

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1575>

Роль IL-33 и IL-1 β в развитии персистирующего аллергического ринита у детей с избыточной массой тела/ожирением

А.Е. Королева¹, В.В. Бекезин¹, И.Н. Сергеева², Е.А. Волкова³, Р.Я. Мешкова^{1, 4}¹ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация² Смоленская областная детская клиническая больница, Смоленск, Российская Федерация³ Детская клиническая больница, Смоленск, Российская Федерация⁴ Клиническая больница № 1, Центр аллергологии-иммунологии, Смоленск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Имеются немногочисленные работы по изучению роли цитокинов у детей с аллергическим ринитом на фоне ожирения.

Цель — изучить уровень концентрации цитокинов IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE в сыворотке крови при интермиттирующем и персистирующем течении аллергического ринита у детей младшего школьного возраста с избыточной массой тела/ожирением.

Материалы и методы. Проведено одномоментное обсервационное исследование 69 детей в возрасте 7–10 лет с аллергическим ринитом в период ремиссии с ноября 2020 г. по февраль 2021 г. Всем детям в течение 3 дней осуществлялось комплексное обследование, включавшее определение содержания IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE. Перед взятием крови на анализ дети не должны были принимать назальные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты в течение последних 4 нед, антигистаминные препараты — в течение последних 7 дней. Для оценки жировой массы тела применяли биомпедансометрию с вычислением процента жировой массы тела (%ЖМТ).

Результаты. В исследование включены 44 ребёнка с аллергическим ринитом и избыточной массой тела/ожирением (группа I) и 25 детей с аллергическим ринитом и нормальной массой тела (группа II). Показано наличие интермиттирующего течения АР в I группе у 11 (25,0%) (подгруппа IA) и персистирующего течения у 33 (75,0%) (подгруппа IB) детей, в группе II — у 13 (52,0%) (подгруппа IIA) и 12 (48,0%) (подгруппа IIB) соответственно. Установлено, что уровень IL-1 β в сыворотке крови был достоверно выше в подгруппе IB по сравнению с детьми подгруппы IA ($p=0,009$). Концентрация IL-33 у детей с персистирующим аллергическим ринитом и ожирением была достоверно ниже по сравнению с детьми с интермиттирующим аллергическим ринитом и ожирением ($p=0,039$). Уровень IL-33 в сыворотке крови обратно коррелировал с %ЖМТ у детей подгруппы IA ($r=-0,667$; $p=0,035$). Концентрация IL-1 β обратно коррелировала с %ЖМТ у детей подгруппы IIB ($r=-0,738$; $p=0,037$). Уровни IL-6, TNF- α и общего IgE у детей с ожирением не зависели от характера течения аллергического ринита.

Заключение. Впервые установлено, что предикторами персистирующего течения аллергического ринита на фоне ожирения у детей являются снижение концентрации IL-33 и повышение IL-1 β в сыворотке крови. Выявленная обратная корреляционная связь между %ЖМТ и концентрацией IL-33 у детей с интермиттирующим течением аллергического ринита открывает окно возможностей для персонализированной тактики ведения детей с аллергическим ринитом и ожирением.

Ключевые слова: аллергический ринит; интерлейкин-1 β ; интерлейкин-33; ожирение; избыточная масса тела; дети младшего школьного возраста.

Как цитировать

Королева А.Е., Бекезин В.В., Сергеева И.Н., Волкова Е.А., Мешкова Р.Я. Роль IL-33 и IL-1 β в развитии персистирующего аллергического ринита у детей с избыточной массой тела/ожирением // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 472–482. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1575>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1575>

The role of IL-33 and IL-1 β in the development of persistent allergic rhinitis in overweight/obese children

Anna E. Koroleva¹, Vladimir V. Bekezin¹, Irina N. Sergeeva², Elena A. Volkova³, Raisa Ya. Meshkova^{1, 4}

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

² Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, Smolensk, Russian Federation

³ Children's Clinical Hospital, Smolensk, Russian Federation

⁴ Smolensk Clinical Hospital № 1, Smolensk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Few works were devoted to the study of the role of cytokines in children with allergic rhinitis (AR) with comorbid obesity.

AIMS: To study the level of cytokines interleukin (IL)1 β , IL-33, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α , and total IgE in the blood serum of overweight/obese children with intermittent and persistent AR.

MATERIALS AND METHODS: This cross-sectional observational study analyzed 69 children aged 7–10 years with AR in the remission period and was conducted from November 2020 to February 2021. All children went through a comprehensive examination for 3 days, including the definition of the serum concentrations IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α , and total IgE. Before blood sampling, children did not use nasal glucocorticosteroids, antileukotriene drugs for the last 4 weeks, and antihistamines for the last 7 days. Bioimpedansometry was used to assess the body weight by calculating the %FM (percentage of body fat mass).

RESULTS: The study included 44 children with AR and overweight/obesity (group I) and 25 children with AR and normal body weight (group II). The analysis of AR showed that in group I, intermittent AR was detected in 11 (25.0%) children (subgroup IA), whereas a persistent course was found in 33 children (75.0%) (subgroup IB). In group II, intermittent AR was detected in 13 (52.0%) children (subgroup IIA), whereas persistent AR in 12 children (48.0%) (subgroup IIB). The level of IL-1 β in the blood serum was significantly higher in the subgroup IB than in subgroup IA ($p=0.009$). The concentration of IL-33 in children with persistent AR and obesity was significantly lower than that in children with intermittent AR and obesity ($p=0.039$). The level of IL-33 in the serum negatively correlated with %FM in group IA ($r=-0.6673$, $p=0.035$). The concentration of IL-1 β negatively correlated with %FM in group IIB ($r=-0,738$, $p=0,037$). The levels of IL-6, TNF, and total IgE in obese children did not depend on the severity of AR.

CONCLUSIONS: The predictors of persistent AR in children with obesity are a decrease in the level of IL-33 and an increase in IL-1 β in the blood serum. The negative correlation between the degree of obesity and IL-33 concentration in children with intermittent AR opens a window of opportunity for the personified management of children with AR and comorbid obesity.

Keywords: allergic rhinitis; interleukin-1 β ; interleukin-33; obesity; overweight; children.

To cite this article

Koroleva AE, Bekezin VV, Sergeeva IN, Volkova EA, Meshkova RYa. The role of IL-33 and IL-1 β in the development of persistent allergic rhinitis in overweight/obese children. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):472–482. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1575>

Список сокращений

IgE (Immunoglobulin E) — иммуноглобулин E, повышается, как правило, при аллергии

IL-1 β (Interleukin 1, beta) — интерлейкин 1 бета, провоспалительный цитокин, член семейства интерлейкина 1

IL-6 (Interleukin 6) — интерлейкин 6, провоспалительный цитокин

IL-33 (Interleukin 33) — цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина 1, с иммунорегуляторными свойствами

TNF- α (Tumor necrosis factor α) — фактор некроза опухоли-альфа, многофункциональный провоспалительный цитокин

ОБОСНОВАНИЕ

Одной из глобальных проблем здравоохранения является эпидемический рост аллергического ринита (АР) в детской популяции [1]. АР представляет собой IgE-опосредованное воспаление и характеризуется Th₂-иммунным ответом [2]. К важным факторам риска АР относят генетическую предрасположенность и воздействие окружающей среды [3]. В последнее время особое внимание уделяется факторам образа жизни, таким как диетические привычки и физическая активность [3], в то же время на протяжении последних десятилетий наблюдается рост распространённости избыточной массы тела/ожирения среди детей [4].

В настоящее время подтверждена роль ожирения в качестве фактора риска и утяжеления течения бронхиальной астмы у детей и взрослых [5]. Концепция единства дыхательных путей предполагает наличие тесной патогенетической связи между бронхиальной астмой и АР [2]. В связи с этим избыток жировой ткани может способствовать развитию и утяжелению АР посредством различных иммунопатологических эффектов [6]. В исследовании M.W. Nap и соавт. [7] показано, что IL-1 β способствует формированию тяжёлого персистирующего течения АР у детей с ожирением и может служить биомаркером обострения и активации аллергических заболеваний. Кроме того, высокий уровень IL-1 β прямо коррелировал с повышенной концентрацией лептина у детей с АР и ожирением. В то же время отсутствовали изменения в уровнях концентрации IL-6, TNF- α , IL-4 в сыворотке крови детей с АР и ожирением [8]. Роль других цитокинов в патогенезе АР на фоне избытка жировой ткани ещё предстоит выяснить.

Концентрация IL-33 при АР имеет ряд особенностей, выделяющих этот цитокин в ряду наиболее важных как с теоретической, так и практической точки зрения. Установлено, что IL-33 продуцируется клетками первой линии защиты, в частности эпителиальными, при воздействии на них аллергенов. Следует отметить, что IL-33 также продуцируется адипоцитами в ответ на стимуляцию TNF- α [9]. IL-33, связываясь со специфическим рецептором ST2 (growth stimulation expressed gene 2), индуцирует выработку цитокинов Th₂-типа [10].

Исследования, посвящённые изучению частоты встречаемости ожирения у детей с АР, достаточно противоречивы. По данным метаанализа 30 исследований [11], повышенный индекс массы тела ассоциирован с риском развития АР у детей, но не у взрослых. С другой стороны, имеются исследования, в которых не выявлено связи между ожирением и АР [12]. В целом, исследования по изучению причинно-следственной связи ожирения и IgE-зависимой аллергии немногочисленны и носят зачастую противоречивый характер. Всё это вызывает необходимость углублённого изучения цитокинового профиля у детей с АР на фоне избытка жировой массы.

Цель исследования — изучить уровни концентрации цитокинов IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE в сыворотке крови при интермиттирующем и персистирующем течении АР у детей младшего школьного возраста с избыточной массой тела/ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное обсервационное исследование. Отбор детей в исследование произведён методом случайной выборки. Выборку детей с АР формировали по данным регистров врачей аллергологов-иммунологов Центра аллергологии-иммунологии ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» (Смоленск) и ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница» (Смоленск). На основании последовательности случайных чисел, сгенерированных на компьютере, произведён случайный отбор 90 детей с АР, из них 69 в результате обследования включены в исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: дети младшего школьного возраста (7–10 лет); дети с врачом-верифицированным диагнозом АР в период ремиссии; дети с избыточной массой тела/конституционально-экзогенным ожирением (основная группа); дети с нормальной массой тела (группа сравнения); подписанное информированное добровольное согласие родителей/законных представителей ребёнка на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие подозрения или подтвержденной бронхиальной астмы в анамнезе; наличие подозрения или подтвержденного атопического дерматита в анамнезе; использование назальных глюкокортикоидов, антилейкотриеновых препаратов в течение последних 4 нед, использование антигистаминных препаратов в течение последних 7 дней; дети с вторичным ожирением (при нейроэндокринных заболеваниях) — гипоталамическим, ятрогенным, моногенным, синдромальным; обострение хронических заболеваний; хронические иммунные заболевания (сахарный диабет 1-го типа, хронический гломерулонефрит, системные заболевания соединительной ткани и др.); дети с дефицитом массы тела.

Критерии исключения: наличие острого инфекционного заболевания, обострение хронического заболевания; желание родителей/законных представителей пациента и/или пациента прекратить участие в исследовании.

Условия проведения

Клинические и лабораторные исследования выполнены на базе Центра аллергологии-иммунологии ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» (Смоленск). Биоимпедансное исследование проведено в «Центре здоровья детей» на базе ОГБУЗ «Детская клиническая больница» (Смоленск).

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с ноября 2020 г. по февраль 2021 г. Всем детям в течение 3 дней выполнялось комплексное обследование на базе дневного стационара Центра аллергологии-иммунологии, включавшее сбор аллергоанамнеза, осмотр пациентов, постановку кожно-скарификационных проб с аэроаллергенами и сбор венозной крови для иммунологических исследований. Далее пациентов направляли на биоимпедансное исследование для установления процентного содержания жировой массы тела (%ЖМТ).

Описание медицинского вмешательства

У всех исследуемых детей определяли концентрацию IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE в сыворотке крови. Кровь для анализа собиралась квалифицированным медицинским персоналом в утреннее время (8.00–9.00), натощак, из локтевой вены. Для оценки %ЖМТ проводили биоимпедансное исследование.

Основной исход исследования

Установить число детей с АР, имеющих избыточную массу тела/ожирение.

Дополнительные исходы исследования

В исследуемых группах проведён корреляционный анализ уровней IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE с %ЖМТ.

Анализ в подгруппах

В соответствии с результатом измерения %ЖМТ сформированы следующие группы: группа I (основная) — дети с АР и избыточной массой тела/ожирением; группа II — дети с АР и нормальной массой тела. Каждая группа разделена на две подгруппы в зависимости от течения АР: подгруппа IA — дети с интермиттирующим течением АР и избыточной массой тела/ожирением, IB — дети с персистирующим течением АР и избыточной массой тела/ожирением; подгруппа IIA — дети с интермиттирующим течением АР и нормальной массой тела, IIB — дети с персистирующим течением АР и нормальной массой тела.

Методы регистрации исходов

Содержание в сыворотке крови IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE определяли методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Dupex (США) с применением программы Revelation. Для определения концентраций IL-1 β , IL-33, IL-6 и TNF- α использовали реагенты компании Cloud-Clone Corp. (США) с чувствительностью методов <5,7, <6,4, <0,35 и <0,52 пг/мл соответственно; для определения общего IgE — реагенты ООО «Компания АлкорБио» (Санкт-Петербург, Россия) с чувствительностью метода не менее 2,3 МЕ/мл.

Биоимпедансометрия основана на измерении электрического сопротивления биологических тканей. Исследование проводили по тетраполярной методике с помощью биоимпедансного анализатора «ABC-01 МЕДАСС» (Россия). Результаты значений %ЖМТ оценивали по протоколу биоимпедансометрии в категориях «истощение», «фитнес-стандарт», «норма», «избыточный вес», «ожирение». Всем детям проведены антропометрические измерения массы тела (кг) и роста (см).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 2 от 02.11.2020). Родители или законные представители детей предварительно подписывали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Статистический анализ

Расчёт выборки на этапе планирования не проводился. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Распределение показателей считали нормальным при уровне значимости $p > 0,05$. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы с интерквартильным размахом — 25-й и 75-й процентиля (Me [T1; T2]). Для выявления парных различий в случае неоднородности дисперсий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, в остальных случаях — критерий

Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 69 детей с АР младшего школьного возраста (7–10 лет). В основную группу вошли 44 ребёнка с избыточной массой тела/ожирением, в группу сравнения — 25 детей с нормальной массой тела. Дети в группах были сопоставимы по возрасту и полу. У детей с избыточной массой тела/ожирением персистирующее течение АР выявлено в 33/44 (75%) случаях, тогда как у детей с нормальным весом — в 12/25 (48%). Достоверные различия между группами получены по росту, массе тела и %ЖМТ.

Демографическая характеристика участников исследования приведена в табл. 1, расчёт %ЖМТ в подгруппах — на рис. 1.

Основные результаты исследования

По данным биоимпедансного исследования (см. табл. 1), избыточная масса тела/ожирение у детей с АР выявлены в 63,7% случаев (у 44/69); персистирующее течение АР у детей с высоким %ЖМТ имело место в 75% случаев, тогда как у детей с нормальным %ЖМТ — в 48,0% ($p=0,045$).

Сравнительный анализ концентрации цитокинов продемонстрировал достоверные различия в группах детей в зависимости от характера течения АР и наличия избыточной массы тела/ожирения (табл. 2). Так, у детей группы I с персистирующим АР содержание IL-1 β было достоверно выше в сравнении с детьми с интермиттирующим

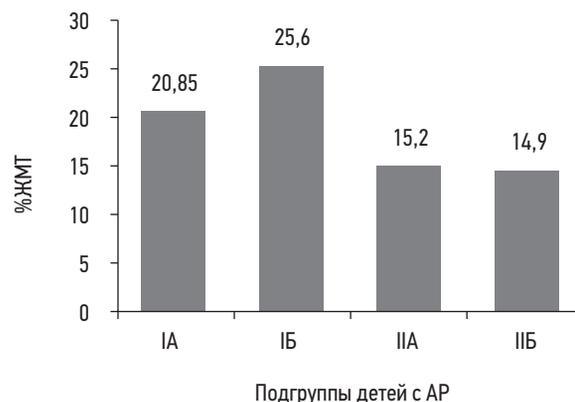


Рис. 1. %ЖМТ в подгруппах детей с аллергическим ринитом.
Fig. 1. %FM in subgroups of children with allergic rhinitis.

течением АР ($p=0,009$). Напротив, уровень IL-33 в группе I был достоверно ниже при персистирующем течении по сравнению с интермиттирующим АР ($p=0,039$). В группе детей с АР и нормальной массой тела не выявлено достоверных различий в концентрации IL-1 β и IL-33 в зависимости от характера течения заболевания. Статистически значимых различий концентрации IL-6, TNF- α и общего IgE в сыворотке не выявлено вне зависимости от массы тела и тяжести течения АР у детей.

Дополнительные результаты исследования

В ходе исследования у детей с АР были проанализированы корреляционные связи уровня исследуемых цитокинов и общего IgE с %ЖМТ (табл. 3, рис. 2). Оказалось, что концентрация IL-33 в сыворотке детей с АР и избыточной массой тела/ожирением (подгруппа IA) обратно коррелировала с %ЖМТ, в то же время уровень IL-1 β обратно коррелировал с %ЖМТ у детей с АР и нормальной массой тела (подгруппа IIB); см. рис. 2.

Таблица 1. Демографическая характеристика детей с аллергическим ринитом

Table 1. Demographic characteristics of children with allergic rhinitis

Показатели	Группа I (n=44)	Группа II (n=25)	<i>p</i>
Возраст, лет	8 [7; 9]	8 [7; 8]	0,372
Пол:			
• мальчики, <i>n</i> (%)	33 (75)	13 (52,0)	0,093
• девочки, <i>n</i> (%)	11 (25)	12 (48,0)	
Рост, см	135,5 [128; 139]	127 [122; 134]	0,003
Масса тела, кг	32,5 [29; 37]	25 [23; 28]	<0,0001
%ЖМТ	25,4 [23,8; 28,5]	15,1 [13,7; 17,4]	<0,0001
Течение аллергического ринита:			
• персистирующее, <i>n</i> (%)	33 (75,0)	12 (48,0)	0,045
• интермиттирующее, <i>n</i> (%)	11 (25,0)	13 (52,0)	

Таблица 2. Зависимость уровней цитокинов от характера течения аллергического ринита у детей с избыточной массой тела/ожирением**Table 2.** Dependence of cytokine level on the currents allergic rhinitis in overweight/obese children

Цитокины	Группа I		p	Группа II		p
	IA	IB		IIA	IIB	
IL-1 β , пг/мл	0,024 [0,008; 0,029] n=9	0,057 [0,046; 0,351] n=24	0,009	0,217 [0,028; 0,951] n=8	0,052 [0,02; 0,457] n=9	0,469
IL-33, пг/мл	10,9 [9,9; 13,2] n=10	9,65 [8,5; 10,4] n=28	0,039	7,8 [6,3; 13,1] n=11	9,55 [2,8; 13,5] n=10	0,961
IL-6, пг/мл	0,321 [0,112; 1,402] n=7	0,368 [0,223; 0,956] n=19	0,862	0,625 [0,059; 0,92] n=8	0,493 [0,171; 1,101] n=8	0,961
TNF- α , пг/мл	0,775 [0,421; 1,629] n=8	0,546 [0,297; 0,843] n=25	0,168	0,76 [0,52; 1,56] n=11	0,899 [0,527; 1,714] n=8	0,577
Общий IgE, МЕ/мл	235,2 [179,6; 359,4] n=12	170,5 [82,6; 504,7] n=31	0,797	387,5 [6,6; 561,5] n=11	278,2 [79,6; 530] n=13	0,598

Таблица 3. Коэффициенты корреляции уровней исследуемых цитокинов с %ЖМТ у детей с аллергическим ринитом**Table 3.** Correlation coefficients of the level of the studied cytokines with %FM in children with allergic rhinitis

Показатель	%ЖМТ							
	IA		IB		IA		IB	
	r	p	r	p	r	p	r	p
IL-6, пг/мл	-0,5139	0,1927	0	1	0,1114	0,812	0,0637	0,7956
TNF- α , пг/мл	-0,2681	0,5208	0,3449	0,0913	0,4104	0,3126	-0,5581	0,1929
Общий IgE, МЕ/мл	0,0035	0,9913	0,1178	0,5354	-0,2015	0,6323	-0,2345	0,4632

Нежелательные явления

Значения сывороточных уровней IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α в нашем исследовании в некоторых случаях были ниже предела обнаружения, предложенного производителем.

ОБСУЖДЕНИЕ

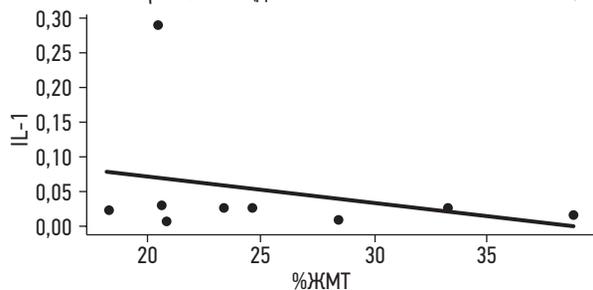
Резюме основного результата исследования

Ожирение у детей является предиктором персистирующего течения АР. Биомаркерами персистирующего течения АР на фоне избыточной массы тела/ожирения у детей в возрасте 7–10 лет являются снижение концентрации IL-33 и повышение IL-1 β в сыворотке крови.

Обсуждение основного результата исследования

В нашем исследовании избыточная масса тела/ожирение у детей с АР в возрасте 7–10 лет установлена в 63,7% случаев. При этом ожирение у детей младшего

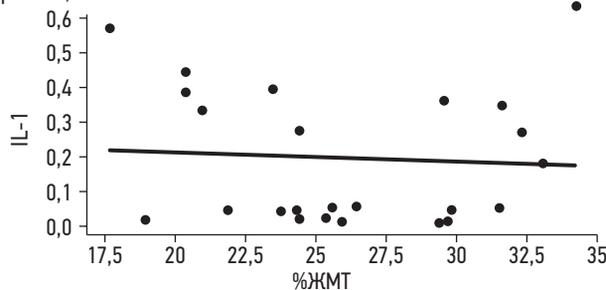
школьного возраста является фактором риска более тяжёлого течения АР. Ожирение характеризуется гипертрофией белой жировой ткани и нарушением метаболической активности адипоцитов, что приводит к хроническому системному воспалению слабой степени [13]. Адипоциты секретируют различные гормоны жировой ткани — адипоциткины, в том числе с про- или противовоспалительной активностью [6]. Известно, что изменение уровня адипокинов может приводить к сдвигу иммунного ответа в сторону Th₂-типа, что увеличивает риск atopических заболеваний [14]. По данным поперечного исследования [15], у детей в возрасте 3–10 лет выявлена положительная ассоциация между избыточной массой тела/ожирением и повышенным риском atopических заболеваний (аллергический ринит, бронхиальная астма) в сравнении с детьми с нормальным весом. В литературе встречаются и другие данные, свидетельствующие о том, что у детей с экзогенно-конституциональным типом ожирения имеет место обратная корреляция с АР независимо от пола [16]. В нескольких исследованиях было показано, что у детей

Зависимость IL-1 β от %ЖМТ (дети с АР и избыточной массой тела/ожирением)

$$r_s = -0,2594 \quad (p\text{-value} = 0,5007)$$

$$IL-1 = 0,1436 - 0,0037 \cdot \%ЖМТ$$

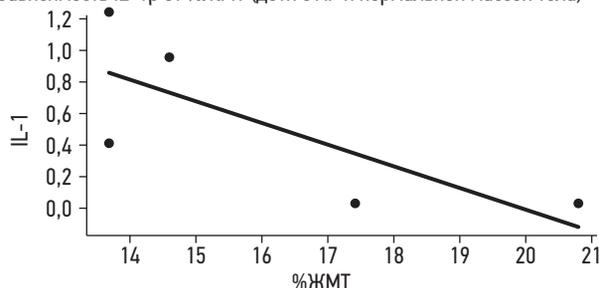
$$R^2 = 7,7284\%$$



$$r_s = -0,0805 \quad (p\text{-value} = 0,7085)$$

$$IL-1 = 0,2574 - 0,0024 \cdot \%ЖМТ$$

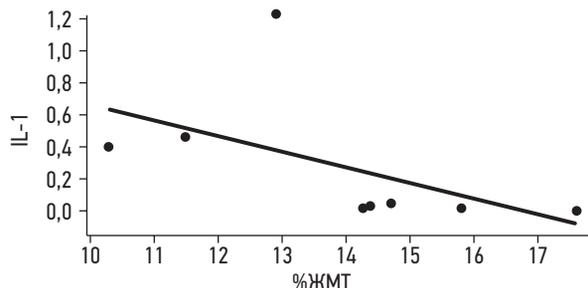
$$R^2 = 0,3387\%$$

Зависимость IL-1 β от %ЖМТ (дети с АР и нормальной массой тела)

$$r_s = -0,8208 \quad (p\text{-value} = 0,0886)$$

$$IL-1 = 2,6659 - 0,1332 \cdot \%ЖМТ$$

$$R^2 = 56,295\%$$

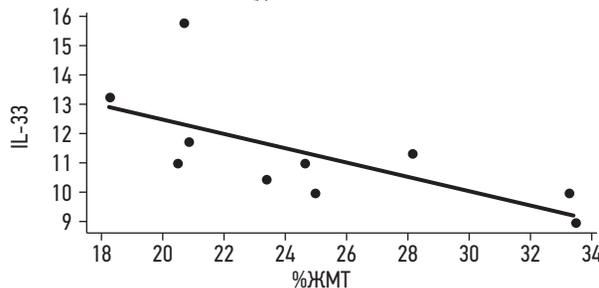


$$r_s = -0,7381 \quad (p\text{-value} = 0,0366)$$

$$IL-1 = 1,6299 - 0,0929 \cdot \%ЖМТ$$

$$R^2 = 28,4836\%$$

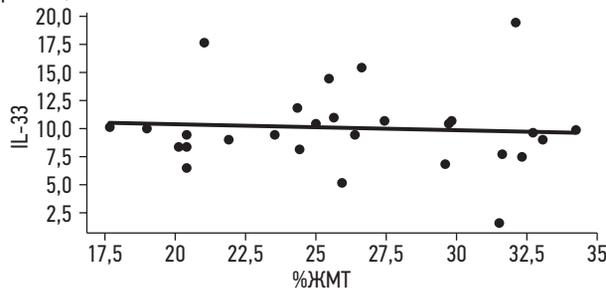
Зависимость IL-33 от %ЖМТ (дети с АР и избыточной массой тела/ожирением)



$$r_{xy} = -0,6673 \quad (p\text{-value} = 0,035)$$

$$IL-33 = 17,3379 - 0,2438 \cdot \%ЖМТ$$

$$R^2 = 44,53\%$$

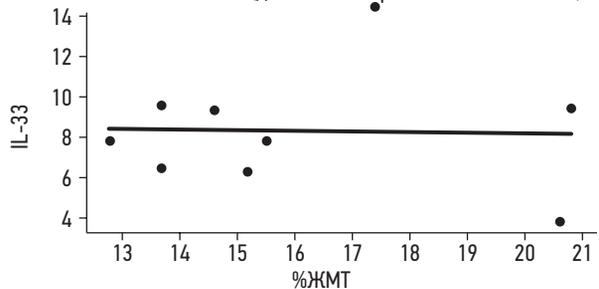


$$r_{xy} = -0,0132 \quad (p\text{-value} = 0,947)$$

$$IL-33 = 11,1229 - 0,0447 \cdot \%ЖМТ$$

$$R^2 = 0,37\%$$

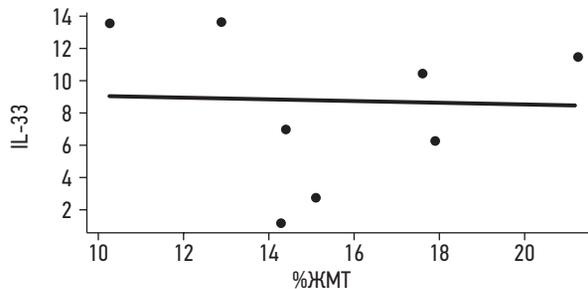
Зависимость IL-33 от %ЖМТ (дети с АР и нормальной массой тела)



$$r_{xy} = -0,0454 \quad (p\text{-value} = 0,9077)$$

$$IL-33 = 9,0385 - 0,0449 \cdot \%ЖМТ$$

$$R^2 = 0,2\%$$



$$r_{xy} = -0,0306 \quad (p\text{-value} = 0,9376)$$

$$IL-33 = 9,4519 - 0,0443 \cdot \%ЖМТ$$

$$R^2 = 0,09\%$$

— Оценка линейной регрессии • Экспериментальные данные

Рис. 2. Корреляционный анализ уровней исследуемых цитокинов и %ЖМТ у детей с аллергическим ринитом.

Примечание. r_{xy} — коэффициент корреляции Пирсона; r_s — коэффициент корреляции Спирмена; R^2 — коэффициент детерминации.

Fig. 2. Correlation analysis of the level of the studied cytokines with %FM in children with allergic rhinitis.

Note: r_{xy} — Pearson's correlation coefficient; r_s — Spearman's correlation coefficient; R^2 — determination coefficient.

с ожирением отмечаются более тяжёлые клинические симптомы АР [8, 17], что согласуется с полученными нами данными. Неоднозначные результаты исследований у детей могут быть вызваны многими факторами, такими как наследственная предрасположенность к ожирению, возраст, коморбидные заболевания, социальный статус семьи.

Одной из актуальных проблем является поиск биомаркеров, которые можно использовать для прогнозирования тяжести и оценки ответа на терапию пациентов детского возраста с АР на фоне ожирения. Нами был исследован спектр цитокинов в сыворотке крови детей с АР и различной массой тела, а именно IL-1 β , IL-6, IL-33 и TNF- α . Продемонстрировано, что высокое содержание IL-1 β в сыворотке крови детей с АР и ожирением может способствовать аллергическому воспалению и утяжелению симптомов заболевания (медиана IL-1 β у детей подгруппы IB в 2,38 раза больше, чем медиана IL-1 β у детей подгруппы IA). При этом нами выявлена обратная корреляционная связь между IL-1 β и %ЖМТ только у детей с АР и нормальной массой тела (подгруппа IB). Следовательно, увеличение %ЖМТ у детей с АР и нормальным весом не сопровождается гиперпродукцией IL-1 β . Семейство IL-1 состоит из про- и противовоспалительных белков (IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-18, IL-36Ra, IL-36 α , IL-37, IL-36 β , IL-36 γ , IL-38 и IL-33). Известно, что провоспалительный IL-1 β является важным маркером активации иммунной системы [18]. По данным литературы, избыточное высвобождение биологически активного IL-1 β является фактором риска среднетяжёлого и тяжёлого персистирующего АР у детей и, следовательно, может использоваться в качестве биомаркера обострения или активации АР и других аллергических заболеваний [19]. В исследовании с участием детей с АР в возрасте 6–10 лет продемонстрировано, что при снижении веса у детей с высоким индексом массы тела отмечалось снижение IL-1 β и улучшение симптомов АР [7].

Нами впервые установлено, что уровень IL-33 в сыворотке крови детей с избыточной массой тела/ожирением был ниже при персистирующем течении АР по сравнению с интермиттирующим течением заболевания. Возможно, это обусловлено более высоким значением %ЖМТ у детей в группе с персистирующим АР. Мы также обнаружили, что концентрация IL-33 в сыворотке детей с АР (подгруппа IA) обратно коррелирует с %ЖМТ. В экспериментальных моделях было показано, что введение мышам IL-33 приводило к уменьшению жировой ткани и размеров адипоцитов [20]. В исследовании по изучению ожирения у детей была выявлена обратная корреляция между сывороточным IL-33 и индексом массы тела [21]. Следует отметить, что на клетках слизистой оболочки носа у больных АР экспрессирован ST2-рецептор. Предполагается, что IL-33/ST2 играет решающую роль в назальном аллергическом воспалении. Данная гипотеза не только подчёркивает ключевую регуляторную роль цитокинов эпителиального происхождения (IL-33, IL-25, TSLP) при АР, но и связывает иммунопатогенез АР и бронхиальной астмы [22]. Роль

IL-33 в развитии АР была продемонстрирована в экспериментальных исследованиях, проведённых на мышинной модели. Показано, что IL-33 экспрессируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа и высвобождается после контакта с аллергеном. Продукция IL-33 после воздействия аллергена была связана с увеличением данного белка в промывной жидкости носа. Данные результаты позволяют предположить, что измерение уровня IL-33 в промывной жидкости носа после провокации аллергеном может быть использовано в качестве маркера АР [23]. В исследовании В. Rogala и J. Glück [24] обнаружено повышение уровня IL-33 в сыворотке крови у пациентов с интермиттирующим АР с сенсibilизацией к пыльце деревьев и/или трав, что согласуется с нашими данными. В исследовании Н. Fan и соавт. [25] отмечалось повышение уровня IL-33 в сыворотке детей с АР, получающих иммунотерапию. В одномоментном исследовании пациентов с сезонным АР обнаружены повышенный уровень IL-33 в сыворотке крови в сравнении со здоровым контролем, а также положительная корреляция между повышенным уровнем IL-33 и тяжестью АР [26]. Таким образом, IL-33 играет существенную роль в развитии аллергического воспаления слизистой оболочки носа, тесно связанного с симптомами заболевания.

Следует отметить, что изменений уровня исследуемых цитокинов в группе детей с АР и нормальным весом нами не выявлено. В то же время уровни IL-6 и TNF- α в сыворотке у детей с избыточной массой тела/ожирением не отличались в зависимости от течения АР, что согласуется с данными литературы [7].

В литературе имеются немногочисленные работы по изучению роли IL-1 β и IL-33 в патогенезе АР. Полученные нами результаты свидетельствуют о значительном вкладе избыточной массы тела/ожирения в дисбаланс цитокинов и характер течения АР у детей, что в перспективе открывает возможности персонифицированного подхода к терапии заболевания.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет некоторые ограничения: во-первых, небольшой размер выборки вследствие ограниченного финансирования; во-вторых, данные результаты могут экстраполироваться только на детей младшего школьного возраста (7–10 лет); кроме того, отсутствует оценка гендерных различий в исследуемой когорте детей. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки для выяснения роли цитокинов в патогенезе аллергического ринита у детей с избыточной массой тела/ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что избыточная масса тела/ожирение способствует развитию персистирующего течения АР у детей младшего школьного возраста. Впервые установлено,

что предикторами персистирующего течения АР на фоне коморбидного ожирения у детей являются снижение уровня концентрации IL-33 и повышение IL-1 β в сыворотке крови. Данные цитокины могут рассматриваться в качестве биомаркеров персистирующего течения АР у детей с избыточной массой тела/ожирением. Выявленная обратная корреляция между степенью ожирения и концентрацией IL-33 у детей с интермиттирующим течением АР открывает окно возможностей персонализированной тактики ведения детей с АР и ожирением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено на средства внебюджетного финансирования ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.Е. Королева — сбор и обработка материала, осмотр и обследование пациентов, статистическая обработка материала, написание текста; В.В. Бекезин — концепция

и дизайн исследования; И.Н. Сергеева — осмотр и обследование пациентов; Е.А. Волкова — проведение биоимпедансного исследования пациентов; Р.Я. Мешкова — редактирование.

Благодарности. Выражаем огромную признательность за помощь и активное участие в статистической обработке данных Э.Л. Нивеницыну.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out with extrabudgetary funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. А.Е. Koroleva — collection and processing of material, examination and examination of patients, statistical processing of the material, writing the text; В.В. Bekezin — concept and design of the study; И.Н. Sergeeva — examination and examination of patients; Е.А. Volkova — conducting a bioimpedance study of patients; R.Ya. Meshkova — editing.

Acknowledgments. We express our deep gratitude for the help and active participation in the statistical processing of data to E.L. Nivenitsyn.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asher I., Montefort S., Björkstén B., et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet*. 2006. Vol. 368, N 9537. P. 733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0
2. Liu Y., Sha J., Meng C., Zhu D. Mechanism of lower airway hyperresponsiveness induced by allergic rhinitis // *J Immunol Res*. 2022. Vol. 2022. P. 4351345. doi: 10.1155/2022/4351345
3. Weinmayr G., Forastiere F., Büchele G., et al. Overweight/Obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 12. P. e113996. doi: 10.1371/journal.pone.0113996
4. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A., et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults // *The Lancet*. 2017. Vol. 390, N 10113. P. 2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6737(17)32129-3
5. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 4. P. 1169–1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004
6. Umamo G.R., Pistone C., Tondina E., et al. Pediatric obesity and the immune system // *Front Pediatr*. 2019. Vol. 7. P. 487. doi: 10.3389/fped.2019.00487
7. Han M.W., Kim S.H., Oh I., et al. Obesity can contribute to severe persistent allergic rhinitis in children through leptin and interleukin-1 β // *Int Arch Allergy Immunol*. 2021. Vol. 182, N 6. P. 546–552. doi: 10.1159/000512920
8. Zeng Q., Luo X., Han M., et al. Leptin/Osteopontin axis regulated type 2 helper cell response in allergic rhinitis with obesity // *EBio Medicine*. 2018. Vol. 32. P. 43–49. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.05.037
9. Zeyda M., Wernly B., Demyanets S., et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue // *Int J Obes (Lond)*. 2013. Vol. 37, N 5. P. 658–665. doi: 10.1038/ijo.2012.118
10. Wang E.W., Jia X.S., Ruan C.W., Ge Z.R. miR-487b mitigates chronic heart failure through inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 31. P. 51688–51702. doi: 10.18632/oncotarget.18393
11. Zhou J., Luo F., Han Y., et al. Obesity/overweight and risk of allergic rhinitis: A meta-analysis of observational studies // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 75, N 5. P. 1272–1275. doi: 10.1111/all14143
12. Sybilski A.J., Raciborski F., Lipiec A., et al. Obesity -- A risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization // *Public Health Nutr*. 2015. Vol. 18, N 3. P. 530–536. doi: 10.1017/S1368980014000676
13. Kelishadi R., Roufarshabaf M., Soheili S., et al. Association of childhood obesity and the immune system: A systematic review of reviews // *Childhood Obesity*. 2017. Vol. 13, N 4. P. 332–346. doi: 10.1089/chi.2016.0176
14. Fang X., Henao-Mejia J., Henrickson S.E. Obesity and immune status in children // *Current Opinion Pediatrics*. 2020. Vol. 32, N 6. P. 805–815. doi: 10.1097/MOP0000000000000953
15. Vehapoglu A., Cakin Z.E., Kahraman F.U., et al. Is overweight/obesity a risk factor for atopic allergic disease in prepubertal

children? A case-control study // *J Pediatric Endocrinol Metabolism*. 2021. Vol. 34, N 6. P. 727–732. doi: 10.1515/jpem-2021-0051

16. Han Y.Y., Forno E., Gogna M., Celedón J.C. Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 5. P. 1460–1465. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1307

17. Liu W., Zeng Q., Zhou L., et al. Association of leptin with disease severity and inflammation indicators in Chinese obese children with allergic rhinitis // *Pediatric Allergy Immunol*. 2018. Vol. 29, N 2. P. 186–193. doi: 10.1111/pai.12856

18. Yazdi A.S., Ghoreschi K. The interleukin-1 family // *Adv Exp Med Biology*. 2016. Vol. 941. P. 21–29. doi: 10.1007/978-94-024-0921-5_2

19. Han M.W., Kim S.H., Oh I., et al. Serum IL-1 β can be a biomarker in children with severe persistent allergic rhinitis // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019. Vol. 15, N 1. P. 58. doi: 10.1186/s13223-019-0368-8

20. De Oliveira M.F., Talvani A., Rocha-Vieira E. IL-33 in obesity: where do we go from here? // *Inflamm Res*. 2019. Vol. 68, N 3. P. 185–194. doi: 10.1007/s00011-019-01214-2

21. Hasan A., Al-Ghimlas F., Warsame S., et al. IL-33 is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic

profile in non-diabetic but not diabetic subjects // *BMC Immunol*. 2014. Vol. 15, N 1. P. 19. doi: 10.1186/1471-2172-15-19

22. Hong H., Liao S., Chen F., et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 11. P. 2794–2804. doi: 10.1111/all.14526

23. Haenuki Y., Matsushita K., Futatsugi-Yumikura S., et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130, N 1. P. 184–194.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.013

24. Rogala B., Glück J. The role of interleukin-33 in rhinitis // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013. Vol. 13, N 2. P. 196–202. doi: 10.1007/s11882-013-0338-z

25. Fan H., Qin T.J., Ye L.S., et al. Expression of IL-25 and IL-33 and the count of EOS in peripheral blood of children with allergic rhinitis receiving immunotherapy // *Lin Chung Er Bi*. 2018. Vol. 32, N 6. P. 443–446. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.06.011

26. Sakashita M., Yoshimoto T., Hirota T., et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis // *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38, N 12. P. 1875–1881. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03114.x

REFERENCES

1. Asher I, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0
2. Liu Y, Sha J, Meng C, Zhu D. Mechanism of lower airway hyperresponsiveness induced by allergic rhinitis. *J Immunol Res*. 2022;2022:4351345. doi: 10.1155/2022/4351345
3. Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, et al. Overweight/Obesity and respiratory and allergic disease in children: International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *PLoS One*. 2014;9(12):e113996. doi: 10.1371/journal.pone.0113996
4. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6737(17)32129-3
5. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169–1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004
6. Umamo GR, Pistone C, Tondina E, et al. Pediatric obesity and the immune system. *Front. Pediatr*. 2019;7:487. doi: 10.3389/fped.2019.00487
7. Han MW, Kim SH, Oh I, et al. Obesity can contribute to severe persistent allergic rhinitis in children through leptin and interleukin-1 β . *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(6):546–552. doi: 10.1159/000512920
8. Zeng Q, Luo X, Han M, et al. Leptin/Osteopontin axis regulated type 2t helper cell response in allergic rhinitis with obesity. *EBio Medicine*. 2018;(32):43–49. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.05.037
9. Zeyda M, Wernly B, Demyanets S, et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(5):658–665. doi: 10.1038/ijo.2012.118
10. Wang EW, Jia XS, Ruan CW, Ge ZR. miR-487b mitigates chronic heart failure through inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8(31):51688–51702. doi: 10.18632/oncotarget.18393
11. Zhou J, Luo F, Han Y, et al. Obesity/overweight and risk of allergic rhinitis: A meta-analysis of observational studies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(5):1272–1275. doi: 10.1111/all14143
12. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, et al. Obesity -- A risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization. *Public Health Nutr*. 2015;18(3):530–536. doi: 10.1017/S1368980014000676
13. Kelishadi R, Roufarshbaf M, Soheili S, et al. Association of childhood obesity and the immune system: A systematic review of reviews. *Childhood Obesity*. 2017;13(4):332–346. doi: 10.1089/chi.2016.0176
14. Fang X, Henao-Mejia J, Henrickson SE. Obesity and immune status in children. *Current Opinion Pediatrics*. 2020;32(6):805–815. doi: 10.1097/MOP0000000000000953
15. Vehapoglu A, Cakin ZE, Kahraman FU, et al. Is overweight/obesity a risk factor for atopic allergic disease in prepubertal children? A case-control study. *J Pediatric Endocrinol Metabolism*. 2021;34(6):727–732. doi: 10.1515/jpem-2021-0051
16. Han YY, Forno E, Gogna M, Celedón JC. Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1460–1465. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1307
17. Liu W, Zeng Q, Zhou L, et al. Association of leptin with disease severity and inflammation indicators in Chinese obese children with allergic rhinitis. *Pediatric Allergy Immunol*. 2018;29(2):186–193. doi: 10.1111/pai.12856
18. Yazdi AS, Ghoreschi K. The interleukin-1 family. *Adv Exp Med Biology*. 2016;(941):21–29. doi: 10.1007/978-94-024-0921-5_2
19. Han MW, Kim SH, Oh I, et al. Serum IL-1 β can be a biomarker in children with severe persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 201;15(1):58. doi: 10.1186/s13223-019-0368-8

20. De Oliveira, Talvani A, Rocha-Vieira E. IL-33 in obesity: where do we go from here? *Inflamm Res*. 2019;68(3):185–194. doi: 10.1007/s00011-019-01214-2
21. Hasan A, Al-Ghimlas F, Warsame S, et al. IL-33 is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic profile in non-diabetic but not diabetic subjects. *BMC Immunol*. 2014;15(1):19. doi: 10.1186/1471-2172-15-19
22. Hong H, Liao S, Chen F, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy*. 2020;75(11):2794–2804. doi: 10.1111/all.14526
23. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):184–194. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.013
24. Rogala B, Glück J. The role of interleukin-33 in rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(2):196–202. doi: 10.1007/s11882-013-0338-z
25. Fan H, Qin TJ, Ye LS, et al. Expression of IL-25 and IL-33 and the count of EOS in peripheral blood of children with allergic rhinitis receiving immunotherapy. *Lin Chung Er Bi*. 2018;32(6):443–446. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.06.011
26. Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T, et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(12):1875–1881. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03114.x

ОБ АВТОРАХ

*** Королева Анна Евгеньевна;**

адрес: Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2655-1284>;
eLibrary SPIN: 6007-1896; e-mail: anna.ochkurenko@gmail.com

Бекезин Владимир Владимирович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9141-5348>;
eLibrary SPIN: 2518-3769; e-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Сергеева Ирина Николаевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8863-1103>;
e-mail: serg.irina72@mail.ru

Волкова Елена Александровна;
e-mail: VL-71@yandex.ru

Мешкова Раиса Яковлевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>;
eLibrary SPIN: 8937-1230; e-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Anna E. Koroleva**, MD;
address: 28, Krupskay street, Smolensk, 214019, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2655-1284>;
eLibrary SPIN: 6007-1896; e-mail: anna.ochkurenko@gmail.com

Vladimir V. Bekezin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9141-5348>;
eLibrary SPIN: 2518-3769; e-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Irina N. Sergeeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8863-1103>;
e-mail: serg.irina72@mail.ru

Elena A. Volkova;
e-mail: VL-71@yandex.ru

Raisa Ya. Meshkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>;
eLibrary SPIN: 8937-1230; e-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author