

А.И. Зудова, Е.А. Мухлынина, Л.В. Соломатина

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АЦЕТАМИНОФЕНОМ

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. С каждым годом увеличивается число преднамеренных и непреднамеренных отравлений ацетаминофеном (парацетамолом), при этом в литературных источниках преимущественно представлены данные о повреждении печени при остром токсическом воздействии лекарственного препарата. Вместе с тем, имеется мало сведений о повреждении других органов и систем, в частности, головного мозга. **Цель исследования:** определить морфометрические показатели в ткани печени, почек и легких экспериментальных животных при отравлении ацетаминофеном. **Материалы и методы.** Для получения данных использованы мыши-самцы линии С57В1/6 в возрасте 10 недель. Экспериментальной группе вводили раствор ацетаминофена (14 мг/мл, 600 мг/кг массы тела), контрольной группе – физиологический раствор. Через 6 часов после манипуляции животных выводили из эксперимента с получением образцов внутренних органов и выполнением гистологического анализа. **Результаты.** В тканях органов отмечаются признаки токсического поражения, вызванного ацетаминофеном. Выявлены статистически значимые снижения: ядерно-цитоплазматического отношения в гепатоцитах, площади клубочков в почках и увеличение пространства Боумена-Шумлянскогo. При этом не выявлено статистически значимых различий по размерам площади почечного тельца, суммарной площади альвеол, суммарной площади межальвеолярной перегородки и эпителия альвеол. **Заключение.** Через 6 часов после введения мышам С57В1/6 полуметалетальной дозы ацетаминофена отмечаются признаки токсического повреждения внутренних органов, проявляющиеся в нарушении деятельности микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: ацетаминофен, парацетамол, отравление, печень, почки, легкие, повреждение

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Зудова Алевтина Игоревна

tina.zudova@mail.ru

Дата поступления: 01.09.2024

Образец цитирования: Зудова А.И., Мухлынина Е.А., Соломатина Л.В. Поражение органов и тканей при отравлении ацетаминофеном. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 4, с. 499–507, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-4-499-507

Введение

Ацетаминофен (парацетамол) – нестероидное противовоспалительное средство, которое широко используется для облегчения боли и снижения повышенной температуры, является безопасным и эффективным в терапевтических дозах. В клинической практике врача-токсиколога преднамеренная и непреднамеренная передозировка данным препаратом является достаточно серьезной проблемой, так как может привести к тяжелому поражению печени, прогрессирующему до острой печеночной недостаточности и летального исхода.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) передозировка ацетаминофеном – основная причина развития острой печеночной недостаточности во всем мире. Согласно сведениям Свердловского областного центра острых отравлений, среди расстройств жизнедеятельности вследствие использования лекарственных средств, медикаментов, биологических веществ на произво-

дные 4-аминофенола (парацетамола) (ТЗ9.1) приходилось до 5,9% среди всех зарегистрированных случаев в период с 2000 по 2019 годы. Известно, что помимо токсического действия на печень, при остром отравлении парацетамолом происходит повреждение других органов и систем. В частности, описаны нарушения работы сердечно-сосудистой системы, легких, почек, головного мозга. Вместе с тем, количество экспериментальных исследований, посвященных изучению таких повреждений, невелико и многие аспекты изменений в структуре данных органов и систем не до конца ясны.

Цель: оценить морфометрические показатели тканей печени, легких и почек при отравлении ацетаминофеном в эксперименте.

Материалы и методы

Работа выполнена с использованием мышей-самцов линии С57В1/6, возраст – 10 недель. Все манипуляции с животными произведены в виварии ИИФ УрО РАН с соблюдением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS №123 от 18.03.1986, Страсбург), Рекомендациями Европейской Комиссии 2007/526/ЕС от 18.06.2007, Директивой 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. Организация исследования одобрена этическим комитетом ИИФ УрО РАН (протокол №04/22 от 18.11.2022).

Экспериментальной группе животных (7 мышей) вводили раствор ацетаминофена (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 14 мг/мл в дозе 600 мг/кг массы тела после 12-часового голодания. Контрольной группе (7 мышей) вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Выбор дозировки препарата обусловлен ранее проведенными исследованиями [1], что соответствует полумлетальной дозе (lethal dose, 50%, LD50).

Через 6 часов после введения препарата у выживших мышей после эвтаназии производили изъятие внутренних органов (печень, легкие, почки) с фиксацией в 10% растворе нейтрального формалина, проводке по спиртам возрастающих концентраций и заливки в парафиновые блоки.

Далее выполнялось окрашивание срезов гематоксилином и эозином с последующим гистологическим анализом при помощи светового микроскопа Leica DM2500 (Leica Microsystems, Германия) и видеокамеры Leica DFC420 (Leica Microsystems, Германия).

Морфометрический анализ осуществляли при помощи программы ImageJ (National Institutes of Health, США) в не менее чем 10 неперекрывающихся между собой полях зрения при увеличении в 400 раз.

Проведена оценка ядерно-цитоплазматического отношения в гепатоцитах (подсчет не менее чем в 100 клетках), площади просвета альвеол, площади межальвеолярных перегородок и эпителия альвеол, диаметра почечного тельца по длинной и короткой оси, площади клубочковой капиллярной сети, площади и периметра почечного тельца, просвета капсулы клубочка.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программного обеспечения Statistica v.10 (Statsoft, США). Нормальность распределения данных определялась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Так как распределение в выборке отличалось от нормального, то в дальнейшем для сравнения данных в группах использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. При уровне $p < 0.05$ различия между группами принимались статистически значимыми.

Результаты

Через 6 часов после введения мышам полумлетальной дозы ацетаминофена признаки токсического повреждения отмечались во всех исследованных органах.

Так, в печени экспериментальных животных выявлялись очаговые некрозы в центрлобулярных областях, отмечалось полнокровие сосудистого русла, повышение ядерного полиморфизма гепатоцитов, при этом балочное строение печени сохранялось (Рис. 1).

В гепатоцитах отмечалось снижение ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) (Рис. 2).

В легких площадь просвета альвеол, а также площадь межальвеолярных перегородок и эпителия альвеол через 6 часов после введения ацетаминофена значимо не отличались от показателей контрольной группы (Рис. 3). При этом отмечались признаки нарушения микроциркуляции в виде увеличения кровенаполнения ткани легких с внутриальвеолярными кровоизлияниями (Рис. 4).

В тканях почек через 6 часов после введения токсиканта также определялись признаки расстройства микроциркуляции в виде повышенного кровенаполнения в клубочках, наблюдалась очаговая инфильтрация лимфоидными клетками (Рис. 5).

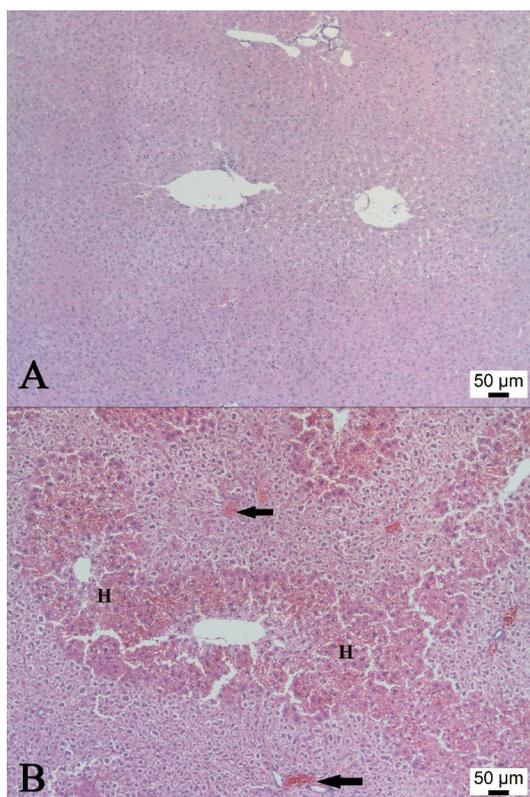


Рисунок 1. Результат гистологического исследования печени

Примечание. Окрашивание гематоксилином и эозином; увеличение $\times 100$. Размер контрольного отрезка 50 мкм. А – контрольный образец; Б – образец через 6 часов после введения ацетаминофена. Н – центролобулярные некрозы в ткани печени; стрелка – полнокровие сосудистого русла

Figure 1. The result of a histological examination of the liver

Note. Staining with hematoxylin and eosin; magnification $\times 100$. The size of the control segment is 50 microns. А – control sample; В – sample 6 hours after administration of acetaminophen. Н – centrolobular necrosis in liver tissue; arrow – vascular congestion

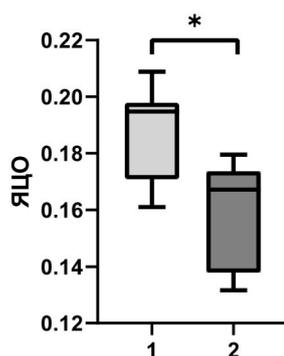


Рисунок 2. Ядерно-цитоплазматическое отношение в гепатоцитах мышей линии C57Bl/6 через 6 часов после введения ацетаминофена

Примечание: 1 – контрольная группа, 2 – экспериментальная группа; ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение (условные единицы); данные представлены в виде Me (Q0,25-Q0,75); * – статистически значимое различие между группами по U-критерию Манна-Уитни

Figure 2. Nuclear-cytoplasmic ratio in hepatocytes of C57Bl/6 mice 6 hours after acetaminophen administration

Note: 1 – control group, 2 – experimental group; ЯЦО – the nuclear-cytoplasmic relationship (conventional units); the data is presented in the form of Me (Q0.25-Q0.75); * – statistically significant difference between groups according to the Mann-Whitney U-test

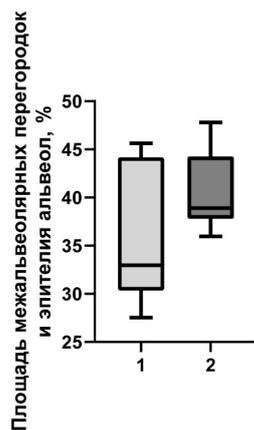


Рисунок 3. Площадь межальвеолярных перегородок и эпителия альвеол в легких мышей линии C57Bl/6 через 6 часов после введения ацетаминофена

Примечание: 1 – контрольная группа, 2 – экспериментальная группа; данные представлены в виде Me (Q0,25-Q0,75); * – статистически значимое различие между группами по U-критерию Манна-Уитни

Figure 3. The area of interalveolar septa and alveolar epithelium in the lungs of C57Bl/6 mice 6 hours after acetaminophen administration

Note: 1 – control group, 2 – experimental group; площадь межальвеолярных перегородок и эпителия альвеол – the area of interalveolar septa and alveolar epithelium; the data is presented in the form of Me (Q0.25-Q0.75); * – statistically significant difference between groups according to the Mann-Whitney U-test

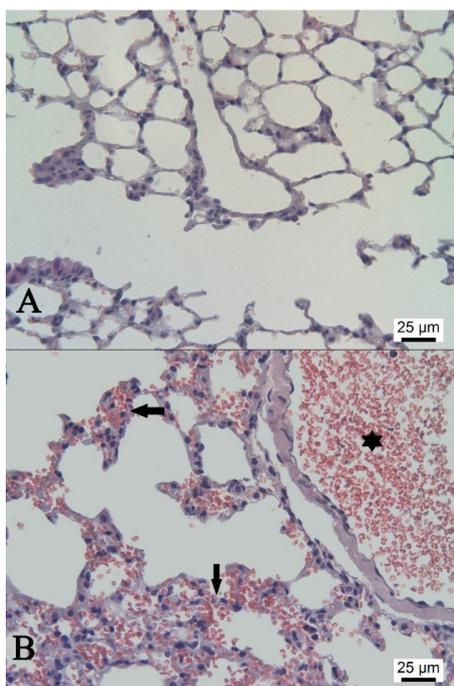


Рисунок 4. Результат гистологического исследования легких

Примечание. Окрашивание гематоксилином и эозином; увеличение $\times 400$. Размер контрольного отрезка 25 мкм. А – контрольный образец; Б – образец через 6 часов после введения ацетаминофена. Н – центролобулярные некрозы в ткани печени; стрелка – кровенаполнения тканей легких, звезда - внутриальвеолярные кровоизлияния

Figure 4. The result of a histological examination of the lungs

Note. Staining with hematoxylin and eosin; $\times 400$ magnification. The size of the control segment is 25 microns. A – control sample; B – sample 6 hours after administration of acetaminophen. H – centrilobular necrosis in liver tissue; arrow – blood filling of lung tissues, star - intraalveolar hemorrhages

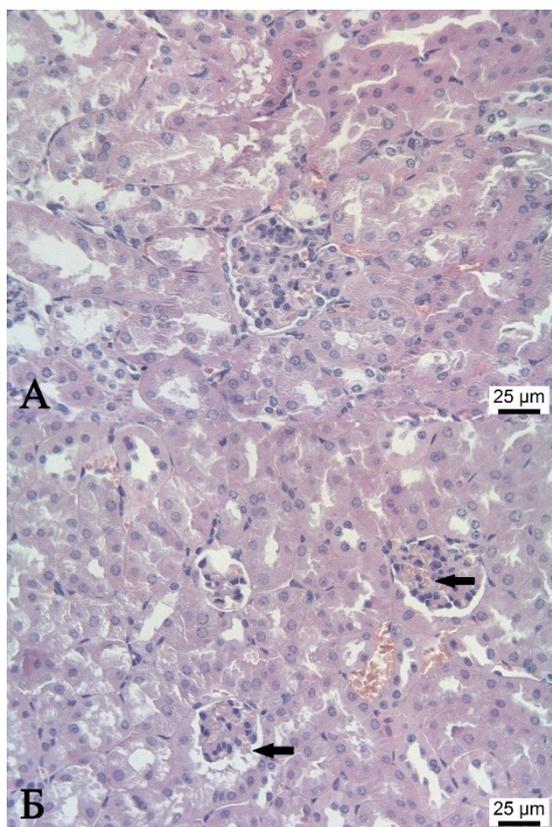


Рисунок 5. Результат гистологического исследования почек

Примечание. Окрашивание гематоксилином и эозином; увеличение $\times 400$. Размер контрольного отрезка 25 мкм. А – контрольный образец; Б – образец через 6 часов после введения ацетаминофена; стрелка – повышенное кровенаполнение в клубочках

Figure 5. The result of a histological examination of the kidneys

Note. Staining with hematoxylin and eosin; $\times 400$ magnification. The size of the control segment is 25 microns. A – control sample; B – sample 6 hours after administration of acetaminophen; arrow – increased blood filling in the glomeruli of the kidneys

При этом отмечалось статистически значимое снижение площади клубочков и расширение пространства между листками капсулы Боумена-Шумлянського. Площадь почечного тельца значимо не изменялась (Табл.).

Показатели Parameters	Группа №1 (контрольная) Group No. 1 (control) n=7	Группа №2 (экспериментальная) Group No. 2 (experimental) n=7
Диаметр почечного тельца по длинной оси, мкм Renal corpuscle diameter along the long axis, μm	62,48 (56,90-66,41)	58,90 (54,82-60,24)
Диаметр почечного тельца по короткой оси, мкм Renal corpuscle short axis diameter, μm	46,79 (45,42-49,59)	45,35 (42,21-47,23)
Просвет капсулы клубочка, мкм Lumen of the glomerular capsule, μm	3,47 (2,78-4,09)	5,04 (4,58-5,40) [†]
Площадь почечного тельца, мкм ² Renal corpuscle area, μm^2	2319,08 (2077,20-2510,13)	2076,74 (1995,67-2311,58)
Периметр почечного тельца, мкм Renal corpuscle perimeter, μm	189,54 (176,53-194,73)	178,50 (176,55-200,32)
Площадь клубочковой капиллярной сети, мкм ² Glomerular capillary network area, μm^2	1837,38 (1720,41-2002,01)	1588,92 (1445,80-1630,10) [†]

Примечание: данные представлены в виде Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$); * – статистически значимые отличия (U-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$) от группы №1

Note: the data is presented in the form of Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$); * – statistically significant differences (Mann-Whitney U test, $p < 0,05$) with group No. 1

Обсуждение

Шесть часов после введения токсической дозы ацетаминофена в экспериментальной модели является фазой ранней травмы [2]. Уже на этой стадии на гистологических срезах печени можно обнаружить области центролобулярного некроза [3-5], повышенного кровенаполнения вен [6], что подтверждается и данными настоящего исследования. При этом, выявленное снижение ядерно-цитоплазматического отношения, по-видимому, можно объяснить внутриклеточным отеком гепатоцитов, происходящим на раннем этапе после повреждения.

Почечная недостаточность, обусловленная воздействием высоких доз ацетаминофена, встречается примерно у 1–2% пациентов с передозировкой. Согласно клиническим данным почечное тубулярное повреждение и острая почечная недостаточность могут возникать даже в отсутствие повреждения печени [7]. По литературным данным, к морфологическим признакам, выявляемым на тканевом уровне после отравления ацетаминофеном, относят повреждения клубочков с частичным разрывом эндотелия капсулы проксимальных и дистальных канальцев почки [5, 7, 8]. Также в тканях почек отмечаются признаки венозного стаза [5].

По нашим данным, в тканях почек выявлен спазм клубочковой системы, который выражается в снижении площади капиллярной сети клубочков и увеличении пространства Боумана-Шумлянскогo при сохранении размеров почечного тельца. Вместе с тем, не наблюдалось структурных нарушений в тканях почек, вероятно, это связано с ранним сроком выведения животных из эксперимента, поскольку биохимические признаки нарушения в работе почек обнаруживались через 48 часов после введения токсической дозы препарата (неопубликованные данные).

В тканях легких токсическое воздействие ацетаминофена проявилось в виде увеличения кровенаполнения тканей, что соотносится с ранее полученными литературными данными [3]. Вместе с тем, не отмечалось ни некроза клеток, ни эмфизематозного повреждения легких, как было ранее показано J. Sandoval et al. (2019) на тканях легких взрослых мышей и проявлялось в неизменных показателях суммарной площади альвеол, суммарной площади межальвеолярных перегородок и эпителия альвеол.

Заключение

Таким образом, через 6 часов после введения мышам C57Bl/6 полулетальной дозы ацетаминофена отмечались признаки токсического повреждения не только печени, но и других внутренних органов (почек, легких), проявляющиеся, в первую очередь, в нарушении деятельности микроциркуляторного русла.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 24-25-00469 «Роль системного воспаления в патогенезе отравления ацетаминофеном (N-ацетил-пара-аминофенолом)».

ЛИТЕРАТУРА

1. Зудова А.И., Мухлынина Е.А., Соломатина Л.В. Экспериментальная модель системного воспаления при токсическом воздействии ацетаминофена. Российский иммунологический журнал. 2024; 27(3):421-426. doi:10.46235/1028-7221-16654-ЕМО.
2. Jaeschke H., Adelus O.B., Akakpo J.Y., Nguyen N.T., Sanchez-Guerrero G., Umbaugh D.S., Ding W.X., Ramachandran A. Recommendations for the use of the acetaminophen hepatotoxicity model for mechanistic studies and how to avoid common pitfalls. Acta Pharm Sin B. 2021; 11(12):3740-3755. doi:10.1016/j.apsb.2021.09.023.
3. Gosselin M., Daze Y., Mireault P., Crahes M. Toxic Myocarditis Caused by Acetaminophen in a Multidrug Overdose. Am J Forensic Med Pathol. 2017; 38(4):349-352. doi:10.1097/PAF.0000000000000339.
4. Neff S.B., Neff T.A., Kunkel S.L., Hogaboam C.M. Alterations in cytokine/chemokine expression during organ-to-organ communication established via acetaminophen-induced toxicity. Exp Mol Pathol. 2003; 75(3):187-93. doi:10.1016/s0014-4800(03)00096-0.
5. Lim A.Y., Segarra I., Chakravarthi S., Akram S., Judson J.P. Histopathology and biochemistry analysis of the interaction between sunitinib and paracetamol in mice. BMC Pharmacol. 2010; 10:14. doi:10.1186/1471-2210-10-14.
6. Zhan X., Zhang J., Chen H., Liu L., Zhou Y., Zheng T., Li S., Zhang Y., Zheng B., Gong Q. Capsaicin alleviates acetaminophen-induced acute liver injury in mice. Clin Immunol. 2020; 220:108578. doi:10.1016/j.clim.2020.108578.
7. Ahmad S.T., Arjumand W., Nafees S., Seth A., Ali N., Rashid S., Sultana S. Hesperidin alleviates acetaminophen induced toxicity in Wistar rats by abrogation of oxidative stress, apoptosis and inflammation. Toxicol Lett. 2012; 208(2):149-61. doi:10.1016/j.toxlet.2011.10.023.
8. Mazer M., Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. J Med Toxicol. 2008; 4(1):2-6. doi:10.1007/BF03160941.
9. Sandoval J., Orlicky D.J., Allawzi A., Butler B., Ju C., Phan C.T., Toston R., De Dios R., Nguyen L., McKenna S., Nozik-Grayck E., Wright C.J. Toxic Acetaminophen Exposure Induces Distal Lung ER Stress, Proinflammatory Signaling, and Emphysematous Changes in the Adult Murine Lung. Oxid Med Cell Longev. 2019; 2019: 7595126. doi:10.1155/2019/7595126.

Авторы

Зудова Алевтина Игоревна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)

Младший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления

Екатеринбург, Российская Федерация

tina.zudova@mail.ru

Мухлынина Елена Артуровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)

К. б. н., старший научный сотрудник лаборатории морфологии и биохимии

Екатеринбург, Российская Федерация

elena.mukhlynina@yandex.ru

Соломатина Лилия Владимировна
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии
Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)
К. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления
Екатеринбург, Российская Федерация
slv10@list.ru

A.I. Zudova, E.A. Mukhlynina, L.V. Solomatina

ORGAN AND TISSUE DAMAGE FROM ACETAMINOPHEN POISONING

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The number of intentional and unintentional acetaminophen (paracetamol) poisonings increases every year. The literature mainly presents data on liver damage due to acute toxic effects of the drug. However, there is little information on damage to other organs and systems, such as the brain, etc. **The aim of the study** was to determine morphometric parameters in the liver, kidney, and lung tissue of experimental animals poisoned with acetaminophen. **Materials and methods.** We used 10-week-old C57Bl/6 male mice. The experimental group was administered acetaminophen solution (14 mg/ml, 600 mg/kg body weight), and the control group was administered saline. Six hours after administration of the drug, the animals were withdrawn from the experiment, their internal organs were taken, and their histological analysis was performed. **Results.** The tissue of the organs showed signs of toxic damage caused by acetaminophen. A statistically significant decrease in the nuclear-cytoplasmic ratio in hepatocytes, the area of glomeruli in the kidneys and an increase in the Bowman-Shumlyansky space are noted. At the same time, no statistically significant differences in the area of the renal corpuscle and the total area of the alveoli and the total area of the interalveolar septum and alveolar epithelium were found. **Conclusion.** 6 hours after administration of a half-year dose of acetaminophen to C57Bl/6 mice, signs of toxic damage to internal organs are noted, manifested in a violation of the activity of the microcirculatory bed.

Keywords: acetaminophen, paracetamol, poisoning, liver, kidney, lungs, damage

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Alevtina I. Zudova
tina.zudova@mail.ru
Received: 01.09.2024

For citation: Zudova A.I., Mukhlynina E.A., Solomatina L.V. Organ and tissue damage from acetaminophen poisoning. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 4, pp. 499–507. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-4-499-507 (In Russ)

REFERENCES

1. Zudova A.I., Mukhlynina E.A., Solomatina L.V. Experimental model of systemic inflammation during acetaminophen toxicity [Jeksperimental'naja model' sistemnogo vospalenija pri toksicheskom vozdejstvii acetaminofena]. Russian Journal of Immunology=Rossiyskiy Immunologicheskij Zhurnal, 2024; 27 (3):421-426. doi:10.46235/1028-7221-16654-EMO. (In Russ)
2. Jaeschke H., Adelusi O.B., Akakpo J.Y., Nguyen N.T., Sanchez-Guerrero G., Umbaugh D.S., Ding W.X., Ramachandran A. Recommendations for the use of the acetaminophen hepatotoxicity model for mechanistic studies and how to avoid common pitfalls. Acta Pharm Sin B. 2021; 11(12):3740-3755. doi:10.1016/j.apsb.2021.09.023.
3. Gosselin M., Daze Y., Mireault P., Crahes M. Toxic Myocarditis Caused by Acetaminophen in a Multidrug Overdose. Am J Forensic Med Pathol. 2017; 38(4):349-352. doi:10.1097/PAF.0000000000000339.

4. Neff S.B., Neff T.A., Kunkel S.L., Hogaboam C.M. Alterations in cytokine/chemokine expression during organ-to-organ communication established via acetaminophen-induced toxicity. *Exp Mol Pathol.* 2003; 75(3):187-93. doi:10.1016/s0014-4800(03)00096-0.
5. Lim A.Y., Segarra I., Chakravarthi S., Akram S., Judson J.P. Histopathology and biochemistry analysis of the interaction between sunitinib and paracetamol in mice. *BMC Pharmacol.* 2010; 10:14. doi:10.1186/1471-2210-10-14.
6. Zhan X., Zhang J., Chen H., Liu L., Zhou Y., Zheng T., Li S., Zhang Y., Zheng B., Gong Q. Capsaicin alleviates acetaminophen-induced acute liver injury in mice. *Clin Immunol.* 2020; 220:108578. doi:10.1016/j.clim.2020.108578.
7. Ahmad S.T., Arjumand W., Nafees S., Seth A., Ali N., Rashid S., Sultana S. Hesperidin alleviates acetaminophen induced toxicity in Wistar rats by abrogation of oxidative stress, apoptosis and inflammation. *Toxicol Lett.* 2012; 208(2):149-61. doi:10.1016/j.toxlet.2011.10.023.
8. Mazer M., Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol.* 2008; 4(1):2-6. doi:10.1007/BF03160941.
9. Sandoval J., Orlicky D.J., Allawzi A., Butler B., Ju C., Phan C.T., Toston R., De Dios R., Nguyen L., McKenna S., Nozik-Grayck E., Wright C.J. Toxic Acetaminophen Exposure Induces Distal Lung ER Stress, Proinflammatory Signaling, and Emphysematous Changes in the Adult Murine Lung. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 7595126. doi:10.1155/2019/7595126.

Auhtors

Alevtina I. Zudova

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IIP UB RAS)
Junior researcher (Laboratory of Inflammation Immunology)
Yekaterinburg, Russian Federation
tina.zudova@mail.ru

Elena A. Mukhlynina

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IIP UB RAS)
PhD, senior researcher (Laboratory of morphology and biochemistry)
Yekaterinburg, Russian Federation
elena.mukhlynina@yandex.ru

Liliya V. Solomatina

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IIP UB RAS)
PhD, senior researcher (Laboratory of Inflammation Immunology)
Yekaterinburg, Russian Federation
slv10@list.ru