

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ

Наврузова Ш.И., Эргашева М.У.

Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Республика Узбекистан

Резюме. В современной клинической практике педиатра особую актуальность представляет проблема своевременного адекватного лечения хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей, что обусловлено как высокой распространенностью заболевания, так и тяжестью его течения, сложностью терапии и неоднозначностью прогноза. Поражения органов мочевой системы у детей не только распространены, но и имеют тенденцию к росту, причем нередко в раннем возрасте. Ухудшение экологического фона, токсико-аллергическое воздействие лекарственных препаратов ведут к поражению в первую очередь почек, которые являются элиминирующим органом. Целью исследования явилось изучение уроцитокинов для оценки иммунного ответа у детей при ХГН в зависимости от ассоциации с цитомегаловирусной инфекцией. В исследование были включены 100 детей в возрасте 4-7 лет, постоянно проживающие в Бухарской области Республики Узбекистан. На момент исследования больные находились на плановом лечении в отделении детской нефрологии Бухарского областного детского многопрофильного медицинского центра. Всем детям были проведены общеклинические (общий анализ крови с лейкоформулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина и цистатина С, иммунологические (TNF α , IL-18, MCP-1, антитела класса IgM и IgG к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в сыворотке крови, IL-1 β и IL-17A в моче) методы обследования. Таким образом, было установлено, что концентрация цистатина С в сыворотке крови была обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации в почках – при снижении функции почек у больных детей отмечалось двукратное повышение, т. е. накопление цистатина С в крови. Повышение концентрации IL-18 в сыворотке крови и IL-1 β в моче относительно контрольной группы при ХГН явилось показателем выраженности аутоиммунной реакции, а относительно низкая концентрация цитокинов как в крови, так и в моче при ХГН с ЦМВИ указывала на подавление специфического противовирусного иммунитета ЦМВИ. Установлено, что повышение сывороточного MCP-1 в 1,4 раза в 1-й группе и в 2,9 раза во 2-й группе ХГН с ЦМВИ является индикатором вирусного поражения почек. Достоверно высокая концентрация IL-17A в моче при ХГН с ЦМВИ свидетельствовало о локальной продукции цитокина в почках и выступало в качестве индикатора прогноза исхода ХГН.

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, моча, цитокины, иммунитет, цитомегаловирус

Адрес для переписки:

Эргашева Мухаррам Уктамовна
Бухарский государственный медицинский институт
Республика Узбекистан, г. Бухара, ул. Гиждуван, 23.
Тел.: +998 (93) 620-00-08.
E-mail: doctor.ganieva@gmail.com

Address for correspondence:

Mukharram U. Ergasheva
Bukhara State Medical Institute
23 Gijduvan St
Bukhara
Republic of Uzbekistan
Phone: +998 (93) 620-00-08.
E-mail: doctor.ganieva@gmail.com

Образец цитирования:

Ш.И. Наврузова, М.У. Эргашева «Диагностическое значение уроцитокинов при хронических гломерулонефритах у детей» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 959-966. doi: 10.46235/1028-7221-16860-TDV

© Наврузова Ш.И., Эргашева М.У., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

Sh.I. Navruzova, M.U. Ergasheva "The diagnostic value of cytokines in chronic glomerulonephritis in children", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 959-966. doi: 10.46235/1028-7221-16860-TDV

© Navruzova Sh.I., Ergasheva M.U., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16860-TDV

THE DIAGNOSTIC VALUE OF CYTOKINES IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

Navruzova Sh.I., Ergasheva M.U.

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Republic of Uzbekistan

Abstract. In modern clinical practice of pediatricians, the problem of timely adequate treatment of chronic glomerulonephritis (CGN) in children is of particular relevance, due to both the high prevalence of the disease and the severity of its course, the complexity of therapy and the ambiguity of the prognosis. Lesions of the urinary system in children are not only common, but also tend to grow, and often at an early age. Deterioration of the environmental background, toxic and allergic effects of drugs lead to damage primarily to the kidneys, which are the eliminating organ. The aim of the study was to study urocytokines to assess the immune response in children with HCG, depending on the association with cytomegalovirus infection. The study included 100 children aged 4-7 years, permanently residing in the Bukhara region of the Republic of Uzbekistan. At the time of the study, the patients were undergoing routine treatment in the Department of Pediatric Nephrology of the Bukhara Regional Children's Multidisciplinary Medical Center. All children underwent general clinical (general blood test with leukoformula, general urine analysis, biochemical blood test with determination of urea, creatinine and cystatin C, immunological (TNF α , IL-18, MCP-1, IgM and IgG antibodies to cytomegalovirus infection (CMVI) in blood serum, IL-1 β and IL-17A in urine) examination methods. Thus, it was found that the concentration of cystatin C in the blood serum was inversely proportional to the glomerular filtration rate in the kidneys – with a decrease in kidney function in sick children, a twofold increase was noted, that is, the accumulation of cystatin C in the blood. An increase in the concentration of IL-18 in serum and IL-1 β in urine relative to the control group in CGN was an indicator of the severity of an autoimmune reaction, and a relatively low concentration of cytokines in both blood and urine in CGN with CMVI indicated suppression of the specific antiviral immunity of CMVI. It was found that an increase in serum MCP-1 by 1.4 times in group 1 and 2.9 times in group 2 of CGN with CMVI is an indicator of viral kidney damage. A significantly high concentration of IL-17A in urine in CGN with CMVI indicated local cytokine production in the kidneys and acted as an indicator of the prognosis of the outcome of CGN.

Keywords: children, glomerulonephritis, urine, cytokines, immunity, cytomegalovirus

Введение

В современной клинической практике педиатра особую актуальность представляет проблема своевременного адекватного лечения хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей, что обусловлено как высокой распространенностью заболевания, так и тяжестью его течения, сложностью терапии и неоднозначностью прогноза. Гломерулонефрит занимает второе место после врожденных и наследственных заболеваний почек среди причин развития почечной недостаточности и может приводить в последующем к инвалидизации уже в детском и подростковом возрасте [6].

Поражения органов мочевой системы у детей не только распространены, но и имеют тенденцию к росту, причем нередко в раннем возрасте. Ухудшение экологического фона, токсико-аллергическое воздействие лекарственных препаратов ведут к поражению в первую очередь почек, которые являются элиминирующим органом.

Подавляющее большинство заболеваний почек в старшем возрасте, а иногда и у взрослых, представляют собой пролонгированную патологию плода и новорожденного [2].

Проблема гломерулонефрита привлекает внимание исследователей в связи с продолжающимся ростом частоты данного заболевания у детей, тенденцией к прогрессирующему течению и неблагоприятным прогнозом вследствие развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности – одной из частых причин ранней детской инвалидизации [5].

До настоящего времени гломерулонефрит остается важнейшей проблемой детской нефрологии. ХГН является одной из основных причин развития хронической почечной недостаточности среди приобретенных заболеваний у детей. Ряд исследователей считают, что гипертензия и протеинурия являются наиболее важными независимыми факторами риска прогрессирования заболеваний почек. К другим факторам, обуслов-

ливающим прогрессирование нарушения функции почек, относят дислипидемию, анемию и нарушение метаболизма липидов подчеркивают роль генетических факторов риска в прогрессировании хронических заболеваний почек. Вместе с тем вопросы о роли отдельных факторов риска в хронизации гломерулонефрита у детей остаются до конца не выясненными [4, 8].

ХГН возникает на фоне медленно прогрессирующего разрушения клубочков почки с прогрессирующей функциональной потерей почек. В некоторых случаях причиной является специфическое нападение на иммунную систему организма, но в большинстве случаев причина неизвестна. Обычно считается, что виновата еще не идентифицированная аномалия иммунной системы [2]. Одним из перспективных направлений в этом смысле является изучение иммуновоспалительных механизмов поражения почек, в частности определение роли провоспалительных и профиброгенных молекулярных медиаторов тканевого повреждения в процессах клеточной пролиферации и патогенезе фиброзно-склеротических изменений почечной ткани [1, 7].

Наиболее частым иммунопатогенетическим механизмом развития гломерулонефрита является иммунокомплексный, который встречается у 70-80% от общего числа больных гломерулонефритом [3].

Однако роль как этиологического фактора гломерулонефрита не ясна. Малоизучен вопрос о том, какие основные патогенетические механизмы определяют прогрессирование гломерулонефрита при персистирующей и латентной вирусной инфекции. Следует отметить, что для гломерулонефрита, ассоциированного с вирусной инфекцией, характерны высокая частота обострений, смешанный мочевого синдром в виде протеинурии, гематурии и резистентность к иммуносупрессивной терапии [5].

В связи с указанными доводами решение вышеуказанных проблем посредством выполнения запланированной научно-исследовательской работы является своевременным и актуальным.

Цель исследования — изучение уроцитоклинов для оценки иммунного ответа у детей при хроническом гломерулонефрите в зависимости от ассоциации с цитомегаловирусной инфекцией.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 детей в возрасте 4-7 лет, постоянно проживающие в Бухарской области Республики Узбекистан. Для сравнительной оценки цитокинов крови и мочи при хроническом гломерулонефрите (ХГН) больные были распределены следующим образом:

1-ю основную группу составили 35 больных детей с ХГН нефротической формы;

2-ю основную группу составили 35 больных детей с цитомегаловирусом (ЦМВ), ассоциированным ХГН нефротической формой.

Контрольную группу составили 30 здоровых детей соответствующего возраста.

На момент исследования больные находились на плановом лечении в отделении детской нефрологии Бухарского областного детского многопрофильного медицинского центра. Всем детям были проведены общеклинические (общий анализ крови с лейкоформулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина и цистатина С, иммунологические (TNF α , IL-18, MCP-1, антитела класса IgM и IgG к ЦМВ в сыворотке крови, IL-1 β и IL-17A в моче) методы обследования.

Результаты и обсуждение

Показатели крови у детей 1-й группы, в сравнительном аспекте характеризуются развитием анемии, снижением гемоглобина (Hb) до $102,69 \pm 3,7$ г/л (максимальная концентрация — 112 г/л, минимальная — 90 г/л) Среднее содержание эритроцитов составила $3,8 \pm 0,76 \times 10^{12}$.

У детей 2-й группы средняя концентрация гемоглобина составила $109,7 \pm 0,83$ г/л, эритроцитов — $3,0 \pm 0,05 \times 10^{12}$, что показывает тенденцию к снижению против данных 1-й группы.

Лейкоциты у больных 1-й группы показали тенденцию к повышению до $6,39 \pm 2,0 \times 10^9$ г/л против контроля — $4,7 \pm 0,4 \times 10^9$ г/л. Лейкоциты в периферической крови у больных 2-й группы достоверно повышены до $6,8 \pm 0,3 \times 10^9$ г/л, чем в контроле — $4,7 \pm 0,4 \times 10^9$ г/л, $p < 0,05$. Следовательно, установлено повышение лейкоцитов в периферической крови в 1,36 раза ($> 6,4 \times 10^9$ г/л) при ассоциации ХГН с ЦМВ инфекцией, $p < 0,05$ (рис. 1).

Другие параметры общего анализа крови в сравнительном аспекте значимых сдвигов не показали.

Биохимическая картина крови показала повышение уровня мочевины в крови у детей 1-й группы до $7,2 \pm 2,5$ ммоль/л, до $7,7 \pm 0,53$ ммоль/л у больных 2-й группы, против контроля — $4,89 \pm 0,48$ ммоль/л ($p < 0,05$) (рис. 2).

Креатинин при этом имеет тенденцию к повышению у детей 2-й группы до $87,9 \pm 2,76$ ммоль/л, против показателей больных 1-й группы и контроля: до $73,7 \pm 9,4$ ммоль/л и $62,7 \pm 8,5$ ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно.

В настоящее время почечная недостаточность определяется как повреждение почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ в течение трех и бо-

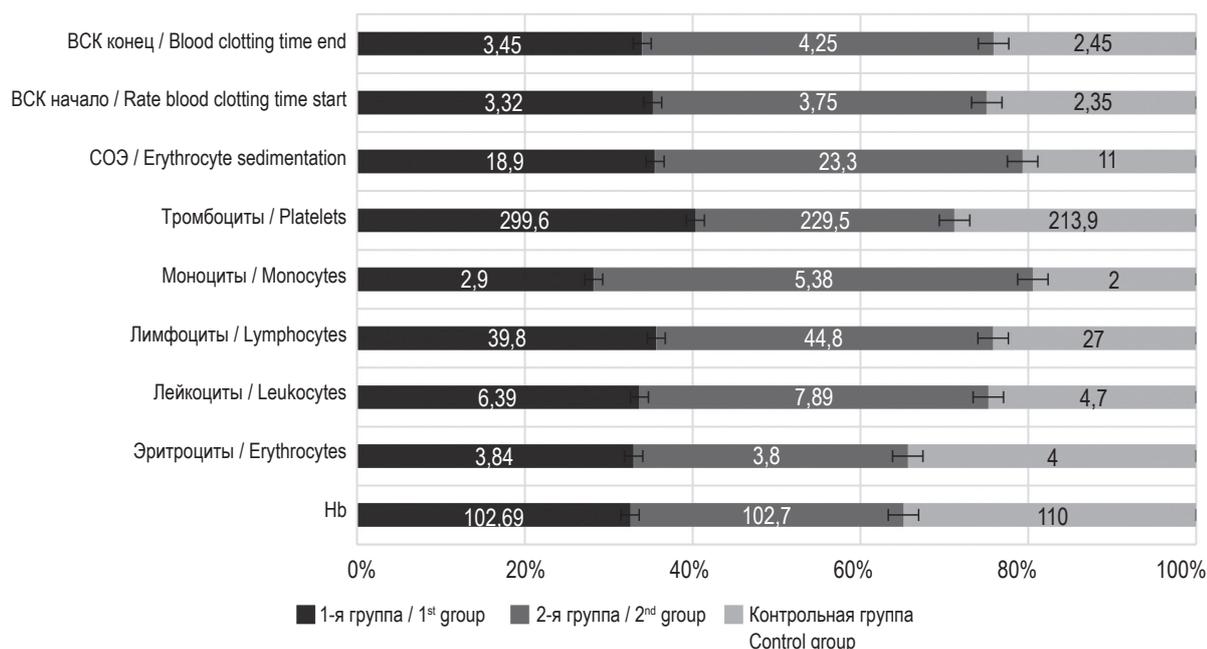


Рисунок 1. Параметры общего анализа крови у исследуемого контингента детей

Figure 1. Parameters of the general blood test in the studied contingent of children

лее месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек. СКФ является наиболее часто используемым критерием, применяемым для оценки функции почек. Уровень цистатина С в сыворотке обратно пропорционален скорости клубочковой фильтрации в поч-

ках – при снижении функции почек отмечается накопление цистатина С в крови.

В исследовании С-цистатин показал $1,97 \pm 0,44$ мг/л у больных 1-й группы, $2,1 \pm 0,09$ мг/л – у пациентов 2-й группы, против контроля – $0,96 \pm 0,18$ мг/л ($p < 0,005$).

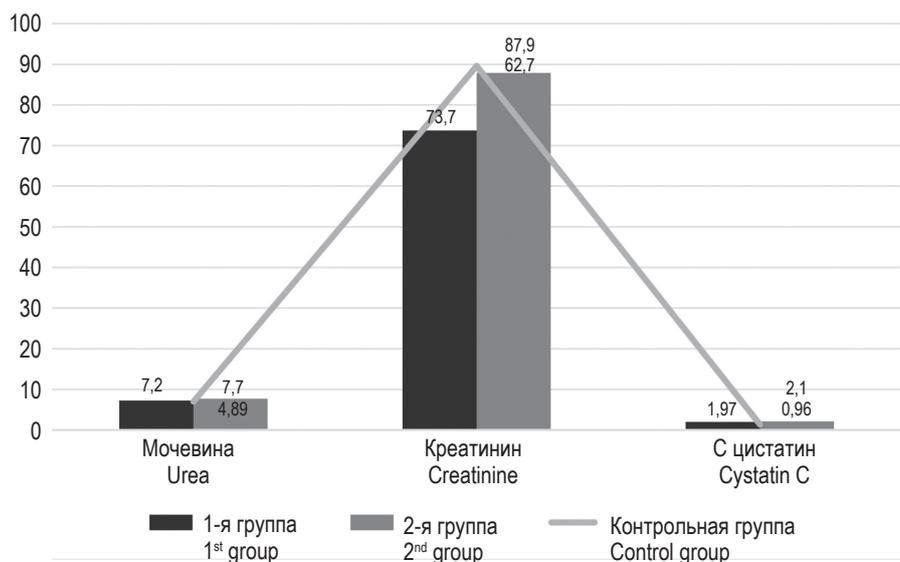


Рисунок 2. Показатели белкового обмена при гломерулонефритах у детей

Figure 2. Indicators of protein metabolism in glomerulonephritis in children

ТАБЛИЦА 1. ЦИТОКИНЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ

TABLE 1. CYTOKINES IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

Показатели (пг/мл) Indicators (pg/mL)	Контрольная группа (здоровые дети) Control group		1-я группа 1 st group		2-я группа 2 nd group	
	min-max	среднее average	min-max	среднее average	min-max	среднее average
IL-18	20,0-39,5	30,2±4,6	62,4-97,7	78,2±7,1*	51,8-84,0	63,10±1,50* ^
TNFα	10,4-37,1	20,30±5,15	14,3-87,1	45,6±15,5	19,0-90,9	41,2±3,7*
MCP-1	87,9-187,8	136,2±28,5	146,4-247,9	184,4±22,7	207,8-821,4	388,8±31,9* ^

Примечание.* – достоверно по отношению к группе контроля (* – p < 0,05); ^ – достоверно по отношению к 1-й группе (^ – p < 0,05).

Note. *, reliable in relation to the control group (* p < 0.05); ^, reliable in relation to the 1st group (^ p < 0.05).

Следовательно, полученные результаты общелабораторных и биохимических показателей крови у детей с гломерулонефритами позволяют диагностировать нарушения функции почек с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН).

Для сравнительной оценки значимости показателей иммунитета в прогнозе развития острой почечной недостаточности (ОПН) на фоне ХПН у детей проведено определение цитокинов в крови и мочи у отобранных для исследования больных детей и проведена сравнительная оценка для выявления особенности ХГН при ассоциации с ЦМВ-инфекцией.

В результате проведенной оценки состояния синтеза провоспалительных цитокинов у детей было установлено повышение IL-18 в 2,0 раза у детей 2-й группы против контроля – 30,2±4,6 пг/мл (p < 0,05), снижение в 1,2 раза против показателей 1-й группы – 78,2±7,1 пг/мл (p < 0,05) (табл. 1, рис. 3).

В нашем исследовании IL-18 имел наиболее высокие показатели в 1-й группе больных ХГН без ЦМВ, что превышало результаты здоровых детей в 2,6 раза (табл. 1). Как известно, IL-18 сдвигает баланс цитокинов в пользу клеточного иммунитета, однако наличие ЦМВИ, является

ТАБЛИЦА 2. ЦИТОКИНЫ МОЧИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ

TABLE 2. URINE CYTOKINES IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

Показатели (пг/мл) Indicators (pg/mL)	Контрольная группа (здоровые дети) Control group		1-я группа 1 st group		2-я группа 2 nd group	
	min-max	среднее average	min-max	среднее average	min-max	среднее average
IL-1β	58,2-75,1	25,0±2,4	32,4-57,7	46,0±1,1*	18,4-47,1	33,2±1,4* ^
IL-17A	26,2-96,9	45,8±3,6	44,5-89,8	64,6± 2,4	55,3-102,4	81,7±3,3*

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

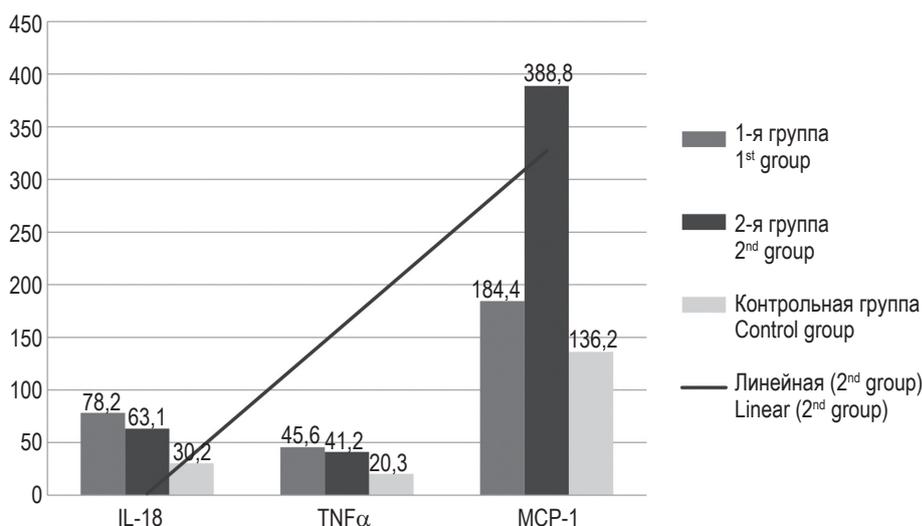


Рисунок 3. Цитокины сыворотки крови при хронических гломерулонефритах у детей

Figure 3. Serum cytokines in chronic glomerulonephritis in children

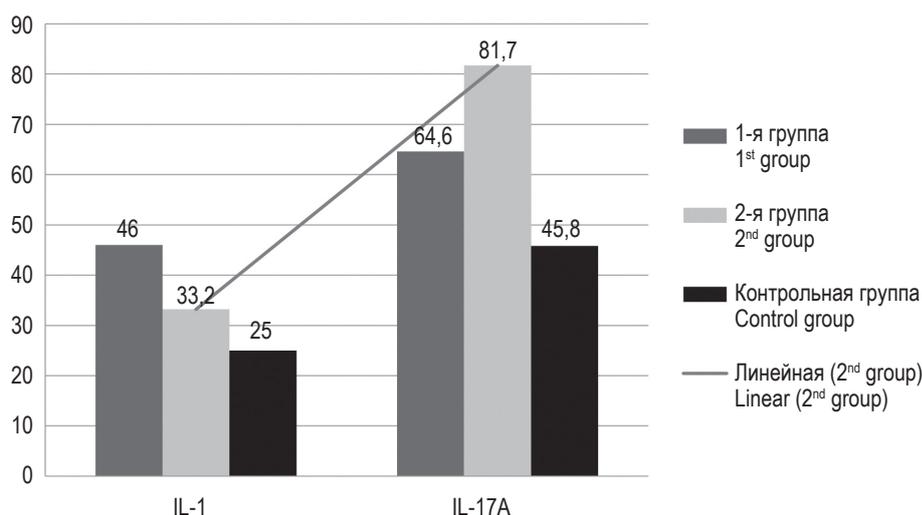


Рисунок 4. Цитокины мочи при хронических гломерулонефритах у детей

Figure 4. Urine cytokines in chronic glomerulonephritis in children

фактором угнетения всех звеньев иммунитета, в частности интерферонообразования.

TNF α в крови также был двукратно повышен в основных группах, что свидетельствовало о наличии активного воспалительного процесса.

MCP-1 был повышен в 1,4 раза в 1-й группе и в 2,9 раза во 2-й группе ХГН с ЦМВ, так как будучи наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме, а также Т-клеток памяти и дендритных клеток, к фокусам воспаления и продуцируется при повреждении тканей или внедрении инфекции. Именно данный механизм объясняет трехкратное повышение MCP-1

388,8 \pm 31,9 пг/мл во 2-й группе, против контрольных значений 136,2 \pm 28,5 пг/мл.

Таким образом, значительное повышение концентрации IL-18 в обеих основных группах является результатом аутоиммунной реакции при ХГН, а относительно низкая концентрация цитокина во 2-й группе указывает на подавление специфического противовирусного иммунитета ЦМВИ.

При изучении цитокинов мочи, IL-1 β в 1-й группе был повышен в 1,8 раз относительно контрольной группы и в 1,3 раза – во 2-й группе ($p < 0,05$). Данная тенденция была схожа с результатом IL-18 в крови, так как оба цитокина экспрессируются моноцитами и макрофагами,

также это объясняется тем, что синтез ИЛ-18 индуцируется ИЛ-1 β (табл. 2, рис. 4).

ИЛ-17А был повышен относительно контроля $45,8 \pm 3,6$ пг/мл в 1,4 раза в 1-й группе $64,6 \pm 2,4$ пг/мл и в 1,8 раза во 2-й группе $81,7 \pm 3,3$ пг/мл ХГН с ЦМВИ (табл. 2, рис. 4).

Таким образом, можно полагать, что концентрации экскретируемых с мочой цитокинов связаны с уровнями их продукции в почках. В результате иммунный ответ оказывается неэффективным, патоген не удаляется, и сохраняется практически на первоначальном уровне активность клеток врожденного иммунитета, продолжающих синтезировать провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-17А, в то время как у пациентов с благоприятным исходом снижаются до уровней здоровых лиц абсолютное и нормализованное значения ИЛ-17А, а также нормализованное значение ИЛ-1 β .

Заключение

1. Установлено, что концентрация цистатина С в сыворотке крови была обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации в почках — при снижении функции почек у боль-

ных детей отмечалось двукратное повышение, т. е. накопление цистатина С в крови.

2. Повышение концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови и ИЛ-1 β в моче относительно контрольной группы при ХГН явилось показателем выраженности аутоиммунной реакции, а относительно низкая концентрация цитокинов как в крови, так и в моче при ХГН с ЦМВ указывала на подавление специфического противовирусного иммунитета ЦМВИ.

3. Установлено, что повышение сывороточного МСР-1 в 1,4 раза в 1-й группе и в 2,9 раза во 2-й группе ХГН с ЦМВ является индикатором вирусного поражения почек.

4. Достоверно высокая концентрация ИЛ-17А в моче при ХГН с ЦМВ свидетельствовала о локальной продукции цитокина в почках и выступала в качестве индикатора прогноза исхода ХГН.

Благодарности

Работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Авторы благодарят д.м.н., профессора Ш.Ж. Тешаева за содействие в работе.

Список литературы / References

1. Бегляров Р.О. Иммунологическая реактивность у детей с хроническим гломерулонефритом // Исследования и практика в медицине, 2018. Т. 5, № 1. С. 38-44. [Beglyarov R.O. Immunological reactivity in children with chronic glomerulonephritis. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal*, 2018, Vol. 5, no. 1, pp. 38-44. (In Russ.)]
2. Гармаш А.И., Николаенко С.А. Анализ причин почечной патологии у новорожденных детей // Материалы X Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум». [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018007903>. [Garmash A.I., Nikolaenko S.A. Analysis of the causes of renal pathology in newborn children. Proceedings of the X International Student Scientific Conference "Student Scientific Forum". [Electronic resource]. Access mode: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018007903>. (In Russ.)]
3. Длин В.В., Чумакова О.В. Принципы терапии гломерулонефрита, ассоциированного с гепатитом В и гепатитом С-вирусной инфекцией у детей // Педиатрическая фармакология, 2003. № 2. С. 65-68. [Dlin V.V., Chumakova O.V. Principles of therapy for glomerulonephritis associated with hepatitis B and hepatitis C viral infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2003, no. 2, pp. 65-68. (In Russ.)]
4. Имаева Л.Р., Еникеева З.М., Ахмадеева Э.Н., Сираева Т.А. Факторы риска хронизации гломерулонефрита у детей // Медицинский вестник Башкортостана, 2011. Т. 6, № 5. С. 67-70. [Imaeva L.R., Enikeeva Z.M., Akhmadeeva E.N., Siraeva T.A. Risk factors for chronic glomerulonephritis in children. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*, 2011, Vol. 6, no. 5, pp. 67-70.
5. Лындин А.А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2010. № 6. С. 69-76. [Lyndin A.A. Herpesvirus infection and its role in kidney damage. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2010, no. 6, pp. 69-76. (In Russ.)].
6. Сахаталиева Р.Р. Хронический гломерулонефрит у детей и его лечение // Экономика и социум, 2021. № 1-2 (80). С. 399-403. [Sakhataliev A.R.R. Chronic glomerulonephritis in children and its treatment. *Ekonomika i sotsium = Economics and Society*, 2021, no. 1-2 (80), pp. 399-403. (In Russ.)]

7. Тюкавкина С.Ю., Лабушкина А.В., Оксенюк О.С. Роль toll-подобных рецепторов в иммунопатогенезе нефропатий // Журнал фундаментальной медицины и биологии, 2017. № 1. С. 17-26. [Tyukavkina S.Yu., Babushkina A.V., Oxenyuk O.S. The role of toll-like receptors in the immunopathogenesis of nephropathies. *Zhurnal fundamentalnoy meditsiny i biologii = Journal of Fundamental Medicine and Biology*, 2017, no. 1, pp. 17-26. (In Russ.)]

8. Wuhl E., Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr. Nephrol.*, 2018, Vol. 23, pp. 705-716.

Авторы:

Наврузова Ш.И. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1, Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Республика Узбекистан

Эргашева М.У. – самостоятельный соискатель кафедры педиатрии № 1, Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Республика Узбекистан

Authors:

Navruzova Sh.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics No. 1, Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Republic of Uzbekistan

Ergasheva M.U., Independent Researcher, Department of Pediatrics No. 1, Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Republic of Uzbekistan

Поступила 01.04.2024

Отправлена на доработку 04.04.2024

Принята к печати 23.04.2024

Received 01.04.2024

Revision received 04.04.2024

Accepted 23.04.2024
