

**СОЧЕТАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИНКА И КАДМИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК, ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ОБМЕН КАЛЬЦИЯ В ОПЫТАХ НА КРЫСАХ**

М.Р. БУЗОЕВА\*, В.О. АХПОЛОВА\*\*

\*ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН,

ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия, e-mail: buzoevamarina@mail.ru

\*\*ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362019, Россия

**Аннотация.** Изучены изменения электролито- и водовыделительной функции почек крыс, особенности распределения и степень накопления кадмия и цинка в костях и их содержание в плазме крови, перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы, а также особенности обмена кальция в условиях хронической интоксикации солями кадмия и цинка при совместном их введении. Сульфат кадмия вводили интрагастрально в дозе 0,5 мг/кг (в пересчете на металл) ежедневно на протяжении одного месяца. Внутривентрикулярное введение раствора хлорида цинка осуществляли также на протяжении месяца в дозе 20 мг/кг. Исследования показали, что интрагастральное поступление хлорида цинка в дозе 20 мг/кг и сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг, а также их сочетанное использование увеличивает диурез, способствует натрий-, калий- и кальциурезу, более выраженным при сочетанном действии металлов; увеличивает содержание общего кальция и его ионизированной фракции в крови, приводит к протеинурии и гипопротениемии, накоплению кадмия и цинка в трубчатых костях и плазме крови, при этом увеличивается содержание малонового диальдегида, гидроперекисей в крови, наблюдается снижение активности супероксиддисмутазы и повышение активности каталазы. Изменения перекисного окисления липидов имеют наибольшую выраженность при совместном использовании металлов. Сочетанное применение солей металлов приводит к более выраженному накоплению кадмия в костной ткани и плазме крови.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, сульфат кадмия, хлорид цинка, нефротоксичность, перекисное окисление липидов, обмен кальция.

**COMBINED ACTION OF ZINC AND CADMIUM ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS, LIPID PEROXIDATION AND CALCIUM EXCHANGE IN EXPERIMENTS ON RATS**

M.R. BUZOEVA\*, V.O. AKHPOLOVA\*\*

\*Biomedical Research Institute of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,

Pushkinskaya Str. 47, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025, Russia, e-mail: buzoevamarina@mail.ru

\*\*FSBEI HE NOSMA MOH, Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362019, Russia

**Abstract.** The article presents the results of studying changes in the electrolyte and water excretory functions of rat kidneys, distribution features and the degree of cadmium and zinc accumulation in bones and their content in blood plasma, lipid peroxidation and the state of the antioxidant system, as well as features of calcium metabolism in conditions of chronic intoxication with cadmium salts and zinc in the conditions of their joint introduction. Cadmium sulfate was administered intragastrally at a dose of 0.5 mg / kg (in terms of metal) daily during one month. Intragastric administration of zinc chloride solution was also carried out during 1 month at a dose of 20 mg / kg. Studies have shown that intragastric intake of zinc chloride at a dose of 20 mg / kg and cadmium sulfate at a dose of 0.5 mg / kg, as well as their combined use increases diuresis. It contributes to sodium, potassium and calciurez, more pronounced with the combined action of metals; increases the content of total calcium and its ionized fraction in the blood, leads to proteinuria and hypoprotenia, the accumulation of cadmium and zinc in the tubular bones and blood plasma. At the same time, the content of malondialdehyde, hydroperoxides in the blood increases, the activity of superoxide dismutase decreases and the activity of catalase increase. The changes in lipid peroxidation were most pronounced when using metals together. The combined intake of metal salts lead to a more pronounced accumulation of cadmium in bone tissue and blood plasma.

**Keywords:** heavy metals, cadmium sulfate, zinc chloride, nephrotoxicity, lipid peroxidation, calcium metabolism.

**Введение.** Промышленное использование тяжелых и цветных металлов, автотранспорт и бытовые отходы загрязняют окружающую среду, что отражается на качестве здоровья, приводя к широкому спектру нарушений функций различных органов и систем [1, 2, 7]. К числу наиболее опасных, в этой свя-

зи относят кадмий и его соединения. Изучению влияния этого токсиканта посвящены множество работ [3, 6, 8] в том числе и нашей лаборатории [2, 3]. Известно, что комбинированное действие тяжелых металлов не всегда идентично действию отдельно взятых элементов. Являясь физиологическими антагонистами в качестве биомикроэлементов, они могут оказаться антагонистами и в токсичных дозах, возможен также и синергический эффект. Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что токсичность, всасывание и распределение кадмия в организме может изменяться под влиянием цинка и других эссенциальных микроэлементов, однако эти данные противоречивы [5].

**Цель исследования** – выявление совместного влияния солей кадмия и цинка на водноэлектролитовыделительную функцию почек, степень накопления этих металлов в костной ткани и плазме, а также их влияние на перекисное окисление липидов и активность оксидантной защиты и обмен кальция.

**Материалы и методы исследования.** Работа проведена на крысах самцах линии *Wistar* массой 200-300 г. Эксперименты осуществляли в соответствии с «Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985), 11-ой статьёй Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199). Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе и имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный. Длительная интоксикация солями металлов осуществлялась посредством ежедневного однократного в течение месяца введения через зонд в желудок водных растворов сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг и хлорида цинка в дозе 20 мг/кг в пересчете на металл.

Исследования проведены в 4 группах крыс ( $n=40$ ): 1) фоновые (интактные) животные; 2) группа с интрагастральным введением сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг; 3) группа с внутривентрикулярным введением хлорида цинка в дозе 20 мг/кг; 4) крысы с внутривентрикулярным введением хлорида цинка в дозе 20 мг/кг + интрагастрально сульфат кадмия в дозе 0,5 мг/кг. Исследовали электролито- и водовыделительную функции почек в условиях спонтанного шестичасового диуреза: объем диуреза, скорость клубочковой фильтрации, относительную канальцевую реабсорбцию воды, уровень экскреции катионов (калия, натрия, кальция), определяли содержание белка в моче. Содержание натрия и калия в сыворотке и моче определяли методом пламенной фотометрии на автоматизированном пламенном фотометре «ФАП-2». Содержание креатинина и кальция в (моче) определяли спектрофотометрически (СФ-26) с помощью набора «Кальций-Арсеназо-Агат», «Креатинин-Агат», «Агат-Мед», (Москва Россия). Содержание белка определяли спектрофотометрически (СФ-26). Концентрацию ионизированного кальция в цельной крови определяли с помощью аппарата АЭК-1, содержание общего кальция плазмы крови измеряли спектрофотометрически с помощью аппарата *PVI251C-26*. По истечении срока эксперимента животные забивались под тиопенталовым наркозом для исследования тканей и плазмы. Перед определением элементов в костной ткани проводилась минерализация проб по ГОСТ 26929 и приготовление испытуемого раствора по ГОСТ 30178-96. В полученном растворе содержание кальция определяли с помощью спектрофотометра после предварительного разведения, а цинк и кадмий - на атомно-абсорбционном спектрофотометре («Квант-АФА»). Для оценки процессов перекисидации липидов определяли концентрацию в крови *гидроперекисей* (ГП) по методу Гавриловой В.Б., Гавриловой А.Р. и Мажуль Л.М. и *малонового диальдегида* (МДА) по методу, основанному на его взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой. Также было исследовано состояние *антиоксидантной системы* (АОС), для чего была определена активность каталазы по методу *E. Beutler* и *супероксиддисмутазы* (СОД). Статистическая обработка результатов исследования, исходя из количества выборок и нормального распределения рядов сравнения, установленного по критерию Шапиро-Уилка ( $W\phi >> Wm$ ), проводилась с применением критерия «*t*» Стьюдента с использованием программы *GraphPad Prizm 6.1*. О наличии факторных влияний судили при критическом уровне достоверности ( $p$ ) меньшем 0,05. Линейный коэффициент корреляции Пирсона (*r-Pearson*) вычисляли, применяя пакет программ *Micosoft (EXCEL)*. Для расчетов и построения графиков использовались программы *MICROSOFT EXCEL*.

**Результаты и их обсуждение.** Исследования показали, что внутривентрикулярное введение крысам хлорида цинка в дозе 20 мг/кг и сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг вызывало, полиурическую реакцию, обусловленную снижением ( $p < 0,001$ ) канальцевой реабсорбции воды. Сочетанное применение солей металлов способствовало еще более выраженному увеличению ( $p < 0,001$ ) спонтанного диуреза, как за счет уменьшения канальцевой реабсорбции воды, так и в результате повышения скорости клубочковой фильтрации (рис. 1).

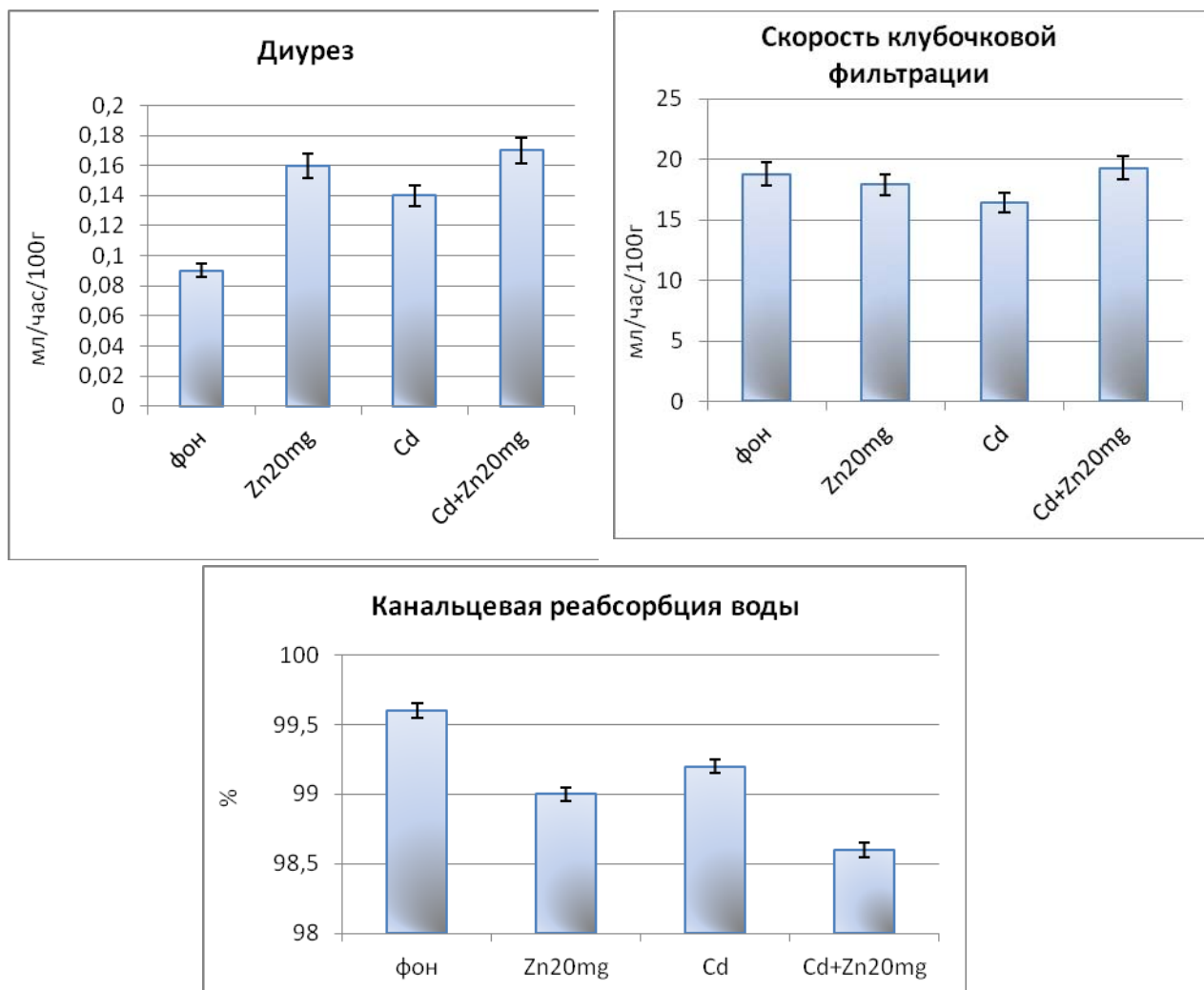


Рис. 1. Влияние интрагастрального введения сульфата кадмия и хлорида цинка на водовыделительную функцию почек

Таблица 1

**Изменение экскреции электролитов под влиянием внутрижелудочного введения сульфата кадмия и хлорида цинка**

	Стат. показатель	Э Ca	Э Na	Э K
		мкмоль/час/100г		
Фон	$M \pm m$	0,22±0,04	12,4±0,15	6,1±0,14
ZnCl <sub>2</sub> 20mg	$M \pm m$	0,33±0,02	13,3±0,09	6,7±0,1
	<i>p</i>	*)	*)	*)
CdSO <sub>4</sub>	$M \pm m$	0,34±0,02	14,1±0,12	5,7±0,07
	<i>p</i>	*)	*)	*)
Zn20mg+ CdSO <sub>4</sub>	$M \pm m$	0,44±0,04	15,1±0,08	6,75±0,25
	<i>p</i>	*)***)***)	*)***)***)	*)**)

Примечание: (\*) – достоверное ( $p \leq 0,05$  или 0,001) изменение относительно фона; (\*\*) – достоверное ( $p \leq 0,001$ ) изменение относительно группы с введением сульфата кадмия; (\*\*\*) – достоверное ( $p \leq 0,05$  или 0,001) изменение относительно группы с введением хлорида цинка

Электролитовыделительная функция почек экспериментальных животных, получавших изолированно внутрижелудочно раствор сульфата кадмия, характеризовалась повышением экскреции натрия и

кальция и снижением экскреции калия, относительно фоновых значений. В условиях использования хлорида цинка в дозе 20мг/кг наблюдалось повышение относительно фона экскреции натрия, калия и кальция с мочой (табл. 1). Сочетанное внутрижелудочное введение солей кадмия и цинка способствовало еще более выраженному натрий, калий и кальцийурезу и относительно фона и относительно соответствующих групп с изолированным введением сульфата кадмия и хлорида цинка. При этом отмечается положительная корреляция ( $r=0,91$ ;  $p<0,05$ ) между увеличением содержания ионизированного кальция в плазме крови животных, получавших только сульфат кадмия с увеличением экскреции кальция у животных, получавших смесь солей металлов.

Содержание общего кальция и его ионизированной фракции в цельной крови животных всех экспериментальных групп увеличивалось относительно фоновых значений (табл. 2). Подобная тенденция наблюдалась и во всех пробах плазмы крови, за исключением опытной группы с введением сульфата кадмия, где содержание общего кальция понижалось. Видимо это было связано с наиболее резким снижением содержания белка, и соответственно, белково-связанной фракции кальция.

Таблица 2

**Изменение содержание кальция в крови, в костях, белок плазмы**

	Стат.показ.	Кальций цельной крови		Кальций плазмы крови		Кальций кости г/100г	Белок плазмы крови г/л
		ммоль/л		ммоль/л			
		ионизиров.	общий	ионизиров.	общий		
фон	$M\pm m$	1,03±0,02	2,22±0,005	1,12±0,003	2,34±0,05	250±3,2	99,2±0,03
$CdSO_4$	$M\pm m$	1,2±0,04	2,43±0,01	1,24±0,01	2,05±0,02	85,5±1,25	83,4±0,06
	$p$	*)	*)	*)	*)	*)	*)
$ZnCl_2$ 20mg	$M\pm m$	1,4±0,07	2,82±0,02	1,35±0,02	2,6±0,01	89,4±1,2	85,5±0,05
	$p$	*)**)	*)**)	*)**)	*)**)	*)**)	*)**)
$Zn20mg+$ $CdSO_4$	$M\pm m$	1,38±0,07	2,8±0,05	1,3±0,01	2,55±0,09	90,5±0,3	88,63±0,4
	$p$	*)**)	*)**)	*)**)***)	*0**)	*)	*)**)***)

Примечание: (\*) – достоверное ( $p\leq 0,05$  или 0,001) изменение относительно фона; (\*\*) – достоверное ( $p\leq 0,001$ ) изменение относительно группы с введением сульфата кадмия; (\*\*\*) – достоверное ( $p\leq 0,05$  или 0,001) изменение относительно группы с введением хлорида цинка

Внутрижелудочное введение солей металлов сопровождалось выраженной протеинурией (рис. 2).

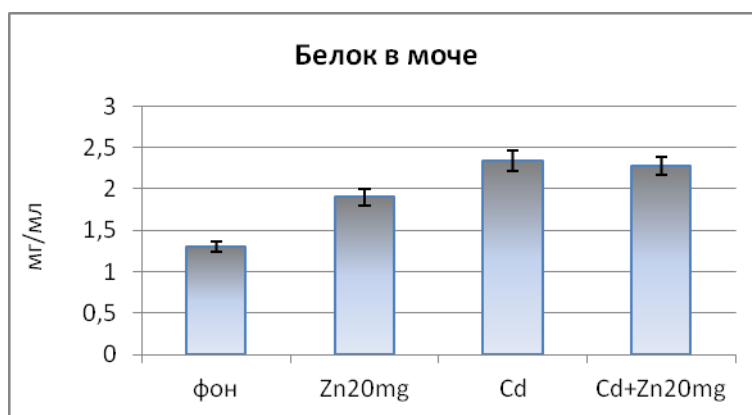


Рис. 2. Изменение содержания белка в моче под влиянием сульфата кадмия

Содержания белка в плазме крови уменьшалось относительно фоновых значений, но в группе с сочетанным использованием металлов концентрация белка оказалась достоверно выше, чем в группах при изолированном введении токсикантов (табл. 2). Увеличение содержания ионизированного кальция в группах животных, получавших отдельно соль кадмия и цинка, имело корреляционную связь ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ) с увеличением содержания белка в плазме крови крыс, с комбинированным введением металлов. Высокий положительный коэффициент корреляции ( $r=0,92$ ;  $p<0,007$ ) наблюдался между уменьшением содержания белка в плазме крови крыс с кадмиевой интоксикацией и содержанием общего кальция в

крови в группе с сочетанным введением кадмия и хлорида цинка. Особенности обмена кальция, как известно, [4] оказывают существенное влияние на функции систем организма. Отмечается достоверное, относительно фона, увеличение ( $p \leq 0,001$ ) содержания кадмия и цинка в бедренных костях крыс во всех экспериментальных группах, сопряженное с общей декальцинацией (рис. 3, таб. 2). Обращает на себя внимание, более выраженное увеличение накопления кадмия в костной ткани у животных, получавших смесь солей металлов, по сравнению с контрольной группой с изолированным введением токсиканта, что может отражать антагонистическое взаимодействие кадмия и цинка. Увеличение концентрации кадмия и цинка в этой группах имело высокую степень обратной корреляции ( $r = -0,91$ ;  $p < 0,06$ ) и ( $r = -0,89$ ;  $p < 0,07$ ) с уменьшением концентрации кальция в бедренных костях.

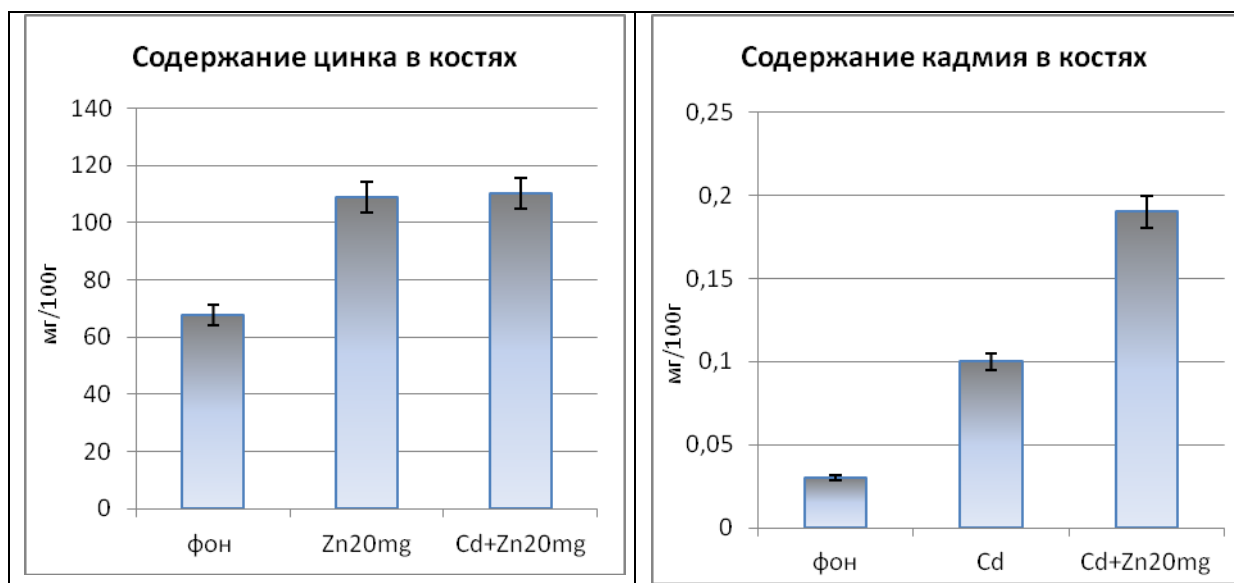


Рис. 3. Содержание цинка и кадмия в трубчатых костях

Вместе с тем, наблюдается достоверное ( $p \leq 0,001$ ) повышение содержания цинка в плазме крови крыс всех экспериментальных групп по сравнению с интактными данными, а содержание кадмия возросло примерно в 50 раз (рис.4).

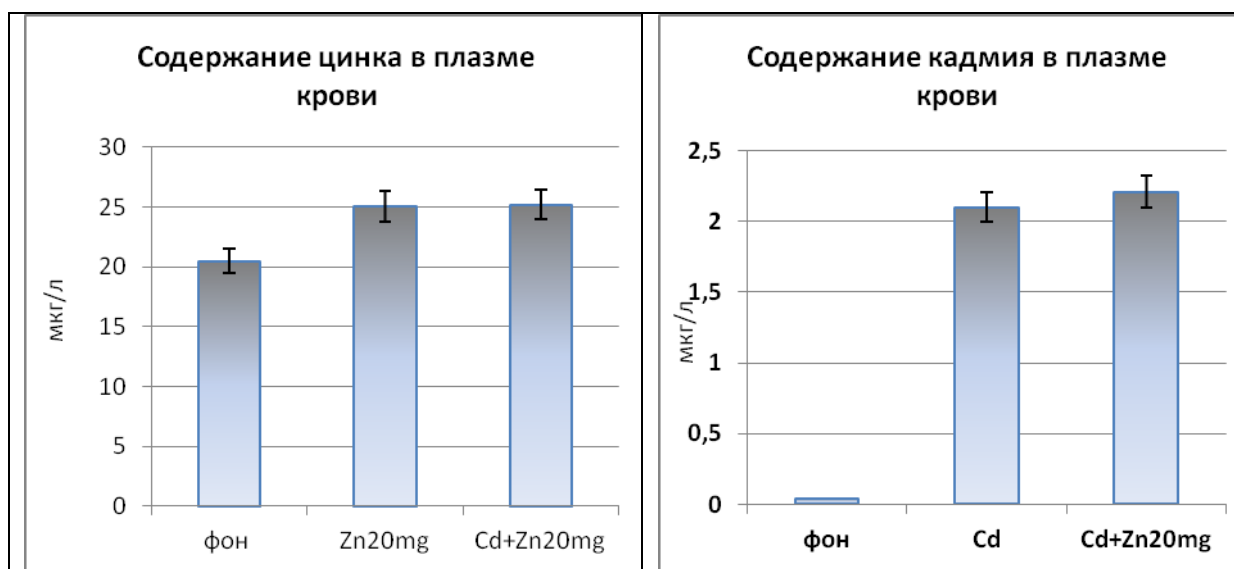


Рис. 4. Содержание кадмия и цинка в плазме крови

Изучение активности системы ПОЛ у животных, получавших соли металлов в указанных дозировках выявило общую тенденцию увеличения в эритроцитах МДА и повышение активности каталазы, значения которых, в сочетанной модели введения металлов, превышали показатели групп с изолирован-

ным использованием солей кадмия и цинка (табл. 3.). Имело место также снижение активности СОД и накопление гидроперекисей в плазме крови животных всех опытных групп. Выявлена отрицательная корреляционная связь ( $r=-0,87$ ;  $p<0,04$ ) между МДА в группе с введением кадмия и активностью СОД у животных с применением их комбинации кадмия и цинка. Значение процессов ПОЛ для механизмов развития интоксикации тяжелыми металлами было показано ранее [1, 3] в работах нашей лаборатории с применением ингибитора ПОЛ ацизола.

Таблица 3

**Влияние хлорида цинка и сульфата кадмия на содержание продуктов перекисного окисления**

	стат. показатель	МДА	ГП	каталаза	СОД
		мкмоль/л	мкмоль/л	МЕ/гHb	Ед/гHb
Фон	$M\pm m$	27,2±1,3	4,1±0,22	6,1±0,28	65,7±1,2
$CdSO_4$	$M\pm m$	50,2±0,85	6,5±0,3	10,25±0,19	61,9±1,1
	$p$	*)	*)	*)	*)
$ZnCl_2$ 20mg	$M\pm m$	53,4±1,1	6,52±0,4	10,3±0,18	61,8±1,32
	$p$	*)	*)	*)	*)
$Zn20mg+ CdSO_4$	$M\pm m$	54,1±1,2	6,7±0,25	12,1±0,95	60,2±0,8
	$p$	*)**)	*)	*)	*)

Примечание: (\*) – достоверное ( $p\leq 0,05$  или  $0,001$ ) изменение относительно фона; (\*\*\*) – достоверное ( $p\leq 0,001$ ) изменение относительно группы с введением сульфата кадмия; (\*\*\*) – достоверное ( $p\leq 0,05$  или  $0,001$ ) изменение относительно группы с введением хлорида цинк

Таким образом, внутрижелудочное введение сульфата кадмия и хлорида цинка приводит к увеличению диуреза, вследствие уменьшения канальцевой реабсорбции воды, а в сочетанной модели возрастание скорости клубочковой фильтрации способствует еще более выраженной полиурической реакции. Совместное использование солей кадмия и цинка увеличивает объем натрий, калий- и кальциурии, возникающих под влиянием раздельного введения токсичных солей. Во всех экспериментальных группах наблюдается повышение содержания общего и ионизированного кальция плазмы крови, отмечается протеинурия. Сочетанное применение солей металлов приводит к более выраженному, чем при изолированном их использовании, накоплению кадмия в костной ткани и плазме крови. Введение сульфата кадмия и хлорида цинка приводит к значительному увеличению МДА и активности каталазы и имеет наибольшую выраженность при совместном использовании металлов. Гипопротеинемия, развивающаяся в ответ на введение сульфата кадмия и хлорида цинка достигает более высоких значений при отдельном их использовании, по сравнению с комбинированной моделью.

**Литература**

1. Брин В.Б., Бабаниязов Х.Х., Кабисов О.Т., Митциев А.К., Пронина Н.В. Влияние ацизола на показатели системной гемодинамики в условиях свинцовой интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, №3. С. 21–22.
2. Брин В.Б., Бузоева М.Р. Некоторые эффекты сульфата кадмия на фоне экспериментальной гиперкальциемии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, №4. С. 121–126. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16273.
3. Брин В.Б., Кокаев Р.И., Бабаниязов Х.Х., Пронина Н.В. Возможности профилактики токсических эффектов кадмия металлокомплексом соли цинка ацизолом // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, №4. С. 213–216.
4. Митциев К.Г., Брин В.Б., Митциев А.К., Кабисов О.Т. Влияние гиперкальциемии, вызванной кальцитриолом на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 14, №2. С. 120–123.
5. Сахарова И.С. Санитарно-экологическое и токсикологическое значение цинка при комбинированном действии с кадмием и свинцом: дисс. ... к.б.н. М., 2004. 55 с.
6. Masato O., Atsushi M., Mitsuya S. Heavy metal chelator TPEN attenuates fura-2 fluorescence changes induced by cadmium, mercury and methylmercury // The Journal of Veterinary Medical Science Advance Publication. 2016. №15.

7. Nam H.K., Young Y.H., Kyu-Beck L. Environmental Heavy Metal Exposure and Chronic Kidney Disease in the General population // Journal of Korean Medical Science. 2015. №30 (3). P. 272–277.
8. Nawrot T., Geusens P., Nulens T.S. Occupational Cadmium Exposure and Calcium Excretion, Bone Density and Osteoporosis in Men // Journal of Bone and Mineral Research. 2010. Vol. 25, №6. P. 1441–1445.

#### References

1. Brin VB, Babanijazov HH, Kabisov OT, Mitciev AK, Pronina NV. Vlijanie acizola na pokazateli sistemnoj gemodinamiki v usloviyah svincovoj intoksikacii [The effect of acizole on systemic hemodynamics in conditions of lead intoxication]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2008;15(3):21-2. Russian.
2. Brin VB, Buzoeva MR. Nekotorye jeffekty sul'fata kadmija na fone jeksperimental'noj giperkal'ciemii [Some effects of cadmium sulfate on the background of experimental hypercalcemia]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2018;25(4):121-6. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16273. Russian.
3. Brin VB, Kokaev RI, Babanijazov HH, Pronina NV. Vozmozhnosti profilaktiki toksicheskikh jeffektov kadmija metallokompleksom soli cinka acizolom [Possibilities for the prevention of toxic effects of cadmium by the metal complex of zinc salt with acizole]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2008;15(4):213-6. Russian.
4. Mitciev KG, Brin VB, Mitciev AK, Kabisov OT. Vlijanie giperkal'ciemii, vyzvannoj kal'citriolom na funkcional'noe sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy [The effect of hypercalcemia caused by calcitriol on the functional state of the cardiovascular system]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2012;14(2):120-3. Russian.
5. Saharova IS. Sanitarno-jekologicheskoe i toksikologicheskoe znachenie cinka pri kombinirovannom dejstvii s kadmijem i svincom [Sanitary-ecological and toxicological significance of zinc in the combined action with cadmium and lead] [dissertation]. Moscow; 2004. Russian.
6. Masato O, Atsushi M, Mitsuya S. Heavy metal chelator TPEN attenuates fura-2 fluorescence changes induced by cadmium, mercury and methylmercury. The Journal of Veterinary Medical Science Advance Publication. 2016;15.
7. Nam HK, Young YH, Kyu-Beck L. Environmental Heavy Metal Exposure and Chronic Kidney Disease in the General population. Journal of Korean Medical Science. 2015;30(3):272-7.
8. Nawrot T, Geusens P, Nulens TS. Occupational Cadmium Exposure and Calcium Excretion, Bone Density and Osteoporosis in Men. Journal of Bone and Mineral Research. 2010;25(6):1441-5.

---

#### Библиографическая ссылка:

Бузоева М.Р., Ахполова В.О. Сочетанное действие цинка и кадмия на функциональное состояние почек, перекисное окисление липидов и обмен кальция в опытах на крысах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №6. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/3-5.pdf> (дата обращения: 22.11.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16559.\*

#### Bibliographic reference:

Buzoeva MR, Akhpolova VO. Sochetannoe dejstvie cinka i kadmija na funkcional'noe sostojanie почек, perekisnoe okislenie lipidov i obmen kal'cija v opytah na kryсах [Combined action of zinc and cadmium on the functional state of the kidneys, lipid peroxidation and calcium exchange in experiments on rats]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Nov 22];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16559.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/e2019-6.pdf>