



Цитокиновый профиль зубодесневой жидкости у детей с нарушением системы иммунологического надзора

Ю.А. Козлитина^{1,✉}, О.И. Адмакин¹, Н.С. Морозова¹, Н.Б. Захарова², О.Л. Морозова¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
ул. Большая Садовая, д. 137, г. Саратов, 410000, Россия

Аннотация

Цель. Изучить цитокиновый профиль зубодесневой жидкости (ЗДЖ) у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА).

Материалы и методы. Обследованы 20 детей с ЮРА и 10 пациентов без соматической патологии в возрасте от 6 до 16 лет. Состояние тканей пародонта оценивалось по пародонтальным индексам: десневой индекс GI (gingival index) и индекс кровоточивости десны GBI (gingival bleeding index). Забор ЗДЖ проводили с помощью специальных бумажных абсорбирующих эндодонтических штифтов. В ЗДЖ с помощью наборов реагентов ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) проводили иммуноферментный анализ определения концентрации IL-18, IL-10, IL-1 β , IL-1RA, MCP-1, VEGF.

Результаты. Значение индекса GI в группе ЮРА составило $0,31 \pm 0,10$, в контрольной – $0,20 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), индекса GBI – $19,90 \pm 3,14$ и $10,80 \pm 2,60$ соответственно ($p < 0,05$), что сопровождалось более выраженной степенью воспаления тканей пародонта в группе ЮРА. Содержание в ЗДЖ IL-18 в группе ЮРА составило 6,70 (4,97–7,92) пг/мл, в контрольной – 11,25 (8,70–13,10) пг/мл, IL-1 β – 15,30 (13,79–17,18) и 5,36 (5,32–5,54) пг/мл соответственно. Содержание IL-10 в группе ЮРА составило 3,60 (2,89–4,45) пг/мл, что было сопоставимо со значениями контрольной группы. Концентрация IL-1RA была ниже в основной группе, чем в контрольной, – 3638,5 (2397,5–4133,5) и 4951,0 (4303,0–5455,0) пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Общие уровни хемокинов в ЗДЖ были определены на уровне 15,65 (14,15–17,39) и 15,50 (12,80–21,20) пг/мл для MCP-1 для основной и контрольной групп соответственно и на уровне 49,60 (41,95–54,50) и 12,00 (11,00–13,00) пг/мл для VEGF.

Заключение. У детей с ЮРА в развитии гингивита играет роль дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов: повышенное содержание в ЗДЖ IL-1 β – пускового фактора провоспалительных цепочек, снижение IL-1RA – противовоспалительного цитокина, повышение VEGF – маркера гипоксии.

Ключевые слова: десневая жидкость; цитокины; ювенильный ревматоидный артрит; пародонт; маркеры воспаления

Рубрики MeSH:

ДЕСНЕВОЙ ЭКССУДАТ – ИММУНОЛОГИЯ

ИММУННОЙ СИСТЕМЫ РАССТРОЙСТВА – ИММУНОЛОГИЯ

ЦИТОКИНЫ – АНАЛИЗ

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЕ МЕТОДЫ

Для цитирования: Козлитина Ю.А., Адмакин О.И., Морозова Н.С., Захарова Н.Б., Морозова О.Л. Цитокиновый профиль зубодесневой жидкости у детей с нарушением системы иммунологического надзора. Сеченовский вестник. 2022; 13(3): 34–44. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.34-44>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Козлитина Юлия Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Адрес: ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (916) 962-91-95

E-mail: kozlitina_yu_a@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 11.07.2022

Принята: 29.08.2022

Дата печати: 28.10.2022

Cytokine profile of gingival crevicular fluid in children with impaired immunological surveillance system

Iuliia A. Kozlitina^{1,✉}, Oleg I. Admakin¹, Natalia S. Morozova¹, Natalia B. Zakharova²,
Olga L. Morozova¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
137, Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia

Abstract

Aim. To study the cytokine profile of the gingival crevicular fluid (GCF) in children with a juvenile rheumatoid arthritis (JRA).

Materials and methods. We examined 20 children with JRA and 10 patients without somatic pathology aged 6 to 16 years old. The condition of periodontal tissues was assessed by periodontal indices – gingival index GI (Loe, Silness, 1963) and gingival bleeding index GBI. Biomaterial sampling from the gingival sulcus was carried out using special endodontic absorbent paper points. Enzyme immunoassay for IL-18, IL-10, IL-1 β , IL-1RA, MCP-1, VEGFs in the GCF was performed using the test kits of Vector-Best LLC (Novosibirsk, Russia).

Results. Mean GI index in the JRA group was 0.31 ± 0.10 and in the control group – 0.20 ± 0.05 ($p < 0.05$), mean GBI index – 19.90 ± 3.14 and 10.80 ± 2.60 respectively ($p < 0.05$), which was accompanied by a more pronounced degree of inflammation of periodontal tissues. The GCF concentration of IL-18 in the JRA group was 6.70 (4.97–7.92) pg/ml, in the control group – 11.25 (8.70–13.10) pg/ml ($p < 0.05$), while the concentration of IL-1 β was 15.30 (13.79–17.18) pg/ml in the JRA group and 5.36 (5.32–5.54) pg/ml in the control group.

The IL-10 concentration in the JRA group was 3.60 (2.89–4.45) pg/ml, which was comparable to the values of the control group. The concentration of IL-1RA was lower in the JRA group than in the control group: 3638.5 (2397.5–4133.5) pg/ml and 4951.0 (4303.0–5455.0) pg/ml respectively. The total GCF chemokine concentration for MCP-1 was determined at the level of 15.65 (14.15–17.39) pg/ml and 15.50 (12.80–21.20) pg/ml for the main and control groups and for VEGF – 49.60 (41.95–54.50) pg/ml in the JRA group and 12.00 (11.00–13.00) pg/ml in control group.

Conclusion. In children with juvenile rheumatoid arthritis, an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in GCF plays a role in the development of gingivitis: an increased of IL-1 β concentration – a triggering factor of pro-inflammatory chains, a decreased concentration of IL-1RA – an anti-inflammatory cytokine, an increased concentration of VEGF – a marker of hypoxia.

Keywords: gingival fluid; cytokines; juvenile rheumatoid arthritis; periodontium; markers of inflammation

MeSH terms:

GINGIVAL CREVICULAR FLUID – IMMUNOLOGY

IMMUNE SYSTEM DISEASES – IMMUNOLOGY

CYTOKINES – ANALYSIS

IMMUNOENZYME TECHNIQUES

For citation: Kozlitina I.A., Admakin O.I., Morozova N.S., Zakharova N.B., Morozova O.L. Cytokine profile of gingival crevicular fluid in children with impaired immunological surveillance system. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(3): 34–44. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.34-44>

CONTACT INFORMATION:

Iuliia A. Kozlitina, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatric, Preventive Dentistry and Orthodontics, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (916) 962-91-95

E-mail: kozlitina_yu_a@staff.sechenov.ru

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 11.07.2022

Accepted: 29.08.2022

Date of publication: 28.10.2022

Список сокращений:

GBI – gingival bleeding index, индекс кровоточивости десны

GI – gingival index score, десневой индекс

IL-10 – interleukin-10, интерлейкин 10

IL-1RA – interleukin-1 receptor antagonist, антагонист рецептора интерлейкина 1

IL-1 β – interleukin-1 β , интерлейкин 1 бета

IL-18 – interleukin-18, интерлейкин 18

MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1

OHI-S – oral hygiene indices – simplified, упрощенный индекс гигиены полости рта

VEGF – vascular endothelial growth factor, васкулоэндотелиальный фактор роста

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ЗДЖ – зубодесневая жидкость / GCF – gingival crevicular fluid

КПУ – кариес, пломба, удаленный зуб / DMF – decayed, missing, filled index

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

РА – ревматоидный артрит

ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит

Современные исследования свойств и молекулярного состава зубодесневой жидкости (ЗДЖ) при воспалительных заболеваниях пародонта позволили сформулировать цитокиновую концепцию развития этого патологического процесса [1–3]. В рамках данной концепции установлено, что пародонто-патогенные бактерии индуцируют усиление продукции провоспалительных цитокинов активированными моноцитами и макрофагами, что приводит к дисбалансу между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Исходом каскадных межклеточных взаимодействий, регулируемых цитокинами, является активация остеокластов и резорбция костной ткани [4]. Установлено, что активация иммунного ответа на Th1-тип реагирования и снижение функциональной активности В-лимфоцитов обуславливают увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в ЗДЖ [5].

Цитокины представляют собой малые белковые молекулы, которые секретируются различными клетками системы иммунологического надзора [6]. Они осуществляют коммуникацию между клетками, стимулируют их деление, функциональную активность и апоптоз [7]. Цитокины играют ведущую роль в координации работы врожденного и адаптивного иммунитета. Количество и тип цитокинов, секретируемых клетками, различаются

в зависимости от типа патогена, что способствует адаптации иммунной системы к ответу и определяет, будет ли он врожденным или адаптивным.

Если имеет место сбалансированность между местной стимуляцией и умеренным иммунным ответом, то доминирует иммунологический надзор и соответствующий иммунный ответ [8]. При повышении уровня колонизации ключевыми пародонтогенными бактериями происходит чрезмерная активация иммунного ответа и разрушение тканей [9].

К основным цитокинам, участвующим в воспалительной реакции и воздействующим на костную ткань, относят IL-1 β (interleukin-1 β , интерлейкин 1 бета). Другим важным цитокином, участвующим в развитии иммунопатологического процесса, является IL-18 (interleukin-18, интерлейкин 18), который регулирует Т-хелперный тип иммунной реакции, усиливает синтез других провоспалительных цитокинов [10], в частности MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), который регулирует процесс миграции и инфильтрации макрофагов и моноцитов [11].

К противовоспалительным цитокинам относятся: IL-1RA (interleukin-1 receptor antagonist, антагонист рецептора интерлейкина 1), блокирующий взаимодействие IL-1 β с клеточным рецептором и препятствующий реализации его эффектов; IL-10

(interleukin-10, интерлейкин 10) – ингибитор провоспалительного цитокинового каскада, играющий ведущую роль в противовоспалительной реакции [12]. Ведущее значение в воспалительной иммунной реакции имеет VEGF (vascular endothelial growth factor, васкулоэндотелиальный фактор роста), который является многофункциональным ангиогенным цитокином [13, 14].

Следовательно, изучение механизмов и каскадов реакций в тканях пародонта при воспалении считается перспективным с точки зрения разработки новых методов и подходов к лечению гингивитов и пародонтитов [15].

Разрушение тканей, сопровождающее многие хронические аутоиммунные воспалительные заболевания у детей, такие как ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), воспалительные заболевания кишечника, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз и астма, также регулируется иммунным ответом хозяина. Общность каскада воспалительных реакций при соматических заболеваниях и при воспалительном процессе в тканях пародонта обусловлена появлением аутоантигенных свойств у клеток и нарушением баланса цитокиновой регуляции иммунологических процессов [16]. При этом воспалительный процесс в тканях пародонта становится хроническим как следствие нарушения баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

В связи с этим одним из перспективных направлений разработки персонализированного плана лечения служит изучение патогенетических механизмов заболеваний тканей пародонта у детей с нарушением системы иммунологического надзора. Цель представленного исследования: изучить цитокиновый профиль ЗДЖ у детей с ЮРА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено пилотное одномоментное одноцентровое исследование по определению содержания про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов в ЗДЖ у детей с ЮРА. Исследование одобрено локальным комитетом по этике (протокол № 4 от 15.04.2010).

Клинический этап исследования выполнялся на базе Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с 1 марта по 30 апреля 2022 года. Нормативной базой для его выполнения был Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724)¹.

Производился сплошной набор пациентов. Всего обследовано 30 детей с ЮРА в возрасте от 6 до 15 лет, проходивших лечение в ревматологическом

отделении. У всех пациентов диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит» (код по международной классификации болезней 10-го пересмотра: M08.0) был установлен на основе клинико-лабораторных данных.

Критериями невключения в исследование были: наличие острого воспалительного заболевания (2 пациента), текущее ортодонтическое лечение (4 пациента); критерий исключения: решение родителей/представителей ребенка прекратить участие в исследовании на любом из его этапов (4 пациента). Таким образом, в итоговый анализ включены 20 пациентов с ЮРА, из них на момент исследования низкая активность заболевания отмечена у 5 (25%), средняя активность – у 12 (60%), высокая – у 3 (15%) детей. Большая часть пациентов – 14 (70%) в качестве базисной терапии получала генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ), все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В контрольную группу были включены 10 пациентов в возрасте от 9 до 16 лет, не имевших ЮРА и прошедших стоматологическое обследование на кафедре детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в сроки набора группы исследования. Критериями невключения были: ортодонтическое лечение, местные или системные острые/хронические заболевания.

Обязательным условием включения детей в группу исследования и контроля было наличие подписанного информированного согласия родителем или официальным представителем ребенка.

Стоматологическое обследование детей проводили по стандартной схеме, включающей данные анамнеза, объективного внешнего и внутривидевого обследования. Индекс интенсивности кариеса определялся суммой постоянных зубов с кариозными полостями, пломбами и числом удаленных зубов (индекс КПУ). При значениях КПУ 0–1,1 уровень интенсивности кариеса определялся как очень низкий, 1,2–2,6 – низкий, 2,7–4,4 – средний, 4,5–6,5 – высокий и 6,6 и выше – очень высокий.

Упрощенный индекс оценки гигиены – ОНИ-S (Oral Hygien Indices – Simplified) по методу J.C. Green, J.K. Vermillion определяли, окрашивая 6 индексных зубов. Уровень гигиены по индексу ОНИ-S оценивали по следующим критериям: 0–0,6 балла – хороший уровень гигиены, 0,7–1,8 – удовлетворительный, 1,9–2,5 – неудовлетворительный, более 2,6 – плохой.

Десневой индекс GI (gingival index) по Н. Silness и J. Løe, который позволяет определить локализацию и тяжесть течения гингивита, определяли с помощью

¹ <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> (дата обращения: 19.08.2022).

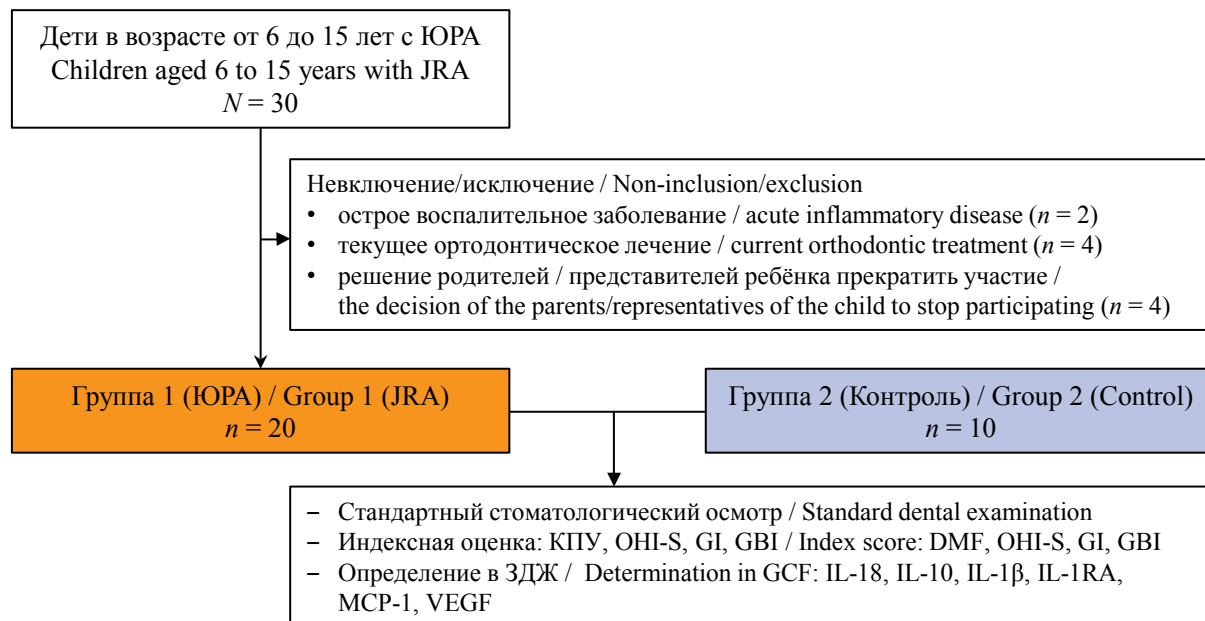


РИС. 1. Схема исследования.

FIG. 1. Scheme of the study.

Примечание: ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; КПУ – кариес, пломба, удаленный зуб; ЗДЖ – зубодесневая жидкость; GBI – gingival bleeding index, индекс кровоточивости десны; GI – gingival index score, десневой индекс; ОНI-S – oral hygiene indices – simplified, упрощенный индекс гигиены полости рта.

Note: JRA – juvenile rheumatoid arthritis; DMF – decayed, missing, filled index; GCF – gingival crevicular fluid; GBI – gingival bleeding index; GI – gingival index score; ОНI-S – oral hygiene indices – simplified.

зондирования десны в области индексных зубов пародонтальным зондом. Степень тяжести гингивита определяли по критериям: 0,1–1,0 балла – легкая, 1,1–2,0 – средняя, 2,1–3,0 – тяжелая степень. Выраженность кровоточивости десны оценивали по индексу кровоточивости десен GBI (Gingival Bleeding Index) по J. Ainamo и I. Bay. Если кровотечение происходило в течение 10 секунд, регистрировался положительный результат и записывалось количество положительных участков, которое затем выражалось в процентах от количества обследованных участков.

Для забора ЗДЖ использовали общепринятый метод: изначально участок десны очищали от налета и высушивали с помощью стерильных ватных валиков. Получение жидкости из зубодесневой борозды проводили с помощью специальных бумажных абсорбирующих эндодонтических штифтов (Absorbent Paper Points, размер 25, President Dental, Германия), которые удобны для погружения в зубодесневую борозду. Материал данных штифтов представляет собой бумагу, обладающую высокой абсорбирующей способностью и не содержащую примеси. С помощью пинцета штифты погружали в зубодесневую борозду центрального правого резца в течение 1–2 минут для пропитывания ЗДЖ, далее штифт погружали в пробирку типа Eppendorff (Eppendorf Austria GmbH), содержащую 1 мл раствора хлорида натрия с 0,2% биоцида ProClin серии 300. Пробирки встряхивали

с помощью центрифуги-вортекс CM 70M-07 (ELMI, Латвия) в течение 10 минут. В результате получали образцы ЗДЖ с разведением 1:100. Их замораживали при -80°C и хранили до проведения анализа.

В образцах ЗДЖ с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа ООО «Вектор-Бест» (Российская Федерация, Новосибирск) определяли концентрацию IL-18, IL-10, IL-1 β , IL-1RA, MCP-1, VEGF.

Статистическая обработка данных

Данные представлены как абсолютное число пациентов и процент от общей численности группы. Для определения нормальности распределения непрерывных данных в группах использовали тест Шапиро – Уилка. Для признаков с нормальным распределением переменных данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, при сравнении групп использовался *t*-критерий Стьюдента. Признаки с ненормальным распределением представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля), при сравнении таких признаков между группами использовали непараметрический критерий Уилкоксона. В качестве порогового значения принят уровень значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка данных производилась с помощью статистических пакетов: IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corporation, США) и MedCalc v.16.8.4. (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики групп по гигиеническому состоянию полости рта

Группа детей с ЮРА была сопоставима по возрасту и полу с контрольной группой.

Были выявлены существенные различия в стоматологическом статусе детей. Так, у детей с ЮРА индекс КПУ был выше, чем аналогичный показатель в контроле. Удовлетворительная или хорошая гигиена полости рта отмечена у 55% пациентов в группе ЮРА и 90% в контроле. Эти данные подтверждены индексной оценкой ОНІ-S: установлено повышение данного индекса в группе пациентов с ЮРА (табл. 1).

Состояние тканей пародонта, оцениваемое по пародонтальным индексам, выявило, что значение индексов GI и GBI в группе пациентов с ЮРА было статистически значимо выше, чем в группе контроля (табл. 1). Средняя и тяжелая степень гингивита отмечена у 90% детей с ЮРА, в группе контроля только у 20% детей выявлена средняя степень гингивита, у остальных – легкая.

Концентрация цитокинов в зубодесневой жидкости

Анализ содержания провоспалительных цитокинов в ЗДЖ показал более низкое содержание IL-18 – 6,70 (4,97–7,92) пг/мл в группе ЮРА по сравнению с контролем – 11,25 (8,70–13,10) пг/мл ($p < 0,05$). Концентрация IL-1 β была повышена – 15,30 (13,79–17,18) пг/мл в группе пациентов с ЮРА по сравнению с контрольной 5,36 (5,32–5,54) пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 2А, В).

При анализе содержания противовоспалительных цитокинов были получены следующие данные: содержание IL-10 в группе ЮРА 3,60 (2,89–4,45) пг/мл, в контрольной группе – 1,90 (1,54–3,10) пг/мл (различия статистически не значимы). Концентрация другого противовоспалительного цитокина, IL-1RA, была ниже в группе пациентов с ЮРА, чем в контроле: 3638,5 (2397,5–4133,5) и 4951,0 (4303,0–5455,0) пг/мл соответственно ($p < 0,05$). (рис. 2С, D).

Содержание MCP-1 в ЗДЖ не имело значимых различий в группах: 15,65 (14,15–17,39) и 15,50 (12,80–21,20) пг/мл соответственно. Одновременно

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в группах 1 и 2

Table 1. Initial characteristics of the patients in group 1 and 2

Параметр / Parameter	Группа 1 / Group 1 (ЮРА / JRA)	Группа 2 / Group 2 (Контроль / Control)	Значение p / p value
Девочки / Girls	8 (40)	4 (40)	n.s.
Мальчики / Boys	12 (60)	6 (60)	n.s.
Возраст, годы / Age, years	11,40 \pm 2,11	12,80 \pm 2,40	n.s.
КПУ, баллы / DMF, score	5,55 \pm 2,01	1,90 \pm 0,60	<0,05
Уровень интенсивности кариеса / Dental caries severity			
очень низкий / very low		5 (50)	
низкий / low		4 (40)	
средний / average	9 (45)	1 (10)	<0,001
высокий / high	7 (35)		
очень высокий / very high	4 (20)		
ОНІ-S, баллы / score	1,20 \pm 0,66	0,55 \pm 0,22	<0,05
GI, баллы / score	0,31 \pm 0,07	0,20 \pm 0,06	<0,05
GBI, баллы / score	19,9 \pm 4,5	10,8 \pm 3,7	<0,05
Степень гингивита / Grade of gingivitis			
легкая / mild	2 (10)	8 (80)	
средняя / average	12 (60)	2 (20)	<0,001
тяжелая / severe	6 (30)		
Уровень гигиены полости рта / Oral hygiene level			
хорошая / good	7 (35)	5 (50)	
удовлетворительная / satisfactory	4 (20)	4 (40)	
неудовлетворительная / unsatisfactory	8 (40)	1 (10)	n.s.
плохая / bad	1 (5)		

Примечание: данные представлены как абсолютное число пациентов и доля (%) от общей численности в группе либо как среднее значение и стандартное отклонение.

КПУ – кариес, пломба, удаленный зуб; ОНІ-S – упрощенный индекс гигиены полости рта; GI – десневой индекс; GBI – индекс кровоточивости десны; n.s. – не значимо.

Note: data are presented as an absolute number of patients and a share (%) of the total number in the group; or as an average and standard deviation. DMF – decayed, missing, filled index; ОНІ-S – oral hygiene indices – simplified; GI – gingival index score; GBI – gingival bleeding index; n.s. – not significant.

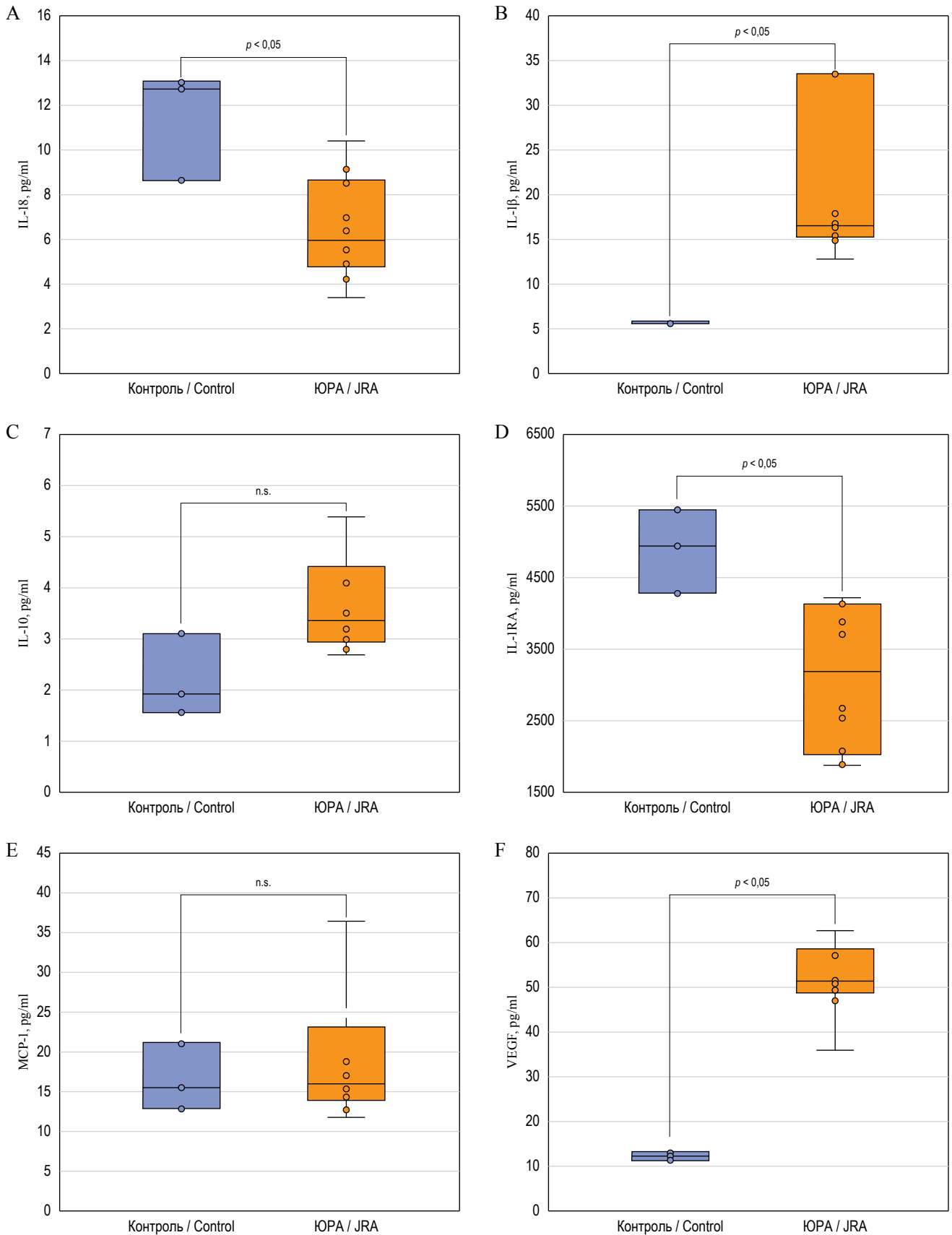


РИС. 2. Уровень содержания провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов в зубодесневой жидкости.

FIG. 2. The level of proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and chemokines in the gingival crevicular fluid.

с этим концентрация VEGF в группе ЮРА была в несколько раз выше по сравнению с контролем: 49,60 (41,95–54,50) и 12,00 (11,00–13,00) пг/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2Е, F).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании отмечена тенденция к увеличению тяжести заболеваний пародонта у детей с ЮРА: у 18 (90%) пациентов выявлен гингивит средней или тяжелой степени, отмечено повышение индекса GI и GBI, что согласуется с данными ряда авторов [17, 18].

В ЗДЖ пациентов с ЮРА установлен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Так, уровень провоспалительного IL-18 был ниже, в то время как содержание IL-1 β выше, чем в контроле. Следует отметить, что концентрация MCP-1 в исследуемой группе не отличалась от контрольной. Одновременно отмечено снижение содержания противовоспалительного IL-1RA в ЗДЖ пациентов с ЮРА, тогда как содержание IL-10 имело тенденцию к повышению по сравнению с контрольной группой. Концентрация VEGF в ЗДЖ была статистически значимо выше у пациентов с ЮРА.

Причины и механизмы прогрессирования гингивита при ЮРА до настоящего времени до конца не установлены. Содержание провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-18 и MCP-1, в ЗДЖ значимо не отличалось от данных контрольной группы, что, возможно, связано с терапией основного заболевания – с применением НПВП и ГИБТ, непосредственно подавляющих продукцию ряда основных провоспалительных цитокинов. Некоторые авторы считают, что НПВП снижают активность иммунных клеток, поэтому при прекращении их фармакологического действия иммунные клетки повторно активируются [19]. М. Natiroğlu и соавт. [20] установили, что у взрослых пациентов, принимающих анти-В-клеточную терапию, понижается уровень IL-1 β в ЗДЖ, что позволяет предположить, что лечение ревматоидного артрита (РА) может изменять биохимические параметры ЗДЖ. Такие же выводы приводятся В. Cetinkaya и соавт. [21] при изучении концентрации в ЗДЖ таких цитокинов, как IL-1 β , IL-4, IL-10 и TNF- α (tumor necrosis factor- α , фактор некроза опухоли альфа): иммунологическая оценка не выявила статистически значимых различий в уровнях провоспалительных и противовоспалительных цитокинов между пациентами с РА и контролем. При этом в ряде других исследований было обнаружено, что концентрации IL-1 β , IL-4, IL-10, матриксной металлопротеиназы-8, -13 и TNF- α в ЗДЖ были выше у пациентов с РА, чем в контроле. Так, В. Асаг и соавт. [22] выявили повышенный

уровень противовоспалительного цитокина IL-10 на фоне ГПБТ пациентов с ЮРА.

Ряд исследователей считает важным определение IL-1 β и IL-18 в ЗДЖ, так как их содержание прямо коррелирует с наличием ряда пародонтопатогенных бактерий, таких как *F. nucleatum*, *C. rectus*, *P. micros* и *S. intermedius*. Так, у детей с ЮРА L.A. Miranda и соавт. [23] были выявлены повышенные уровни IL-1 β и IL-18 в сыворотке, что коррелировало с изменением микробиоты в ЗДЖ. Эти же авторы указывают, что начинающаяся потеря прикрепления, наблюдаемая у детей с ЮРА, может быть связана с измененной системной воспалительной реакцией [23]. При этом цитокины, продуцируемые клетками организма хозяина, играют важную роль в патогенезе как РА, так и заболеваний тканей пародонта. Так, в исследовании F.Y. Bozkurt [24] у пациентов с сочетанием этих заболеваний уровень IL-10 был значительно выше, чем в контроле. Наши данные согласуются с этим исследованием: отмечена тенденция к повышению IL-10 в группе детей с ЮРА.

При развитии хронического воспаления в тканях пародонта развивается гипоксия, которая активирует секрецию резидентными и воспалительными макрофагами различных цитокинов, регулирующих процесс ангиогенеза (например, VEGF) [13]. Таким образом, повышенный уровень VEGF в ЗДЖ у детей с ЮРА может быть маркером гипоксии в тканях пародонта.

Наше исследование имело ряд ограничений, связанных с небольшим объемом выборки и разной степенью активности заболевания у пациентов с ЮРА.

Выявление цитокиновых маркеров и предикторов воспаления, в том числе и аутовоспаления, в ЗДЖ у детей с нарушениями системы иммунологического надзора (например, при ЮРА) является перспективным направлением научных исследований, таким, как и исследование влияния цитокинов на культуральные макрофаги ротовой жидкости, изучение взаимосвязи микробиоты полости рта с изменениями уровня цитокинов ЗДЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в развитии гингивита у детей с ЮРА играет роль дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Установлено повышенное содержание в ЗДЖ IL-1 β , который является триггером всех провоспалительных цепочек, снижение IL-1RA – противовоспалительного цитокина, повышение VEGF – маркера гипоксии. Изучение цитокинового профиля ЗДЖ уточняет механизмы развития иммуновоспалительной реакции в тканях пародонта, требует дальнейшего изучения и перспективно в выборе персонализированного подхода к терапии.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.Л. Морозова и О.И. Адмакин разработали основную концепцию и дизайн исследования, а также проводили редактуру статьи. Ю.А. Козлитина и Н.Б. Захарова выполняли экспериментальную часть, отбирали и анализировали биоматериал, осуществляли лабораторные исследования. Н.С. Морозова интерпретировала полученные лабораторные данные, а также написала основную часть финальной версии статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga L. Morozova and Oleg I. Admakin developed the basic concept and design of the study, edited the article. Iuliia A. Kozlitsina and Natalia B. Zakharova performed the experimental part, collected and analyzed the biomaterial, carried out laboratory studies. Natalia S. Morozova interpreted the obtained laboratory data and also wrote the main part of the final version of the article. All authors have approved the final version of the publication

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 *Zakhvatov A.N., Khaidar D.A., Tarasova T.V. и др.* Динамика показателей цитокинового профиля при экспериментальном пародонтите. Вестник «Биомедицина и социология». 2022; 7(3): 43–47. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-3>. EDN: RCTWGI.
- 2 *Buduneli N., Kinane D.F.* Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011 Mar; 38 Suppl 11: 85–105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01670.x>. PMID: 21323706.
- 3 *Liu J., Dan R., Zhou X., et al.* Immune senescence and periodontitis: From mechanism to therapy. *J Leukoc Biol.* 2022 Nov; 112(5): 1025–1040. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0822-645RR>. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36218054.
- 4 *Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В., Царева Т.В.* Экспрессия цитокинов пародонтального кармана и зубодесневой борозды у пациентов после внутрикостной дентальной имплантации и при развитии периимплантитов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012; 6: 110–114.
- 5 *Островская Л.Ю., Захарова Н.Б., Могила А.П. и др.* Изменение баланса цитокинов в десневой жидкости при заболеваниях пародонта и его значение для прогнозирования регенераторных нарушений в тканях пародонта. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 10(3).
- 6 *Базарный В.В., Полушина Л.Г., Семенов Е.А.* Являются ли слювенные цитокины семейства ИЛ-1 биомаркерами хронического пародонтита? Проблемы стоматологии. 2020; 16(3): 18–22. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2020-16-3-18-22>. EDN XGKUTY.
- 7 *Супрун Е.Н.* Динамика иммунного ответа. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2014; 37(2): 35–40. EDN: WXBOCR.
- 8 *Ганковская Л.В., Хелминская Н.М., Молчанова Е.А., Свитич О.А.* Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; 2: 100–107. EDN: ZRJCU.
- 9 *Исамулаева А.З., Спицына А.В., Магомедов Ш.Ш. и др.* Значимость цитокиновой регуляции в патогенезе заболеваний полости рта. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6. EDN: TGQTNV.
- 10 *Насонов Е.Л., Авдеева А.С.* Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19. Научно-практическая ревматология. 2022; 60(2): 195–204. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-195-204>. EDN EBRJCP.
- 11 *Singh S., Anshita D., Ravichandiran V.* MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021 Dec; 101 (Pt B): 107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>. Epub 2021 May 20. PMID: 34233864; PMID: PMC8135227.
- 1 *Zakhvatov A.N., Khaidar D.A., Tarasova T.V., et al.* Dynamics of cytokine profile indicators in experimental periodontitis. *Bulletin of Biomedicine and sociology.* 2022; 7(3): 43–47 (In Russian). <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-3>. EDN: RCTWGI.
- 2 *Buduneli N., Kinane D.F.* Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011 Mar; 38 Suppl 11: 85–105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01670.x>. PMID: 21323706.
- 3 *Liu J., Dan R., Zhou X., et al.* Immune senescence and periodontitis: From mechanism to therapy. *J Leukoc Biol.* 2022 Nov; 112(5): 1025–1040. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0822-645RR>. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36218054.
- 4 *Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V., Tsareva T.V.* Expression cytokines of the periodontal pocket and dentoalveolar sulcus in patients after intraosseous dental implantation and with the development of periimplantitis. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2012; 6: 110–114 (In Russian).
- 5 *Ostrovskaya L.Yu., Zakharova N.B., Mogila A.P., et al.* Changes in cytokine balance in gingival fluid in periodontal diseases and its significance for predicting regenerative disorders in periodontal tissues. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2014; 10(3) (In Russian).
- 6 *Bazarny V.V., Polushina L.G., Sementsova E.A.* Are salivary cytokines of the il-1 family biomarkers of chronic periodontitis? *Problems of dentistry.* 2020; 16(3): 18–22 (In Russian). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2020-16-3-18-22>. EDN XGKUTY.
- 7 *Suprun E.N.* Dynamics of the immune response. *Allergology and immunology in pediatrics.* 2014; 37(2): 35–40 (In Russian). EDN: WXBOCR.
- 8 *Gankovskaya L.V., Helminskaya N.M., Molchanova E.A., Svitich O.A.* The role of factors of innate immunity in the pathogenesis of periodontitis. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2016; 2: 100–107 (In Russian). EDN: ZRJCU.
- 9 *Isamulayeva A.Z., Spitsyna A.V., Magomedov Sh.Sh., et al.* The significance of cytokine regulation in the pathogenesis of oral diseases. *Modern problems of science and education.* 2014; 6. EDN: TGQTNV.
- 10 *Nasonov E.L., Avdeeva A.S.* Interleukin 18 in Immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. *Rheumatology Science and Practice.* 2022; 60(2): 195–204 (In Russian). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-195-204>. EDN EBRJCP.
- 11 *Singh S., Anshita D., Ravichandiran V.* MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021 Dec; 101 (Pt B): 107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>. Epub 2021 May 20. PMID: 34233864; PMID: PMC8135227.

- 12 Szabo Y.Z., Burns C.M., Lantrip C. Understanding associations between rumination and inflammation: A scoping review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Apr; 135: 104523. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104523>. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998832; PMCID: PMC8957598.
- 13 Ерокина Н.Л., Лепилин А.В., Миронов А.Ю. и др. Роль цитокинов, хемокинов и факторов роста в заживлении лунок удаленных зубов. *Пародонтология.* 2021; 26(1): 58–63. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-58-63>. EDN: XWTMAN.
- 14 Яковлев В.В., Бадаева А.В., Иванова Е.И. и др. VEGF-C – биомаркер повреждения почек при экспериментальной интраабдоминальной гипертензии. *Сеченовский вестник.* 2020; 11(3): 47–56. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.47-56>. EDN: TYZVZK.
- 15 Журбенко В.А. Роль соматической патологии в развитии заболеваний тканей пародонта. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016; 1(1): 92. EDN: VJFXAV.
- 16 Bansal M., Rastogi S., Vineeth N.S. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. *J Med Life.* 2013 Jun 15; 6(2): 126–130. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23904870.
- 17 Leksell E., Ernberg M., Magnusson B., Hedenberg-Magnusson B. Intraoral condition in children with juvenile idiopathic arthritis compared to controls. *Int J Paediatr Dent.* 2008 Nov; 18(6): 423–433. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2008.00931.x>. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18637044.
- 18 Potempa J., Mydel P., Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Oct; 13(10): 606–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132>. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28835673.
- 19 Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В. и др. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. *Фарматека.* 2020; 27(14): 37–46. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>. EDN: QTKQGQ.
- 20 Hatipoğlu M., Daltaban Ö., Uğur S., et al. B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis is associated with reduced IL-1β in GCF. *Clin Oral Investig.* 2022 Jun; 26(6): 4307–4313. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04378-0>. Epub 2022 May 17. PMID: 35578115.
- 21 Cetinkaya B., Guzeldemir E., Oğus E., Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2013 Jan; 84(1): 84–93. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110467>. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22414257.
- 22 Acar B., Demir S., Özşin-Özler C., et al. Evaluation of periodontal status and cytokine response in children with familial Mediterranean fever or systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Oral Investig.* 2022 Oct 5. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04730-4>. Epub ahead of print. PMID: 36197547.
- 23 Miranda L.A., Fischer R.G., Sztajn bok F.R., et al. Increased interleukin-18 in patients with juvenile idiopathic arthritis and early attachment loss. *J Periodontol.* 2005 Jan; 76(1): 75–82. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.1.75>. PMID: 15830640.
- 24 Bozkurt F.Y., Yetkin Ay Z., Berker E., et al. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine.* 2006 Aug; 35(3-4): 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.07.020>. Epub 2006 Sep 18. PMID: 16982199.
- 12 Szabo Y.Z., Burns C.M., Lantrip C. Understanding associations between rumination and inflammation: A scoping review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Apr; 135: 104523. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104523>. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998832; PMCID: PMC8957598.
- 13 Erokina N.L., Lepilin A.V., Mironov A.Yu., et al. The role of cytokines, chemokines and growth factors in extraction socket healing. *Parodontologiya.* 2021; 26(1): 58–63 (In Russian). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-58-63>. EDN: XWTMAN.
- 14 Iakovlev V.V., Badaeva A.V., Ivanova E.I., et al. VEGF-C – a biomarker of renal injury in the experimental model of intra-abdominal hypertension. *Sechenov Medical Journal.* 2020; 11(3): 47–56 (In Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.47-56>. EDN: TYZVZK.
- 15 Zhurbenko V.A. The role of somatic pathology in the development of periodontal tissue diseases. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016; 1(1): 92 (In Russian). EDN: VJFXAV.
- 16 Bansal M., Rastogi S., Vineeth N.S. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. *J Med Life.* 2013 Jun 15; 6(2): 126–130. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23904870.
- 17 Leksell E., Ernberg M., Magnusson B., Hedenberg-Magnusson B. Intraoral condition in children with juvenile idiopathic arthritis compared to controls. *Int J Paediatr Dent.* 2008 Nov; 18(6): 423–433. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2008.00931.x>. Epub 2008 Jul 4. PMID: 18637044.
- 18 Potempa J., Mydel P., Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Oct; 13(10): 606–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132>. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28835673.
- 19 Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Kukes I.V., et al. Modern knowledge about inflammatory diseases of various localization and etiology: new possibilities of pharmacotherapy. *Farmateka.* 2020; 27(14): 37–46 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.37-46>. EDN: QTKQGQ.
- 20 Hatipoğlu M., Daltaban Ö., Uğur S., et al. B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis is associated with reduced IL-1β in GCF. *Clin Oral Investig.* 2022 Jun; 26(6): 4307–4313. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04378-0>. Epub 2022 May 17. PMID: 35578115.
- 21 Cetinkaya B., Guzeldemir E., Oğus E., Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2013 Jan; 84(1): 84–93. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110467>. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22414257.
- 22 Acar B., Demir S., Özşin-Özler C., et al. Evaluation of periodontal status and cytokine response in children with familial Mediterranean fever or systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Oral Investig.* 2022 Oct 5. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04730-4>. Epub ahead of print. PMID: 36197547.
- 23 Miranda L.A., Fischer R.G., Sztajn bok F.R., et al. Increased interleukin-18 in patients with juvenile idiopathic arthritis and early attachment loss. *J Periodontol.* 2005 Jan; 76(1): 75–82. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.1.75>. PMID: 15830640.
- 24 Bozkurt F.Y., Yetkin Ay Z., Berker E., et al. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine.* 2006 Aug; 35(3-4): 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.07.020>. Epub 2006 Sep 18. PMID: 16982199.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Козлитина Юлия Александровна✉, канд. мед. наук, доцент кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4964-7441>

Адмакин Олег Иванович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-2961>

Морозова Наталия Сергеевна, канд. мед. наук, профессор кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6453-1615>

Захарова Наталия Борисовна, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Морозова Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

Iuliia A. Kozlitina✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatric, Preventive Dentistry and Orthodontics, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4964-7441>

Oleg I. Admakin, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric, Preventive Dentistry and Orthodontics, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-2961>

Natalia S. Morozova, Cand. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Pediatric, Preventive Dentistry and Orthodontics, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6453-1615>

Natalia B. Zakharova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Olga L. Morozova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author