

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 І ГАММА-ІНТЕРФЕРОНУ В РЕГУЛЯЦІЇ РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ХРОНІЧНИХ РАН ПРИ ВИКОРИСТАННІ ФОТОБІОМОДУЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

©С. Б. Павлов, Н. М. Бабенко, М. В. Кумечко, С. В. Кочкіна, Т. А. Хлібосолава

Харківська медична академія післядипломної освіти

РЕЗЮМЕ. Актуальним завданням сьогодення є пошук нових методів лікування хронічних ран. Перспективним методом впливу на репараційний процес є використання фотобіомодуляційної (ФБМ) терапії.

Мета – вивчення ролі інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і гамма-інтерферону (ІФН-γ) в регуляції репаративних процесів хронічних ран при застосуванні ФБМ терапії в експерименті.

Матеріали і методи. Дослідження були проведені на 24 щурах лінії Вістар, яким були змодельовані хронічні рани. Тварин було поділено на дві групи – експериментальну та контрольну. Ранові дефекти тварин експериментальної групи піддавали дії ФБМ терапії один раз на добу протягом 5 днів. Використовували лазерний пристрій «Ліка-терапевт М» (м. Черкаси) у безперервному режимі при довжині хвилі 660 нм, вихідній потужності 50 мВт, щільності енергії 1 Дж/см², час експозиції 60 с. Забір крові з серця проводили на 3 та 7 добу після оперативного втручання. Дослідження рівнів ІЛ-6 і ІФН-γ в сироватці крові тварин проводилося методом імуноферментного аналізу.

Результати. Наше дослідження показало, що через 3 дні після індукції рани рівні ІЛ-6 у сироватці крові тварин експериментальної групи достовірно знижувалися ($3,418 \pm 0,381$ пг/мл, $P < 0,05$), порівняно з аналогічними показниками контрольної групи ($7,356 \pm 0,649$ пг/мл). Концентрації ІФН-γ у сироватці крові тварин обох груп на цьому терміні загоєння ран не відрізнялись.

Через 7 днів рівні ІФН-γ у крові тварин, ранові дефекти яких підлягали впливу ФБМ терапії, були знижені ($103,330 \pm 4,493$ пг/мл, $P < 0,05$), порівняно з концентрацією ІФН-γ тварин контрольної групи ($155,208 \pm 9,574$ пг/мл). Рівні ІЛ-6 у сироватці крові тварин досліджуваних груп не відрізнялися.

Висновки. Регуляція порушень репаративних процесів хронічних ран може здійснюватися за допомогою ФБМ терапії, хоча цей факт тісно пов'язаний з вибором таких параметрів, як доза, час впливу і довжина хвилі лазерного випромінювання. Зниження продукції ІЛ-6 і ІФН-γ на початкових стадіях загоєння пошкоджень можуть бути одним з механізмів, за допомогою якого ФБМ терапія стимулює процеси репарації хронічних ран.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічні рани; фотобіомодуляційна терапія; цитокіни.

Вступ. Загоєння ран – один із найскладніших процесів в організмі людини, оскільки він включає просторову і тимчасову синхронізацію запальної фази з регенерацією та ремоделюванням тканин. Процес відновлення пошкодження включає взаємодію декількох клітин, факторів росту і цитокінів [1]. Порушення реакції загоєння ран може призвести до хронічних ран [2].

Значна захворюваність, смертність, високі медичні витрати, пов'язані з лікуванням хронічних ран [3], зумовлюють необхідність пошуку нових методів впливу на процеси репарації пошкоджень. Застосування фотобіомодуляційної (ФБМ) терапії, що раніше мала назву низькоінтенсивної лазерної терапії, показало свою ефективність при лікуванні багатьох захворювань, в тому числі й хронічних ран. Шкіра є тканиною, найчутливішою до впливу лазерного випромінювання, адже вона діє як бар'єр для захисту організму від зовнішніх чинників, і тому зручна для експериментів з ФБМ терапією [4]. Моделі *in vivo* є найкращими прогностичними моделями для вивчення загоєння ран. Для експериментів з шкірними ранами використовують різні види тварин, включаючи гризунів (щури, миші), кролів і свиней. При цьому, при

використанні гризунів для досліджень загоєння ран, щури – кращий вибір, ніж миші [5, 6]. Клітинно-молекулярні механізми, що лежать в основі загоєння ран при використанні ФБМ терапії, вивчені недостатньо. Дослідження патофізіології загоєння ран і розробка нових протоколів для моніторингу процесу загоєння, безумовно, сприятимуть оптимізації лікування і досягнення кращих результатів для пацієнтів [7].

Мета – вивчення ролі інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і гамма-інтерферону (ІФН-γ) в регуляції репаративних процесів хронічних ран при застосуванні ФБМ терапії в експерименті.

Матеріал і методи дослідження. У дослідженні були використані 24 щури лінії Вістар масою (250 ± 30) г у віці 9 місяців, яких утримували в стандартних умовах віварію Харківської медичної академії післядипломної освіти. Експерименти проводилися відповідно до Принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986), Директиви Ради ЄС від 22.09.2010 р. «Про захист тварин, яких використовують в наукових цілях» та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV від 21.02.2006 та були схвалені Комітетом з біоетики

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення ХМАПО (протокол № 2 від 26 червня 2020 р.). Тваринам були змодельовані хронічні рани [8] під анестезією (золетил 10 мг/кг маси тіла). Тварин випадковим чином поділили на контрольну та експериментальну групи. Ранові дефекти тварин експериментальної групи піддавали впливу ФБМ терапії. Для цього застосовували апарат «Ліка-терапевт М» (м. Черкаси). Рани опромінювали один раз на день протягом 5 днів в один і той же час доби, починаючи через 24 години після моделювання рани. Використовували такий протокол випромінювання: безперервний режим, довжина хвилі 660 нм, потужність випромінювання 50 мВт, щільність енергії 1 Дж/см², час впливу 60 с. Рани тварин контрольної групи опромінювали фіктивно. Щурів виводили з експерименту на 3 та 7 добу після оперативного втручання по 6 тварин з кожної групи шляхом вдиханням хлороформу в замкнутому просторі. Кров

для дослідження брали з серця. Рівні ІЛ-6 і ІФН-γ визначали в сироватці крові імуноферментним методом, використовуючи набори Вектор-Бест згідно з інструкціями виробника.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета статистичного аналізу Statistica 6.0 (StatSoft, США). Достовірність відмінностей між групами (статистичну значимість) визначали з використанням непараметричного критерію Краскела–Уолліса ANOVA для незалежних вибірок. Достовірність $p < 0,05$ вважали статистично значущою. Описові дані були виражені як $M \pm SE$, де M – середнє арифметичне, SE – стандартна помилка середнього арифметичного. Гістограми будували за допомогою GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, США).

Результати й обговорення. Рівні ІЛ-6 і ІФН-γ представлені на рисунку 1.

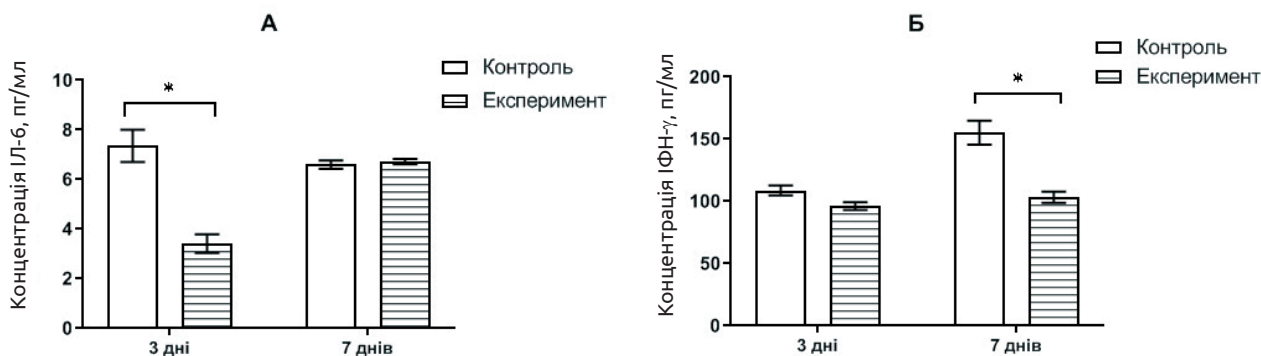


Рис. 1. Зміна рівнів досліджуваних показників у сироватці крові тварин на 3 та 7 добу: А – ІЛ-6; Б – ІФН-γ (* $p < 0,05$).

Застосування ФБМ терапії приводить до зниження рівнів ІЛ-6 в сироватці крові щурів через 3 доби після індукції рани. Відмінностей в концентраціях ІФН-γ в сироватці тварин контрольної та експериментальної груп на цьому терміні загоєння ран не виявлено.

Через 7 днів рівні ІЛ-6 між досліджуваними групами не відрізнялися. Концентрації ІФН-γ були знижені в крові тварин, ранові дефекти яких підлягали впливу РВМ терапії.

Порушення загоєння хронічних ран пов'язане з тривалим запальним періодом [9]. Тому в нашій роботі рівні цитокінів оцінювали на початкових фазах загоєння ран. ІЛ-6, що нами досліджувався, є ключовим модулятором запального і репаративного процесів: він бере участь у диференціюванні, активації і проліферації лейкоцитів, ендотеліальних клітин, кератиноцитів і фібробластів [10]. Застосування ФБМ терапії в нашому дослідженні сприяє зниженню концентрацій ІЛ-6, що обумовлено, мабуть, здатністю низькоінтенсивного лазерного випромінювання активувати про-

тизапальні регуляторні шляхи. Проведений у нашій попередній роботі гістологічний аналіз підтвердив зниження запалення і більш ранній перехід у стадію проліферації в групі тварин, ранові дефекти яких піддавали впливу низькоінтенсивного лазерного випромінювання [11].

Аналогічні результати, що демонструють зниження рівнів ІЛ-6 при застосуванні низькоінтенсивного лазерного впливу, були отримані в моделі травми м'яза щурів [12]. У літературі наведені й результати досліджень, що не збігаються з нашими даними. При впливі низькоінтенсивного лазерного випромінювання довжиною хвилі 660 нм і щільності енергії 1 Дж/см² виявлено посилення продукції прозапальних цитокінів, пов'язаних із макрофагами М1, в моноцитах [13].

Зниження рівнів прозапального цитокіну ІФН-γ в експериментальній групі через тиждень після моделювання травми, мабуть, обумовлено тим, що в присутності запалення ФБМ терапія має протизапальну дію [14]. Відомо, що ІФН-γ відіграє важливу роль у нейтрофільній запальній реакції

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення на ділянці рани і в фазі проліферації при загоєнні шкірних ран [15]. ІФН-γ контролює інфільтрацію поліморфноядерних нейтрофілів і модулює передачу сигналів ІЛ-6 через свій розчинний рецептор (sIL-6R), сприяючи їх апоптозу [16]. За даними літератури, застосування низькоінтенсивної лазерної терапії сприяє зниженню експресії ІФН-γ при загоєнні уражень ясен у гризунів [17]. Проте різниця моделей рани, параметрів ФБМ терапії, що застосовувались в дослідженнях, ускладнюють порівняння отриманих результатів.

Висновки. Застосування ФБМ терапії, що використовувалась у роботі, сприяє регуляції репараційних процесів хронічних ран шляхом зниження рівнів ІЛ-6 і ІФН-γ на початкових стадіях загоєння.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні подальші дослідження з вивчення впливу ФБМ терапії на процеси загоєння ран і пошуку оптимальних протоколів лікування при використанні цього методу впливу на репараційний процес.

Фінансування. Дане дослідження фінансувалося Міністерством охорони здоров'я України з державного бюджету і є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості клітинно-молекулярних механізмів активації репаративних процесів при пошкодженні тканин на тлі зниження резервів адаптації, характерних для надзвичайних ситуацій» [номер державної реєстрації 0120U101408].

ЛІТЕРАТУРА

1. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration / E. M. Totoli, R. Dorati, I. Genta [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12 (8). – P. 735. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080735.
2. Rapid identification of slow healing wounds / K. Jung, S. Covington, C. K. Sen [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2016. – Vol. 24. – P. 181–188. DOI: 10.1111/wrr.12384.
3. Paul J. Characteristics of chronic wounds that itch / J. Paul // *Advances in Skin and Wound Care*. – 2013. – Vol. 26 (7). – P. 320–332. DOI: 10.1097/01.ASW.0000431203.64591.2f.
4. Yadav A. Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: Promoting impaired cutaneous wound healing / A. Yadav, A. Gupta // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. – 2017. – Vol. 33. – P. 4–13. doi: 10.1111/phpp.12282.
5. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment / D. S. Masson-Meyers, T. A. M. Andrade, G. F. Caetano [et al.] // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2020. – Vol. 101 (1–2). – P. 21–37. DOI: 10.1111/iep.12346.
6. Виготовлення ацелюлярного дермального матриксу зі шкіри свині: морфологічний аналіз / І. С. Кулянда, Л. Я. Федонюк, А. І. Довгалюк [та ін.] // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2021. – № 4. – С. 107–113. DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11761.
7. Use of diagnostics in wound management / M. Romanelli, M. Miteva, P. Romanelli [et al.] // *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*. – 2013. – Vol. 7 (1). – P. 106–110. DOI: 10.1097/SPC.0b013e32835dc0fc.
8. Патент 2510083 C1 RU, МПК G09B 23/28 (2006.01) Способ моделирования трофической раны в эксперименте / Р. М. Зинатуллин, Т. Р. Гизатуллин, В. Н. Павлов [и др.]; Патентообладатели Р. М. Зинатуллин, Т. Р. Гизатуллин. – № 2013102627/14; заявл. 21.01.2013; опубл. 20.03.2014, Бюл. № 8.
9. Effectiveness of bitter melon extract in the treatment of ischemic wounds in rats / Ö. Gürlek Kisacik, Ü. Güneş, M. V. Yaprakçi [et al.] // *Turk. J. Biol.* – 2018. – Vol. 42 (6). – P. 506–516. doi: 10.3906/biy-1804-3.
10. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing / B. Z. Johnson, A. W. Stevenson, C. M. Prêlo [et al.] // *Biomedicines*. – 2020. – Vol. 8 (5). – P. 101. DOI: 10.3390/biomedicines8050101.
11. The influence of photobiomodulation therapy on chronic wound healing / S. B. Pavlov, N. M. Babenko, M. V. Kumetchko [et al.] // *Rom. Rep. Phys.* – (2020). – Vol. 72. – P. 609.
12. What is the best treatment to decrease pro-inflammatory cytokine release in acute skeletal muscle injury induced by trauma in rats: low-level laser therapy, diclofenac, or cryotherapy? / P. de Almeida, S. S. Tomazoni, L. Frigo [et al.] // *Lasers. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 29 (2). – P. 653–658. DOI: 10.1007/s10103-013-1377-3.
13. Effects of low-level laser therapy on M1-related cytokine expression in monocytes via histone modification / C. H. Chen, C. Z. Wang, Y. H. Wang [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 625048. DOI: 10.1155/2014/625048.
14. de Freitas L. F. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy / L. F. de Freitas, M. R. Hamblin // *IEEE J. Sel. Top. Quantum. Electron.* – 2016. – Vol. 22 (3). – P. 7000417. DOI: 10.1109/JSTQE.2016.2561201.
15. Defect of Interferon γ Leads to Impaired Wound Healing through Prolonged Neutrophilic Inflammatory Response and Enhanced MMP-2 Activation / E. Kanno, H. Tanno, A. Masaki [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20 (22). – P. 56–57. DOI: 10.3390/ijms20225657.
16. Interplay between IFN-gamma and IL-6 signaling governs neutrophil trafficking and apoptosis during acute inflammation / R. M. McLoughlin, J. Witowski, R. L. Robson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112 (4). – P. 598–607. DOI: 10.1172/JCI17129.
17. Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , TGF- β , bFGF, and PDGF in rat's gingiva / S. M. Safavi, B. Kazemi, M. Esmaeili [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2008. – Vol. 23 (3). – P. 331–335. DOI: 10.1007/s10103-007-0491-5.

REFERENCES

1. Tottoli, E.M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., & Conti, B. (2020). Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*, 12(8), 735. doi: 10.3390/pharmaceutics12080735.
2. Jung, K., Covington, S., Sen, C.K., Januszyk, M., Kirsner, R.S., Gurtner, G.C., & Shah, N.H. (2016). Rapid identification of slow healing wounds. *Wound Repair Regen*, 24(1), 181-188. doi: 10.1111/wrr.12384.
3. Paul, J. (2013). Characteristics of Chronic Wounds that Itch. *Adv Skin Wound Care*, 26(7), 320-332. doi: 10.1097/01.ASW.0000431203.64591.2f.
4. Yadav, A., & Gupta, A. (2017). Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: Promoting impaired cutaneous wound healing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 33, 4-13. doi: 10.1111/phpp.12282.
5. Masson-Meyers, D.S., Andrade, T.A.M., Caetano, G.F., Guimaraes, F.R., Leite, M.N., Leite, S.N., & Frade, M.A.C. (2020). Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int. J. Exp. Pathol*, 101(1-2), 21-37. doi: 10.1111/iep.12346.
6. Kulyanda, I.S., Fedoniuk, L.Y., Dovgalyuk, A.I., Kramar, S.B., & Kulyanda, O.O. (2021). Vyhotovlennia atseliuliarnoho dermalnogo matryksu zi shkiry svyni: morfolohichniy analiz [Production of acellular dermal matrix of pig's skin: morphological analysis]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 4, 107-113. doi: 10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11761 [in Ukrainian].
7. Romanelli, M., Miteva, M., Romanelli, P., Barbanera, S., & Dini, V. (2013). Use of diagnostics in wound management. *Cur. r. Opin. Support Palliat. Care*, 7(1), 106-110. doi: 10.1097/SPC.0b013e32835dc0fc.
8. Zinatullin, R.M., Gizatullin, T.R., Pavlov, V.N., Kataev, V.A., Farhutdinov, R.R., Bajmurzina, Ju.L., ... Zijatdinov, R.R. (2014). Method for simulating trophic wound in experiment. *RF patent No. 2510083 C1*. Ufa, Russia. Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) [in Russian].
9. Gürlek Kisacik, Ö., Güneş, Ü., Yaprakçi, M.V., & Altunbaş, K. (2018). Effectiveness of bitter melon extract in the treatment of ischemic wounds in rats. *Turk. J. Biol.*, 42(6), 506-516. doi: 10.3906/biy-1804-3.
10. Johnson, B.Z., Stevenson, A.W., Prêle, C.M., Fear, M.W., & Wood, F.M. (2020). The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines*, 8(5), 101. doi: 10.3390/biomedicines8050101.
11. Pavlov, S.B., Babenko, N.M., Kumetchko, M.V., Litvinova, O.B., Semko, N.G., & Mikhaylusov, R.N. (2020). The influence of photobiomodulation therapy on chronic wound healing. *Rom. Rep. Phys.*, 72, 609.
12. de Almeida, P., Tomazoni, S.S., Frigo, L., de Carvalho, P.T.C., Vanin, A.A., Santos, L.A., ... Leal-Junior, E.C. (2014). What is the best treatment to decrease pro-inflammatory cytokine release in acute skeletal muscle injury induced by trauma in rats: low-level laser therapy, diclofenac, or cryotherapy? *Lasers Med. Sci.*, 29(2), 653-658. doi: 10.1007/s10103-013-1377-3.
13. Chen, C.H., Wang, C.Z., Wang, Y.H., Liao, W.T., Chen, Y.J., Kuo, C.H., Kuo, H.F., & Hung, C.H. (2014). Effects of low-level laser therapy on M1-related cytokine expression in monocytes via histone modification. *Mediators Inflamm.*, 2014, 625048. doi: 10.1155/2014/625048.
14. de Freitas, L.F., & Hamblin, M.R. (2016). Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, 22(3), 7000417. doi: 10.1109/JSTQE.2016.2561201.
15. Kanno, E., Tanno, H., Masaki, A., Sasaki, A., Sato, N., Goto, M., ... Kawakami, K. (2019). Defect of Interferon γ Leads to Impaired Wound Healing through Prolonged Neutrophilic Inflammatory Response and Enhanced MMP-2 Activation. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(22), 5657. doi: 10.3390/ijms20225657.
16. McLoughlin, R.M., Witowski, J., Robson, R.L., Wilkinson, T.S., Hurst, S.M., Williams, A.S., ... Topley, N. (2003). Interplay between IFN-gamma and IL-6 signaling governs neutrophil trafficking and apoptosis during acute inflammation. *J. Clin. Invest.*, 112(4), 598-607. doi: 10.1172/JCI17129.
17. Safavi, S.M., Kazemi, B., Esmaeili, M., Fallah, A., Modarresi, A., & Mir, M. (2008). Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1beta, TNF-alpha, IFN-gamma, TGF-beta, bFGF, and PDGF in rat's gingiva. *Lasers Med. Sci.*, 23(3), 331-335. doi: 10.1007/s10103-007-0491-5.

THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 AND GAMMA-INTERFERON IN THE REGULATION OF REPARATIVE PROCESSES IN CHRONIC WOUNDS USING PHOTOBIMODULATION THERAPY

©S. B. Pavlov, N. M. Babenko, M. V. Kumechko, S. V. Kochkina, T. A. Khibosolova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

SUMMARY. The search for new methods of treating chronic wounds is an urgent task today. A promising method of influencing the reparation process is the use of photobiomodulation (PBM) therapy.

The aim – to study the role of interleukin-6 (IL-6) and gamma-interferon (IFN- γ) in the regulation of reparative processes in chronic wounds when using PBM therapy in an experiment.

Material and Methods. The studies were carried out on 24 Wistar rats in which chronic wounds were simulated. The animals were divided into two groups – experimental and control. Wound defects of the animals of the experimental group were exposed to PBM therapy once a day for 5 days. We used a laser device Lika-therapist M (Cherkassy, Ukraine)

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення in a continuous mode at a wavelength of 660 nm, an output power of 50 mW, an energy density of 1 J/cm², an exposure time of 60 s. Blood sampling from the heart was performed on days 3 and 7 after surgery. The study of the levels of IL-6 and IFN- γ in the blood serum of animals was carried out by the method of enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The study showed that 3 days after induction of the wound, the levels of IL-6 in the blood serum of the animals of the experimental group significantly decreased (3.418 ± 0.381 pg/ml, $P < 0.05$) compared with the same indicators in the control group (7.356 ± 0.649 pg/ml). Concentrations of IFN- γ in the serum of animals of both groups at this time of wound healing did not differ.

After 7 days, the levels of IFN- γ in the blood of animals whose wound defects were exposed to the influence of PBM therapy were reduced (103.330 ± 4.493 pg/ml, $P < 0.05$) compared with the concentration of IFN- γ in animals of the control group (155.208 ± 9.574 pg/ml). The levels of IL-6 in the blood serum of the animals of the studied groups did not differ.

Conclusions. The regulation of disturbances in the reparative processes of chronic wounds can be carried out using PBM therapy, although this fact is closely related to the choice of parameters such as dose, exposure time, and wavelength of laser radiation.

A decrease in the production of IL-6 and IFN- γ at the initial stages of injury healing may be one of the mechanisms by which PBM therapy stimulates the processes of chronic wound repair.

KEY WORDS: chronic wounds; photobiomodulation therapy; cytokines.

Отримано 22.04.2021