

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 612.313:618.21.083

Проходная В.А., Сурменева С.О., Чибичян Е.Х., Косых А.Ю.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ РОТОВОЙ И ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, Россия

Цель работы – определить особенности цитокинового профиля ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у беременных женщин с физиологическим протеканием беременности в динамике гестационного периода.

Материал и методы

У 31 здоровой беременной женщины без стоматологической патологии и у 32 здоровых волонтеров изучено содержание интерлейкинов (ИЛ) -4 и ИЛ-8 в РЖ и ДЖ иммуноферментным анализом.

Результаты. Изменения ИЛ-4 и ИЛ-8 в динамике беременности в РЖ и ДЖ в клинической группе по направленности были сходными: от 1-го к 3-му триместру содержание цитокинов возрастало. У здоровых доноров различий ИЛ-4 в двух биологических средах не было. В клинической группе во все три триместра в ДЖ концентрация ИЛ-4 по сравнению с РЖ была многократно выше. Концентрация ИЛ-8 в ДЖ на порядок (в 10–14 раз) выше по сравнению с ДЖ как у здоровых доноров, так и у пациенток клинической группы.

Вывод. Содержание цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-8 в биологических жидкостях полости рта в динамике беременности возрастает, что усиливает защитный потенциал биологической среды ротовой полости.

Ключевые слова: беременность; ротовая жидкость; десневая жидкость; цитокины.

Для цитирования: Проходная В.А., Сурменева С.О., Чибичян Е.Х., Косых А.Ю. Цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости у беременных женщин. Российский стоматологический журнал. 2017; 21 (4): 194-197. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-4-194-197>

Prohodnaya V.A., Surmeneva S.O., Chibichyan E.H., Kosykh A.Yu.

CITOKINE PROFILE OF SALIVARY AND GINGIVAL FLUID IN PREGNANT WOMEN

Rostov State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation

Objective: to determine the peculiarities of the cytokine state of the oral salivary (SF) and gingival fluid (GF) in pregnant women with a physiological course of pregnancy in the dynamics of the gestational period. Materials and methods. In 31 healthy pregnant women without dental pathology and in 32 healthy volunteers, the content of interleukins (IL) IL-4 and IL-8 in the SF and GF enzyme immunoassay was studied. Results. The changes in IL-4 and IL-8 in the dynamics of pregnancy in the SF and GF in the clinical group for the directivity were similar: from 1 to 3 trimester, the content of cytokines increased. In healthy donors there were no differences in IL-4 in two biological media. In the clinical group, in all three trimesters, the concentrations of IL-4 in the GF were significantly higher in comparison with SF. The concentration of IL-8 in GF was higher (10–14 times) than in the case of healthy donors, as well as in patients in the clinical group. Conclusion: The content of IL-4 and IL-8 cytokines in the biological fluids of the oral cavity increases in the dynamics of pregnancy, which increases the protective potential of the biological environment of the oral cavity. Keywords: pregnancy, oral salivary fluid, gingival fluid, cytokines.

Keywords:

For citation: Prokhodnaya V.A., Surmeneva S.O., Chibichyan E.H., Kosykh A.Yu. Citokine profile of salivary and gingival fluid in pregnant women. Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal. 2017; 21 (4): 194-197. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-4-194-197>

For correspondence: Prokhodnaya Viktoriya Aleksandrovna, cand. med. sci., assistant of the Department of dentistry of the Rostov state medical University, dentist, E-mail: ms.victoria111@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.07.17

Accepted 21.07.17

Физиологическая беременность характеризуется отсутствием выраженного материнского клеточно-опосредованного иммунитета против чужеродных (отцовских) антигенов плода, что является условием успешного вынашивания плода [1]. При этом гуморальный (антительный) иммунный ответ на инфекционные антигены в организме беременных сохраняется без изменений [2]. Фетоплацентарные ткани

беременных спонтанно секретируют цитокины, угнетающие клеточный иммунный ответ и способствующие гуморальному ответу: интерлейкины (ИЛ)-4, -5, -10 и трансформирующий ростовой фактор бета [3]. Клетки трофобласта на всех стадиях беременности активно продуцируют ИЛ-10, биологическая активность которого проявляется угнетением клеточного специфического иммунного ответа [1].

Развитие беременности сопровождается снижением функциональной активности естественных киллеров организма матери, что способствует сохранению плода, поскольку именно Т-киллерам отводит-

Для корреспонденции: Проходная Виктория Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры стоматологии РостГМУ, врач-стоматолог, E-mail: ms.victoria111@mail.ru

ся роль основных клеток-эффекторов в отторжении антигенов эмбриона [4]. Ингибиторы естественных киллеров секретируются трофобластом. Как известно, естественные киллеры, продуцируя гамма-интерферон, играют роль пусковых клеток при развитии клеточно-опосредованного иммунного ответа [5]. Угнетение естественных киллеров и снижение продукции γ -интерферона способствует превалированию дифференцировки Т-хелперов Th2, продуцирующих интерлейкины 4, 6, 10, 13 и др., угнетающих клеточно-опосредованный иммунный ответ [6]. При этом защитные функции иммунной системы беременной женщины, обусловленные синтезом антител, не только не снижаются, но даже активизируются в отношении патогенных бактерий. Физиологическая беременность сопровождается компенсаторным увеличением количества активированных моноцитов в периферической крови, что в сочетании с продукцией специфических антител, факторов врожденной иммунной защиты обеспечивает высокий уровень антибактериальной защиты [7]. Целью работы явилось проведение сравнительного анализа цитокинового профиля ротовой (РЖ) и десневой жидкости (ДЖ) у беременных женщин без стоматологической патологии и осложнений гестационного периода по сравнению со здоровыми донорами в динамике гемостатического периода.

Материал и методы

Обследованы 31 беременная женщина (клиническая группа), которых наблюдали на базе стоматологических кабинетов женских консультаций и стоматологических поликлиник Ростова-на-Дону. Беременность женщин протекала физиологически с отсутствием стоматологической патологии. Контрольную группу составили 32 небеременные женщины в возрасте от 18 до 30 лет. Средний возраст беременных женщин был $26,4 \pm 1,7$ года и здоровых доноров клинической группы – $25,9 \pm 2,1$ года.

Индексную оценку стоматологического статуса проводили с помощью стоматологических индексов в первый, второй и третий триместры беременности. При этом использовали индекс кариеса КПУ, индекс гигиены полости рта по Грин-Вермиллиону (ОНИ-S), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс РМА и пародонтальный индекс *CPITN*.

В группе беременных последовательно во все три триместра беременности (первый – 8–12 нед, второй – 13–27 нед, третий – 28–40 нед беременности) в РЖ и ДЖ определяли методом иммуноферментного анализа при помощи соответствующих тест-систем («ИЛ-4-ИФА-БЕСТ» и «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ» ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск, Россия) содержание интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-8. В ходе ИФА использовали термошейкер ST3 (Латвия) и аппарат для промывания планшетов Elisa Washer Human (США), оценку полученных результатов проводили на фотометре *Multilabel Counter 1420 Victor* (Финляндия).

Сбор РЖ проводили натощак с 8 до 9 ч, путем сплевывания в стерильную стеклянную пробирку. Биомассу центрифугировали, хранили при температуре 30°C .

Таблица 1. Характеристики стоматологического статуса группы здоровых доноров и пациенток клинической группы в динамике беременности

Показатель	Группа здоровых доноров ($n = 32$)	Клиническая группа ($n = 31$)		
		8–12 нед (1-й триместр)	13–27 нед (2-й триместр)	28–40 нед (3-й триместр)
Индекс гигиены по ОНИ-S	$0,5 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,01$	$0,7 \pm 0,05$	$0,8 \pm 0,04$
Индекс КПУ	$1,1 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2$
РМА индекс	0	0	$0,09 \pm 0,003$	$0,14 \pm 0,002$
Индекс <i>CPITN</i>	$0,2 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,03$	$0,6 \pm 0,01$	$0,5 \pm 0,02$

Собирали ДЖ введением полосок из хроматографической бумаги с заостренным концом в десневую борозду на 5 мин. Количество ДЖ определяли по площади пропитанного участка полоски (в мм^2). Элюаты получали путем помещения полосок с ДЖ в эппендорф, содержащий 0,5 мл 0,9% раствора NaCl при периодическом встряхивании в течение 4 ч.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Характеристики стоматологического статуса здоровых доноров и пациенток клинической группы в динамике гестационного периода отражены в табл. 1.

Индексная оценка гигиенического состояния полости рта и пародонта подтвердила отсутствие воспалительных изменений и стоматологической патологии. Гигиенический индекс и пародонтальные индексы здоровых доноров, а также пациенток клинической группы в динамике беременности имели низкие значения.

Исследования концентрации антимикробных пептидов проведены в РЖ и ДЖ. РЖ – это продукты секреции слюнных и слизистых желез оболочки полости рта в совокупности с клетками слущенного эпителия, лейкоцитами, микроорганизмами, остатками пищи, а также ДЖ. ДЖ – это транссудат сыворотки крови из десневого желобка, включающий лейкоциты, слущенные эпителиальные клетки, микроорганизмы, электролиты, белковые компоненты, ферменты [8]. ДЖ является основным поставщиком лейкоцитов в РЖ [9]. Кроме того, лейкоциты в РЖ могут попадать из рото-плоточного лимфоидного кольца [10]. Часть лейкоцитов, попадая в ротовую полость, погибает, выделяя лизосомальные ферменты (лизоцим, пероксидазу и др.).

Характеристики содержания ИЛ-4 и ИЛ-8 в РЖ и ДЖ у здоровых доноров и пациенток клинической группы в динамике беременности представлены в табл. 2.

Изменения ИЛ-4 в динамике беременности в РЖ и ДЖ у пациенток клинической группы по направленности были сходными: от 1-го к 3-му триместру содержание ИЛ-4 возрастало. Однако, если у здоровых доноров различий ИЛ-4 в двух биологических средах

Таблица 2. Характеристики содержания ИЛ-4 и ИЛ-8 в ротовой и десневой жидкости у здоровых доноров и пациенток клинической группы в динамике беременности

Показатель	Биологическая жидкость	Группа здоровых доноров (n = 32)	Клиническая группа (n = 31)		
			8–12 нед (1-й триместр)	13–27 нед (2-й триместр)	28–40 нед (3-й триместр)
ИЛ-4, пг/мл	РЖ	15,2±1,5	17,3±1,4	22,4±1,8*, **	26,5±1,5*, **
	ДЖ	11,3±1,9	32,3±2,7*	37,1±3,5*	45,4±3,2*, **
p		0,07	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ИЛ-8, пг/мл	РЖ	3,8±0,4	4,5±0,3	6,5±0,5*, **	7,2±0,4*, **
	ДЖ	53,2±4,3	55±5,2	62±3,7*	84±5,9*, **
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание. * – достоверные различия по сравнению со здоровыми донорами при $p < 0,05$, ** – достоверные различия в клинической группе по сравнению с 1-м триместром при $p < 0,05$, достоверные различия в клинической группе по сравнению со 2-м триместром при $p < 0,05$.

не было, то в клинической группе во все три триместра в ДЖ концентрация ИЛ-4 по сравнению с РЖ была многократно выше. У пациенток клинической группы концентрация ИЛ-4 в РЖ по сравнению с аналогичным показателем здоровых волонтеров повышалась ($p < 0,05$) только во 2-м (47,4%) и 3-м (74,3%) триместрах беременности.

В ДЖ достоверное повышение концентрации ИЛ-4 относительно показателя у здоровых доноров имело место во все три триместра: в 1, 2 и 3-м триместрах соответственно на 183% ($p < 0,05$), 227% ($p < 0,05$) и 298% ($p < 0,05$).

Однако прирост содержания ИЛ-4 в РЖ во 2-м и 3-м триместрах относительно величины в 1-м триместре выражен в большей мере.

ИЛ-4 как противовоспалительный цитокин способен угнетать клеточно-опосредованные иммунные реакции, оказывает протективное действие на нормальное течение беременности [11]. Повышение ИЛ-4 в РЖ и ДЖ, очевидно, является следствием повышения его концентрации в крови. ИЛ-4 также усиленно продуцируется плацентой [11]. Во 2-м и 3-м триместрах беременности в крови у женщин существенно повышается количество лимфоцитов, отвечающих секрецией ИЛ-4 на контакт с отцовскими лейкоцитами, которые содержат чужеродные антигены, унаследованные плодом [1]. В связи с этим повышение концентрации ИЛ-4 в биологических средах ротовой полости у беременных женщин в динамике гестационного периода является физиологическим явлением.

Неоднозначную роль во время беременности играет продукт активированных макрофагов ИЛ-8, являясь, с одной стороны, провоспалительным, а с другой – протективным цитокином, обеспечивающим ангиогенез и защиту плацентарных оболочек [12]. В репродукции ИЛ-8 участвует в процессах овуляции, оплодотворения и имплантации эмбриона, а также вовлекается в патологический процесс при преждевременных родах [11]. Фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, в том числе ротовой полости, могут выделять ИЛ-8 в ответ на действие ИЛ-1 или ФНО- α [13]. Синтез ИЛ-8 может быть индуцирован также бактериальными и вирусными продуктами

[13]. ИЛ-8 относят к хемокинам, вызывающим направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. ИЛ-8 усиливает экспрессию молекул адгезии, повышает внутриклеточную гибель микроорганизмов [14]. При физиологическом течении беременности ИЛ-8 продуцируется на всем ее протяжении, что связано с активацией факторов врожденного иммунитета, прежде всего дефензинов [15].

Установлено, что в ДЖ концентрация ИЛ-8 по сравнению с РЖ была на порядок (в 10–14 раз) выше как у здоровых доноров, так и у пациенток клинической группы. Если в РЖ содержание ИЛ-8 плавно повышалось от 1-го (4,5±0,3 пг/мл) ко 2-му (6,5±0,5 пг/мл) и 3-му триместру (7,2±0,4 пг/мл), то в ДЖ достоверный и выраженный прирост изучаемого цитокина произошел к 3-му триместру.

По сравнению со здоровыми донорами у пациенток клинической группы повышение ИЛ-8 в РЖ было выражено как во 2-м (на 71%; $p < 0,05$), так и в 3-м триместре (на 89,5%; $p < 0,05$). В ДЖ существенное отличие концентрации цитокина у пациенток клинической группы по сравнению со здоровыми донорами произошло в 3-м триместре (на 57,9%; $p < 0,05$). Наиболее выраженный прирост концентрации ИЛ-8 как в РЖ, так и в ДЖ у пациенток клинической группы наблюдался в 3-м триместре беременности.

Следовательно, концентрация ИЛ-4 как противовоспалительного медиатора, ограничивающего клеточный и стимулирующий гуморальный иммунитет, у беременных женщин при физиологическом состоянии и при отсутствии стоматологических заболеваний в течение гестационного периода в биологических средах ротовой полости последовательно повышалась. Причем, уровень содержания этих цитокинов в ДЖ многократно выше, чем в РЖ, что подчеркивает изменения содержания этих цитокинов в крови при беременности, а также прирост их концентрации в биологических жидкостях полости рта за счет усиленной секреции лейкоцитами. Продукция ИЛ-8 с течением беременности повышалась, в основном медиатор накапливался в десневой жидкости, что можно связать с его протективным действием, обеспечивающим ангиогенез. Кроме того, при физиологическом течении беременности ИЛ-8 продуцируется на всем ее протяжении, что связано с активацией факторов врожденного иммунитета, прежде всего дефензинов [15].

В заключение необходимо отметить, что динамика цитокинового профиля биологических сред РЖ и ДЖ в течение гестационного периода имела свои особенности. В организме беременной ввиду специфического иммунного ответа на чужеродные антигены плода в биологических средах ротовой полости компенсаторно активировались факторы гуморальной защиты.

Выводы

1. У беременных женщин с физиологически протекающей беременностью при отсутствии стоматологических заболеваний факторы гуморальной защиты полости рта накапливаются преимущественно в ДЖ по сравнению с РЖ.

2. Содержание цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-8 в биологических жидкостях полости рта в динамике беременности возрастает, что усиливает защитный потенциал биологической среды ротовой полости.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2–4, 6–10, 12–15 см. REFERENCES)

1. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности. *Иммунология*. 2005; 9 (2): 103–8.
5. Чистякова Г.Н. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6 (1): 3–8.
11. Сотникова Н.Ю. Продукция цитокинов децидуальными макрофагами при физиологической беременности и синдроме задержки внутриутробного развития плода. *Цитокины и воспаление*. 2006; 5 (1): 16–20.

REFERENCES

1. Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immune mechanisms in the physiology and pathology of pregnancy. *Immunologiya*. 2005; 9 (2): 103–8. (in Russian)
2. Chen S.J., Liu Y.L., Sytwu H.K. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 3: 258–391.
3. Gomez-Lopez N. Normal and premature rupture of fetal membranes at term delivery differ in regional chemotactic activity and related chemokine/cytokine production. *Reprod. Sci.* 2013; 20 (3): 276–84.
4. Fichorova R.N. Biological and technical variables affecting immunoassay recovery of cytokines from human serum and simulated vaginal fluid: a multicenter study. *Anal. Chem.* 2008; 80 (2): 4741–51.

5. Chistyakova G.N. Evaluation of the cytokine profile in physiological and pathologically occurring pregnancy. *Tsitokiny i vospalenie*. 2007; 6 (1): 3–8. (in Russian)
6. Margni R. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum IL-6 levels might condition the quality of the synthesized antibodies. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001; 46 (3): 181–7.
7. Tutdibi E. Levels of cytokines in umbilical cord blood in relation to spontaneous term labor. *J. Perinat. Med.* 2012; 40 (5): 527–32.
8. Bieri R.A., Adriaens L., Spörri S., Lang N.P., Persson G.R. Gingival fluid cytokine expression and subgingival bacterial counts during pregnancy and postpartum: a case series. *Clin. Oral Investig.* 2013 (17): 19–28.
9. Buduneli N., Becerik S., Buduneli E., Baylas H., Kinnby B. Gingival status, crevicular fluid tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-2 levels in pregnancy versus post-partum. *Aust. Dent. J.* 2010; 55: 292–7.
10. Tonetti M.S., Imboden M.A., Lang N.P. Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1. *J. Periodontol.* 1998; 69: 1139–47.
11. Sotnikova N.Ju. Production of cytokines by decidual macrophages during physiological pregnancy and the syndrome of intrauterine growth retardation. *Tsitokiny i vospalenie*. 2006. 5 (1): 16–20. (in Russian)
12. Chertov O., Michiel D.F., Xu L. Identification of defensin-1, defensin-2, and CAP37/azurocidin as T-cell chemoattractant proteins released from interleukin-8-stimulated neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2006; 271: 2935–40.
13. Carrillo-de-Albornoz A., Figuero E., Herrera D., Bascones-Martinez A. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J. Clin. Periodontol.* 2010; 37: 230–40.
14. Faurschou M., Borregaard N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect.* 2003; 5: 1317–27.
15. Shu L., Guan S.M., Fu S.M., Guo T., Cao M., Ding Y. Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. *J. Dent. Res.* 2008; 87: 142–7.

Поступила 06.07.17

Принята в печать 21.07.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.716.8-002.4-008.9-074

Спевак Е.М.¹, Христофорандо Д.Ю.¹, Давыдов А.Б.²

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С БИСФОСФОНАТНЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТЕЙ

¹Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, г. Ставрополь;

²Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ГОУ «Тверской государственный медицинский университет», 170100, г. Тверь

В статье оценивали метаболизм костной ткани у онкологических пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. В исследование включили 45 онкобольных с остеонекрозом челюстей на фоне приема бисфосфонатов (основная группа) и 25 онкобольных, получавших бисфосфонаты, но не имевших остеонекроз челюстей (контрольная группа), у которых наблюдалась стабилизация основного заболевания.

Метаболизм костной ткани оценивали по уровню остеокальцина (ОК), костно-специфической щелочной фосфатазы (КСЩФ), аминоктерминального пропептида проколлагена типа I (P1NP), тартрат-резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ), кальция (Ca), фосфора (P) в сыворотке крови до начала лечения и через 6 мес. Сравнивали средние уровни показателей маркеров пациентов основной и контрольной групп с помощью критерия Манна–Уитни для $p < 0,05$. Исходные показатели уровня СТХ ($0,23 \pm 0,02$ нг/мл) и ОК ($11,58 \pm 0,54$ нг/мл) в основной группе были достоверно ($p < 0,05$) ниже показателей контрольной группы ($0,43 \pm 0,01$ нг/мл и $17,94 \pm 0,83$ нг/мл соответственно), причем уровень остеокальцина в основной группе ($11,58 \pm 0,54$ нг/мл) в среднем ниже нормы в 2,59 раза. Зафиксированы достоверно более высокие ($p < 0,05$) уровни КСЩФ ($133,24 \pm 14,03$ Ед/л) и ТРКФ ($3,54 \pm 0,38$ Ед/л) у пациентов с остеонекрозом по сравнению с контрольной группой ($73,32 \pm 3,41$ и $3,12 \pm 0,12$ Ед/л соответственно). Достоверно выявленных различий по уровню содержания P1NP, Ca и P не обнаружено ($p > 0,05$). В основной группе спустя 6 мес. лечения наблюдали тенденцию роста СТХ, ТРКФ, ОК, КСЩФ, P1NP, Ca, однако только для маркеров резорбции СТХ и ТРКФ эти различия были достоверны. Показатели у пациентов контрольной группы стабильны и не отличались в динамике. Установ-

Для корреспонденции: Спевак Елена Михайловна, заочный аспирант каф. хирургического стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Ставропольского государственного медицинского университета Минздрава России, E-mail: cymbal.elena@mail.ru