АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА МАЛАТА НА АБСОЛЮТНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО ГАЗА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

Овсянникова О.А., Карпеева Д.В., Осипенко М.Д.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань

Резюме

Цель работы заключалась в изучении влияния этилметилгидроксипиридина малата на абсолютное количество эритробластических островков в условиях воздействия серосодержащих газов на разных этапах онтогенеза. Материалы и методы. Эксперимент проведен на белых беспородных крысах-самцах разного возраста, подвергавшихся воздействию токсического агента (природный серосодержащий газ Астраханского газоконденсатного месторождения) и получавших и не получавших протекторного воздействия. Результаты. Выявлено, что использование этилметилгидроксипиридина малата на фоне интоксикации газообразными серосодержащими поллютантами приводит к относительной нормализации пролиферации и созревания эритроцитов на всех изученных этапах онтогенеза, что позволяет рассматривать этот препарат как эффективное средство нейтрализации негативных эффектов воздействия токсикантов. Заключение. Данное исследование поможет выявить механизмы и способы повышения неспецифической защиты в случае хронического воздействия опасных и вредных факторов окружающей среды на этапах постнатального онтогенеза.

Ключевые слова

Эритропоэз, серосодержащий газ, этилметилгидроксипиридина малат, крысы, этапы онтогенеза.

Статья поступила: 09.01.2017 г.; в доработанном виде: 05.05.2017 г.; принята к печати: 27.06.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Овсянникова О.А., Карпеева Д.В., Осипенко М.Д. Влияние этилметилгидроксипиридина малата на абсолютное количество эритробластических островков в условиях воздействия серосодержащего газа на разных этапах постнатального онтогенеза. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (2): 23-28. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.023-028.

EFFECT OF ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE MALATE ON THE ABSOLUTE NUMBERS OF ERYTHROBLASTIC ISLETS IN RATS EXPOSED TO SULFUR-CONTAINING GAS AT DIFFERENT STAGES OF POSTNATAL ONTOGENESIS

Ovsyannikova O.A., Karpeeva D.V., Osipenko M.D.

Astrakhan State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Astrakhan

Summary

Objective. To study the effect of the protective agent ethylmethylhydroxypyridine malate on the numbers of erythroblastic islets in rats exposed to sulfur-containing gases. **Materials and methods.** Natural sulfur-containing gas mixtures from the Astrakhan gas-condensate field were used to model the gas-polluted environment. Male rats of various ages simulated different stages of postnatal human ontogenesis. **Results.** The obtained results indicate that at all stages of ontogenesis ethylmethylhydroxypyridine malate protected erythroblastic islets from intoxication by gaseous sulfur pollutants and led to partial normalization of proliferation and maturation of erythroblasts. **Conclusion.** The protective action of ethylmethylhydroxypyridine malate may be used for neutralizing the biological damage caused by toxic air pollutants at different stages of ontogenesis.

Key words

Erythropoiesis, sulfur dioxide, ethylmethylhydroxypyridine malate, rats, stages of ontogeny.

Received: 09.01.2017; **in the revised form:** 05.05.2017; **accepted:** 27.06.2017.**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Ovsyannikova O.A., Karpeeva D.V., Osipenko M.D. Effect of ethylmethylhydroxypyridine malate on the absolute numbers of erythroblastic islets in rats exposed to sulfur-containing gas at different stages of postnatal ontogenesis. *Obstetrics, gynecology and reproduction. [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (2): 23-28 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.023-028.

Corresponding author

Address: ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, Russia, 414000.

E-mail: Ovsyan0123@mail.ru (Ovsyannikova O.A.).

Введение

Нарушение природного баланса в окружающей среде, связанное с загрязнением воздуха, воды, почвы, возникновение чрезвычайных ситуаций, спровоцированных хозяйственной деятельностью человека, к началу нашего века существенным образом изменили естественный ксенобиотический профиль многих территорий, что особенно проявляется в урбанизированных регионах. Из многочисленных техногенных токсикантов наибольшее значение имеют газообразные вещества – поллютанты, содержащиеся в атмосфере и в воздухе промышленных производств. Постоянный выброс в окружающую среду этих поллютантов приводит к их накоплению, особенно при непрерывном производстве на нефте- и газоперерабатывающих предприятиях, что в конечном итоге приводит к хронической экотоксичности внешней среды [1].

По данным Управления по технологическому и экологическому надзору Ростехнадзора по Астраханской области, в атмосферу региона ежегодно выбра-

сывается более 100 тысяч тонн загрязняющих веществ. Основным загрязнителем воздушного бассейна Астраханской области является предприятие ООО «Газпром добыча Астрахань», доля которого в суммарном количестве выбросов загрязняющих веществ от всех промышленных предприятий области составляет в последние годы около 86%.

Реакции адаптации при воздействии экологических факторов на организм проявляются на уровне различных, в первую очередь, регуляторных систем (нервной, эндокринной, иммунной, системы неспецифической резистентности). Антропогенные факторы вносят свой дополнительный вклад в раздражительную нагрузку и нередко приводят к срыву нормальных адаптационных процессов.

При альтериирующем влиянии газообразных серосодержащих поллютантов Астраханского газоконденсатного месторождения и сероводорода на организм (и, в частности, на клетки) можно предположить значительную схожесть повреждающего действия. Лидиру-

ющей точкой соприкосновения можно считать окислительно-восстановительные процессы в биологических мембранах клеток и митохондриях, которые относятся и к эритроидному ряду красного костного мозга и циркулирующим эритроцитам крови. Система красной крови весьма чувствительна к воздействиям производственных неблагоприятных факторов внешней среды [2-4]. Одним из важных звеньев в адаптации к ним организма является состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Современные исследования показывают, что большинство ксенобиотиков обладает проокислительными свойствами. Происходит активация ПОЛ, нарушение баланса между образованием и разрушением перекисей и избыточное накопление токсичных свободных радикалов в плазме крови и эритроцитах, что является важной составной частью патогенеза негативных состояний, в частности, нарушений эритропоэза.

В связи с этим проблема защиты системы кроветворения населения, проживающего в зоне влияния газохимических предприятий, от воздействия газообразных серосодержащих поллютантов остается актуальной в настоящее время.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния антиоксидантного средства – этилметилгидроксипиридина малата на абсолютное количество эритробластических островков (ЭО) красного костного мозга в условиях воздействия серосодержащего газа на разных этапах постнатального онтогенеза.

Материалы и методы

Протокол экспериментов в разделах отбора, содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения животных из опыта был составлен в соответствии с принципами биоэтики, правилами лабораторной практики (GLP); он соответствовал этическим нормам, изложенным в Женевской конвенции (1981), «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003.

Эксперимент проведен на 90 белых беспородных крысах-самцах, из которых были сформированы группы трех видов: I. контрольные; II. подвергавшиеся воздействию серосодержащих поллютантов; III. подвергавшиеся воздействию серосодержащих поллютантов и получавшие протекторное воздействие. Каждый вид

состоял из трех групп по 10 особей в каждой, животные в которых находились на тех же этапах индивидуального развития, что и люди на протяжении постнатального онтогенеза. Животные групп II и III видов подвергались воздействию газообразных серосодержащих поллютантов: неполовозрелые – в возрасте от 6 до 36 суток, зрелые – в возрасте от 300 до 330 суток и старческого возраста – от 700 до 730 суток. Соотношение возраста экспериментальных крыс и онтогенеза человека отражено в **таблице 1**, созданной на основе материалов, опубликованных в трудах как отечественных, так и зарубежных ученых [5-10].

Токсикантом являлся природный пластовый дегидрированный газ Астраханского газоконденсатного месторождения (АГКМ), полученный из установки «У-121», на которую он поступал из скважины № 17.

В экспериментах использовалась концентрация природного газа в газовоздушной смеси камеры, составляющая 90 ± 3 мг/м³ при измерении по сероводороду, что в 30 раз больше предельно допустимой концентрации сероводорода для рабочих зон при одновременном присутствии углеводородов. Концентрация сероводорода в затравочной камере Курляндского измерялась индикаторными трубками (Auer GmbH, Германия). Затравка серосодержащим газом проводилась 4 часа в осенне-зимние сезоны статическим методом с одновременным нахождением в камере 5 особей ежедневно в течение 30 дней (за исключением воскресных дней) строго с 10 до 14 часов, температура в камере составляла $22 \pm 2^\circ$ С. Относительная влажность в ходе эксперимента повышалась с $53 \pm 4\%$ до $66 \pm 6\%$.

Концентрация газа и условия эксперимента полностью соответствовали требованиям, изложенным в издании ВОЗ «Принципы и методы оценки токсичности химических веществ» [11].

В качестве протектора был выбран препарат «Этоксидол», международное непатентованное название – этилметилгидроксипиридина малат, относящийся к группе антиоксидантных средств.

В качестве контрольных обследовались крысы аналогичных экспериментальным возрастным групп, которые по 5 особей в течение 30 дней находились в герметически закрытой затравочной камере такое же время и в тех же условиях, что и опытные, но без присутствия серосодержащего газа. После окончания эксперимента животные опытных и контрольных

Человек	Лабораторные крысы	
Период	Период	Возраст (сутки)
Детский	Неполовозрелый (молодой)	6 – 36
Взрослый	Зрелый	300 – 330
Пожилой возраст	Старческий	700 – 730

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных в соответствии с периодами онтогенеза человека.

Table 1. Distribution of experimental animals in accordance with stages of human ontogenesis.

возрастных групп выводились из опыта путем передозировки эфирного наркоза, и отбирался красный костный мозг для сравнительного изучения. Расчет количественных показателей, характеризующих состояние эритропоэза в ЭО, проводился по методу Л.В. Ворговой и Ю.М. Захарова на основе полученных данных о количестве ЭО в костном мозге животных и их распределении по классам зрелости [12].

Абсолютное содержание ЭО в костном мозге одной бедренной кости рассчитывали по следующей формуле:

$$A = \frac{n \times 3 \times 2000}{0,9 \times 2} \Rightarrow \frac{n \times 1000}{0,3}$$

где А – число ЭО костного мозга бедренной кости крысы (тыс./бедро); n – число ЭО в 225 больших квадратах камеры Горяева; 3 – разведение исходной взвеси; 2000 – общий объем полученной взвеси клеток костного мозга (мм³); 0,9 – объем камеры Горяева (мм³); 2 – две бедренные кости.

Результаты исследования представлены в виде количественных данных, изученных методами корреляционного анализа, вариационной статистики и определения достоверности различий по Стьюденту (t). Статистическую обработку материалов осуществляли с помощью утилиты OpenOffice Calc из свободно распространяемого программного продукта OpenOffice (Ver. 3.0), которая работает в рамках операционной системы Windows XP Home Edition (сертификат OEM X12-53766).

Результаты и обсуждение

Результаты определения абсолютного количества ЭО у интактных животных, у животных после воздействия газообразных серосодержащих поллютантов, а также у крыс с использованием протектора на фоне влияния серосодержащих токсикантов на различных этапах постнатального онтогенеза представлены в **таблице 2** и на **рисунке 1**.

Возраст	Неполовозрелый	Зрелый	Старческий
Контроль (M ± m)	337,8 ± 10,4	263,4 ± 11,8**	201,9 ± 11,7*
Газ (M ± m)	446,5 ± 12,9#	312,3 ± 12,1*#	173,7 ± 10,4**
Газ + протектор (M ± m)	362,9 ± 11,8#	276,3 ± 11,7**	191,9 ± 12,0**

Таблица 2. Абсолютное количество эритробластических островков на одну бедренную кость ($\times 10^3$ /бедр. кость) у крыс различного возраста в контроле, после воздействия серосодержащего газа и при использовании протектора.

Примечание: **p < 0,01; *p < 0,05 – различия достоверны по отношению к предыдущему возрасту в той же группе; #p < 0,05 – различия достоверны по отношению к возрастному контролю.

Table 2. The absolute numbers of erythroblastic islets per femur ($\times 10^3$ /femoral bone) in rats of various ages in control, after the exposure to sulfur-containing gas, and with the use of the protective agent.

Note: **p < 0,01; *p < 0,05 – differences are significant as compared to the previous age in the same group; #p < 0,05 – differences are significant as compared to age control.

Рисунок 1. Абсолютное количество эритробластических островков в одной бедренной кости у крыс различного возраста в контроле, после воздействия сероводородсодержащего газа и при использовании протектора.

Figure 1. The absolute numbers of erythroblastic islets in a femoral bone in rats of different ages in control, after the exposure to sulfur-containing gas, and in the presence of the protective agent.

В неполовозрелом возрасте использование протектора вызывало статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение количества ЭО в одной бедренной кости на 19% на фоне воздействия токсиканта. Однако все же оставалась значимая разница ($p < 0,05$) между этой величиной и контрольными значениями данного параметра у интактных животных, которую можно объяснить очень значительным повышением количества ЭО в ответ на воздействие токсиканта, которую наблюдали у животных данной возрастной группы.

В группе экспериментальных животных зрелого возраста применение протектора вызывало схожие эффекты, которые приводили, однако, к иным результатам. Так же, как и в предыдущей возрастной группе, наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение количества ЭО на 12% при одновременном действии этилметилгидроксипиридина малата и газообразных серосодержащих поллютантов. Но в данной возрастной группе, в отличие от предыдущей, количество ЭО в одной бедренной кости после использования протектора становилось статистически неотличимым ($p > 0,05$) от аналогичного количества у интактных животных такого же возраста, что предполагает достаточно эффективное положительное патогенетическое воздействие.

Протекторное воздействие этилметилгидроксипиридина малата на экспериментальных животных старческого возраста также вызывало положительный, но неожиданный эффект. Противоположно двум предыдущим случаям, применение протектора сопровождалось не снижением, а повышением на 9% (на границе статистической достоверности) количества ЭО в одной бедренной кости по сравнению с просто воздействием газа, что приводило к практической нормализации количества ЭО, так что разница между группами «газ+протектор» и «контроль» становилась статистически недостоверной ($p > 0,05$). Подобная реакция эритронов животных старческого возраста и на воздействие газообразных серосодержащих поллютантов и на воздействие «газ+протектор» свидетельствует об изменении его механизмов адаптации по сравнению с

предыдущими этапами онтогенеза и требует дальнейшего изучения.

Сравнительное морфологическое изучение эритроцитов периферической крови животных, получавших протектор на фоне токсического воздействия, свидетельствовало о том, что в этом случае наблюдались признаки нормализации эритропоэза. Так, содержание нормоцитов у неполовозрелых, зрелых и старых животных составляло $70,2 \pm 1,3\%$, $66,7 \pm 1,2\%$ и $63,6 \pm 1,3\%$, соответственно. Таким образом, статистически недостоверная ($p > 0,05$) разница в содержании нормоцитов между интактными животными и животными, получавшими протектор на фоне действия газообразных серосодержащих поллютантов у неполовозрелых животных, у зрелых животных становилась статистически значимой ($p < 0,05$), а у особей на старческом этапе онтогенеза была высоко значимой ($p < 0,01$).

Заключение

Таким образом, хроническое воздействие серосодержащих загрязняющих веществ значительно влияет на процессы эритропоэза в костном мозге у всех изученных групп экспериментальных животных, но наиболее был выражен токсический эффект у более молодых животных и животных старческой группы. Применение этилметилгидроксипиридина малата, обладающего антигипоксическим и антиоксидантным действием, было оправдано и сопровождалось положительным влиянием на эритропоэз, особенно у молодых неполовозрелых животных. Результаты исследования нельзя в полной мере экстраполировать на человеческую популяцию, поскольку в инструкции по медицинскому применению этилметилгидроксипиридина малата отсутствуют показания к применению с целью повышения резистентности к химическим компонентам, а также возраст до 18 лет является противопоказанием.

Результаты исследования помогут выявить механизмы и способы повышения неспецифической защиты в случае хронического воздействия опасных и вредных факторов окружающей среды на этапах постнатального онтогенеза.

Литература:

1. Куценко С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание. СПб.: Фолиант, 2004. 720 с.
2. Бойко В.И., Салько В.Н., Евдошенко М.П. Гигиенические аспекты освоения Астраханского газоконденсатного месторождения. Областная научно-практическая конф. «Медико-биологические аспекты экологических проблем Астраханского газового комплекса». Астрахань, 1989: 3-7.
3. Ярыга В.В. Изучение эритроцитов и гемоглобина в диспансерных группах с высоким риском возникновения профпатологии на АГПЗ. Труды Астраханской мед. академии, Т. IV (VIII).
4. Позднякова О.Н., Просина Л.А. Особенности ранней динамики активности каталазы и степени перекисного гемолиза эритроцитов в крови животных, адаптированных к холоду. *Естественные науки*. 2007; 1: 74-8.
5. Карнаухова Н.Г. Определение возраста серых и черных крыс. *Экология*. 1971; 2: 97-100.
6. Душкин В.А. Лабораторное животноводство. М.: Россельхозиздат, 1980. 48 с.
7. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: «Вища школа», 1983. 381 с.
8. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008; 22 (4): 125-6.
9. Hagemann E. Schmidt G. Ratte und Mans. Berlin, 1960. 320 s.
10. The rat in the laboratory investigation [Eds. E.J. Farris, J.Q. Griffith]. New York: Hanfner Publishing Company, 1962. 364 p.
11. Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. Ч. 1. *Женева: ВОЗ*, 1981. 312 с.
12. Захаров Ю.М., Мельников И.Ю., Рассохин А.Г. Классификация эритробластических островков костного мозга с учетом изменения их клеточного состава. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1990; 5: 38-42.

References:

1. Kutsenko S.A. Bases of toxicology: scientific and methodical edition. [Osnovy toksikologii: nauchno-metodicheskoe izdanie]. SPb.: Foliant, 2004. 720 s (in Russian).
2. Boyko V.I., Salko V.N., Evdoshenko M.P. Hygienic aspects of development of Astrakhan gas condensate field. Regional scientific and practical conference. «Medico-biological aspects of environmental problems of Astrakhan gas complex». [Gigienicheskie aspekty osvoeniya Astrahanskogo gazokondensatnogo mestorozhdeniya]. Oblastnaya nauchno-prakticheskaya konf. «Mediko-biologicheskie aspekty ehkologicheskikh problem Astrahanskogo gazovogo kompleksa». Astrakhan, 1989: 3-7 (in Russian).
3. Yaryga V.V. The study of erythrocytes and hemoglobin in dispensary groups with a high risk of occupational pathology at AGPZ. [Izuchenie ehritroцитов i gemoglobina v dispansernykh gruppah s vysokim riskom vozniknoveniya profpatologii na AGPZ]. Trudy Astrahanskoy med. akademii, T. IV (VIII). Materialy nauchnykh issledovaniy po osnovnym napravleniyam VUZa. Astrakhan, 1996: 34-6 (in Russian).
4. Pozdnyakova O.N., Prosina L.A. Peculiarities of early dynamics of catalase activity and degree of peroxide hemolysis of erythrocytes in blood of animals adapted to cold. [Osobennosti ranney dinamiki aktivnosti katalazy i stepeni perekisnogo gemoliza ehritroцитов v krovi zhivotnykh, adaptirovannykh k holodu]. Estestvennyye nauki. 2007; 1: 74-8 (in Russian).
5. Karnauhova N.G. Determination of age of gray and black rats. [Opredelenie vozrasta seryh i chernykh krysy]. Ekologiya. 1971; 2: 97-100 (in Russian).
6. Duhkin V.A. Laboratory animal husbandry. [Laboratornoe zhivotnovodstvo]. – M.: Rossel'hozdat, 1980. 48 s (in Russian).
7. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V. Laboratory animals. Breeding, keeping, use in experiment. [Laboratornye zhivotnyye. Razvedenie, soderzhanie, ispol'zovanie v ehksperimente]. Kiev: «Vishcha shkola», 1983. 381 s (in Russian).
8. Gelashvili O.A. The variant of periodization of biologically similar stages of human and rat ontogeny. [Variant periodizatsii biologicheskikh podobnykh stadiy ontogeneza cheloveka i krysy]. Saratovskiy nauchno-meditsinskij zhurnal. 2008; 22 (4): 125-6 (in Russian).
9. Hagemann E. Schmidt G. Ratte und Mans. Berlin, 1960. 320 s.
10. The rat in the laboratory investigation [Eds. E.J. Farris, J.Q. Griffith]. New York: Hanfner Publishing Company, 1962. 364 p.
11. Principles and methods for assessing the toxicity of chemicals. [Principy i metody ocenki toksichnosti himicheskikh veshches]. Ch. 1. Zheneva: VOZ, 1981. 312 s (in Russian).
12. Zakharov Yu.M., Melnikov I.Yu., Rassokhin A.G. Classification erythroblastic bone marrow islets, taking into account changes in their cellular composition. [Klassifikatsiya ehritroblasticheskikh ostrovkov kostnogo mozga s uchedom izmeneniya ih kletochnogo sostava]. Arhiv anatomii, gistologii i ehmbriologii. 1990; 5: 38-42 (in Russian).

Сведения об авторах:

Овсянникова Ольга Александровна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ. Адрес: Бакинская улица, 121, Астрахань, Россия, 414000. E-mail: ovolga-a@yandex.ru.

Карпеева Дарья Владимировна – к.б.н., ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ. Адрес: Бакинская улица, 121, Астрахань, Россия, 414000. E-mail: euphora@mail.ru.

Осипенко Марина Дмитриевна – к.б.н., ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ. Адрес: Бакинская улица, 121, Астрахань, Россия, 414000. E-mail: Mari.osipenko2014@yandex.ru.

About the authors:

Ovsyannikova Olga Alexandrovna – PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology, Astrakhan State Medical University. Address: ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, Russia, 414000. E-mail: ovolga-a@yandex.ru.

Karpeeva Daria Vladimirovna – PhD, research assistant, Department of Pathological Physiology, Astrakhan State Medical University. Address: ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, Russia, 414000. E-mail: euphora@mail.ru.

Osipenko Marina Dmitrievna – PhD, research assistant, Department of Pathological Physiology, Astrakhan State Medical University. Address: ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, Russia, 414000. E-mail: Mari.osipenko2014@yandex.ru.