

**СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ПРИ АЛЛОПЛАСТИЧЕСКИХ
МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ПАХОВЫХ ГРЫЖ**

М.М. МАГОМЕДОВ, Р.Э. МАГОМЕДБЕКОВ, Г.М. ИСМАИЛОВ

*ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»,
пл. Ленина, Махачкала, Республика Дагестан, 367000, Россия, e-mail: mihuta@mail.ru*

Аннотация. Проведен анализ результатов лечения 88 пациентов с паховыми грыжами. Целью работы было изучение особенности системного воспалительного ответа при применении различных эндопротезов. Пациенты были разделены на 2 группы. В основной группе 43 пациента оперированные с использованием титановых эндопротезов. В контрольной группе 45 пациентов у которых применялись эндопротезы полипропиленовые. Результаты исследования цитокинового профиля доказывают, что титановый эндопротез вызывает менее выраженную местную воспалительную реакцию и меньшее количество экссудативных осложнений. Динамика концентрации цитокинов ФНО- α отражала тенденцию к постепенному снижению концентрации у пациентов основной группы с использованием титанового эндопротеза. Концентрация ФНО- α при использовании полипропиленового эндопротеза оставалась высокой на 7-8 сутки. Динамика изменения концентрации ИЛ-8 отражала аналогичные тенденции изменения концентрации ФНО- α в обеих группах. Изменения концентрации ИЛ-10 в динамике при использовании титанового эндопротеза проявлялась постепенным, плавным повышением, достигая максимума к 8 суткам, что не наблюдалось у пациентов в контрольной группе. Проведенное исследование показывает наибольшую биоинертность титанового эндопротеза по сравнению с полипропиленовым. Использование титанового эндопротеза для лечения паховых грыж позволяет снизить вероятность ранних послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: паховая грыжа, цитокины, эндопротезирование, титановый эндопротез, полипропиленовый протез.

**SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN ALLOPLASTIC TREATMENT
OF THE INGUINAL HERNIAS**

M.M. MAGOMEDOV, R.E. MAGOMEDBEKOV, G.M. ISMAILOV

Dagestan State Medical University, Lenin sq., 1, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia

Abstract. The article presents an analysis of results of treatment of 88 patients with inguinal hernias. The purpose was to study the features of a systemic inflammatory response in the application of different implants. Patients were divided into 2 groups. In the study group of 43 patients the titanium implants were used. The implants of polypropylene were used in the control group of 45 patients. Profile cytokine findings demonstrate that titanium endoprosthesis is less pronounced local inflammatory response and exudative fewer complications. The dynamics of the concentration of the cytokine TNF- α trend reflected in a gradual reduction of the concentration of the main group of patients with the titanium prosthesis. The concentration of TNF- α by using a polypropylene prosthesis remained high for 7-8 hours. The changes in IL-8 concentration reflect similar trends changes in the concentration of TNF- α in the both groups. Concentration changes in the dynamics of the IL-10 using the titanium prosthesis manifested gradual, smooth increase, peaking at 8 days that patients were not observed in the control group. The study shows the greatest bioinertia titanium implant compared with polypropylene. The use of titanium implant for treating inguinal hernias can reduce the likelihood of early postoperative complications.

Key words: inguinal hernia, cytokines, joint replacement, titanium endoprosthesis, polypropylene prosthesis.

Введение. Использование имплантатов сопровождается выраженной тканевой реакцией в виде асептического воспаления с формированием послеоперационных раневых инфильтратов и сером [1, 9]. Инфицирование последних приводит к нагноению и возникновению парапротезных абсцессов и свищей. Плотный соединительнотканый рубец в паховой области у мужчин способствует склерозированию семявыносящего протока и нарушению кровообращения яичка на стороне вмешательства. В этой связи, наряду с разработкой новых биологических и синтетических протезирующих материалов, поиск объективных прогностических критериев тканевой реакции на внедрение сетчатого эндопротеза в клинических условиях является актуальным научным направлением [1, 3, 9]. При исследовании частоты и структуры осложнений, развивающейся после использования синтетических материалов, достаточно часто сообщается об образовании серомы, нагноение раны, деформация и разрывах плотных соединительнот-

канных капсул вокруг имплантата [1, 3]. Существование разных видов эндопротезов требует обоснованного использования того или иного типа эндопротеза. Иммунологическая реактивность организма на различные по структуре, толщине, жесткости и химического структуре эндопротезы, являются наиболее актуальными вопросами современной герниологии. Цитокиновая реакция преимущественно индуцируют воспаление [3, 5]. Исследование цитокинов позволяет прогнозировать ответ организма на имплантацию чужеродного материала. Изучение баланса между действием про- и противовоспалительных цитокинов позволяет прогнозировать результат течения местного и системного воспалительного процесса [7, 8]. Проявление местного эффекта провоспалительных цитокинов это инициация воспаления за счет расширения сосудов, усиление регионального местного кровотока, повышение проницаемости сосудов, которое ведет к накоплению экссудата. На ранней стадии воспалительного процесса провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают рекрутирование в очаг воспаления дополнительное количество эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа. Дальнейшая миграция лейкоцитов в очаг воспаления контролируется специальными цитокинами, которые продуцируются и секретируются активированными макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами [1, 4, 5]. Их основная задача – служить для лейкоцитов хемоаттрактантами, направлять их в очаг воспаления. Роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления. Избыточное накопление провоспалительных цитокинов, приводит к развитию лихорадки и боли в области операционной раны и нарушению регенерации тканей в дальнейшем развитие системного ответа. Основным патогенетическим звеном развития воспалительного процесса на местном уровне является продукция белковых гистогормонов – цитокинов. Общим для исследуемых показателей является большая вариабельность значений цитокинов [3, 5]. Взаимодействие и баланс между эффектами про- и противовоспалительных цитокинов определяют результат течения воспалительного процесса. Все это позволяет говорить о необходимости исследования состояния области имплантации эндопротеза, цитокинового статуса, а также влияние их на течение раневого процесса.

Цель исследования – изучение особенности системного воспалительного ответа при использовании различных эндопротезов.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование основано на изучении результатов хирургического лечения паховых грыж у 88 пациентов мужского пола, госпитализированные и оперированные в базовых отделениях кафедры хирургии ФПК и ППС, Дербентской городской больницы и республиканской межрайонной многопрофильной больницы г. Махачкала за период с 2013 по 2015 гг. При включении пациента в исследование соблюдались основополагающие принципы биомедицинской этики проведения медицинского эксперимента. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет МЗ РФ».

Критериями включения в выборку были:

- наличие паховой грыжи с использованием классификации по *Nyhus*;
- пациенты мужского пола;
- планирование оперативного вмешательства по поводу паховой грыжи.

Этим критериям отвечали 88 пациентов, госпитализированные за указанный период времени.

Критериями исключения из выборки были следующие:

- наличие относительных и абсолютных противопоказаний к любому виду герниопластики, предусмотренному настоящим исследованием;
- отказ от участия на любом этапе исследования (отсутствие информированного согласия на участие в научном исследовании);
- возраст пациента менее 20 лет и более 40 лет.

Таким образом, была сформирована выборка из 88 пациентов, соответствующих критериям включения в исследования и не соответствующих критериям исключения из нее. Так, односторонние грыжи наблюдались у 70 пациентов, из них: левосторонние – у 29 (41,4%) пациентов, правосторонние – у 41 (58,6%). По классификации *Nyhus* грыжи I типа имелись у 10 пациентов, II типа – у 26 пациентов, IIIA типа – у 18 пациентов, IIIB типа – у 19 пациентов и IVA типа – у 15 пациентов. Всем пациентам, оперированы по методике Лихтенштейна. Все пациенты были разделены на 2 группы. В контрольную группу включены 45 пациента, оперированные с использованием *полипропиленовых эндопротезов* (ППРЭ). Основную группу составили 43 пациента, у которых имплантировались протезы из *титанового шелка* (ТШ). Исследование местного цитокинового профиля произведено у 14 пациентов с эксплантацией ППРЭ и у 14 с использованием протезов из ТШ. Сравнимые группы были эквивалентны по полу, возрасту, весу, операционно-анестезиологическому риску. Группы были сравнимы по количеству первичных и рецидивных грыж, по локализации и размеру грыжевых дефектов. Все операции проведены в плановом порядке, под спинальной анестезией. Оперированным больным в послеоперационную рану устанавливались дренажи с активной аспирацией, которые удаляли при снижении дебита раневого отделяемого до 5 мл за сутки. По показаниям проводилась профилактика тромботических осложнений в после-

операционном периоде всем больным. Послеоперационный контроль осуществлялся по данным клинического осмотра, лабораторных исследований и доплерографии. В послеоперационной периоде пациенты подвергались активному сонографическому мониторингу области расположения эндопротеза. В случае выявления не дренируемых с помощью стандартного дренажа экссудативных образований (*сером* или *гематом*) выполнялось пункционное дренирование экссудативных образований под ультразвуковым контролем. Цитокиновый мониторинг включал в себя исследования раневого экссудата полученного из дренажей и при пункциях экссудативных образований, выявленных при помощи УЗИ. Содержание *TNF-α* растворимого рецептора определяли методом конкурентной ИФА на анализаторе *ELISA* с использованием иммуноферментных наборов *HUMANTNF-α*. Исследование *IL-6*, *IL-8* и *IL-10* проводилось с помощью набора реагентов *ProCon* (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Биостат, *SPSS* и *MSExcел 2000*. В каждой из групп в указанные временные интервалы определяли следующие величины; среднее значение (*M*), медиану (*Me*) и стандартное отклонение (*σ*). Достоверность отличий во всех методах учитывались при $p < 0,05$. Парное сравнение групп проводилось при помощи *U*-теста Манна–Уитни. Сравнение трех и более независимых групп проводили с помощью метода Хи-квадрат по одному признаку.

Результаты и их обсуждение. Все оперативные вмешательства были выполнены по методике Лихтенштейна. В послеоперационном периоде характерным является образование экссудативных образований в области расположения синтетического протеза. Данные о частоте экссудативных осложнений представлены в табл.1.

Таблица 1

Частота экссудативных осложнений в зависимости от применяемого эндопротеза

Осложнения	Полипропиленовый протез n=45	Титановый эндопротез n=43
1. Серома	17 (37,7%)	9 (20,9%)
2. Гематома	5 (11,1%)	2 (4,6%)
3. Нагноение	3 (6,6%)	-
4. Парапротезный свищ	2 (4,4%)	-

Под понятием «*серома*» понимают продолжающееся выделение серозной жидкости по дренажу более чем 6-7 суток или ограниченное, не дренируемое стандартными дренажами, скопление жидкости, выявляемое при ультрасонографическом исследовании. При использовании полипропиленовой сетки у 47% и 23,5% с применением ТШ встречалась *серома* (табл. 1). *Гематомы* верифицировались при УЗИ, в последующем производились диагностические пункции и дренирование (при необходимости) под сонографическим контролем. При использовании ППРЭ достоверно чаще наблюдались *гематомы*, что связано с большей механической жесткостью полипропиленовых нитей, наличием краевых, обрезанных нитей, образующихся при моделировании протеза. Все эти факторы приводят к большому травмированию тканей и риску образования *гематом*. В то же время титановый эндопротез характеризуется лучшими механическими свойствами. Края титанового протеза при его моделировании остаются мягкими и эластичными. В послеоперационной периоде 28 (31,8%) больным, оперированным по методике Лихтенштейна, проводилось соноэластографическое исследование органов мошонки. Снижение эластичности ткани и наличие очагов повышенной плотности придатков яичка были выявлены у 12 (13,6%) пациентов оперированных с применением ППРЭ и у 6 (6,8%) пациентов с применением ТШ. В режиме энергетического и цветного доплеровского сканирования в данных зонах отмечалось обеднение сосудистого рисунка и снижение индекса перфузии, что имеет не маловажное значение экссудации и воспаления. Анализ динамики продуцируемых цитокинов показал, что оперативное вмешательство с имплантацией синтетического материала в область грыжевого дефекта закономерно приводит к активной продукции провоспалительных *TNF-α*, *IL-6* и *IL-8* в случае использования обоих протезов (табл. 2). Динамика цитокинов отражает стадию развития местной воспалительной реакции организма. К вторым суткам после операции стадия первичного и вторичного повреждения тканей полностью сменяется стадией экссудации, приводя к миграции моноцитов в очаг пластики и превращению их в фагоцитирующие клетки и макрофаги. Последние выделяют мощные медиаторы воспаления, среди которых особой активностью отличаются *TNF-α*, *IL-6*, *IL-8* и отмечается снижение на местном уровне *IL-10*.

Динамика концентрации цитокинов в раневой жидкости (пкг\мл) при использовании полипропиленового эндопротеза и титанового шелка

Сутки послеоперационного периода	2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки	8-е сутки
Полипропиленовый эндопротез (ППРЭ)				
<i>TNF-α</i> (пкг\мл)	28.7±1.3	41±1,3	69.3±2.4	38.8±2.1
<i>IL-6</i> (пкг\мл)	319.1±2.3	445,+5,9*	369.1±3.6*	256.2±2.9*
<i>IL-8</i> (пкг\мл)	479.3±3.8	383.5±1.8*	361.2±3.2*	350.4±4.8*
<i>IL-10</i> (пкг\мл)	13.1±0.8	10.8±0.7	13.19±1.1	29.±0.9
Титановый эндопротез (ТЭ)				
<i>TNF-α</i> (пкг\мл)	20.8±1.2	38.2±2.1	26.6±2.8	-
<i>IL-6</i> (пкг\мл)	218.3±3	324.3±2.8	140.5±2.1	-
<i>IL-8</i> (пкг\мл)	300.1±5.8	269.1±2.7	159.1±1.5	-
<i>IL-10</i> (пкг\мл)	23.9±0.8	34.2±0.7	39.8±2.8	-

Примечание: * – ($p < 0.05$) при сравнении между эндопротезами на одинаковых сроках

Динамика продукции *TNF-α* при использовании ТШ протеза характеризовалась более ранним началом и ранним снижением продукции. В случае же использования ППРЭ протеза динамика провоспалительного цитокина *TNF-α* характеризовалась ранним активацией, длительной продукцией и высокой концентрацией на отдаленных сроках. Концентрация *TNF-α* при использовании ППРЭ к 1-3 суткам от момента выполнения операции исследования находилась на более высоком уровне, по сравнению с ТШ. Уровень концентрации цитокинов к 4-м суткам от момента операции мы считали *базовым уровнем* (БУ), который служил отправной точкой для определения динамики конкретного цитокина. К 6-м суткам отмечалось не значительное повышение концентрации *TNF-α* у пациентов с имплантированным ТШ (табл. 2). Концентрация цитокинов на этом сроке при использовании ППРЭ достигла пиковых значений, значительно превосходя ($p < 0.05$) аналогичные показатели для ТШ, которые также являются максимальными для этого материала. Дальнейшая динамика концентрации цитокина *TNF-α* отражала тенденцию к постепенному снижению концентрации. Концентрация *TNF-α* при исследовании ППРЭ оставалась высокой на 6-е сутки у 8-х пациентов. К 8-м суткам от момента операции концентрация при использовании ППРЭ в несколько раз превышала БУ, что свидетельствует о продолжающемся воспалении, присутствовали в зоне пластики соответствующих клеток, которые и продуцируют *TNF-α*. Следует отметить, что мы не исследовали концентрацию цитокинов после 8 суток при использовании ТШ по причине отсутствия раневого отделяемого у 98% больных. Динамика изменения концентрации провоспалительных цитокинов *IL-6* и *IL-8* отражали аналогичные тенденции изменения концентрации *TNF-α*, однако стадийность и выраженность этих изменений имели некоторые особенности. Уже к 2 суткам концентрация *IL-6* и *IL-8* при использовании ППРЭ находилась на высоком уровне в сравнении с концентрацией при использовании ТШ (табл. 2). Динамика изменения концентрации *IL-8* при имплантации ТШ характеризовалась плавным повышением к 3-м суткам и таким же, плавным снижением к 6-м суткам. При использовании материала ТШ этот показатель существенно отличался и не находился в прямой зависимости от динамики инициирующего *TNF-α*. Высокая концентрация *IL-8* для протеза ППРЭ на 2-е сутки являлась отправной точкой для дальнейшего повышения до максимальных значений к 6-м суткам. И только после этого, к 6-м суткам отмечалось постепенное снижение к уровню 2-х суток. Высокая концентрация *IL-8* при использовании ППРЭ на протяжении длительного отрезка времени, максимальные значения этого цитокина, достигающиеся только 6-8 суткам от момента операции, свидетельствуют о поддержании выраженной воспитательной реакции более длительное время. Только к 6 суткам от момента операции отмечалось достоверное ($p > 0,05$), по сравнению с 8 сутками) снижение концентрации. Кроме того, при имплантации ТШ отсутствовал достоверный «пик» показателей в период наблюдения. Концентрация *IL-8*, который является продуктом активированных макрофагов, фибробластов и эпителиальных клеток (в ответ на действие *TNF-α*) значительно большее в области пластинки при использовании ТШ из-за прочности этого эндопротеза. Изменения концентрации противовоспалительного цитокина *IL-10* является отражением стадийного изменения концентрации противовоспалительных цитокинов. Динамика концентрации *IL-10* при использовании протезов из ТШ проявлялась постепенным, плавным повышением, достигая максимума к 4-6 суткам. В условиях активного развития воспалительного процесса может приводить к высокой концентрации провоспалительного цитокина *IL-6* и *IL-8*, с тенденцией к сохранению данной концентрации более продолжительное время. Все вышеперечисленное приводит к выраженному повреждению тканей, особенно на ранних стадиях (7-8 сутки) и способствует пролонгированному течению раневого

процесса и образованию экссудативных осложнений. Рассмотрение динамики цитокинового профиля затруднительно без акцентированного внимания на разнице структурных свойств, сравниваемых эндопротезов. Полипропиленовый протез представляет собой сетку, плетенную из мононитей, тогда как ТШ выполнен из титановых нитей. Внешние слои имеют поры, достаточные для попадания в них различных клеток и микроорганизмов, но ограничивающие внимание иммунокомплексных клеток и их медиаторов. Учитывая все вышеизложенное, можно говорить о большей биоинертности ТШ для герниопластики.

Выводы:

1. Эндопротезирование инициирует местную системную воспалительную реакцию в обеих группах, сопровождающуюся характерным стадийным повышением провоспалительных цитокинов.
2. Протезирование титановым эндопротезом в динамике показывает менее выраженную системную воспалительную реакцию.
3. Прогностическими критериями клинического течения процесса системного воспалительного ответа может служить динамическое ультразвуковое исследование в области внедрения сетки и цитокиновый профиль.

Литература

1. Егиев В.Н. Пластика по Лихтенштейну при паховых грыжах // Хирургия. 2002. №1. С. 19–21.
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова М.В. Система цитокинов. М.: Изд-во Рос. Мед.ун-та, 2000. С. 64.
3. Магомедов М.М., Нурмагомедова П.М. Синдром системной воспалительной реакции: Lambert, 2014. С. 96.
4. Миляева О.Б. Актуальные вопросы лапароскопической пластики наружных грыж живота анализ собственного материала и данных литературы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 4. С. 88–91.
5. Останин А.А., Айзикович Б.И., Черных Е.Р. Цитокиновый профиль семенной плазмы человека // Проблемы репродукции. 2008. № 6. С. 1–23.
6. Протасов А.В., Михалева А.М., Блохин Э.Д., Шемятовский К.А. Влияние сетчатого имплантатов при герниопластики на состояние репродуктивной функции // Клиническая практика. 2014. № 2. С. 19–27.
7. Хадарцев А.А. Влияние низкоинтенсивного излучения на клеточные факторы крови (краткий обзор литературы). Сборник статей «Перспективы вузовской науки: к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области». Часть 2. Тула: Изд-во ТулГУ, 2016. С. 4–15.
8. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Бондарь С.С., Терехов И.В. Цитокиновый профиль в динамике нетяжелой внебольничной пневмонии. Сборник научных трудов Первой Международной заочной научно-практической конференции «Проблемы развития науки, медицины, образования (теория и практика)» / Под общ. ред. Варфоломеевой Л.Г. Тула, 2013. С. 84–89.
9. Gavvella M., Lipovac V., Vucic M., Rocic B. Superoxide anion scavenging of human seminal plasma // Int. J Androl. 1996. Vol. 19, № 8. P. 82–90.
10. Mania–Pramanik J., Potdar S.S., Vadigoppula A., Sawant S. Elastase: A predictive marker of inflammation and/or infection // J Clin. LabAnalysis. 2004. Vol. 18, №3. P. 153–158.

References

1. Egiev VN. Plastika po Likhtenshteynu pri pakhovykh gryzhakh [Plastic surgery for inguinal hernias in Liechtenstein]. Khirurgiya. 2002;1:19-21. Russian.
2. Koval'chuk LV, Gankovskaya LV, Rubakova MV. Sistema tsitokinov [System of cytokines]. Moscow: Izd-vo Ros. Med.un-ta; 2000. Russian.
3. Magomedov MM, Nurmagomedova PM. Sindrom sistemnoy vospalitel'noy reaktsii [Syndrome of systemic inflammatory reaction]: Lambert; 2014. Russian.
4. Milyaeva OB. Aktual'nye voprosy laparoskopicheskoy plastiki naruzhnykh gryzh zhivota analiz sobstvennogo materiala i dannyx literatury [Topical issues of laparoscopic plastics of external abdominal hernia analysis of own material and literature data]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(4):88-91. Russian.
5. Ostanin AA, Ayzikovich BI, Chernykh ER. Tsitokinovyy profil' semennoy plazmy cheloveka [Cytokine profile of human seminal plasma]. Problemy reproduktivnoy funktsii. 2008;6:1-23. Russian.
6. Protasov AV, Mikhaleva AM, Blokhin ED, Shemyatovskiy KA. Vliyanie setchatogo implantatov pri gernioplastike na sostoyanie reproduktivnoy funktsii [Effect of mesh implants with hernioplasty on the state of reproductive function]. Klinicheskaya praktika. 2014;2:19-27. Russian.

7. Khadartsev AA. Vliyanie nizkointensivnogo izlucheniya na kletochnye faktory krovi (kratkiy obzor literatury) [Influence of low-intensity radiation on cellular blood factors (a brief review of the literature)]. Sbornik statey «Perspektivy vuzovskoy nauki: k 25-letiyu vuzovskogo meditsinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoy oblasti». Chast' 2. Tula: Izd-vo TulGU; 2016. Russian.

8. Khadartsev AA, Logatkina AV, Bondar' SS, Terekhov IV. Tsitokinovyy profil' v dinamike netyazheloy vnebol'nichnoy pnevmonii [Cytokine profile in the dynamics of mild noncommunicable pneumonia]. Sbornik nauchnykh trudov Pervoy Mezhdunarodnoy zaochnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Problemy razvitiya nauki, meditsiny, obrazovaniya (teoriya i praktika)». Pod obshch. red. Varfolomeevoy LG. Tula; 2013. Russian.

9. Gavvella M, Lipovac V, Vucic M, Rocic B. Superoxide anion scavenging of human seminal plasma. Int. J Androl. 1996;19(8):82-90.

10. Mania–Pramanik J, Potdar SS, Vadigoppula A, Sawant S. Elastase: A predictive marker of inflammation and/or infection. J Clin. LabAnalysis. 2004;18(3):153-8.

Библиографическая ссылка:

Магомедов М.М., Магомедбеков Р.Э., Исмаилов Г.М. Системная воспалительная реакция при аллопластических методах лечения паховых грыж // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-5.pdf> (дата обращения: 13.04.2017). DOI: 10.12737/article_59099e6cbbb6f5.58108559.