

УДК 616–092:616.7:616–002:617–089.844:611.728.3

Оригинальная статья

РОЛЬ МАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СКЕЛЕТНОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИМПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ АРТРОПЛАСТИКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Е. А. Галашина — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат биологических наук; **А. С. Бондаренко** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заместитель декана лечебного факультета и факультета клинической психологии; **В. Ю. Ульянов** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, доктор медицинских наук; **С. С. Климов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ординатор кафедры травматологии и ортопедии.

THE ROLE OF SKELETAL TISSUE REMODELING MARKERS IN THE PATHOGENESIS OF IMPLANT-ASSOCIATED INFLAMMATION AFTER PRIMARY KNEE ARTHROPLASTY

E. A. Galashina — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Junior Research Assistant, Candidate of Biological Sciences; **A. S. Bondarenko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Vice-Dean of General Medicine Faculty and of Clinical Psychology Faculty; **V. Yu. Ulyanov** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Deputy Director for Science and Innovations, Doctor of Medical Sciences; **S. S. Klimov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Traumatology and Orthopedics, Intern.

Дата поступления — 24.08.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.09.2018 г.

Галашина Е. А., Бондаренко А. С., Ульянов В. Ю., Климов С. С. Роль маркеров ремоделирования скелетной ткани в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления после первичной артропластики коленного сустава. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (3): 515–518.

Цель: выявить некоторые механизмы патогенеза имплантат-ассоциированного воспаления по уровню маркеров резорбции и формирования костной ткани у пациентов, перенесших первичную артропластику коленного сустава. **Материал и методы.** Основная группа: 40 пациентов с имплантат-ассоциированным воспалением; 1-я группа сравнения: 20 пациентов с первичной асептической нестабильностью компонентов эндопротеза коленного сустава; 2-я группа сравнения: 20 пациентов, перенесших первичную артропластику коленного сустава и не имеющих осложнений в послеоперационном периоде; контрольная группа: 20 условно здоровых пациентов. У всех обследуемых методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание растворимого лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора транскрипции каппа-В (sRANKL) и морфогенного белка кости 2 (BMP-2) в сыворотке крови. **Результаты.** У больных основной группы отмечали более выраженное увеличение концентрации растворимого лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора транскрипции каппа-В и значительное снижение уровней морфогенного белка кости 2 в сыворотке крови; у больных 1-й группы сравнения фиксировали активацию растворимого лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора транскрипции каппа-В и снижение концентрации морфогенного белка кости 2 в сыворотке крови; у больных 2-й группы сравнения изменений изучаемых параметров не обнаруживали. **Заключение.** Ведущая роль в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления принадлежит активации растворимого лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора транскрипции каппа-В и снижению активности морфогенного белка кости 2.

Ключевые слова: первичная артропластика, коленный сустав, имплантат-ассоциированное воспаление, маркеры метаболизма, костная ткань, патогенез.

Galashina EA, Bondarenko AS, Ulyanov VYu, Klimov SS. The role of skeletal tissue remodeling markers in the pathogenesis of implant-associated inflammation after primary knee arthroplasty. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (3): 515–518.

Aim: to reveal certain mechanisms of the pathogenesis of implant-associated inflammation by the level of resorption and bone tissue genesis markers in patients who underwent primary knee arthroplasty. **Material and Methods.** Main group consisted of 40 patients with implant-associated inflammation; first comparison group — of 20 patients with primary aseptic loosening of knee joint implant components; second comparison group — of 20 patients who underwent primary knee arthroplasty without complications in post-operative period; control group — of 20 conventionally healthy individuals. The levels of soluble receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand and bone morphogenetic protein-2 were defined in blood serum of all subjects by ELISA. **Results.** In patients of main group we observed more pronounced increase of soluble receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand content and significant decrease of bone morphogenetic protein-2 content in blood serum; patients of first comparison group demonstrated activation of soluble receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand and decreased levels of bone morphogenetic protein-2 in blood serum; patients of second comparison group did not demonstrate any changes in the studied indexes. **Conclusion.** The activation of soluble receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand and decreased activity of bone morphogenetic protein-2 have leading role in the pathogenesis of implant-associated inflammation.

Key words: primary arthroplasty, knee joint, implant-associated inflammation, metabolic markers, bone tissue, pathogenesis.

Введение. На современном этапе развития ортопедии первичная артропластика коленного сустава стала наиболее эффективным методом лечения, позволяющим до определенной степени повысить показатели качества жизни больных с разной патологией крупных суставов [1]. Имплантат-ассоциированное воспаление, развивающееся после первичной ар-

тропластики, являясь одним из наиболее тяжелых осложнений, требует выполнения неоднократных операций и сопровождается серьезным экономическим ущербом, а также физическими и моральными страданиями больных [2].

Исследования, проведенные в последние годы многими авторами, позволили установить значение различных цитокинов в процессе ремоделирования костной ткани, а именно ее остеогенеза и резорбции, соотношение которых в конечном счете определяет

Ответственный автор — Галашина Елена Анатольевна
Тел.: +7 (927) 1345529
E-mail: sarniito@yandex.ru

исход первичной артропластики в послеоперационном периоде. Главный цитокин, стимулирующий деление, дифференцировку и функциональную активность остеокластов, — это лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора транскрипции каппа-В (sRANKL). Последний по своей химической природе относится к классу гликопротеинов, синтезируемых клетками остеобластного ряда, и принадлежит к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли (TNF), который играет роль инициатора дифференцировки пула остеокластов [3, 4].

Наряду с этим, при формировании вторичной перестройки и резорбции костной ткани в случаях воздействия переменной нагрузки эндопротеза остеоциты, иницируемые механическими сигналами, синтезируют ростовые факторы. Локальная продукция последних, например морфогенетического белка кости 2 (BMP-2), за счет сигнальных молекул «привлекает» в резорбированную костную ткань остеобласты, которые в свою очередь иницируют окончательное формирование новой кости, последующий скелетный рост и репарацию деминерализованного костного матрикса — остеоида. Хотя до последнего времени не сформировалось достаточного представления о регуляторных механизмах ремоделирования костной ткани, ключевая роль BMP-2 в регуляции репарации костной ткани уже не вызывает никаких сомнений [5].

В связи с этим представляется актуальным изучение роли маркеров резорбции и формирования костной ткани в развитии нарушений метаболизма костной ткани при имплантат-ассоциированном воспалении после первичной артропластики крупных суставов.

Цель: определить некоторые механизмы патогенеза имплантат-ассоциированного воспаления по уровню маркеров резорбции и формирования костной ткани у пациентов, перенесших первичную артропластику коленного сустава.

Материал и методы. Объектом исследования явились 80 больных, сопоставимых по полу и возрасту, госпитализированных в НИИТОН СГМУ с 2017 по 2018 г. Основную группу составили 40 пациентов с имплантат-ассоциированным воспалением, возникшим в сроки от 1 до 12 месяцев после хирургического вмешательства; 1-ю группу сравнения — 20 пациентов с первичной асептической нестабильностью компонентов эндопротеза коленного сустава, возникшей в эти же сроки; 2-ю группу сравнения — 20 пациентов, перенесших первичную артропластику коленного сустава и не имеющих осложнений в сопо-

ставимые сроки послеоперационного периода. Контрольную группу составили 20 условно здоровых пациентов. Во всех группах обследуемых до операции, через 1 и 12 месяцев после хирургического вмешательства, а также в контрольной группе однократно методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли в сыворотке крови концентрации маркеров ремоделирования костной ткани: sRANKL (Biomedica, Austria) и BMP-2 (Ray Bio, USA) в соответствии с указаниями к их использованию. Для этого утром и натощак осуществляли пункцию кубитальной вены, получали образцы крови в количестве 5 мл, которые оставляли для свертывания при температуре 22–24°C, а потом центрифугировали при 2000 об/мин 600 секунд.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью программного обеспечения IBM SPSS 20 Statistics. Полученные сведения не соответствовали закону нормального распределения, в связи с чем для сравнения количественных параметров применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Рассчитывали показатель достоверности (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Определение у пациентов основной группы концентраций sRANKL в сыворотке крови свидетельствовало об их повышении относительно данных контроля через 1 месяц после хирургического вмешательства в 3,51 раза ($p_1 < 0,001$) и через 12 месяцев в 8,78 раза ($p_1 < 0,001$). Отмечали также аналогичное повышение концентраций данного параметра по сравнению с каждым предыдущим периодом обследования: через 1 месяц в 3,17 раза ($p_2 < 0,001$) и через 12 месяцев в 2,50 раза ($p_3 < 0,001$). Динамика колебаний содержания BMP-2 характеризовалась его статистически значимым снижением во все периоды исследования по сравнению с контрольными значениями до операции в 1,21 раза ($p_1 = 0,007$); через 1 и 12 месяцев после операции наблюдали снижение данного параметра относительно контрольных значений в 3,81 ($p_1 < 0,001$) и 3,08 раза ($p_1 = 0,002$). По сравнению с предыдущим периодом изучения отмечали снижение данного параметра через 1 месяц в 3,21 раза ($p_3 < 0,001$) и увеличение его через 12 месяцев в 1,26 раза ($p_2 = 0,13$) (табл. 1).

У больных 1-й группы сравнения отмечали статистически значимое повышение содержания sRANKL в сыворотке крови относительно контрольных значений через 1 месяц в 1,51 раза ($p_1 = 0,002$) и через 12 месяцев в 1,68 раза ($p_1 = 0,001$). Обнаружено также повышение исследуемого параметра по сравнению с

Таблица 1

Динамика изменений показателей ремоделирования скелетной ткани у больных основной группы (n=40)

Показатель	Контроль	До операции	После операции	
			через 1 месяц	через 12 месяцев
RANKL, пмоль/л	0,56 (0,52; 0,70)	0,62 (0,57; 0,73) $p_1 = 0,31$	1,96 (1,57; 1,98) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,92 (4,84; 5,55) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
BMP-2, пг/мл	81,79 (53,49; 86,88)	68,49 (60,23; 73,53) $p_1 = 0,007$	21,35 (20,14; 22,79) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	26,63 (20,09; 33,49) $p_1 = 0,002$ $p_3 = 0,13$

Примечание: данные представлены в виде медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей; p_1 (двусторонний) — показатель достоверности по сравнению с данными группы контроля; p_2 (двусторонний) — показатель достоверности через 1 месяц после операции по сравнению с данными, полученными до операции; p_3 (двусторонний) — показатель достоверности через 12 месяцев после операции по сравнению с данными, полученными через 1 месяц после операции.

Таблица 2

Динамика изменений показателей ремоделирования скелетной ткани у больных 1-й группы сравнения (n=20)

Показатель	Контроль	До операции	После операции	
			через 1 месяц	через 12 месяцев
RANKL, пмоль/л	0,56 (0,52; 0,70)	0,68 (0,60; 0,69) $p_1=0,15$	0,85 (0,82; 0,88) $p_1=0,002$ $p_2=0,003$	0,95 (0,93; 0,97) $p_1=0,001$ $p_3=0,003$
BMP-2, пг/мл	81,79 (53,49; 86,88)	62,88 (51,36; 73,03) $p_1=0,16$	48,49 (36,83; 51,98) $p_1=0,004$ $p_2=0,02$	38,25 (30,79; 39,44) $p_1=0,003$ $p_3=0,002$

Примечание: данные представлены в виде медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей; p_1 (двусторонний) — показатель достоверности по сравнению с данными группы контроля; p_2 (двусторонний) — показатель достоверности через 1 месяц после операции по сравнению с данными, полученными до операции; p_3 (двусторонний) — показатель достоверности через 12 месяцев после операции по сравнению с данными, полученными через 1 месяц после операции.

Таблица 3

Динамика изменений показателей ремоделирования скелетной ткани у больных 2-й группы сравнения (n=20)

Показатель	Контроль	До операции	После операции	
			через 1 месяц	через 12 месяцев
RANKL, пмоль/л	0,56 (0,52; 0,70)	0,55 (0,52; 0,59) $p_1=0,72$	0,58 (0,54; 0,60) $p_1=0,58$ $p_2=0,37$	0,68 (0,65; 0,72) $p_1=0,06$ $p_3=0,03$
BMP-2, пг/мл	81,79 (53,49; 86,88)	83,49 (52,18; 86,84) $p_1=0,70$	73,58 (66,88; 76,88) $p_1=0,58$ $p_2=0,37$	73,49 (66,88; 76,88) $p_1=0,76$ $p_3=0,69$

Примечание: данные представлены в виде медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей; p_1 (двусторонний) — показатель достоверности по сравнению с данными группы контроля; p_2 (двусторонний) — показатель достоверности через 1 месяц после операции по сравнению с данными, полученными до операции; p_3 (двусторонний) — показатель достоверности через 12 месяцев после операции по сравнению с данными, полученными через 1 месяц после операции.

каждым предыдущим сроком исследования: через 1 месяц в 1,26 раза ($p_2=0,003$), через 12 месяцев в 1,10 раза ($p_3=0,003$). Выявлено и статистически значимое понижение концентрации BMP-2 в сыворотке крови во все сроки исследования относительно контрольных значений: через 1 месяц в 1,68 раза ($p_1=0,004$) и через 12 месяцев в 2,11 раза ($p_1=0,003$). Наблюдалось также понижение исследуемого параметра по сравнению с каждым предыдущим сроком исследования: через 1 месяц в 1,31 раза ($p_2=0,02$) и через 12 месяцев в 1,28 раза ($p_3=0,002$) (табл. 2).

При исследовании у пациентов 2-й группы сравнения концентраций sRANKL и BMP-2 в сыворотке крови фиксировали отсутствие статистически значимых различий во все сроки исследования относительно контрольных значений ($p>0,05$) (табл. 3).

Обсуждение. В ходе работы установлено, что при развитии имплантат-ассоциированного воспаления происходит увеличение концентрации sRANKL в сыворотке крови уже через месяц после первичной артропластики крупных суставов, еще более выраженное к 12 месяцам по сравнению как с контрольными значениями, так и с дооперационными показателями. Данный факт объясняется тем, что в процессе стрессового метаболизма костной ткани в системе «кость — эндопротез» в период адаптивной перестройки происходит активация sRANKL. Из-за такой активации развивается усиленная деятельность остеокластов, результатом чего является остеолитический процесс параимплантарной зоны и, как следствие, повышение подвижности имплантата [6]. Зафиксированное нами статистически значимое снижение уровней BMP-2 в

изучаемые периоды исследования по сравнению с контрольными и дооперационными значениями доказывает тот факт, что реакция на имплантат проявляется в снижении прироста прилежащей к эндопротезу костной массы [7]. У больных 1-й группы сравнения статистически значимое повышение уровней sRANKL через 1 месяц и через 12 месяцев после операции доказывает тем, что происходит также нарушение метаболизма костной ткани с преобладанием процессов резорбции, приводящее к разрушению околопротезных тканей [8]. Полученное нами статистически достоверное снижение уровня BMP-2 у пациентов этой же группы сравнения через 1 месяц и еще более выраженное через 12 месяцев после операции подтверждается литературными сведениями о том, что данный фактор роста обладает невыраженным остеиндуктивным действием, результатом чего является снижение способности костеобразования в околопротезной зоне сустава [9, 10].

У пациентов после первичной артропластики коленного сустава без осложнений в сроки от 1 до 12 месяцев выявлены незначительные изменения в концентрациях изучаемых маркеров, свидетельствующие о том, что происходит исходное изменение процессов ремоделирования кости.

Заключение. Ведущая роль в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления принадлежит активации растворимого лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора транскрипции каппа-В и снижению активности морфогенного белка кости 2.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания «Оптимизация тактики

диагностического поиска и лечения скрытой перипротезной инфекции области коленного сустава» (регистрационный номер АААА-А18-118020290181-3) и инициативного плана НИР «Патогенетическое обоснование новых диагностических критериев развития имплантат-ассоциированного воспаления и их прогностическое значение после первичного эндопротезирования суставов» (АААА-А18-118011790046-8) НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — В. Ю. Ульянов, Е. А. Галашина; получение и обработка данных — Е. А. Галашина, А. С. Бондаренко, С. С. Климов; анализ и интерпретация результатов — Е. А. Галашина, А. С. Бондаренко, С. С. Климов; написание статьи — Е. А. Галашина, А. С. Бондаренко; утверждение рукописи для публикации — В. Ю. Ульянов.

References (Литература)

1. Filippenko VA, Marushchak AP, Tankut AV, et al. Periprosthetic infection: diagnosis and treatment; Part 2 (literature review). *Orthopedics, Traumatology and Prosthetics* 2016; 3 (604): 104–9. Russian (Филиппенко В. А., Марущак А. В., Танькут А. В. и др. Перипротезная инфекция: диагностика и лечение; Ч. 2 (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование* 2016; 3 (604): 104–9).
2. Klyushin NM, Ermakov AM, Ababkov YuV, et al. The importance of clinical and radiological evaluation in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection following hip arthroplasty. *Genij Ortopedii* 2017; 23 (3): 341–5. Russian (Клюшин Н. М., Ермаков А. М., Абабков Ю. В. и др. Значение клинико-рентгенологических исследований в диагностике и лечении больных с перипротезной инфекцией после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Гений ортопедии* 2017; 23 (3): 341–5).
3. Prokhorenko VM, Pavlov VV, Petrova NV. The prophylaxis, diagnostics and treatment of the early infection of surgical intervention area in hip replacement. *Traumatology and orthopedics of Russia* 2008; 2 (48): 84–90. Russian (Прохоренко В. М., Павлов В. В., Петрова Н. В. Профилактика, диагностика и лечение ранней инфекции области хирургического

вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России* 2008; 2 (48): 84–90).

4. Smirnov AV, Romyantsev AS. Bone tissue function and structure under normal and pathological condition: Message II. *Nephrology* 2015; 19 (1): 8–17. Russian (Смирнов А. В., Румянцев А. Ш. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии: Сообщение II. *Нефрология* 2015; 19 (1): 8–17).
5. Semenov PS. Use of bone morphogenetic protein-2 for osseoregeneration stimulation. *Science Journal of Volgograd State University. Young researchers' work* 2013; (11): 81–3. Russian (Семенов П. С. Использование костного морфогенетического белка-2 для стимуляции остеорегенерации. *Вестник ВолГУ. Сер. 9: Исследования молодых ученых* 2013; (11): 81–3).
6. Rozhnova OM, Prokhorenko VM, Sadovoy MA, et al. Pathogenetic factors of aseptic loosening of joint implants (review). *The Siberian Scientific Medical Journal* 2015; 35 (5): 84–9. Russian (Рожнова О. М., Прохоренко В. М., Садовой М. А. и др. Патогенетические факторы формирования асептической нестабильности эндопротезов суставов (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал* 2015; 35 (5): 84–9).
7. Sagalovski S, Shenert M. Cellular and molecular mechanisms of development of aseptic instability of hip implant. *Trauma* 2012; 13 (1): 153–60. Russian (Сагаловски С., Шенерт М. Клеточно-молекулярные механизмы развития асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава. *Травма* 2012; 13 (1): 153–60).
8. Dmitrieva LA, Lebedev VF, Korshunova EYu. Complications at the hip replacement and ways of their prediction (review of literature). *Bulletin of the SSC of the Russian Academy of Medical Sciences* 2013; 90 (2): 153–8. Russian (Дмитриева Л. А., Лебедев В. Ф., Коршунова Е. Ю. Осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава и способы их прогнозирования (обзор литературы). *Бюллетень ВШНЦ РАМН* 2013; 90 (2-1): 153–8).
9. Tsumaki N, Nakase T, Miyaji T, et al. Bone morphogenetic protein signals are required for cartilage formation and differently regulate joint development during skeletogenesis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1575–82.
10. Petrova NV. Evidence-based diagnosis of implant-associated infection in orthopedic surgery. *Spine Surgery* 2012; (1): 74–83. Russian (Петрова Н. В. Диагностика имплантат-ассоциированных инфекций в ортопедии с позиции доказательной медицины. *Хирургия позвоночника* 2012; (1): 74–83).

УДК 616–008.9:616.72–007.248

Оригинальная статья

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ СУСТАВНОГО ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА И ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАННИХ СТАДИЙ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА

Е. В. Гладкова — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат биологических наук; **А. Н. Иванов** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, доцент, доктор медицинских наук.

THE CORRELATION BETWEEN STRUCTURAL CHANGES IN ARTICULAR HYALINE CARTILAGE AND THE PARAMETERS OF SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY REACTION IN THE PATHOGENESIS OF EARLY STAGES OF PRIMARY OSTEOARTHRITIS

E. V. Gladkova — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Candidate of Biological Sciences; **A. N. Ivanov** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Clinical Laboratory Diagnostics Department, Chief Research Assistant of the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 24.08.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.09.2018 г.