компенсаторных механизмов слизистой оболочки тощей кишки. В прогностические сроки выявлялась тенденция к экспоненциальному увеличению ОЧТК (рис. 6).

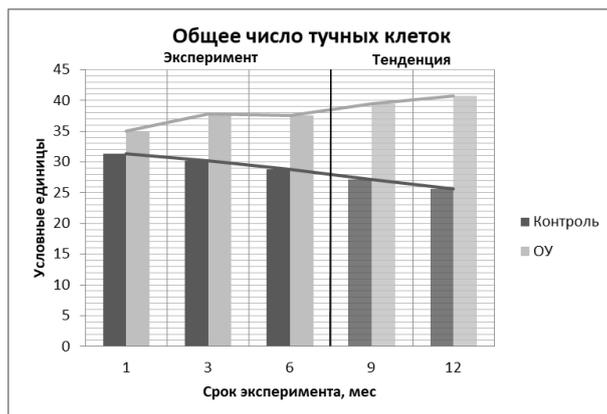


Рис. 6. Динамика ОЧТК стромы слизистой оболочки тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании

Заключение. Таким образом, слизистая оболочка тощей кишки является чувствительной к однократному воздействию водного раствора оксидов ОУ как в эксперименте, так и в перспективе. В реализации компенсаторных реакций принимали участие все исследованные критерии, характеризующая функциональную общность эпителиально-стромальных взаимодействий.

Литература

1. Воронцова З.А., Кудяева Э.Ф. Клеточные реакции слизистой оболочки органов интестинальной системы после уранового инкорпорирования // Морфологические ведомости. 2019. Т. 28. С. 9–15
2. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. №4. С. 125–126
3. Гусельникова Е.А. Проллиферативная активность эпителия кишечника при естественном и радиационном старении: автореферат дисс... к.б.н. СПб., 2011. 20 с.
4. Иванова Е.Е., Кудяева Э.Ф., Минасян В.В. Морфофункциональная характеристика клеточных популяций органов с разной скоростью обновления в условиях отдаленных последствий постуранового инкорпорирования // Молодежный инновационный вестник. 2017. Т. 6, № 1. С. 159–163
5. Кудяева Э.Ф., Иванова Е.Е. Характеристика изменений в слизистой оболочке тощей кишки после воздействия обедненного урана // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 155.
6. Скорнякова Е.А., Щербина А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. Дефицит Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы // Трудный пациент. 2007. Т. 5, № 2. С. 19–20.
7. Страдина М.С. Возрастная морфология: Учебно-методическое пособие. СПб.: СПб ГУФК им. П.Ф. Лесгафта, 2005. 87 с.
8. Самусев Р.П. Возрастная морфология. Часть I. 2012. URL: <https://iknigi.net/avtor-rudolf-samusev/105249-vozzrastnaya-morfologiya-chast-i-rudolf-samusev/read/page-7.html> (дата обращения 23.08.2020)
9. Farhana A., Lappin S.L. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase (LDH). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491468> (дата обращения 23.08.2020).
10. Timoumi R., Amara I., Annabi E. Di(2-ethylhexyl) phthalate inhibits glutathione regeneration and dehydrogenases of the pentose phosphate pathway on human colon carcinoma cells // Cell Stress Chaperones. 2020. Vol. 25, № 1. P. 151–162. DOI:10.1007/s12192-019-01060-5
11. Miettinen M., Wang Z.F., Sarlomo-Rikala M. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age // Am J Surg Pathol. 2011. Vol. 35, №11. P. 1712–1721. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182260752.
12. Shaki F., Zamani E., Arjmand A., Pourahmad J. A Review on Toxicodynamics of Depleted Uranium // Iran J Pharm Res. 2019. №18. P. 90–100. DOI: 10.22037/ijpr.2020.113045.14085
13. Szarek E., Ball E.R., Imperiale A. Carney triad, SDH-deficient tumors, and Sdhb+/- mice share abnormal mitochondria // Endocr Relat Cancer. 2015. Vol. 22, №3. P. 345–352. DOI: 10.1530/ERC-15-0069
14. Wisidagama D.R., Thummel C.S. Regulation of Drosophila Intestinal Stem Cell Proliferation by Enterocyte Mitochondrial Pyruvate Metabolism // G3 (Bethesda). 2019. Vol. 9, №11. P. 3623–3630. DOI: 10.1534/g3.119.400633.
15. Young A., Oldford C., Mailloux R.J. Lactatedehydrogenase supports lactate oxidation in mitochondria isolated from different mouse tissues // Mailloux Redox Biol. 2020. №28. P. 101. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101339

References

1. Voroncova ZA, Kudyaeva JeF. Kletochnye reakcii slizistoj obolochki organov intestinal'noj sistemy posle uranovogo inkorporirovaniya [Cellular reactions of the mucous membrane of the organs of the intestinal system after uranium incorporation]. Morfologicheskie vedomosti. 2019;28:9-15. Russian.
2. Gelashvili OA. Variant periodizacii biologicheski shodnyh stadij ontogeneza cheloveka i krysy [Variant of periodization of biologically similar stages of human and rat ontogenesis]. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2008;4:125-6. Russian.
3. Gusel'nikova EA. Proliferativnaja aktivnost' jepitelija kishechnika pri estestvennom i radiacionnom starenii [Proliferative activity of the intestinal epithelium in natural and radiation aging] [dissertation]. Sankt-Peterburg; 2011. Russian.
4. Ivanova EE, Kudyaeva JeF, Minasjan VV. Morfofunkcional'naja harakteristika kletochnyh populjacij organov s raznoj skorost'ju obnovlenija v uslovijah otdalennyh posledstvij posturanovogo inkorporirovaniya [Morphofunctional characteristics of cellular populations of organs with different rates of renewal in the conditions of remote consequences of posturan incorporation]. Molodezhnyj innovacionnyj vestnik. 2017;6(1):159-63. Russian.
5. Kudyaeva JeF, Ivanova EE. Harakteristika izmenenij v slizistoj obolochke toshhej kishki posle vozdeystvija obednennogo urana [Characteristics of changes in the mucous membrane of the jejunum after exposure to depleted uranium]. Morfologija. 2018;153(3):155. Russian.
6. Skornjakova EA, Shherbina AJ, Prodeus AP, Rumjancev AG. Deficit Gljukoza-6-fosfat degidrogenazy [Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency]. Trudnyj pacient. 2007;5(2):19-20. Russian.

7. Stradina MS. Vozrastnaja morfologija: Uchebno-metodicheskoe posobie [Age morphology: An educational and methodological guide]. Sankt-Peterburg: SPb GUFK im. P.F. Lesgafta; 2005. Russian.
8. Samusev R.P. Vozrastnaja morfologija [Age-related morphology]. Chast' I. 2012. Russian. Available from: <https://iknigi.net/avtor-rudolf-samusev/105249-voznrastnaya-morfologiya-chast-i-rudolf-samusev/read/page-7.html>
9. Farhana A, Lappin SL. Jelektronnyj resurs / Biochemistry, Lactate Dehydrogenase (LDH). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491468>.
10. Amara I, Timoumi R, Annabi E. Di(2-ethylhexyl) phthalate inhibits glutathione regeneration and dehydrogenases of the pentose phosphate pathway on human colon carcinoma cells. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(1):151-62. DOI:10.1007/s12192-019-01060-5
11. Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(11):1712-21. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182260752.
12. Shaki F, Zamani E, Arjmand A, Pourahmad J. A Review on Toxicodynamics of Depleted Uranium. *Iran J Pharm Res*. 2019;18:90-100. DOI: 10.22037/ijpr.2020.113045.14085
13. Szarek E, Ball ER, Imperiale A. Carney triad, SDH-deficient tumors, and Sdhb[±] mice share abnormal mitochondria. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(3):345-52. DOI: 10.1530/ERC-15-0069
14. Wisdagama DR, Thummel CS. Regulation of Drosophila Intestinal Stem Cell Proliferation by Enterocyte Mitochondrial Pyruvate Metabolism. *G3 (Bethesda)*. 2019;9(11):3623-30. DOI: 10.1534/g3.119.400633.
15. Young A, Oldford C, Mailloux RJ. Lactatedehydrogenase supports lactate oxidation in mitochondria isolated from different mouse tissues. *Mailloux Redox Biol*. 2020;28:101. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101339

Библиографическая ссылка:

Иванова Е.Е., Кудяева Э.Ф. Прогностическая оценка динамики морфологических эквивалентов функционального состояния тощей кишки после однократного воздействия обедненного урана // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-7.pdf> (дата обращения: 08.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-7*

Bibliographic reference:

Ivanova EE, Kudaeva EF. Prognostic assessment of the dynamics of morphological equivalents of the functional state of the jejunum after a single exposure to depleted uranium [Prognostic assessment of the dynamics of histoenzymological parameters of the jejunum mucosa after a single exposure to depleted uranium]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Feb 08];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-7

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>