

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ ЖЕЛЕЗА И ИММУННЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ РЕГИОНА ПРИАРАЛЬЯ

**Жиемуратова Г.К.¹, Арипова Т.У.², Камалов З.С.²,
Мамбеткаримов Г.А.³**

¹ Нукусский филиал Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан,
г. Нукус, Республика Узбекистан

² Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент,
Республика Узбекистан

³ Каракалтакский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Нукус,
Республика Узбекистан

Резюме. Широкое распространение иммунозависимых заболеваний и нарушения метаболизма железа, а также их совместные случаи и влияние дефицита железа на иммунную систему подчеркивают актуальность данного исследования. Современные данные также указывают на участие железа в регуляции цитокиновой продукции и синтезе белка лимфоцитами. Помимо возрастных особенностей иммунной системы ребенка, существенное значение в развитии неадекватного течения инфекционного процесса имеет срыв адаптации иммунной системы, причинами которого могут быть как частые инфекции, так и другие соматические заболевания, такие как анемия, а также экологические факторы.

Целью настоящего исследования является оценка взаимосвязи между содержанием железа и иммунными дисфункциями при частых острых респираторных заболеваниях у детей, проживающих в Приаралье.

Всего было обследовано 127 детей, которые являются коренными жителями и проживают в эпицентре экологического кризиса. Возраст детей составил от 1 до 5 лет. Под наблюдением находились 105 часто болеющих детей (6 и более эпизодов ОРЗ в год) с железодефицитной анемией (ЖДА) и 22 здоровых детей такого же возраста. Был проведен клинический осмотр всех детей и общепринятые лабораторные анализы: общий анализ крови, относительное содержание и соотношение Т- и В-лимфоцитов, а также содержание про- и противовоспалительных цитокинов (IL-2 и 4) и ферритина в сыворотке крови.

Адрес для переписки:

Жиемуратова Гулпаршын Кошкинбаевна
Нукусский филиал Института иммунологии
и геномики человека Академии наук
Республики Узбекистан
100060, Республика Узбекистан, г. Ташкент,
ул. Я. Гулямова, 74.
Тел.: +998 91 3017244.
E-mail: gulparshin_76@mail.ru

Address for correspondence:

Gulparshin K. Jiemuratova
Nukus Branch of the Institute of Immunology and Human
Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
74 Ya. Gulyamova St
Tashkent
100060 Republic of Uzbekistan
Phone: +998 91 3017244.
E-mail: gulparshin_76@mail.ru

Образец цитирования:

Г.К. Жиемуратова, Т.У. Арипова, З.С. Камалов,
Г.А. Мамбеткаримов «Взаимосвязи между
содержанием железа и иммунными дисфункциями
у часто болеющих детей региона Приаралья»
// Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27,
№ 2. С. 281–286.
doi: 10.46235/1028-7221-16661-IBI

© Жиемуратова Г.К. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

G.K. Jiemuratova, T.U. Aripova, Z.S. Kamalov,
G.A. Mambetkarimov “Interrelations between iron content
and immune dysfunctions in frequently ill children of the Aral
Sea Region”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 2, pp. 281–286.
doi: 10.46235/1028-7221-16661-IBI

© Jiemuratova G.K. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16661-IBI

По результатам проведенных исследований выявлено, что у часто болеющих детей с железодефицитной анемией (ЖДА) отмечается умеренная положительная корреляция между относительным количеством Т-лимфоцитов и уровнем гемоглобина ($r = +0,62$), а также сильная положительная корреляция с уровнем сывороточного железа ($r = +0,78$). Это указывает на значительное влияние дефицита железа на уровень клеточного иммунитета. Клинические данные также свидетельствуют о более высоком риске развития инфекций дыхательных путей у детей с ЖДА по сравнению с контрольной группой. Ферритин, гемоглобин, лимфоциты, и цитокины являются при ЖДА позитивными регуляторами гемопоэза и в условиях восполнения дефицита железа приводят к компенсации анемии.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, часто болеющие дети, острые респираторные заболевания, содержание железа, иммунные показатели

INTERRELATIONS BETWEEN IRON CONTENT AND IMMUNE DYSFUNCTIONS IN FREQUENTLY ILL CHILDREN OF THE ARAL SEA REGION

Jiemuratova G.K.^a, Aripova T.U.^b, Kamalov Z.S.^b,
Mambetkarimov G.A.^c

^a Nukus Branch of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Nukus, Republic of Uzbekistan

^b Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^c Karakalpak Branch of the Republican Scientific Center of Emergency Medical Care, Nukus, Republic of Uzbekistan

Abstract. The widespread occurrence of immune-dependent diseases and disturbances in iron metabolism, as well as their co-occurrence and the impact of iron deficiency on the immune system, underscore the relevance of this study. Modern data also indicate the involvement of iron in regulating cytokine production and protein synthesis by lymphocytes. In addition to the age-related characteristics of the child's immune system, a significant factor in the development of inadequate course of the infectious process is the disruption of immune system adaptation, which can be caused by frequent infections, other somatic diseases such as anemia, and environmental factors. The aim of this study is to assess the relationship between iron levels and immune dysfunction in children with frequent acute respiratory diseases living in the Aral Sea region. A total of 127 children, who are native residents living at the epicenter of the ecological crisis, were examined. The children's ages ranged from 1 to 5 years old. Among them, there were 105 frequently ill children (with 6 or more episodes of acute respiratory infections per year) with iron-deficiency anemia (IDA), and 22 healthy children of the same age. All children underwent clinical examination and standard laboratory tests, including complete blood count, relative content and ratio of T and B lymphocytes, as well as the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-2 and 4) and ferritin in the serum.

According to the results of the conducted research, it was found that among frequently ill children with iron-deficiency anemia (IDA), there is a moderate positive correlation between the relative quantity of T lymphocytes and the hemoglobin level ($r = +0.62$), as well as a strong positive correlation with the serum iron level ($r = +0.78$). This indicates a significant influence of iron deficiency on the level of cellular immunity. Clinical data also indicate a higher risk of respiratory infections development in children with IDA compared to the control group. Ferritin, hemoglobin, lymphocytes, and cytokines act as positive regulators of hematopoiesis in IDA conditions and contribute to the compensation of anemia during iron deficiency replenishment.

Keywords: iron-deficiency anemia, frequently ill children, acute respiratory infections, iron content, immune parameters

Введение

Широкое распространение иммунозависимых заболеваний и нарушения метаболизма железа, а также их совместные случаи и влияние дефицита железа на иммунную систему подчеркивают актуальность данного исследования [2, 10].

Железо играет важную роль в нормальном функционировании иммунной системы, является ключевым компонентом ферментов, участвующих в процессе деления и роста иммунных клеток [8]. С этой точки зрения изучение негативного влияния дефицита железа на иммунную систему детей является также одной из актуальных проблем [3, 9]. У детей младшего возраста иммунофенотипы лейкоцитов и лимфоцитов в целом остаются стабильными. Однако происходят изменения в их чувствительности к цитокинам. В частности, усиливается активация функций Т-хелперов (CD4) в связи с созреванием рецепторов распознавания CD40L. Это позволяет Т-лимфоцитам вступать в прямой контакт с В-лимфоцитами и активировать их функции. Наблюдается увеличение пролиферации Т-хелперов Th2, что связано с возможным развитием аллергических реакций, особенно при воздействии респираторно-синцитиальной и аденовирусной инфекций [4, 7].

На последних месяцах первого года и на втором году жизни происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены: от Th2-ответа, характерного для новорожденных и детей первого полугодия, к Th1-ответу, присутствующему взрослым в инфекционных процессах. Эти особенности иммунной перестройки обуславливают повышенную чувствительность детского организма к возбудителям инфекций и менее дифференцированный иммунный ответ по сравнению со взрослыми [5]. Помимо уже обсуждавшихся возрастных особенностей иммунной системы ребенка, существенное значение в развитии неадекватного течения инфекционного процесса имеет срыв адаптации иммунной системы, причинами которого могут быть как частые инфекции, так и другие соматические заболевания, такие как анемия, а также экологические факторы, в частности — загрязнение окружающей среды [5, 10].

Ранее проведенные скрининговые исследования выявили различные уровни иммунодефицитных состояний у жителей Аральского региона, поэтому углубленное изучение иммунологической реактивности в процессе воздействия комплекса неблагоприятных факторов является важной задачей [1, 6].

Цель исследования — оценка взаимосвязи между содержанием железа и иммунными дисфункциями при частых острых респираторных

заболеваниях у детей, проживающих в Приарале.

Материалы и методы

В исследование были включены данные детей (от 1 до 5 лет), проживающих в регионе Приарала. Всего было обследовано 127 детей, которые являются коренными жителями и проживают в эпицентре экологического кризиса. Дети были разделены на 2 группы. I основную группу составили часто болеющие дети. Под наблюдением находились 105 часто болеющих детей (6 и более эпизодов ОРЗ в год) с железодефицитной анемией (ЖДА). Возраст детей составил от 1 до 5 лет. Из этой группы у 62 детей была диагностирована легкая степень железодефицитной анемии, 32 детей имели среднюю степень ЖДА, а у 11 детей наблюдалась тяжелая степень ЖДА. Во вторую группу вошли 22 здоровых детей сопоставимых по возрасту и полу с детьми основной группы. Комплекс клинического обследования включал сбор жалоб, изучение анамнестических данных с помощью анализа медицинской документации («История развития ребенка» — форма № 112/у и анкетного метода, объективный осмотр ребенка.

Был проведен клинический осмотр всех детей и общепринятые лабораторные анализы. В качестве критериев анемии использовали референсные значения уровня гемоглобина для детей от 6 месяцев до 5 лет, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения. Проводилось исследование субпопуляций лимфоцитов плазмы иммунофлюоресцентным методом. Для определения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (IL-2 и 4) и ферритина в сыворотке крови использовался «сэндвич» — вариант твердофазного иммуноферментного анализа (набор реагентов компании АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия).

Для определения статистической достоверности полученных результатов были использованы t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В рамках нашего исследования установлено значительное уменьшение общего относительно содержания (%) Т-лимфоцитов в группе часто болеющих детей с железодефицитной анемией (ЖДА) по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует о недостаточной эффективности защитных механизмов Т-клеток, ответственных за иммунологический контроль антигенного гомеостаза в организме. Из рисунка 1 видно, что уровни Т-лимфоцитов в группах с легкой, средней и тяжелой степенью ЖДА составили соответственно $35,3 \pm 2,61\%$, $31,4 \pm 3,27\%$ и $29,2 \pm 2,16\%$, в

то время как в контрольной группе они достигали $42,6 \pm 4,52\%$. Анализ статистической значимости различий между всеми группами детей с ЖДА и контрольной группой показал значимые отличия на уровне $p < 0,05$.

В ходе нашего исследования был проведен анализ величины коэффициента корреляции между относительным количеством Т-лимфоцитов и гематологическими параметрами крови, такими как уровень гемоглобина и сывороточный ферритин. В целом у часто болеющих детей с железодефицитной анемией отмечается умеренная положительная корреляция между относительным количеством Т-лимфоцитов и уровнем гемоглобина ($r = +0,62$), а также сильная положительная корреляция с уровнем сывороточного железа ($r = +0,78$).

В-лимфоциты представляют собой важный компонент гуморального иммунитета. Наблюдается увеличение процентного соотношения В-лимфоцитов у часто болеющих детей с легкой и средней степенью ЖДА – $21,4 \pm 2,62\%$ и $19,7 \pm 2,53\%$ соответственно, по сравнению с контрольной группой – $18,5 \pm 3,17\%$. Это увеличение рассматривается как компенсаторная реакция организма. В группе с тяжелой степенью ЖДА отмечается снижение относительного процентного содержания В-лимфоцитов до $16,2 \pm 1,4\%$ по сравнению с контрольной группой. Статистически значимые различия с уровнем $p < 0,05$ выяв-

лены между контрольной группой и группами часто болеющих детей с легкой и тяжелой степенью ЖДА. Клинические данные также свидетельствуют о более высоком риске развития инфекций дыхательных путей у детей с ЖДА по сравнению с контрольной группой.

Результаты могут быть оценены как нарушение иммунного баланса, связанного с дефицитом клеточного иммунитета у детей с ЖДА.

Обнаруженная высокая положительная корреляция между уровнем сывороточного ферритина и относительным количеством Т-лимфоцитов у часто болеющих детей с ЖДА ($r = 0,68$) указывает на значительное влияние дефицита железа на уровень клеточного иммунитета.

Современные данные также указывают на участие железа в регуляции цитокиновой продукции и синтезе белка лимфоцитами.

Известно, что ферритин сыворотки увеличивается при инфекционных заболеваниях, так же как и острофазовый белок. В этой связи, оценивали в сыворотке крови концентрацию С-реактивного белка, когда его содержание в сыворотке крови был выше 5 мг/л, то показатели содержания ферритина не использовались для анализа статуса железа.

В связи с этим изучено содержание гемоглобина и сывороточного ферритина при острых респираторных заболеваниях и железодефицитной анемии. Нами было установлено, что наиболь-



Рисунок 1. Оценка субпопуляций лимфоцитов периферической крови детей в зависимости от степеней тяжести ЖДА

Figure 1. Assessment of peripheral blood lymphocyte subpopulations in children depending on the severity of iron-deficiency anemia (IDA)

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ФЕРРИТИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОЛОГИИ

TABLE 1. FERRITIN CONTENT DEPENDING ON PATHOLOGY

Частые острые респираторные заболевания Frequent acute respiratory illnesses			Железодефицитная анемия (ЖДА) Iron-deficiency anemia (IDA)			p
Нб г/л Hb g/L	ферритин мкг/л Ferritin (µg/L)	СРБ CRP	Нб г/л Hb g/L	ферритин мкг/л Ferritin (µg/L)	СРБ CRP	
102*	71,3±30,2**	9 мг/л***	82*	4,77±0,84**	2 мг/л***	< 0,001

Примечание. Значения достоверны по отношению к данным группы с ЖДА, p < 0,001 (* Нб г/л, ** ферритин, *** СРБ).

Note. The values are valid in relation to the data of the IDA group, p < 0.001 (* Hb g/L, ** ferritin, *** CRP).

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ (M±m)

TABLE 2. LEVELS OF INTERLEUKINS IN EXAMINED CHILDREN (M±m)

Интерлейкины, пг/мл Interleukins, pg/mL	Основная группа Main group n = 37	Контрольная группа Control group n = 18	p
	M±m	M±m	
IL-2	4,07±0,23	0,10±0,04	< 0,001
IL-4	6,53±0,72	1,81±0,21	< 0,001

шее снижение сывороточного ферритина выявлено при ЖДА (табл. 1).

Корреляционный анализ показывает, что более высокому содержанию уровня ферритина соответствуют повышенные показатели IL-2 (r = 0,62; p < 0,001) и С-реактивного белка (СРБ).

Железодефицитная анемия характеризуется низким содержанием гемоглобина с гипохромной анемией в сочетании со снижением сывороточного ферритина и сопровождается активацией иммунной системы – увеличением уровня цитокинов IL-4 и IL-2, т. е. высокий уровень цитокинов у детей с анемией можно считать иммунологическим маркером недостаточности железа в организме. Ферритин, гемоглобин, цитокины IL-4 и IL-2 являются при ЖДА позитивными регуляторами гемопоэза и в условиях восполнения дефицита железа приводят к компенсации анемии (табл. 2).

Особое значение в развитие дефицита железа имеют многие патологические состояния. В условиях анемии хронического заболевания ферритин, гемоглобин, IL-4 и IL-2, а также С-реактивный белок (СРБ) выступают в качестве белков острой фазы воспаления. Они активно участвуют в блокировании поставки железа в эритроциты, что в конечном итоге приводит к компенсации основного заболевания и последующей коррекции анемии.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований различных авторов и подтверждают взаимосвязь между уровнем фер-

ритина, концентрацией провоспалительных цитокинов, и снижением уровня гемоглобина и эритроцитов что может привести к развитию анемии хронических заболеваний. Различные инфекционные заболевания, в основном хронические и рецидивирующие, могут ухудшать усвоение железа.

Заключение

Таким образом, существует множество механизмов, посредством которых железо может влиять на иммунный ответ. Так, на фоне железодефицитной анемии у часто болеющих детей, находящихся в состоянии клинического благополучия и без признаков респираторных инфекций, были замечены изменения в межклеточном взаимодействии компонентов иммунной системы. Обнаружено повышение уровня интерлейкинов IL-2 и IL-4. Различные иммунопатологические состояния, в свою очередь, могут изменять метаболизм железа и способствовать развитию анемии.

Дальнейшие исследования будут направлены на определение оптимальных уровней железа в биологических жидкостях, которые поддерживают функциональную активность иммунной системы. Основной задачей иммунокоррекции у часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями является поддержание баланса Th1/Th2-клеток.

Список литературы / References

1. Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Жумабекова Б.К., Казимирова О.В., Абдикаликова Д.Р., Абдил А., Ташенов М. Состояние иммунологического здоровья населения экологически неблагополучных регионов Казахстана // Медицинские науки, 2016. № 5. С. 32-39. [Gazaliev M.A., Ahmetova N.Sh., Jumabekova B.K., Kazimirova O.V., Abdikalikova D.R., Abdil A., Tashenov M. Status of population health ecologically disadvantaged regions of Kazakhstan. *Meditsinskii nauki = Medical Sciences*, 2016, no. 5, pp. 32-39. (In Russ.)]
2. Зенина О.М., Кушнарева М.В., Кешишян Е.С. Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у детей раннего возраста при проведении профилактики респираторной инфекции в закрытом коллективе // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2014. Т. 59, № 5. С. 56-57. [Zenina O.M., Kushnareva M.V., Keshishyan E. S. The phagocytic activity of blood neutrophils in children of early age for prevention of respiratory infection in the closed group. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2014, Vol. 59, no. 5, pp. 56-58. (In Russ.)]
3. Казюкова Т.В. Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста // Педиатрия, 2011. Т. 90, № 4. С. 112-119. [Kazyukova T.V. Iron deficiency prophylaxis in young children. *Pediatriya = Pediatrics, Russia*, 2011, Vol. 90, no. 4, pp. 112-119. (In Russ.)]
4. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д., Горбунов С.Г. Цитокиновый статус и эффективность цитокинотерапии ротавирусной инфекции у детей // Фарматека, 2015. № 4. С. 73-74. [Mazankova L.N., Chebotareva T.A., Maikova I.D., Gorbunov S.G. Cytokine status and efficiency of cytokine therapy of rotavirus infection in children. *Farmateka = Pharmateka*, 2015, no. 4, pp. 73-74. (In Russ.)]
- Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., Пампура А.Н. Референтные значения (нормативы) уровней цитокинов молозива и грудного молока в женской популяции // Педиатрия, 2014. Т. 93, № 3. С. 41-45. [Treneva M.S., Munblit D.B., Ivannikov N.Y., Pampura A.N. The reference values of cytokine levels of colostrum and breast milk in the female population. *Pediatriya = Pediatrics, Russia*, 2014, Vol. 93, no. 3, pp. 41-45. (In Russ.)]
5. Хантурина Г.Р., Сейткасымова Г.Ж., Федорова И.А. Эколого-гигиеническая оценка окружающей среды территорий, прилегающих к зонам антропогенного воздействия в регионе Приаралья // Гигиена и санитария, 2017. Т. 96, № 3. С. 222-226. [Khanturina G.R., Seytkasymova G.Zh., Fedorova I.A. Ecological hygienic assessment of the environment of adjacent territories of zones of anthropogenic impact. *Gigiiena i Sanitariia = Hygiene and Sanitation*, 2017, Vol. 96, no. 3, pp. 222-226. (In Russ.)]
6. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Пащенко М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств // Иммунология, 2020. Т. 41, № 2. С. 107-113. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Pashenkov M.V. Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants of innate immunity and potential targets for immunotropic drugs. *Immunologiya = Immunology*, 2020, Vol. 41, no. 2, pp. 107-113. (In Russ.)]
7. Cronin S.J.F., Woolf C.J., Weiss G., Penninger J.M. The Role of Iron Regulation in Immunometabolism and Immune-Related Disease. *Front. Mol. Biosci.*, 2019, Vol. 6, 116. doi: 10.3389/fmolb.2019.00116.
8. Hassan T.H., Badr M.A., Karam N.A., Zkaria M., El Saadany H.F., Rahman D.M.A., Shahbah D.A., Al Morshedy S.M., Fathy M., Esh A.M.H., Selim A.M. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine (Baltimore)*, 2016, Vol. 95, no. 47, e5395. doi: 10.1097/MD.0000000000005395.
9. Vimercati L., Gatti M.F., Baldassarre A., Nettis E., Favia N., Palma M., Martina G.L., Di Leo E., Musti M. Occupational exposure to urban air pollution and allergic diseases. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2015. Vol. 12, no. 10, pp. 12977-12987.

Авторы:

Жиемуратова Г.К. — к.м.н., старший научный сотрудник Нукусского филиала Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Нукус, Республика Узбекистан

Арипова Т.У. — д.м.н., академик, директор Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Камалов З.С. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Мамбеткаримов Г.А. — д.м.н., заместитель директора по научной работе Каракалпакского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, г. Нукус, Республика Узбекистан

Authors:

Jiemuratova G.K., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Nukus Branch of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Nukus, Republic of Uzbekistan

Aripova T.U., PhD, MD (Medicine), Academician, Director, Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Kamalov Z.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Mambetkarimov G.A., PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Scientific Work, Karakalpak Branch of the Republican Scientific Center of Emergency Medical Care, Nukus, Republic of Uzbekistan

Поступила 29.03.2024

Отправлена на доработку 31.03.2024

Принята к печати 12.04.2024

Received 29.03.2024

Revision received 31.03.2024

Accepted 12.04.2024