

УРОВНИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С КАРИЕСОМ ЗУБОВ, СТРАДАЮЩИХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

© 2017 О. П. Галкина, С. Г. Безруков, Н. Н. Каладзе,
В. А. Белоглазов

ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского",
Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Россия

Поступила: 30.04.2017. Принята: 11.09.2017

Целью исследования было изучение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α в ротовой жидкости (РЖ) и сыворотке крови у больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), находившихся на санаторно-курортном лечении (в г. Евпатория), в зависимости от патологии твердых тканей зубов (кариес и кариес в сочетании с гипоплазией), а также длительности артрита (дебют ЮРА до 6 лет и более 6 лет). Обследовано 65 детей и подростков (средний возраст – 13,55 \pm 1,6 лет), страдающих ЮРА. Контрольную группу (КГ) составили 15 практически здоровых сверстников (средний возраст – 13,27 \pm 1,83 лет). Установлено, что местный и системный потенциал провоспалительных цитокинов имели разновекторную направленность – супрессия локального цитокинового потенциала и повышение показателей общего. Наиболее значимые изменения выявлены в группе пациентов с длительностью артрита более 6 лет. Уровни IL у больных ЮРА не зависели от патологии твердых тканей зубов. Отсутствие корреляционных связей между одноименными IL-1 β , IL-6 в РЖ и сыворотке крови свидетельствовали об определенной автономности местного цитокинового потенциалов. Наличие корреляционных связей между IL-1 β , IL-6, TNF- α как в РЖ, так и в сыворотке крови, явилось негативным прогностическим признаком сохранения местного иммунодефицитного состояния и высокой вероятности дальнейшего развития и прогрессирования иммунозависимой стоматологической патологии.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, интерлейкины, кариес

ВВЕДЕНИЕ

Цитокины относятся к белковым медиаторам межклеточных отношений, регулирующим физиологические и защитные функции организма, в первую очередь – на местном, тканевом уровне. Распространение цитокинов в кровяное русло свидетельствует о мобили-

зации иммунной системы на уровне всего организма в целом, вовлечении в иммунный ответ всех органов и систем для организации единой защитной реакции [1]. Исходя из данного положения, изучение роли иммунного статуса в синтропии (движение к упорядочиванию, к организации систем) стоматологических заболеваний и соматической патологии

Адрес: 295006, Россия, Симферополь, Бульвар Ленина 5/7, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Галкина Ольга Петровна. Тел.: +7(978) 818-44-12 (моб.). **E-mail:** Galkina-on-line@mail.ru

Авторы:

Галкина О. П., к.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики стоматологии ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия;

Безруков С. Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии ФГАОУ ВО "Крымский федераль-

ный университет имени В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия;

Каладзе Н. Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия;

Белоглазов В. А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 2 ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия.

в последние годы становится все более актуальным. Исследования в данном направлении позволяют раскрыть единство патогенетических механизмов в развитии изменений различных органов и систем, разработать методы доклинической диагностики болезней, разработать эффективные лечебно-профилактические комплексы [3].

Нерешенной проблемой в современной медицине остаются болезни аутоиммунного характера, среди которых особое место занимает ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – патология, дебютирующая в детском и подростковом возрасте, характеризующаяся высокой степенью инвалидизации, с неуклонным ростом распространенности [4]. Результаты исследований демонстрируют изменение муккозального иммунитета в зависимости от стоматологического статуса: при кариесе [8, 9], патологии тканей пародонта [10], слизистой оболочки полости рта [7], слюнных желез [5]. Особенности иммунного ответа у больных ЮРА в зависимости от оральной патологии остаются мало изученными. В данном аспекте представляет интерес исследование иммунной реактивности по уровням IL-1 β , IL-6, TNF- α – цитокинов “первого поколения”, функциональная роль которых достаточно хорошо изучена [1].

Таким образом, целью нашего исследования было изучение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α в ротовой жидкости (РЖ) и сыворотке крови у больных ЮРА, находящихся на этапе санаторно-курортного лечения, в зависимости от патологии твердых тканей зубов и длительности артрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 65 больных ЮРА (средний возраст – 13,55 \pm 1,6 лет), находившихся на санаторно-курортном лечении в ГУ “Детский специализированный клинический санаторий “Здравница” (г. Евпатория). В соответствии с поставленной целью больные были распределены на группы в зависимости от патологии твердых тканей зубов (кариес, кариес и гипоплазия) и длительности артрита (дебют ЮРА менее 6 лет и более 6 лет), репрезентативные по форме ЮРА (суставная, суставно-висцеральная). Контрольную группу (КГ) составили 15 практически здоровых сверстников (средний возраст – 13,27 \pm 1,83 лет). Интенсив-

ность кариеса зубов определяли по сумме кариозных, пломбированных и удаленных зубов (индекс КПУ). С помощью тест-систем для ИФА (“Вектор-Бест”, Россия) в ротовой жидкости (РЖ) и сыворотке крови определяли уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α . Забор и хранение биологических сред проводили по общепринятой методике. Статистический анализ полученных результатов проводился методом математической статистики с использованием сертифицированного компьютерного пакета обработки данных «STATISTICA-6». Проверка гипотез о равенстве двух средних производилась с использованием непараметрических методов статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цитокиновый профиль по уровням провоспалительных цитокинов у больных ЮРА существенно отличался от показателей КГ ($p < 0,001$). IL-1 β , IL-6, TNF- α в РЖ составлял: в КГ – 26,86 \pm 3,07 pg/ml, 14,21 \pm 1,06 pg/ml, 16,93 \pm 3,19 pg/ml соответственно; у больных ЮРА – 12,97 \pm 5,51 pg/ml, 7,78 \pm 3,03 pg/ml, 8,13 \pm 4,17 pg/ml соответственно. IL-1 β , IL-6, TNF- α в сыворотке крови: в КГ – 4,37 \pm 1,25 pg/ml, 5,35 \pm 0,87 pg/ml, 2,46 \pm 1,1 pg/ml соответственно; у больных ЮРА – 12,21 \pm 8,56 pg/ml, 16,49 \pm 5,11 pg/ml, 73,89 \pm 19,22 pg/ml соответственно.

В РЖ содержание IL было значительно ниже (IL-1 β – на 51,71 %, IL-6 – на 45,25 %, TNF- α – на 51,98 %), а в сыворотке крови – выше, в сравнении с практически здоровыми детьми (IL-1 β – на 179,41 %, IL-6 – на 208 %), TNF- α – на 3003,66 %), что свидетельствовало об угне-

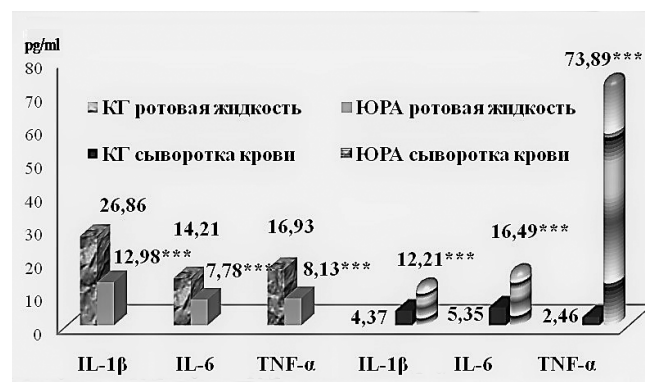


Рис. 1. Уровни провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости и сыворотке крови у больных ЮРА
Примечание: *** достоверность отличий в сравнении с показателями контрольной группы, $p < 0,001$

Таблица 1. Уровни провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у больных ЮРА в зависимости от патологии твердых тканей зубов, интенсивности кариеса и длительности артрита ($M \pm m$)

Показатель, группы	№ ряда	Уровень интенсивности кариеса (КПУ)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
Кариес, (n=33)	1	4,86 \pm 2,78 высокий	12,84 \pm 6,88 p1-КГ<0,001	7,95 \pm 2,88 p1-КГ<0,001	8,36 \pm 4 p1-КГ<0,001
Кариес, гипоплазия, (n=32)	2	4,93 \pm 2,87 высокий	13,09 \pm 8,76 p2-КГ<0,001	7,63 \pm 3,21 p2- КГ<0,001	7,89 \pm 4,39 p2-КГ<0,001
Кариес, ЮРА < 6 лет (n=17)	3	3,71 \pm 2,08 p3-6<0,001 средний	17,93 \pm 4,47 p3-КГ<0,001 p3-6<0,005 p3-7<0,01	9,38 \pm 2,08 p3-КГ<0,001 p3-6<0,005 p3-7<0,025	10,17 \pm 2,66 p3-КГ<0,001 p3-6<0,025 p3-7<0,005
Кариес, гипоплазия, ЮРА < 6 лет (n=15)	4	4,27 \pm 2,25 средний	20,52 \pm 6,14 p4-КГ<0,001 p4-6<0,01 p4-7<0,01	9,23 \pm 2,56 p4-КГ<0,001 p4-6<0,025 p4-7<0,05	10,13 \pm 4,44 p4-КГ<0,001 p4-6<0,05 p4-7<0,05
РА < 6 лет (n=32)	5	3,97 \pm 2,15 p5-8<0,01 средний	14 \pm 5,39 p5-КГ<0,001 p5-8<0,001	9,31 \pm 2,28 p5-КГ<0,001 p5-8<0,001	10,15 \pm 3,52 p5-КГ<0,001 p5-8<0,005
Кариес, ЮРА > 6 лет (n=16)	6	6,0 \pm 3,35 p6-3<0,001 высокий	7,44 \pm 4,41 p6-КГ<0,001 p6-3<0,005 p6-4<0,01	6,44 \pm 2,89 p6-КГ<0,001 p6-3<0,005 p6-4<0,025	6,44 \pm 4,36 p6-КГ<0,001 p6-3<0,025 p6-4<0,05
Кариес, гипоплазия, ЮРА > 6 лет (n=17)	7	5,58 \pm 3,54 высокий	6,54 \pm 4,29 p7-КГ<0,001 p7-3<0,01 p7-4<0,01	6,16 \pm 3,1 p7-КГ<0,001 p7-3<0,025 p7-4<0,05	5,92 \pm 3,4 p7-КГ<0,001 p7-3<0,005 p7-4<0,05
ЮРА > 6 лет (n=33)	8	5,79 \pm 3,4 p8-5<0,01 высокий	6,98 \pm 4,31 p8-КГ<0,001 p8-5<0,001	6,29 \pm 2,95 p8-КГ<0,001 p8-5<0,001	6,17 \pm 3,84 p8-КГ<0,001 p8-5<0,005

Примечание: p – достоверность различий между рядами и КГ.

тении местного иммунитета и повышенной реактивности общего иммунитета (рис. 1).

Выраженность выявленных отклонений показателей находилась в зависимости от длительности артрита. В РЖ у больных с ЮРА менее 6 лет уровни провоспалительных ИЛ были достоверно выше, в сравнении с болеющими артритом более 6 лет. Выявленные факты, косвенно свидетельствовали о прогрессировании мукозального иммунодефицита в результате истощения функциональной активности иммунокомпетентных клеток слизистых оболочек с увеличением длительности артрита.

Вне зависимости от того, какой патологией были поражены твердые ткани зубов, уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α в РЖ были достоверно ниже у длительно болеющих ЮРА. В зависимости от поражения зубов только кариесом или в сочетании с гипоплазией, по уровням ИЛ достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$) (таб. 1).

В сыворотке крови больных ЮРА отмечен повышенный уровень провоспалительных цитокинов, особенно у лиц с длительно артрита менее 6 лет. В сравнении с ними у болеющих артритом более 6 лет ИЛ-1 β был ниже на 18,35 % ($p < 0,05$), оставаясь при этом на 151,49 % выше, в сравнении с КГ ($p < 0,001$). Соответственно для ИЛ-6 – на 11,85 % ($p > 0,05$) и на 189,16 % ($p < 0,001$), для TNF- α – на 5,97 % ($p > 0,05$) и на 2912,6 % ($p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствовали о стойкой системной иммуносупрессии, усугубляющейся по мере увеличения длительности ЮРА.

Среди пациентов с патологией твердых тканей зубов вне зависимости от вида поражения (кариес, кариес и гипоплазия) уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови были выше у больных, страдающих ЮРА менее 6 лет, без существенных статистических

Таблица 2. Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных ЮРА в зависимости от патологии твердых тканей зубов и длительности артрита ($M \pm m$)

Показатель, группы	№ ряда	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
Кариес, (n=33)	1	12,65 \pm 8,65 p1-КГ<0,001	16,8 \pm 5,2 p1-КГ<0,001	73,86 \pm 17,5 p1-КГ<0,001
Кариес, гипоплазия, (n=32)	2	11,75 \pm 8,54 p2-КГ<0,001	16,18 \pm 41 p2-КГ<0,001	73,92 \pm 21,4 p2-КГ<0,001
Кариес, ЮРА < 6 лет (n=17)	3	13,89 \pm 6,54 p3-КГ<0,001	17,83 \pm 6,35 p3-КГ<0,001	76,52 \pm 15,4 p3-КГ<0,001
Кариес, гипоплазия, ЮРА < 6 лет (n=15)	4	12,97 \pm 7,04 p4-КГ<0,001	17,23 \pm 6,13 p4-КГ<0,001	75,83 \pm 22,7 p4-КГ<0,001
ЮРА < 6 лет (n=32)	5	13,46 \pm 6,84 p5-КГ<0,001	17,55 \pm 6,15 p5-КГ<0,001	76,2 \pm 18,84 p5-КГ<0,001
Кариес, ЮРА > 6 лет (n=16)	6	11,33 \pm 10,53 p6-КГ<0,05	15,71 \pm 4,42 p6-КГ<0,001	71,03 \pm 19,12 p6-КГ<0,001
Кариес, гипоплазия, ЮРА > 6 лет (n=17)	7	10,67 \pm 7,77 p7-КГ<0,025	15,25 \pm 2,84 p7-КГ<0,001	72,22 \pm 20,63 p7-КГ<0,001
ЮРА > 6 лет (n=33)	8	10,99 \pm 10 p8-КГ<0,01	16,18 \pm 4,71 p8-КГ<0,001	71,65 \pm 19,61 p8-КГ<0,001

Примечание: p – достоверность различий между рядами и КГ.

различий между различными формами патологии твердых тканей зубов ($p > 0,05$) (таб. 2).

Анализ зависимости местного цитокинового статуса и КПУ выявил обратную корреляционную связь с IL-1 β ($r = -0,43$; $p < 0,001$). Традиционно уровни провоспалительных цитокинов имеют прямую корреляцию с интенсивностью кариеса, однако, локальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов прослеживается у больных без фоновой патологии [8, 9] или в тех клинических ситуациях, когда и местный и системный иммунитет находятся параллельно в состоянии гиперреактивности [3]. Вероятно, при иммуносупрессии снижение уровней провоспалительных цитокинов может иметь определенный нижний порог, являющийся критическим, при преодолении которого в полости рта активно формируется кариесогенная ситуация, в модуляции которой традиционно доминируют уровень гигиены и свойства ротовой жидкости.

Проведенные исследования по уровням провоспалительных цитокинов показали векторную разнонаправленность общего и местного потенциалов провоспалительных цитокинов. В РЖ выявлено выраженное снижение данного потенциала, в то время как в сыворотке крови – повышенный их уровень, что отражало высокий уровень системного воспаления вследствие ЮРА.

Анализируя провоспалительный цитокиновый потенциал больных ЮРА, мы учитывали ряд факторов – влияние базисной терапии (включающей метотрексат), состояние функциональной активности эпифизарно-гипофизарно-адреналовой оси [2], наличие болевого симптома, состояние хронического стресса. Также учитывали то, что все пациенты находились в стадии ремиссии ЮРА, что и являлось показанием к санаторно-курортному лечению данной категории больных.

Известно, что метотрексат обладает цитотоксическим действием и может оказывать как иммуномодулирующий (“мягкий”), так и иммуносупрессирующий (“жесткий”) эффекты [6], что нашло отражение в полученных нами результатах именно на уровне мукозального иммунитета. Вероятно, у больных ЮРА местный иммунитет по сравнению с общим имеет более ограниченные резервные возможности, а также определенную автономность, что подтверждалось отсутствием коррелирующей связи между уровнями одноименных IL в РЖ и сыворотке крови, а именно IL-1 β и IL-6. Значения TNF- α в изучаемых средах имели сопряженность средней силы ($r = 0,31$; $p < 0,05$).

В РЖ выявлена положительная корреляционная связь между IL-1 β и IL-6 ($r = 0,31$; $p < 0,05$), а также между IL-1 β и TNF- α ($r = 0,78$; $p < 0,001$). В сыворотке крови были сопряжены

IL-1 β с IL-6 ($r = 0,41$; $p < 0,001$) и IL-6 с TNF- α ($r = 0,3$; $p < 0,05$), что отражало их зависимость от инициации активности Т-хелперов 1 типа.

Так как синтез провоспалительных цитокинов является процессом индуцибельным и зависит от состояния Т-хелперов 1 типа, полученные результаты свидетельствовали о супрессии этого механизма на локальном уровне и активации на системном у больных ЮРА в состоянии клинической ремиссии основного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. У больных ЮРА в стадии ремиссии (на фоне приема метотрексата) общий и местный потенциал провоспалительных цитокинов имеют векторную разнонаправленность: уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α снижены в РЖ и повышены в системном кровотоке.

2. Наиболее значимые отклонения уровней провоспалительных цитокинов от уровня диапазона нормы зарегистрированы в РЖ.

3. Установлено, что у больных ЮРА на фоне терапии метотрексатом высокий уровень интенсивности кариеса сопровождается сниженным уровнем локального иммунитета.

4. Выявлено, что концентрация провоспалительных цитокинов у больных ЮРА на системном и локальном уровнях не зависят от вида патологии твердых тканей зубов (кариес или кариес в сочетании с гипоплазией).

5. Снижение уровня цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α ниже диапазона нормы у больных ЮРА создает патофизиологическую основу для прогрессирования иммунозависимой стоматологической патологии данного контингента больных (микотических, язвенных поражений слизистой оболочки полости рта, губ).

6. Уровень противовоспалительных цитокинов в полости рта может быть использован как биомаркер для разработки методов

и средств лечения стоматологической патологии у больных ЮРА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / references

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 656с. [Allergology and immunology: national leadership. Ed. R.M. Khaitova, N.I. Ilyina. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 656 p.]
2. Безруков С.Г., Каладзе Н.Н., Галкина О.П. Российский стоматологический журнал 2015, 19, 1, 34-37. [Bezrukov S.G., Kaladze N.N., Galkina O.P. Russian Dental Journal 2015, 19, 1, 34-37.]
3. Исамулаева А.З., Спицына А.В., Магомедов Ш.Ш., Шатуева С.З., Исамулаева А.И. Современные проблемы науки и образования 2014, 6, 991. [Isamulaeva A.Z., Spitsyna A.V., Magomedov S.S., Shatueva S.Z., Isamulaeva A.I. Modern problems of science and education 2014, 6, 991.]
4. Макунина Ю.Ю., Юрова Е.С., Мельниченко О.А. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014,4,335. [Макунина Ю.Ю., Юрова Е.С., Мельниченко О.А. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2014, 4, 335.]
5. Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье" 2015, 1, 40-47. [Malyshev M.E., Lobeyko V.V., Iordanishvili A.K. Kursk scientific-practical herald "Man and his health" 2015, 1, 40-47.]
6. Муравьев Ю.В. Научно-практическая ревматология 2015, 53, 3, 308-311. [Muravev Y.V. Scientific and practical rheumatology 2015, 53, 3, 308-311.]
7. Чернышева Н.Д., Ронь Г.И., Бушueva Т.В., Сафиуллина И.И. // Проблемы стоматологии 2009, 1, 4, 20-21. [Chernysheva N.D., Ron G.I., Busuyeva T.V., Safiullina I.I. Problems of dentistry 2009, 1, 4, 20-21.]
8. Gornowicz A., Bielawska A., Bielawski K., Grabowska S., Wójcicka A., Zalewska M., Maciorkowska E. Annals of agricultural and environmental medicine 2012, 19, 4,711-716.
9. Menon M.M, Balagopal R. V., Sajitha K., Parvathy K., Sangeetha G. B., Arun X M., Sureshkumar J. Contemp. clin. dent. 2016, 7, 2, 198-202.
10. Schmidt J., Jentsch H., Stingu C.-S., Sack U. Plos One 2014(9), 10, 1-12.

**LEVELS OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH DENTAL CARIES,
SUFFERING JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS****© 2017 O. P. Galkina, S. G. Bezrukov, N. N. Kaladze, V. A. Beloglazov***"Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky", Medical Academy
named after S. I. Georgievsky, Simferopol, Russia***Received: 30.04.2017. Accepted: 11.09.2017**

The aim of study was investigation of the levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α in oral fluid (OF) and serum blood from patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) who were on the sanatorium treatment (in Yevpatoria), in depending on the pathology of dental hard tissues (dental caries and dental caries in combination with hypoplasia), as well as the duration of arthritis (JRA debut to 6 years and over 6 years). 65 children and adolescents (mean age – 13,55 \pm 1,6 years), suffering from JRA were examined. The control group (CG) consisted of 15 practically healthy children (mean age – 13,27 \pm 1,83 years). It was found that the local and system potential of pro-inflammatory cytokines had different vector direction – local cytokine suppression capacity and total performance. The most significant changes were found in patients with arthritis lasting more than 6 years. IL levels in patients with JRA didn't depend on the pathology of hard dental tissues. The absence of correlations between the same IL-1 β , IL-6 in the serum blood and OF testified about a certain autonomy of local cytokine potentials. The presence of correlation between IL-1 β , IL-6, TNF- α in OF as well as in serum blood was negative predictor of preserving local immunodeficiency and a high probability of further development and progression of immune dental pathology.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, interleukins, caries

Authors:

Galkina O. P., ✉ PhD (Medicine), associate professor, Head of Department of Propedeutics Dentistry, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, "Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky", Simferopol, Russia. 295006 Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Tel.: +7(978)818-44-12 (mob.).
E-mail: Galkina-on-line@mail.ru;

Bezrukov S. G. PhD, MD (Medicine), professor, Head of Department of Surgical Stomatology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, "Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky", Simferopol, Russia;

Kaladze N. N., PhD, MD (Medicine), professor, Head of Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, "Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky", Simferopol, Russia;

Beloglazov V. A., PhD, MD (Medicine), professor, Head of Department of Internal Medicine № 2, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, "Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky", Simferopol, Russia.