

Аббасова, Е.Г. Тихомолова и др. // Мед. паразитология — 1997. — № 4. — 18-21.

5. Клинико-эпидемиологические аспекты иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае / Г.Н. Леонова, С.С. Якушева, В.А. Иванис. и др. // Эпидемиология и инфекцион. болезни. — 2002. — № 1. — С. 49-53.

6. Козлов С.С. Лайм-боррелиоз в Северно-Западном регионе России: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1999. — 36 с.

7. Коренберг Э.И. Инфекции группы Лайм-боррелиоза — иксодовые клещевые боррелиозы в России // Мед. паразитология. — 1996. — № 3. — С. 14-18.

8. Коренберг Э.И. Таксономия, филогенетические связи и области формообразования спирохет рода *Borrelia*, передающихся иксодовыми клеща-

ми // Успехи современной биологии. — 1996. Т. 116, вып. 4. — С. 389-406.

9. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае. — Владивосток: Дальнаука, 1997. — 190 с.

10. Лобзин Ю.В. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). — СПб: Фолиант, 2000. — 160 с.

11. Усков А.Н. Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Северо-Западном регионе России (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2003. — 44 с.

12. Steere A.C. Clinical definitions and differential diagnosis of Lyme arthritis // Scand.J.Infect.Dis. — 1991. -Vol. 77, Suppl. — P.51-54.

Таблица 1

Клиническая характеристика ИКБ в Приморском крае

Показатель	ЭФ		БЭФ	
	Абс. число n=74	% ± m	Абс. число n=34	% ± m
Инкубационный период, дни	6,2±0,6		8,0±1,2	
Общетоксикационный синдром	74	100,0±0,0	34	100,0±0,0
Катаральный синдром	5	6,8±2,9	4	11,8±5,5
Кардиалгии	6	8,1±3,2	6	17,6±6,5
Одышка	3	4,1±2,3	2	5,9±4,0
Повышение АД	6	8,1±3,2	3	8,8±4,9
Изменения на ЭКГ:	23	31,1±4,5	18	52,9±8,6
Синусовая брадикардия	16	21,3±4,8	3	8,8±1,6
Синусовая тахикардия	3	4,1±2,3	3	8,8±1,6
A-V блокада	1	1,4	1	2,9
Блокада правой ножки пучка Гиса	3	4,1±2,3	1	2,9
Неврологическая симптоматика	3	4,1±2,3	1	2,9
Астеновегетативный синдром	9	12,1±3,7	10	29,4±7,8
Гепатомегалия	10	13,5±3,9	8	23,5±7,3
Повышение трансаминаз	8	10,8±3,6	7	20,6±6,9

УДК: 616.98:579.834.114]-022.395.42-036

А.И. Симакова

ОСОБЕННОСТИ ИМУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМОЙ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

Владивостокский Государственный медицинский университет, г. Владивосток

В статье представлены результаты исследования типов иммунного ответа у больных с эритемной формой ИКБ с учетом степени тяжести заболевания. Степень тяжести определяли по выраженности общетоксикационного синдрома и наличия органных поражений. В работу включены 41 пациент с эритемной формой ИКБ из них 20 человек с легкой степенью тяжести (1-ая группа) болезни и 21 (2-ая группа) со среднетяжелой формой ИКБ. Выявлено,

что тип иммунного ответа зависит от степени тяжести болезни. У больных со средней степенью тяжести ИКБ наблюдается преобладание Th2 типа, а при легких формах ИКБ — смешанного Th1/Th2 типа.

Ключевые слова: Иксодовый клещевой боррелиоз, цитокины, Th1/Th2 иммунный ответ.

FEATURES OF THE IMMUNE ANSWER AT PATIENTS WITH ERYTHEMATOUS FORM OF IXODES TICK-BORNE BORRELIOSIS

A.I.Simakova

The Vladivostok State medical university, Vladivostok

In article a findings of investigation of phylums of the immune answer at patients with erythematous form of ИКБ with the count of a degree of gravity of disease are introduced. A degree of gravity determined on an expressiveness of intoxication syndrome and presence of organs lesions. 41 patient with erythematous form of ИКБ, from them 20 persons with a mild degree of gravity (1-st bunch) and 21 (2-nd bunch) with medium form of ИКБ are included in the investigation. It is revealed, that the phylum of the immune answer depends on a degree of gravity of illness. At patients with a medium degree of gravity of ИКБ predominance of Th2 type, and at mild forms of ИКБ — mixed Th1/Th2 type is observed.

Key words: Ixodes tick-borne borreliosis, cytokines, Th1/Th2 the immune answer.

Актуальность изучения иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) определяется их глобальным распространением, высоким уровнем заболеваемости, полиморфизмом клинических проявлений и возможностью хронизации [1, 4, 6].

Диагностика ИКБ не представляет трудностей при наличии патогномоничного признака — мигрирующей эритемы (МЭ), появляющейся после укуса клеща. Однако у 20 — 40% больных отсутствует не только этот симптом, но и сведения о клещевой инокуляции, что затрудняет своевременное выявление заболевания и способствует позднему проведению этиотропной терапии [1, 4, 9]. Остается дискуссионным вопрос иммунопатогенеза ИКБ. Считают, что ведущим фактором в патогенезе инфекции является не только повреждающее действие боррелии, но и характер иммунного ответа макроорганизма [6, 7, 13]. Противоречивы сведения о протективных механизмах иммунитета при данной патологии. Известны литературные данные о преимуществе при ИКБ Th2 типа иммунного ответа [14]. Тогда как иммунный ответ Th1 типа служит фактором хронизации процесса, в связи с его нецелесообразностью при инфекциях с внеклеточной локализацией возбудителя [3, 8, 10]. Так, на мышинных моделях артрита боррелиозной этиологии показано, что в очагах персистенции возбудителя усиливается воспаление при условии выработки $INF-\gamma$ [11, 12]. В тоже время другие авторы, изучая иммунопатогенез ИКБ у детей [3, 7] указывали, что в ранний период болезни наиболее эффективен смешанный Th1/Th2 иммунного ответа, который, предотвращает развитие осложнений или хронизацию процесса.

Известно, что развитие иммунного ответа регулируется посредством продукции цитокинов, обладающих оппозиционными (про- и противовоспалительными) эффектами. Оппозиционные пулы цитокинов $INF-\gamma$ и IL-4 — рассматриваются как маркеры Th1- и Th2-лимфоцитов. Степень изменений показателей клеточного звена иммунной системы зависит от тяжести заболевания [13, 15]

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей секреции IL-12, IL-10, проду-

цируемых преимущественно макрофагами, и оппозиционных цитокинов ($INF-\gamma$, IL-4) в разные сроки болезни в зависимости от тяжести клинических проявлений у больных с эритемной формой ИКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были взяты больные только с наличием патогномоничного симптома ИКБ — мигрирующей эритемы (МЭ) в месте присасывания клеща. Всего под наблюдением находился 41 пациент. Среди заболевших преобладали лица трудоспособного возраста (от 24 до 60 лет — 71,4%). Мужчины составили 60,7%, женщины — 39,3%. Постановка клинического диагноза проводилась согласно классификации Ю.В. Лобзина, В.С. Антонова (1996) [ИКБ Лобзин]. Деление на легкие и среднетяжелые формы проводили с учетом выраженности общепатологического синдрома и наличия органной симптоматики. Интегральную оценку эндогенной интоксикации проводили по уровню лейкоцитарного индекса интоксикации, который рассчитывали по формуле Кальф — Калифа. Все больные получили курс антибактериальной терапии (доксидина гидрохлорид 0,2 г первые 5 дней внутривенно, капельно, затем по 0,2 г/сут. per os. Курс лечения 14 дней.)

Специфическое подтверждение диагноза ИКБ осуществлялось путем выявления Ig M, Ig G и общих антител двумя методами: стандартным непрямым методом флюоресцирующих антител (НМФА) с использованием коммерческого диагностикума НИИЭМ им Н.Ф. Гамалеи РАМН и в иммуноферментном анализе (ИФА) с применением тест — систем Научно-производственной фирмы «Хеликс» (Санкт — Петербург).

Содержание цитокинов (IL-10, IL-12p70, $INF-\gamma$, IL-4) в сыворотке крови определяли с помощью реактивов «R&D Diagnostic Inc.» (USA) с использованием «сэндвич» — варианта, твердофазного ИФА согласно прилагаемой инструкции. Учет результатов производили на иммуноферментном анализаторе «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения

калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Анализ цитокинового профиля осуществляли 2-хкратно при поступлении пациента в стационар и на 3-4 недели болезни.

Статистическую обработку производили с использованием программ Microsoft Excel 2002, Biostatistics 4.03

Контрольную группу составили 50 здоровых доноров Краевой станции переливания крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Ведущим клиническим признаком ИКБ являлась мигрирующая эритема (МЭ). У $40 \pm 7,7\%$ больных она была кольцевидной, а у $60 \pm 7,7\%$ — гомогенной. Появление эритемы в $30 \pm 7,2\%$ случаев сопровождалось регионарным лимфаденитом. У двоих больных наблюдалось появление дочерних эритем на других участках кожи. Кроме местных проявлений у всех больных отмечен общетоксикационный синдром (ОИС). Основными проявлениями ОИС были: лихорадка, головная боль, слабость. В зависимости от степени выраженности этих симптомов и наличия органных поражений, больных разделили на две группы. 1-ую группу 21 ($51,2 \pm 7,8\%$) человек составили пациенты с легкой степенью тяжести, 2-ую — 20 ($48,8 \pm 7,8\%$) со средней степенью тяжести ИКБ.

Сравнительный анализ клинических проявлений ОИС (табл. 1) у пациентов обеих групп показал, что длительность лихорадочного периода в 1-ой группе составила $4,3 \pm 0,3$ дня, во 2-ой — $7,3 \pm 0,6$ дня ($p < 0,001$). Следует отметить, что у пациентов 1-ой группы максимальное повышение температуры в среднем составило $37,4^\circ\text{C}$, при этом у 6 ($28,5\%$) больных она оставалась нормальной. Во 2-ой группе лихорадка наблюдалась у всех пациентов. Из них у 17 (85%) больных температура была умеренно повышенной ($38,1^\circ\text{C}$ — 39°C) и у 3 (15%) — высокой (более $39,1^\circ\text{C}$). Другие симптомы ОИС: головная боль различной интенсивности и слабость были представлены в 100% наблюдений в обеих группах. Продолжительность данных симптомов является важной характеристикой выраженности ОИС у больных ИКБ и служит одним из критериев для общей оценки тяжести инфекционного процесса [6, 9]. Нами установлена взаимосвязь длительности проявлений головной боли и слабости от тяжести заболевания. Так, у пациентов 2-ой группы головная боль сохранялась $5,2 \pm 0,1$ дня, в 1-ой группе $3,4 \pm 0,1$ дня ($p < 0,001$). Слабость $10,4 \pm 0,4$ дня у больных с легкой степенью тяжести и $12,3 \pm 0,3$ дня со средней, $p < 0,001$).

Интегральную оценку эндогенной интоксикации проводили по уровню лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), который рассчитывали по формуле Кальф — Калифа. В период разгара болезни значение ЛИИ были выше нормальных показателей, причем у больных 2-ой группы этот показатель соответствовал средней степени интоксикации ($3,1 \pm 0,24$), а у больных 1-ой группы величина индекса была в интервале

легкой степени и соответствовала ($1,37 \pm 0,08$). В период угасания клинических симптомов ЛИИ снижался во всех группах и составлял у больных 2-ой группы — ($1,2 \pm 0,07$, $p < 0,001$); с легкой степенью тяжести — ($1,04 \pm 0,04$, $p < 0,001$), но не достигал нормы. В группе контроля он составил $0,5 \pm 0,06$.

У больных 1-ой группы нами не отмечено наличия симптомов органных поражений. Было установлено, что почти все ($89,8\%$) больные со средней степенью тяжести ИКБ имели объективные признаки вовлечения в патологический процесс сердца и 25% — печени. Полученные данные свидетельствуют о наличии ранней диссеминации ИКБ даже у больных с наличием МЭ и согласуются с мнением других авторов [2, 4, 7]

Несмотря на то, что изменения со стороны сердца выявлялись у большинства пациентов, жалобы предъявлялись больными редко. Только $2,4\%$ обследованных отмечали неприятные ощущения в области сердца. При электрокардиографическом исследовании у 14 (40%) пациентов зарегистрирована синусовая брадикардия. В единичных случаях наблюдалась синусовая тахикардия. Нарушения проводимости (А-V блокада, блокада правой ножки пучка Гиса) также регистрировались в единичных случаях. Дистрофических изменений (депрессия S-T сегмента и снижение вольтажа зубцов) на ЭКГ зарегистрировано не было.

Поражение печени у больных ИКБ регистрируется по данным литературы в $15-30\%$ случаев [4, 6, 7]. В остром периоде у 5 (25%) пациентов определялось умеренное увеличение печени. Печень пальпировалась на $1,5-2,0$ см ниже края реберной дуги, безболезненная, плотно-эластичной консистенции. При исследовании биохимических показателей крови наблюдалось повышение активности АЛАТ, АсАТ в 2-3 раза. Выявленные нарушения были расценены как проявления безжелтушного гепатита.

По данным разных исследователей у $11-46\%$ пациентов в этот период ИКБ отмечается вовлечение в патологический процесс нервной системы [1, 4, 9].

Особенностью клинических проявлений ИКБ у больных 2-ой группы в наших исследованиях было очень редкое поражение нервной системы, которое проявлялось периферической полинейропатией лишь у одного больного. Мы не зафиксировали также клинических признаков поражения опорно-двигательного аппарата, на возможность развития которых в ранний период заболевания указывают некоторые авторы [1, 7].

Интересные данные мы получили при изучении цитокинового профиля у больных ИКБ с разной степенью тяжести заболевания.

Известно, что от уровня продукции и секреции цитокинов может зависеть тип развивающегося иммунного ответа. Особенно важна при этом регуляторная функция IL-10 и IL-12 [8, 10]. При этом IL-10 является супрессорным фактором и подавляет функцию Th1 типа, снижая продукцию иммуноцитоклинов, в частности INF- γ . Напротив,

IL-12 является ключевым фактором, определяющим дифференцировку Th0 в Th1-клеточный иммунный ответ, сопровождающийся активацией макрофагов и NK — клеток, посредством продукции ими IFN- γ

В таблице 2 представлены средние уровни в сыворотке крови противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, а также гетеродимера IL-12 p70 и INF- γ у больных с легкой степенью тяжести ИКБ. В разгар МЭ отмечалась тенденция к повышению уровня IL-12 p70 в сыворотке крови и значительное повышение содержания INF- γ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Однако наряду с этим наблюдалась повышение системной продукции IL-4 в 2,8 раза ($p < 0,05$) и существенное нарастание уровня IL-10 ($23,6 \pm 2,4$ пг/мл, при норме $13,86 \pm 0,7$ пг/мл, $p < 0,01$). В динамике на 3-4 неделе болезни (фаза разрешения МЭ) в сыворотке крови отмечалось более выраженное повышение уровня IL-4 в 12,5 раз по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) и в 4 раза по отношению к первому исследованию ($p < 0,05$). Сохраняется высокий уровень в сыворотке крови IL-10 ($24,9 \pm 3,8$ пг/мл, $p < 0,05$). Уровень IL-12 p70 при этом снижается до нормальных величин. Наблюдается снижение содержания INF- γ в 1,7 раза ($p < 0,05$), однако он остается повышенным по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$).

Анализ полученных данных показал, что у больных с легкой степенью тяжести в раннюю стадию болезни в ответ на воздействие боррелий наблюдается повышенная продукция IL-12 p70, вследствие чего происходит активная продукция INF- γ естественными киллерами и возможной дихотомией в пользу Th1 в дебюте легких форм ИКБ. Однако, отмеченная динамика этих цитокинов в течение заболевания, а также ранняя активация IL-10 и значительное повышение уровня IL-4 — индуктора гуморального иммунитета и одновременно супрессора клеточного дает право предполагать программирование дифференцировки Т-хелперов, способствующей иммуногенезу Th2. Таким образом, у больных с легкой степенью тяжести наблюдается смешанный Th1/ Th2 иммунный ответ. Ранний клеточный и гуморальный ответ на антигены боррелий, вероятно, можно объяснить, тем, что взаимодействие возбудителя с иммунокомпетентными клетками кожи начинается с момента внедрения боррелий и иммунный ответ осуществляется уже в инкубационном периоде ИКБ.

Динамика содержания цитокинов у больных со средней степенью тяжести ИКБ представлена в таблице 3. В отличие от пациентов с легкой формой болезни у больных со средней степенью тяжести наблюдалась депрессия IL-12 p70. Его уровень в сыворотке крови в период разгара ИКБ ($3,2 \pm 1,1$ пг/мл, в группе контроля $7,61 \pm 2,75$ пг/мл, $p < 0,05$). Уровень INF- γ в сыворотке крови практически остался нормальным ($17,03 \pm 6,5$ пг/мл при норме $13,73 \pm 1,7$ пг/мл, $p > 0,05$). Одновременно регистрировался высокий средний уровень противовоспалительного цитокина IL-4 (в 8 раз по сравнению с контро-

лем, $p < 0,05$), являющегося маркером Th2 лимфоцитов. Содержание IL-10 в сыворотке в этот период инфекции также оказалось высоким и превышало в 2,6 раза таковой в группе контроля ($p < 0,05$). В фазу разрешения МЭ (3-4 неделя болезни) содержание в крови всех 4 цитокинов практически не изменилось. Оставались высокими уровни противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, маркеров Th2 типа иммунного ответа. Низкая концентрация в сыворотке крови IL-12 p70 и INF- γ .

Таким образом, у больных со среднетяжелой формой ИКБ наблюдается Th2 тип иммунного ответа, иммуногенез которого обусловлен ранней активацией IL-10. В результате чего происходит подавление клеточного ответа, снижается продукция INF- γ и усиливается синтез IL-4. Вероятно, данный факт обусловлен ранней диссеминацией боррелий в регионарные лимфоузлы и кровь у больных со средней степенью тяжести ИКБ. Клиническим подтверждением распространения боррелий являются симптомы органных поражений в фазу МЭ у больных ИКБ.

ВЫВОДЫ

Установлено, что среднетяжелая форма ИКБ характеризуется более выраженным общеинтоксикационным синдромом и развитием ранней диссеминации процесса с вовлечением в патологический процесс сердца и печени.

Выявлено, что тип иммунного ответа зависит от степени тяжести болезни. У больных со средней степенью тяжести ИКБ наблюдается преобладание Th2 типа, а при легких формах ИКБ — смешанного Th1/Th2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева Л.П.. Иксодовые клещевые боррелиозы (лаймская болезнь). Экология, клиническая картина и этиология// Терапевтический архив — 2000. — № 5. — С. 72 — 78.
2. Бондаренко А.А., Аббасова С.В. Клинико-иммунологическая характеристика раннего периода иксодовых клещевых боррелиозов.// Инфекционные болезни. — 2004. — т. 2 — № 2. — С.28-34.
3. Васильева Ю.П. Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 19 с.
4. Воробьева Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. — Пермь: Урал-Пресс, 1998. — 136 с.
5. Козлов С.С. Лайм-боррелиоз в Северно-Западном регионе России: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1999. — 36 с.
6. Лобзин Ю.В. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). — СПб: Фолиант, 2000. — 160 с.
7. Ранний цитокиновый и иммунный ответ при иксодовом клещевом боррелиозе у детей / Г.Ф. Железникова., Н.В. Скрипченко., Ю.П. Васильева., и др.// Медицинская Иммунология. — 2002. — т. 4, № 3. — С. 459-466.

8. Ройт А., Дж. Бростоф, Д. Мейк. Иммунология — М.: Мир, 2000. — 561 с.

9. Усков А.Н. Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Северо-Западном регионе России (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2003. — 44 с.

10. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы — М.: ВИНТИ РАН, 2001. — 223 с.

11. Dattwyler R. J. Specific immune responses in Lyme Borreliosis / D.J Volkman., J.J Halperin // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 538, N 26. — P. 93-102.

12. Forsberg P. The outer surface proteins of Lyme disease Borrelia spirochetes stimulate T cells to secrete interferon-gamma (INF- gamma):

diagnostic and pathogenic implications / J. Enerudh, C Ekerfelt // Clin. Exp. Immunol. — 1995. — Vol. 101, N 3. — P. 453-460.

13. Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease / L.H. Sigal, A.C. Steere, D.H. Freeman et al. // Arthr. and Rheum. — 1986. — Vol. 29, N 6. — P. 761-769.

14. Shanafelt M.C. Costimulatory signals can selectively modulate cytokine production by subsets of CD4+ T cells / C. Soderberg, A. Allsup // J. Immunol. — 1995. — Vol. 154, N 4. — P. 1684-1690.

15. Sigal L.H. Possible autoimmune mechanisms in Lyme disease. Lyme disease. Molecular and immunologic approaches. Current communication // Cell. mol. Biol. — 1992. — Vol. 6. — P. 207-222.

Таблица 1

Средняя продолжительность общепротоксикационного синдрома у больных ИКБ в период разгара (в днях, $M \pm m$)

Группы больных	Средняя продолжительность симптомов в днях		
	Повышение температуры тела	Головная боль	Слабость
1-ая группа	4,3±0,3*	3,4±0,1*	10,4±0,4*
2-ая группа	7,3±0,6*	5,2±0,1*	12,3±0,3*

Примечание: статистическая достоверность различий (p) при сравнении между первой и второй группой $p < 0,001^*$

Таблица 2

Показатели уровней цитокинов в сыворотках крови больных ИКБ с легкой степенью тяжести

Недели болезни	n	Исследуемые цитокины, $M \pm m$ (пг/мл)			
		IL-12 p70	INF-γ	IL-4	IL-10
1-2	21	13,6±5,7	38,4±8,1*	9,1±1,5**	23,6±2,4**
3-4	18	3,2±1,02 $p_1, p_2 > 0,05$	21,7±1,5** $p_1, p_2 < 0,05$	40,8±13,4* $p_1, p_2 > 0,05$	24,9±3,8* $p_1, p_2 > 0,05$
Контроль	50	7,61±2,75	13,73±1,7	3,24±0,44	13,86±0,7

Примечание: статистическая достоверность различий (p) с контрольной группой $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$; p_1, p_2 - сравниваемые группы

Таблица 3

Показатели уровней цитокинов в сыворотках крови больных ИКБ со средней степенью тяжести

Недели болезни	n	Исследуемые цитокины, $M \pm m$ (пг/мл)			
		IL-12 p70	INF-γ	IL-4	IL-10
1-2	20	13,2±1,1*	38,4±8,1*	9,1±1,5**	23,6±2,4**
3-4	19	3,8±0,8* $p_1, p_2 > 0,05$	10,05±1,1** $p_1, p_2 > 0,05$	31,6±8,4** $p_1, p_2 > 0,05$	23,8±9,6* $p_1, p_2 > 0,05$
Контроль	50	7,61±2,75	13,73±1,7	3,24±0,44	13,86±0,7

Примечание: статистическая достоверность различий (p) с контрольной группой $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$; p_1, p_2 - сравниваемые группы