

7. Селезнева, Е. В. Теоретический анализ взаимосвязи тревожности и учебной деятельности в разные возрастные периоды // Молодой ученый. — 2019. — № 4 (242). — С. 166-171.

Сведения об авторах

Е. А. Хизёва* - студент педиатрического факультета
Э. М. Волынцева – студент педиатрического факультета
В. А. Толмачев – студент педиатрического факультета
Ю. Е. Катырева – старший преподаватель кафедры
О. Б. Гилёва – доктор биологических наук, профессор

Information about the authors

E. A. Khizeva* – student
E. M. Volyntseva – student
V. A. Tolmachev – student
Y. E. Katyreva – Senior Lecturer
O. B. Gileva – Doctor of Biological Sciences, Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

K.Khizeva@gmail.com

УДК: 571.27

СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

Хрусталева Мария Олеговна, Алимпиева Анна Андреевна, Шуман Евгений Александрович
Кафедра медицинской биологии и генетики
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Анкилозирующий спондилит (АС) это хроническое воспалительное заболевание. При АС поражаются крестцово-подвздошные сочленения и позвоночник. Заболевание имеет прогрессирующее течение с развитием тяжелых структурных повреждений осевого скелета у лиц молодого возраста, приводит к снижению качества жизни и стойкой утрате трудоспособности. Заболевание имеет высокую распространённость среди населения, им страдает до 1,7% населения земного шара. **Цель исследования** - изучить методы диагностики и современные методы лечения анкилозирующего спондилита. **Материал и методы.** Статьи в PubMed, MedLine, eLibrary. Поисковыми словами были «анкилозирующий спондилит». **Результаты.** Благодаря методам ранней диагностики анкилозирующего спондилита, своевременной профилактики, первичной и специализированной медицинской помощи, адекватному лечению, возможно, избежать серьёзных осложнений, и улучшить качество жизни пациента. **Выводы.** Применение генных технологий в диагностике и лечении анкилозирующего спондилита имеют большие перспективы.

Ключевые слова: ревматические заболевания, молекулярно-генетические методы, гистосовместимость, аутоиммунные заболевания, генотипирование, биомаркеры, анкилозирующий спондилит, генно-инженерные биологические препараты.

MODERN MOLECULAR GENETIC METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

Khrustaleva Maria Olegovna, Alimpieva Anna Andreevna, Shuman Evgeniy Aleksandrovich
Department of Medical Biology and Genetics
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease. In AS, the sacroiliac joints and spine are affected. The disease has a progressive course with the development of severe structural damage to the axial skeleton in young people, leading to a decrease in the quality of life and permanent disability. The disease has a high prevalence among the population, it affects up to 1.7% of the world's population. **The aim of the study** to study diagnostic methods and modern methods of treatment of ankylosing spondylitis. **Material and methods.** Articles in PubMed, MedLine, eLibrary. The search words were «ankylosing spondylitis». **Results.** Genetic research plays a significant role in the development of new drugs. Large-scale studies confirm the effectiveness and safety of the created drugs based on monoclonal antibodies. **Conclusion.** The use of gene technologies in the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis has great prospects.

Keywords: rheumatic diseases, molecular genetic methods, histocompatibility, autoimmune diseases, genotyping, biomarkers, ankylosing spondylitis, genetically engineered biological drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Анкилозирующий спондилит (АС) это хроническое воспалительное заболевание. При АС поражаются крестцово-подвздошные сочленения и позвоночник. Заболевание имеет прогрессирующее течение с развитием тяжелых структурных повреждений осевого скелета у лиц молодого возраста, приводит к снижению качества жизни и стойкой утрате трудоспособности. Заболевание имеет высокую распространенность среди населения, им страдает до 1,7% населения земного шара.

Цель исследования - изучить методы молекулярно-генетического исследования в диагностике и лечении анкилозирующего спондилита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Статьи в PubMed, MedLine, eLibrary. Поисковыми словами были «анкилозирующий спондилит».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнив материалы из разных источников, можно выделить следующие современные методы диагностики и лечения анкилозирующего спондилита.

Диагностика заболевания:

АС относится к HLA В 27 ассоциированным спондилопатиям, в число которых также входят псориатический артрит, реактивный артрит, энтеропатические артриты, а также болезнь Бехчета, псориаз.

Появление определенных полиморфизмов в участках (экзонах) гена HLA В27 приводит к синтезу определенных измененных белков, с измененной структурой и формой, что может аутоактивировать клетки иммунной системы [2-3]. Распространенность гена HLA В27 в мировой популяции составляет 8%. Распространенность гена HLA В27 среди больных АС составляет около 86% - 90% из разных источников. Поэтому определение (типирование) гена HLA В27 является важным и входит в диагностические критерии АС. Но это больше тест исключения, если у пациента с характерной клиникой не обнаруживается ген HLA В27, то вероятность, что у пациента данное заболевание крайне низка, однако, если ген HLA В27 обнаруживается, то это не позволяет 100% поставить диагноз, необходимо учитывая другие критерии заболевания. В практике врач-ревматолог назначает тест на типирование HLA В27.

В литературе имеются данные о возможности появления в гене HLA В27 дополнительных полиморфизмов, которые определяют специфические подтипы (субаллели) HLA В27 02,04,05,06,07,09. На настоящий момент описано 161 субаллелей В27, но не все субаллели В27 связаны с развитием заболевания. HLA В27 02,04,05,07 имеют высокую ассоциацию с развитием болезни Бехтерева, а субаллели HLA В27 09 и 06 имеют протективный (защищающий) эффект на развитие данного заболевания. Гомозиготное носительство HLA В27 увеличивает риск развития болезни Бехтерева по сравнению с гетерозиготностью, но не влияет на развитие клинической картины, тяжесть и характер начала заболевания [3, 4].

Учитывая данные литературы, в клинической практике важно не только назначить тест на наличие гена HLA В27, но и определить его подтипы, выяснить гомо или гетерозиготное носительство данного гена. Наличие генотипа HLA В27 повышает вероятность развития заболевания, но не может подтвердить диагноз без других критериев заболевания. Отсутствие HLA В27 снижает риск развития заболевания, но не исключает его т.к. у 10 % пациентов с диагнозом: АС тест на ген HLA В27 отрицательный [3].

Одним из направлений научных исследований является изучение генов цитокинов — белковых молекул, осуществляющих взаимодействие клеток иммунной системы. Исследование генов, которые кодируют указанные белковые структуры, способствует более глубокому пониманию патогенеза заболеваний и разработке инновационных методов лечения [1].

Лечение:

Молекулярно-генетический анализ играет важнейшую роль в разработке инновационных методов лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе АС [5, 6]. Благодаря достижениям генной инженерии были созданы принципиально новый класс лекарственных препаратов – моноклональные антитела или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [5]. Эти препараты ценны тем, что способны подавлять только определенные компоненты иммунной системы, а не всю ее работу, что характерно для традиционных препаратов, таких как глюкокортикостероиды. Моноклональные антитела могут быть подразделены на несколько групп в зависимости от области воздействия препарата. Для терапии анкилозирующего спондилита применяют ингибиторы фактора некроза опухоли и ингибиторы интерлейкина 17. Также созданы таргетные базисные противовоспалительные препараты (сБПВП). К этим препаратам относятся ингибиторы Янус-киназ [7].

Согласно литературным источникам в области медицины, мировое научное сообщество проводит исследования с целью оценки эффективности лекарственных препаратов, относящихся к одной группе, а также проводится сравнительная характеристика эффективности препаратов разных групп ГИБП и сБПВП. Научные исследования направлены на изучение долгосрочной эффективности данных препаратов, а также изучение безопасности их применения. Также изучается влияние генно-инженерных препаратов на течение сопутствующих заболеваний, особенно таких, как социально – значимые: сердечно-сосудистые заболевания [7].

Ингибиторы Янус-киназ (JAK) блокируют внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, которая опосредует действие различных цитокинов, принимающих участие в развитии иммуновоспалительных заболеваний. В лечебной практике используются ингибиторы Янус-киназ – тофацитиниб (ТОФА), филготиниб и упадацитиниб [8, 9]. Во многих отечественных и зарубежных исследованиях показана эффективность тофацитиниба, филготиниба, упадацитиниба у пациентов с АС, рефрактерных к лечению НПВП [10]. Анализ проведенных за последние годы рандомизированных клинических исследований, подтверждает хорошую эффективность ингибиторов JAK в лечении АС [9]. Оценена эффективность ингибиторов Янус-киназы при псориатическом артрите (ПСА) с аксиальным поражением и при анкилозирующим спондилите. Ингибиторы JAK показали хорошую эффективность как у пациентов с ПСА, так и у пациентов с АС. Лучшую эффективность препараты показали при лечении псориатического артрита в сравнении с эффективностью при АС. Не выявлено существенного различия в частоте побочных эффектов между группами пациентов с ПСА и АС [11]. Изучена эффективность тофацитиниба в сочетании с болезнью модифицирующими препаратами при лечении пациентов с АС и неадекватным ответом на монотерапию. Комбинированное лечение данными препаратами было эффективным, чем монотерапия. При этом частота нежелательных реакций оставалась низкой [12].

Даже несмотря на благоприятное терапевтическое воздействие ингибиторов JAK в лечении ревматических заболеваний, ученые выразили опасения относительно возможного появления венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭ), таких как тромбоз глубоких вен и тромбозомболия легочной артерии [13, 14].

Рассмотрена проблема безопасности ингибиторов JAK, используемых при лечении ревматоидного артрита (РА) и других ревматических заболеваний. Проводился анализ информации о возможной связи между риском развития венозной тромбозомболии и ревматическими заболеваниями. Отмечалось, что JAK может изменять уровни ЛПВП и ЛПНПНП. Авторы считают, что снизить риск ВТЭ у пациентов, получающих лечение ингибиторами JAK, может более строгий контроль уровня холестерина ЛПНП и прием высокоэффективных статинов [15].

Проведен систематический обзор и сетевой мета-анализ рандомизированных исследований у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в ответ на лечение ингибиторами JAK. Анализ демонстрирует, что при применении предписанных доз ингибиторов JAK у пациентов с ревматоидным артритом концентрация липопротеинов высокой плотности

(ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови увеличивается. Для более точного понимания влияния этих изменений на сердечно-сосудистый риск пациентов с РА требуются дальнейшие обширные исследования [16].

При воспалительных заболеваниях цитокин - фактор некроза опухоли (иФНО α) стимулирует воспаление и защищает организм от различного рода патогенов. Однако активное воспаление при ревматологических заболеваниях в итоге вызывает деструктивные изменения в структуре суставов. Поэтому «хорошим» данный цитокин назвать нельзя. Моноклональное антитело (иФНО α), в частности его Fab-фрагмент, образует устойчивый комплекс с этим цитокином, что приводит к полной блокаде его активности. Ингибиторами фактора некроза опухоли являются такие препараты: этанерцепт, цертолизумаб, инфликсимаб, голимумаб, адалимумаб. Данные препараты снижают активность заболевания, приводят к стойкой ремиссии АС. При длительном приеме замедляют прогрессирование патологических изменений в костной ткани, что подтверждается рентгенологическими исследованиями. В многочисленных работах доказана не только эффективность, но и безопасность терапии иФНО α . Отмена иФНО α приводит к обострению заболевания, однако снижение дозы позволяет удерживать достигнутый эффект [7].

Интерлейкины, включая интерлейкин 17, также являются воспалительными цитокинами. Интерлейкины играют главную роль в запуске воспалительного процесса, поэтому подавление их активности приводит к уменьшению воспаления. К блокаторам интерлейкина 17 (ИЛ17) относятся секукинумаб, канакинумаб, тоцилизумаб. Больше всего работ посвящено эффективности и безопасности секукинумаба (СЕК), иксекизумаба (ИКС), так же накапливаются данные о бродалумабе, бимекизумабе. Препараты данного класса проявляют высокую эффективность и отличаются хорошей безопасностью при применении. При длительном приеме (более 4-х лет) данных препаратов в 80% случаев не зарегистрировано прогрессирования заболевания [17].

Отечественной биотехнологической компанией ЗАО «БИОКАД» разработан препарат нетакимаб (НТК). НТК относится к ингибиторам интерлейкина 17 и применяется для лечения больных с АС. Этот препарат также все чаще применяется в терапии псориаза и псориатического артрита. Нетакимаб относится к инновационным лекарственным средствам и предоставляет пациентам новые возможности лечения и улучшения качества жизни [18].

Российские ученые провели анализ сравнительной клинической эффективности и безопасности препаратов, используемых для лечения АС. Наивысший уровень эффективности в терапии пациентов с АС продемонстрировали препараты из группы ИЛ-17 иксекизумаб, нетакимаб (НТК), также высокой эффективностью обладал ингибитор ФНО - α инфликсимаб. Все принимавшие участие в анализе лекарственные препараты имели сходный профиль безопасности в отношении частоты возникновения нежелательных явлений [19].

У пациентов с АС часто диагностируются кардиометаболические нарушения, такие как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и диабет. Эти сопутствующие состояния ассоциируются с повышенной активностью спондилита и увеличенной вероятностью сердечно-сосудистых осложнений. Учеными доказано, что активация ИЛ-23 / ИЛ-17 играет ключевую роль в патофизиологии спондилоартрита, способствуя воспалению и ремоделированию тканей в пораженных суставах и энтезах. Значимость сигнального каскада ИЛ-23 / ИЛ-17 в субклиническом воспалении, которое лежит в основе распространенных кардиометаболических нарушений, указывает на возможное существование общих путей между этими процессами и патофизиологией спондилоартрита. Данное наблюдение указывает на то, что взаимосвязь между воспалительными процессами и развитием кардиометаболических заболеваний может иметь существенное значение в формировании патогенеза спондилоартрита. Биологическая терапия может вызывать изменения в кардиометаболическом статусе пациентов, а кардиометаболические состояния, наоборот, могут влиять на клинический ответ на биологическую терапию.

Проводилась оценка эффективности генно-инженерных препаратов (ингибитора ИЛ-17 секукинумаба) у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Секукинумаб проявил эффективность как у пациентов с ожирением, так и у пациентов без ожирения. Было установлено, что этот препарат не влияет на традиционные маркеры сердечно-сосудистого риска и, возможно, даже способен снизить вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Секукинумаб является единственным ингибитором IL-17, который в настоящее время продемонстрировал такой положительный эффект в лечении заболеваний, включая пациентов с ожирением. Его потенциал в снижении вероятности сердечно-сосудистых осложнений делает его перспективным кандидатом для дальнейших исследований и использования в клинической практике [20]. Ученые считают, что необходимо проведение обширных перспективных исследований для разяснения спорных вопросов, связанных с прогнозированием риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СА.

Неоценимым научным достижением в лечении аксиального спондилоартрита стало создание новаторского препарата BCD-180. Этот препарат, разработанный компанией BIOCAD и РНИМУ им. Н. И. Пирогова представляет собой результат передовых биотехнологических исследований и технологий. Ученые отметили, что обнаружение одного и того же аллельного варианта HLA-B27 у пациентов с АС предположило возможность наличия общего варианта Т-клеточного специфического рецептора у данной категории людей. Ученые смогли расшифровать нуклеотидную последовательность патогенного рецептора и создали моноклональное антитело, нацеленное против сегмента TRBV9 Т-клеточного рецептора. Непатентованное наименование препарата — сенипрутут. Проведено первое клиническое исследование фазы 2 LEFTA. Исследования проводились в России и Белоруссии. Результаты исследования доказали, что применение сенипрутуга эффективно в лечении пациентов с активным аксиальным спондилоартритом, подтвержденным рентгенологически, с хорошим профилем безопасности [21]. Эти выводы являются важным шагом в области разработки новых методов терапии для данного заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Генетические исследования играют ключевую роль в разработке новых лекарственных препаратов. В последние годы было разработано более 10 биологических препаратов, созданных с использованием генной инженерии, которые блокируют активность цитокинов и патологическую стимуляцию Т- и В-лимфоцитов. Эти препараты успешно применяются в медицинской практике для лечения ревматических заболеваний по всему миру, включая Россию. Отрадным является то, что принципиально новые лекарственные препараты с новым механизмом действия созданы российскими учеными. Эффективность и безопасность ГИБП и сБМП доказана широкомасштабными исследованиями, тем не менее, остаются вопросы иммунологической невосприимчивости, потери эффекта при отмене препарата, развитие осложнений на фоне приема ГИБП и сБМП. Требуется дальнейшего изучения связь АС и других ревматологических заболеваний с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также негативное или протективное влияние применяемой терапии на риск развития ССЗ у ревматологических пациентов.

ВЫВОДЫ

Наличие гена HLA B27 остается диагностическим критерии АС. Качественная диагностика АС должна включать более глубокий генетический анализ, направленный на исследование подтипов HLA B27.

Применение генных технологий в лечении анкилозирующего спондилита (АС) открывает значительные перспективы и демонстрирует отличные результаты. Несмотря на перспективы в области генной терапии, остаются вопросы и нерешенные задачи, которые нуждаются в обсуждении и дальнейших исследованиях. Это вопросы безопасности и эффективности применения конкретных генных модификаций, а также вопросы высокой стоимости генно-инженерных препаратов. Данную актуальную в наше время проблематику нужно решать, и в этой области должны проводиться дополнительные исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. - 2023. - №61(4). - С. 397–420.

2. HLA-B * 27 и анкилозирующий спондилоартрит: 50 лет наблюдений и открытий / Мухаммад А Хан // Международная ревматология. - 2023. - Т.25. - С. 327-340.
3. Связь спондилоартрита и лейкоцитарного антигена человека (HLA)-B*27 / Ченгаппа Г. Кавадичанда, Цзе Гэн, Шри Нетра Булусу [и др.] // Границы в иммунологии. - 2021 - Т.12
4. Роль антигенов HLA B-27 в патогенезе серонегативных спондилоартритов и хронического бруцеллеза (обзор) / Ю. М. Хайдарова, Г. М. Курманова, К.С. Омарова, А. Е. Абдрахманова // Клиническая медицина и фармакология. - 2022. - №4. - С. 243.
5. Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях / С. О. Салугина, Е.С. Федоров, М. И. Каледа // Опыт применения в ревматологической практике. - 2021. - Т.15, №4.
6. Генная инженерия в лечении анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) / С. И. Логвиненко, Э. А. Щербань, Л. С. Придачина [и др.] // Медицина. Фармация. - 2020. - №19. - С. 179–182.
7. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита / Ш. Ф. Эрдес // Современная ревматология. - 2021. - №15(2). - С. 94–105.
8. Лечение аксиального спондилоартрита - информация об Упадацитинибе / Jürgen Braun, Ута Килтц, Ксенофон Баралиакос // Разработка лекарственных средств и терапия. - 2022. - Т. 16. - С. 3609-3620.
9. Эффективность и безопасность ингибиторов Янус-киназы у пациентов с анкилозирующим спондилитом: систематический обзор и мета-анализ / Шу Ли, Fen Li, Ni Mao, Цзя Ван, Xi Xie // Клиническая ревматология. - 2023. - Т. 42. - С. 1593 - 1605.
10. Безопасность и эффективность упадацитиниба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом и неадекватным ответом на нестероидную противовоспалительную медикаментозную терапию: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования за год и открытого расширения / Атул Деодхар, Désirée van der Heijde, Йоахим Сипер, Filip Van den Bosch, Walter P Maksymowych // Ревматоидный артрит. - 2022. - Т. 74. - №1111. - С. 70-80.
11. Эффективность ингибиторов Янус-киназы при псориатическом артрите с аксиальным поражением в непрямом сравнении с анкилозирующим спондилитом: ретроспективный анализ на основе объединенных данных / Лин Ван, Сяофан Пин, Вэй Чен, Weibin Xing // Научно-практический журнал для врачей. - 2021. - С. 1725-1737.
12. Эффективность тофацитиниба в сочетании с bDMARDs при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом с неадекватным ответом на bDMARDs: ретроспективное исследование / Цзе Чанг 1, Gang Wang // ACR Open Rheumatol. - 2022. - №4(9). - С. 794-801.
13. Риск венозной тромбоземболии, связанной с применением ингибиторов, Янус-киназы при ревматоидном артрите: описание случая и обзор литературы / Сюнсуке Мори, Фумихико Огата, Рюсуке Цунода // Клиническая ревматология. - 2021. - № 40(11). - С. 4457-4471.
14. Сердечно-сосудистые риски, связанные с ингибиторами Янус-киназы: взгляд за пределы черного ящика / Дурга Прасанна Мисра, Гаурав Панде, Викас Агарвал // Перспективы в ревматологии. - 2023. - Т 42. - С. 621-632.
15. Важнейшие проблемы безопасности ингибиторов Янус-киназы при ревматоидном артрите могут быть связаны с недостаточным контролем уровня холестерина ЛПНП: аргументированный анализ литературы // Сальваторе Коррао // Внутренняя и неотложная медицина. - 2023. - №18(8). - С. 2157-2161.
16. Влияние ингибиторов JAK на липопротеины высокой и низкой плотности у пациентов с ревматоидным артритом: систематический обзор и сетевой мета-анализ / Na Li, Чжун-Пин Гоу, Шуан-Цин Ду [и др.] // Clinical Rheumatology. - 2022. - №41(3). - С. 677-688.
17. Сравнительная эффективность и безопасность секукинумаба и иксекизумаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом / Y H Lee, G G Song // Журнал ревматологии. - 2021. - №80(8). - С. 776-784.
18. Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики: результаты первого года пострегистрационного исследования безопасности LIBRA / Ш. Эрдес, В. И. Мазуров, И. З. Гайдукова [и др.] // Научно - практическая ревматология. - 2023. - №61(6). - С. 700-710.
19. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ / Т. В. Дубинина, И. З. Гайдукова, В. Д. Соколова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2020. - 58(6). - С. 646–657.
20. Интерлейкин-17-таргетное лечение у пациентов со спондилоартритом и связанным с ним профилем кардиометаболического риска / Rubén Queiro, Елена Ауррекоэча, Сара Алонсо Кастро [и др.] // Экологическая коллекция. - 2023.
21. Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9+ Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA / Е. Л. Насонов, В. И. Мазуров, А. М. Лиля [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2024. - №62(1). - С. 65–80.

Сведения об авторах

М.О. Хрусталева* - студент педиатрического факультета
 А.А. Алимпиева - студент педиатрического факультета
 Е.А. Шуман – старший преподаватель

Information about the authors

М.О. Khrustaleva* - student of Pediatric Faculty
 А.А. Alimpieva - student of Pediatric Faculty
 Е.А. Shuman – Senior Lecturer

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 mkhrustaleva03@gmail.com