

АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОТАКСИЧЕСКОГО БЕЛКА-1 И ГОМОЦИСТЕИНА ПРИ ОСТРОЙ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ СЕТЧАТКИ

К.И. Бельская^{1,2}, Л.К. Мошетьова², С.П. Казаков^{3,4*}

¹МГОЦ ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

⁴ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

ASSESSMENT OF MONOCYTIC CHEMOTACTIC PROTEIN-1 AND HOMOCYSTEINE CONCENTRATIONS IN ACUTE RETINAL VASCULAR PATHOLOGY

K.I. Belskaya^{1,2}, L.K. Moshetova², S.P. Kazakov^{3,4*}

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³N.N. Burdenko Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies, FMBA, Moscow, Russia

*E-mail: rmapo.kafimm@mail.ru

Аннотация

Окклюзия вен сетчатки является тяжелой сосудистой патологией, приводящей к значительному снижению зрения и слепоте. Важным звеном в патогенезе тромботического процесса является дисфункция эндотелия. Цель исследования – анализ содержания биомаркеров дисфункции эндотелия. Проанализировано содержание моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) слезной жидкости и гомоцистеина плазмы крови в трех группах: первая – пациенты с окклюзией центральной вены сетчатки; вторая – пациенты с окклюзией центральной артерии сетчатки; третья (контрольная) – практически здоровые лица. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Результаты показали повышенное содержание MCP-1 слезной жидкости и гомоцистеина плазмы крови у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки. Статистический анализ показал отсутствие корреляции между этими биомаркерами. Высокие значения MCP-1 слезной жидкости напрямую не связаны с уровнем гомоцистеина плазмы крови у исследуемых групп пациентов и являются самостоятельными процессами, реализуемыми через другие механизмы, что обуславливает необходимость их дальнейшего изучения.

Ключевые слова: окклюзия сосудов сетчатки, моноцитарный хемотаксический белок-1, MCP-1, гомоцистеин.

Abstract

Retinal vein occlusion is a severe vascular pathology leading to a significant decrease in vision and to blindness. An important chain in the thrombotic pathogenesis is endothelial dysfunction. **Purpose.** To analyze biomarkers content in the endothelial dysfunction. Lacrimal fluid of monocytic chemotactic protein-1 (MCP-1) and plasma homocysteine contents were studied in three groups: Group I – patients with central retinal vein occlusion; Group II – patients with central retinal artery occlusion; control group- practically healthy individuals. All groups were comparable in age and gender. The obtained findings showed an increased content of lacrimal fluid MCP-1 and plasma homocysteine in patients with central retinal vein occlusion. Statistical analysis showed no correlation between these biomarkers. High concentration of lacrimal fluid MCP-1 is not directly related to plasma homocysteine levels in the studied groups; these are independent processes having different mechanisms. Thus, this issue requires further research.

Keywords: retinal vascular occlusion, MCP-1, homocysteine.

Ссылка для цитирования: Бельская К.И., Мошетьова Л.К., Казаков С.П. Анализ концентрации моноцитарного хемотаксического белка-1 и гомоцистеина при острой сосудистой патологии сетчатки. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 3: 5–9.

Введение

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) – нарушение кровообращения в центральной вене сетчатки (ЦВС) или ее ветвях – является тяжелым сосудистым заболеванием сетчатки. Оно сохраняет одно из ведущих мест среди причин слепоты и слабовидения, что обусловлено тяжестью поражения сетчатки и зрительного нерва вследст-

вие развития грубых структурных изменений глазного дна [1].

По мнению ряда авторов, важное значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов имеет дисфункция эндотелия [2], по данным некоторых авторов ассоциированная с инфекционными агентами [3, 4].

Эндотелиальную дисфункцию можно определить как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии биологически активных веществ. При пролонгированном действии повреждающих факторов эндотелия происходит нарушение баланса секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия, что приводит к истощению эндотелия, которое сопровождается гибелью клеток и замедлением процессов регенерации эндотелия. Морфологические эндотелиоциты набухают вследствие отека или сморщиваются в результате дегидратации [5]. При повреждении эндотелия увеличивается экспрессия молекул адгезии, возрастают миграция лейкоцитов и экспрессия провоспалительных цитокинов. Эндотелиальные клетки однотипно реагируют на большинство раздражителей.

В дисфункции эндотелия сосудов важную роль играет моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1). MCP-1 относится к семейству СС-хемокинов (хемотаксических цитокинов). MCP-1 секретируется преимущественно моноцитами, макрофагами, дендритными клетками [6]. MCP-1 действует как аттрактант для моноцитов и макрофагов, обеспечивает миграцию и экстравазацию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, действует как провоспалительный фактор [7].

Содержание MCP-1 при окклюзии ретинальных вен было изучено в камерной влаге [8]. Исследователи также отмечали повышенное содержание MCP-1 водянистой влаги при окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС) в сравнении с окклюзией ветви ЦВС [9]. Исследований, посвященных MCP-1 слезной жидкости при ОВС, в доступной литературе найдено не было.

На состоянии эндотелия также влияет гомоцистеин. Нормальный уровень гомоцистеина колеблется от 5 до 15 мкмоль/л, слегка повышенный уровень – от 15 до 30 мкмоль/л, умеренный – от 30 до 100 мкмоль/л, значение более 100 мкмоль/л классифицируется как тяжелая гипергомоцистеинемия [10]. Высокий уровень гомоцистеина повышает количество апоптозов и ускоряет процессы старения клеток эндотелия, вызывая активацию макрофагального компонента иммунной системы. Его воздействие приводит к увеличению риска разрыва атеросклеротической бляшки и развитию тромбоза [11]. Данные мировой литературы свидетельствуют, что гипергомоцистеинемия ведет к увеличению риска развития венозных тромбозов [12–14]. Результаты исследования А.К. Vine (2000) показали прямую корреляционную связь между количественным содержанием гомоцистеина плазмы крови и тяжестью ОЦВС. Так, в его работе гипергомоцистеинемия была выявлена у 55% больных с двусторонней ОЦВС, у 30% пациентов при односторонней ишемической ОЦВС и у 16.6% при других формах заболевания [15].

Цель исследования – изучение механизмов дисфункции эндотелия как звена патогенеза развития окклюзий сосудов сетчатки различного генеза путем исследования количественного уровня MCP-1 слезной жидкости и гомоцистеина плазмы крови и оценка их дифференциально-диагностической эффективности.

Материалы и методы

Были исследованы три группы пациентов с использованием клиничко-инструментальных методов исследо-

вания. Первую группу составили пациенты с неишемической ОЦВС ($n = 32$), вторую – пациенты с окклюзией центральной артерии сетчатки (ОЦАС) ($n = 32$), третью (контрольную) – практически здоровые лица без сосудистой патологии глаз ($n = 32$). Из исследования были исключены пациенты с сопутствующей глазной патологией (неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации, глаукома, воспалительные заболевания, хирургическое лечение и травмы в анамнезе), а также пациенты, имеющие соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации (бронхиальная астма среднего и тяжелого течения, сахарный диабет первого и второго типов, ревматические заболевания, острые нарушения мозгового кровообращения и другие тромботические состояния в анамнезе). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Забор слезной жидкости у всех пациентов проводили унифицированным стандартным методом в течение одной недели от развития сосудистого заболевания [16]. Забор плазмы крови проводили у 15 из 32 пациентов в каждой группе в сроки 10–40 дней от развития заболевания согласно преаналитическим алгоритмам [17]. Количественное исследование MCP-1 в слезной жидкости проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на наборах реагентов компании АО «Вектор-Бест-Европа» (Россия). Исследование гомоцистеина в плазме крови проводили с использованием коммерческих ферментативных наборов реагентов, калибраторов и контролей для кинетического анализа HCYS компании Roche Diagnostics (Швейцария). Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрического метода Манна – Уитни, расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена и ROC-анализа с использованием пакета прикладных программ SPSS (версия 26).

Результаты

Нами были проанализированы количественные показатели MCP-1 в слезной жидкости и гомоцистеина в плазме крови у пациентов с неишемической ОЦВС и с ОЦАС, результаты которых представлены в табл. 1, а статистические различия – в табл. 2.

Среднее содержание MCP-1 в группе контроля составило 18.08 ± 5.66 пг/мл. Средний уровень MCP-1 в первой группе составил 118.28 ± 6.10 пг/мл. Среднее количество MCP-1 во второй группе составило 22.43 ± 4.73 пг/мл. Тест Манна – Уитни показал достоверные различия между группой контроля и первой группой ($p < 0.00001$), а также между первой и второй группами ($p < 0.00001$). Достоверных различий между группой контроля и второй группой не выявлено ($p = 0.14$, $p > 0.05$) (см. табл. 1, 2).

Среднее содержание гомоцистеина в группе контроля составило 6.99 ± 0.13 мкмоль/л. Среднее содержание гомоцистеина в первой группе составило 12.24 ± 0.21 мкмоль/л. Среднее содержание гомоцистеина во второй группе составило 10.97 ± 0.37 мкмоль/л (см. табл. 1, 2). Были выявлены достоверные различия между первой и второй группами ($p = 0.01428$, $p < 0.05$). Сравнительные статистические исследования первой группы и группы контроля, а также второй группы и группы контроля показали высокую достоверность различий между группами. В обоих случаях уровень достоверности был высоким и составил $p < 0.0001$.

Таблица 1

Количественное содержание МСР-1 в слезной жидкости и гомоцистеина плазмы крови у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки глаза

Показатель / группа пациентов	МСР-1 слезной жидкости, пг/мл			Гомоцистеин плазмы крови, мкмоль/л		
	Медиана	Разброс	Среднее значение	Медиана	Разброс	Среднее значение
Третья группа (контроль), n = 32	0.245	0.67–86.62	18.08 ± 5.66	6.97	6.15–8.1	6.99 ± 0.13
Первая группа, n = 32	119.435	54.96–185.24	118.28 ± 6.10	12.04	10.96–13.8	12.24 ± 0.21
Вторая группа, n = 32	17.6	0–110.99	22.43 ± 4.73	11.41	8.88–13.59	10.97 ± 0.37

Таблица 2

Статистический анализ показателей МСР-1 в слезной жидкости и гомоцистеина в плазме крови у пациентов с окклюзией сосудов сетчатки

Показатель	P, r	Примечание
<i>Статистические методы непараметрического анализа</i>		
Количественное содержание МСР-1 в слезной жидкости	$P_{I-II} < 0.0001$	Значимы
	$P_{I-K} < 0.0001$	Значимы
	$P_{II-K} = 0.14$ ($p > 0.05$)	Не значимы
Количественное содержание гомоцистеина в плазме крови	$P_{I-II} = 0.01428$ ($p < 0.05$)	Значимы
	$P_{I-K} < 0.0001$	Значимы
	$P_{II-K} < 0.0001$	Значимы
<i>Статистические методы корреляционного анализа</i>		
Количественное содержание МСР-1 слезной жидкости и гомоцистеина плазмы крови у пациентов первой группы	$r_s = 0.082$	Низкая связь
Количественное содержание МСР-1 слезной жидкости и гомоцистеина плазмы крови у пациентов второй группы	$r_s = 0.093$	Низкая связь

Примечание. I, II, K – первая, вторая и контрольная группы соответственно.

Таким образом, полученные достоверные различия позволяют использовать показатели уровня МСР-1 в слезной жидкости в разработке лабораторных диагностических критериев у пациентов с ишемической ОЦВС и пациентов с ОЦАС. Лабораторные исследования гомоцистеина в плазме крови у изучаемых больных показали возможность использования в офтальмологической практике пороговых значений для этого показателя у пациентов с ОЦВС, ОЦАС и пациентов без патологии глаза.

Для изучения возможной взаимосвязи и совместной кооперации маркеров в патофизиологии процесса развития окклюзии ЦАС и ЦВС был проведен корреляционный анализ показателей в исследуемых первой и второй группах – МСР-1 в слезной жидкости и гомоцистеина в плазме крови. Расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена показал отсутствие корреляции между этими биомаркерами: в группе пациентов с ОЦВС коэффициент Спирмена (r_s) составил 0.082, в группе пациентов с ОЦАС – 0.093. Таким образом, высокие значения МСР-1 в слезной жидкости напрямую не связаны с уровнем гомоцистеина в плазме крови у исследуемых групп пациентов и являются самостоятельными процессами, реализуемыми через другие механизмы, которые требуют изучения.

С учетом полученных данных о различных уровнях МСР-1 в слезной жидкости в исследуемых группах пациентов целесообразным являлось изучение диагностической эффективности использования данного иммунного маркера.

Для этих целей проведен ROC-анализ и рассчитаны пороговые значения количественного соотношения

МСР-1 слезной жидкости у пациентов с ОЦВС в сравнении с контрольной группой, соотношение МСР-1 слезной жидкости у пациентов с ОЦАС в сравнении с контрольной группой, а также соотношение МСР-1 слезной жидкости у пациентов с ОЦВС в сравнении с группой пациентов с ОЦАС. При сравнении ROC-кривых МСР-1 слезной жидкости у пациентов с ОЦВС и пациентов контрольной группы отмечены следующие результаты: оптимальным пороговым значением в диагностике этой патологии явилось значение МСР-1 0.245 пг/мл при 100%-ной чувствительности, 50%-ной специфичности, при этом показатель AUC составил 0.976 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0.947–1.0) (рис. 1). Невысокие значения специфичности для данного алгоритма диагностики не позволят в полной мере использовать значение показателя МСР-1 в дифференциальной диагностике между этими группами пациентов, так как потребуют использования других лабораторных, инструментальных и иных диагностических методов с целью увеличения частоты выявления пациентов с ОЦВС. В то же время не исключается возможность использования данного маркера в комплексной диагностике с другими лабораторными или инструментальными методами для повышения достоверности и специфичности выявления данной патологии.

Результаты ROC-анализа у пациентов с ОЦВС в сравнении с ОЦАС позволили провести диагностическое разделение групп с использованием пороговых значений и показателей диагностической эффективности и показали, что полученные значения могут использоваться в дифференциальной диагностике между этими двумя патологиями сосудов сетчатки. Оптимальным порого-

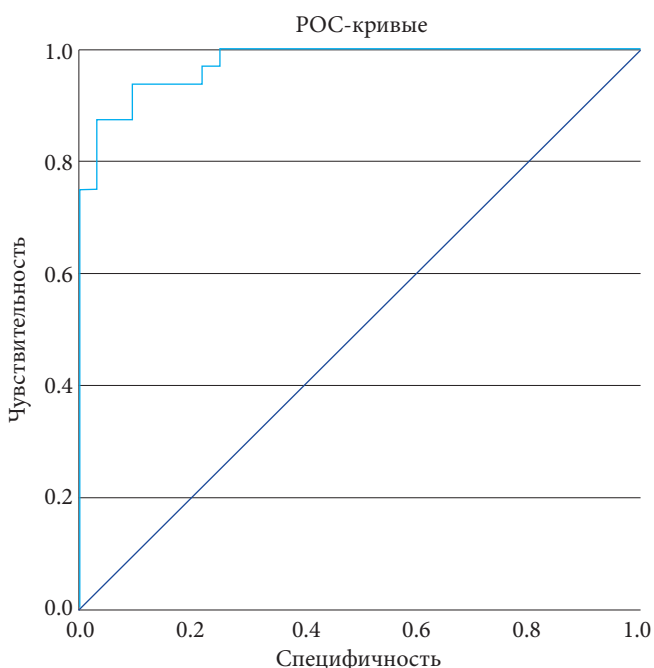


Рис. 1. ROC-анализ MCP-1 слезной жидкости в группе пациентов с ОЦВС в сравнении с контрольной группой

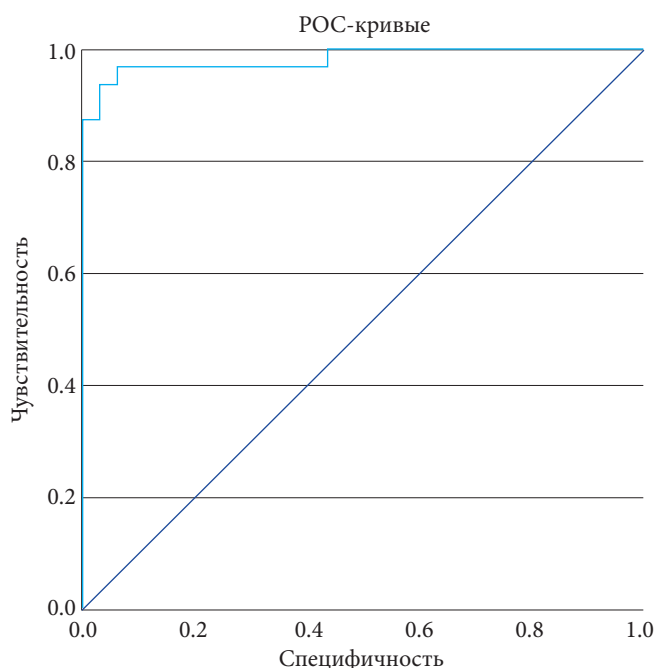


Рис. 2. ROC-анализ MCP-1 слезной жидкости в группах пациентов с ОЦВС в сравнении с группой пациентов с ОЦАС

вым значением по результатам анализа явился уровень MCP-1 слезной жидкости 109.92 пг/мл при чувствительности 96.9%, специфичности 43.8%. Достаточно высокие показатели площади под кривой (AUC), составившие 0.982 (95% ДИ 0.954–1.0), свидетельствуют о высокой диагностической точности предложенного алгоритма (рис. 2).

Заключение

Высокий уровень содержания MCP-1 слезной жидкости в первой группе показывает высокую значимость эндотелиальной дисфункции как патогенетического звена ОЦВС. При этом достоверных различий между содержанием MCP-1 слезной жидкости у пациентов с ОЦАС и контрольной группы нет, что свидетельствует о наличии иных кооперационных механизмов развития патофизиологического процесса. Сравнение количественного содержания гомоцистеина плазмы крови и полученные достоверные различия между всеми группами свидетельствуют о роли этого маркера эндотелиальной дисфункции при ОЦВС и ОЦАС. В то же время ни у одного из исследуемых пациентов обеих групп не была выявлена гипергомоцистеинемия (фактор риска ОВС) – показатели гомоцистеина плазмы крови всех пациентов находились в пределах референтных значений.

Низкие корреляционные связи между показателями MCP-1 слезной жидкости и гомоцистеина крови в обеих исследуемых группах пациентов с окклюзией сосудов сетчатки свидетельствуют о разных механизмах реализации повреждения эндотелия, которые предстоит в перспективе исследовать. Вместе с тем повышенный уровень MCP-1 слезной жидкости показывает вовлеченность гуморальных иммунных механизмов реализации воспаления при окклюзии центральных сосудов сетчатки в таком иммунопривилегированном органе.

В представленном исследовании впервые предложены пороговые значения MCP-1 слезной жидкости с опре-

деленными показателями диагностической эффективности, позволяющие использовать их для разделения в сравнении с контрольной группой пациентов. Разработаны также пороговые значения с достаточно удовлетворительными показателями диагностической эффективности для пациентов с ОЦВС и пациентов с ОЦАС, позволяющие использовать эти значения для последующего создания математической модели, включающие в себя иные лабораторные и инструментальные методы диагностики и обладающие более высокой диагностической эффективностью. В обоих случаях получены высокие показатели диагностической чувствительности и приемлемые уровни диагностической специфичности.

Неинвазивная методика получения слезной жидкости для исследования MCP-1 и несложная техника сбора плазмы крови для исследования гомоцистеина крови позволяют легко получить данные показатели и опираться на них в рутинной практике при диагностике, лечении и динамическом наблюдении пациентов с ОЦВС. Полученные результаты свидетельствуют о системной и местной вовлеченности эндотелия в патологический процесс и открывают большой потенциал для работы в данном направлении.

Литература

1. Тульцева С.Н. и др. Роль воспаления в патогенезе посттромботического макулярного отека. Современные направления медикаментозного лечения // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Т. 5. – № 4. – С. 35–44. [Tultseva S.N. et al. The role of inflammation in the pathogenesis of postthrombotic macular edema. Modern directions of drug treatment // Ophthalmological Gazette. – 2012. – V. 5. – No 4. – P. 35–44. In Russian].
2. Петрищев Н.Н. и др. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: Издательство СПбГМУ. –

2003. – Т. 181. [Petrishchev N.N. et al. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction // SPb.: pub. SPbGMU. – 2003. – V. 181. In Russian].
3. Ignatiev S.A. et al. Some features of the development of AMD and other diseases of the posterior pole associated with the virus carrier and the novel coronavirus disease COVID-19 // International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. – 2021. – V. 7. – No 5. – P. 127–137. DOI: 10.11648/j.ijcems.20210705.11.
 4. Игнатъев С.А. и др. Некоторые дистрофические заболевания заднего полюса глаза, связанные с хроническим воспалением и вирусоносительством (обзор литературы) // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – 2023. – Т. 4. – № 2. – С. 61–68. [Ignatyev S.A. et al. Some dystrophic diseases of the posterior pole of the eye associated with chronic inflammation and viral transmission (literature review) // Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. – 2023. – V. 4. – No 2. – P. 61–68. In Russian]. DOI: 10.53652/2782-1730-2023-4-2-61-68.
 5. Szekanecz Z. et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and soluble ICAM-1 (sICAM-1) production by cytokine-activated human aortic endothelial cells: a possible role for ICAM-1 and sICAM-1 in atherosclerotic aortic aneurysms // Clinical & Experimental Immunology. – 1994. – V. 98. – No 2. – P. 337–343. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06147.x.
 6. Колотов К.А. и др. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35. – № 3. – С. 99–105. [Kolotov K.A. et al. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine // Perm Medical Journal. – 2018. – V. 35. – No 3. – P. 99–105. In Russian]. DOI: 10.17816/pmj35399-105.
 7. Никитина В.В. и др. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6. – № 4. – С. 786–790. [Nikitina V.V. et al. The value of MSR-1 as a predictor of vascular disorders // Saratov Scientific and Medical Journal. – 2010. – V. 6. – No 4. – P. 786–790. In Russian].
 8. Hu P. et al. Expressions of HIF-1 α and MiR-210 in aqueous humor of patients with central retinal vein occlusion combined with macular edema // Pakistan Journal of Medical Sciences. – 2022. – V. 38. – No 5. – P. 1327. DOI: 10.12669/pjms.38.5.5092.
 9. Koss M.J. et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion // Acta ophthalmologica. – 2012. – V. 90. – No 2. – P. e98–e103. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02292.x.
 10. Hankey G.J. et al. Homocysteine and vascular disease // Lancet. – 1999. – V. 354. – P. 407–413. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)11058-9.
 11. Gutman F.A. et al. Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins // Survey of ophthalmology. – 1984. – V. 28. – P. 462–470. DOI: 10.1016/0039-6257(84)90228-5.
 12. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия в патогенезе тромботических заболеваний // Трансфузиология. – 2006. – Т. 7. – № 1. – С. 33–47. [Shmeleva V.M. Hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of thrombotic diseases // Transfusiology. – 2006. – V. 7. – No. 1. – P. 33–47. In Russian].
 13. Zagzag D. et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression // Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 2000. – V. 88. – No. 11. – P. 2606–2618. DOI: 10.1002/1097-0142(20000601)88:11<2606::AID-CNCR25>3.0.CO;2-W.
 14. Arnadottir M. et al. Homocysteine in renal disease // Homocysteine in health and disease. – 2001. – С. 321–330.
 15. Vine A.K. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion // American Journal of Ophthalmology. – 2000. – V. 129. – No. 5. – P. 640–644. DOI: 10.1016/S0002-9394(99)00476-6.
 16. Бельская К.И. и др. Анализ содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с окклюзиями сосудов сетчатки различного генеза // Медицинский алфавит. – 2024. – № 41. – С. 22–26. [Belskaya K.I. et al. Analysis of endothelial dysfunction biomarkers in patients with various cases of retinal vessel occlusion. Medical alphabet. – 2024. – V. 4. – P. 22–26. In Russian]. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-4-22-26.
 17. Кудряшов С.К. и др. Инструкция по проведению преаналитического этапа (порядок взятия, хранения и транспортировки) с биоматериалом для лабораторных исследований в центре клинической лабораторной диагностики ГВКГ им. Н.Н. Бурденко / Под общей редакцией С.П. Казакова. // М.: Эко-Пресс. – Т. 51. – 2016. – 220 с. [Kudryashov S.K. et al. Instructions for conducting the preanalytical stage (procedure for taking, storing and transporting) with biomaterial for laboratory research at the N.N. Burdenko Center for Clinical Laboratory Diagnostics of the MMCH / Ed. S.P. Kazakov. – Moscow: Eko-Press. – 2016. – T. 51. In Russian]