

© ШАДЛИНСКАЯ Р. В., ГУЛИЕВ М. Р., ГАМИДОВА Г. Э.

УДК -616-06

DOI: 10.20333/2500136-2018-6-43-47

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ БОЛЬШОЙ β -ТАЛАССЕМИЕЙ

Р. В. Шадлинская, М. Р. Гулиев, Г. Э. Гамидова

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку AZ1022, Азербайджан

Цель. Выявление ключевых биохимических процессов полиморбидного континуума, причастных к патогенезу развития сопутствующей заболеваемости у больных большой β -талассемией.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 58 больных большой β -талассемией, получающих гемотрансфузионную и хелатирующую терапию в Республиканском Центре Талассемии г. Баку. Больные были разделены на 4 группы (I – в возрасте от 3 до 5 лет, II – в возрасте от 6 до 12 лет, III – 13 до 17 лет и IV – от 18 до 35 лет). В контрольную группу составили 16 лиц, без каких-либо соматических заболеваний (средний возраст – $12,7 \pm 2,0$ лет). Всем пациентам определяли показатели обмена железа, кальция, а также цитокиновый статус общепринятыми методами.

Результаты. Полученные данные показали достоверное ($p < 0,001$) накопление с возрастом избыточного железа, в разных возрастных группах, несмотря на проводимую хелатную терапию десфералом. Отмечалось значительное увеличение содержания гепсидина в крови, которое коррелировало с ростом активности цитокинов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α) и нарастание уровня ИЛ-2 в крови во всех возрастных группах. Установлены отрицательная корреляция низкого уровня паратгормона с высокими показателями цитокинов воспаления, а также отрицательная корреляция уровня паратгормона с показателями гепсидина (ρ колебался от -0,36 до -0,53 в разных возрастных группах).

Заключение. Преобладание противовоспалительного компонента в активированных цитокиновых каскадах способствует демаркации локальных воспалительных процессов, в том числе и в полости рта, являясь важнейшим фактором продолжения жизни в целом больных большой β -талассемией. Выявленная возрастная динамика нарастания обменных нарушений, развивающиеся при большой β -талассемией сопряжена с прогрессирующей заболеваемостью пациентов сопутствующей патологией.

Ключевые слова: полиморбидность, β -талассемия, стоматологическая заболеваемость, обмен железа, обмен кальция, цитокины.

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

Для цитирования: Шадлинская РВ, Гулиев МР, Гамидова ГЭ. Метаболические аспекты при сопутствующей патологии у больных большой β -талассемией. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(6):43-47. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-43-47

METABOLIC ASPECTS OF CONCOMITANT PATHOLOGY IN PATIENTS WITH β -THALASSEMIA MAJOR

R. V. Shadlinskaya, M. R. Guliev, G. E. Gamidova

Azerbaijan Medical University, Baku AZ1022, Azerbaijan

The aim of the research is the identification of key biochemical processes of polymorbid continuum involved in concomitant morbidity pathogenesis development in patients with β -thalassemia major.

Material and methods. The study involved 58 patients with β -thalassemia major, receiving blood transfusion and chelating therapy at the Republican Thalassemia Centre in Baku. The patients were divided into 4 groups (I – aged from 3 to 5, II – from 6 to 12, III – from 13 to 17 and IV – from 18 to 35). The check group consisted of 16 people, without any somatic diseases (average age – 12.7 ± 2.0 years). Indicators of iron and calcium metabolism and cytokine status were determined by standard methods in all the patients.

Results. The obtained data showed a significant ($p < 0.001$) accumulation of excess iron in different age groups, despite the ongoing chelation therapy with desferal. There was a significant increase in blood hepcidin, which correlated with an increase in the activity of inflammatory cytokines (IL-6, IL-10, TNF- α) and an increase in the level of IL-2 in blood in all the age groups. There is negative correlation of low levels of parathyroid hormone with high levels of inflammatory cytokines, as well as negative correlation level of parathormone with hepcidin (ρ ranged from -0.36 to -0.53 in different age groups).

Conclusion. The predominance of anti-inflammatory component in activated cytokine cascades contributes to the demarcation of local inflammatory processes, including the ones in the oral cavity, being the most important factor in life prolongation in general in patients with β -thalassemia major. The revealed age dynamics of metabolic disorders increase, developing in β -thalassemia major, is associated with the progressive morbidity of patients with concomitant pathology.

Key words: polymorbidity, β -thalassemia, dental morbidity, iron metabolism, calcium metabolism, cytokines.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Shadlinskaya RV, Guliev MR, Gamidova GE. Metabolic aspects of concomitant pathology in patients with β -thalassemia major. *Siberian Medical Review.* 2018;(6):43-47. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-43-47

Введение

В последние годы полиморбидность становится одной из наиболее характерных особенностей современных больных. Сочетанная полиорганная патология предъявляет большие требования к курации пациентов с привлечением врачей узких специальностей, с решением проблемы выбора приоритетов в лечении с целью недопущения полипрагмазии и низкой приверженности больных к врачебным рекомендациям. В существующей медицинской практике до сих пор отсутствуют общие подходы и разработанные алгоритмы действий в отношении пациентов с коморбидной патологией. Изучение патогенетических взаимосвязей сопутствующих друг другу заболеваний позволило бы установить в механизмах их развития общие звенья, которые впоследствии можно было бы рассматривать как потенциальные точки приложения действия терапевтических средств мультимодального лечения - общего для коморбидных заболеваний [1, 2, 3, 4]. Примером универсальной клинической модели для изучения механизмов формирования полиморбидных комплексов может служить β -талассемия - заболевание, обусловленное генетическим дефектом синтеза β -цепи гемоглобина, что с рождения программирует ряд взаимосвязанных метаболических нарушений, влекущих тяжелые полиорганные поражения, включая органы и ткани полости рта [5]. Ведущую патогенетическую роль при этом играет прогрессирующая гемолитическая анемия с компенсаторной активацией эритропоэза, распространяющегося за пределы красного костного мозга с грубыми морфологическими и функциональными нарушениями в пораженных органах, в первую очередь в печени и селезенке. Успехи в лечении гемотрансфузиями в сочетании с хелатирующей терапией десфералом, выводящим из организма излишки железа и предупреждающим развитие гемосидероза внутренних органов, применение спленэктомии способствовали продлению жизни смертельно больных людей, но при этом выявили и новые проблемы: высокий риск сопутствующей заболеваемости, формирование хронических воспалительных процессов, приводящих к нарастающей репрезентативности полиморбидных комплексов [5, 6, 7]. Вместе с тем, дальнейшая жизнеспособность этих больных напрямую зависит от их резистентности к факторам сопутствующей заболеваемости, в том числе и стоматологической [8,9, 10]. Потенциальные отягощения общесоматического фона у больных β -талассемией включают болезни сердечно-сосудистой системы, эндокринные нарушения (гипопаратиреоз, гипотиреоз, диабет, дефицит гормона роста, заболевания печени (цирроз, гепатит С, гепатит В), а также связанная с переливанием крови ВИЧ инфекция [11, 12, 13].

Часто требуемые переливания эритроцитов идентифицируются как ведущий источник железа. Тем

не менее, теперь хорошо известно, что даже пациенты с талассемией, несвязанные с переливанием крови, часто развивают опасную перегрузку железом [4].

Целью исследования явилось выявление ключевых биохимических процессов полиморбидного континуума, причастных к патогенезу развития сопутствующей заболеваемости у больных β -талассемией.

Материал и методы

Пациенты наблюдались разными специалистами в Республиканском многопрофильном Центре Талассемии (г. Баку). Было проведено обследование 58 больных с большой формой β -талассемии. Среди обследуемых были 35 лиц мужского пола (39,7 %) и 23 лица женского пола (39,7 %). Возраст пациентов составлял от 3 до 35 лет (средний возраст составил $13,8 \pm 1,0$). Больные были разделены на 4 группы (I - в возрасте от 3 до 5 лет, II - в возрасте от 6 до 12 лет, III - 13 до 17 лет и IV - от 18 до 35 лет). В контрольную группу вошли 16 практически здоровых лиц (81,2 % мужчин и 18,8 % женщин, средний возраст - $12,7 \pm 2,0$ лет). Принимая во внимание возрастную универсальность диапазонов нормы для изученных параметров, а также небольшую разницу в полученных значениях лабораторных показателей, в контрольной группе деление на возрастные подгруппы не производилось. Все пациенты, включенные в исследование, в связи с установленным диагнозом β -талассемии, получали адекватную заместительную гемотрансфузионную и хелатную терапию (десфералом), а также находились под наблюдением стоматолога по поводу стоматологической патологии полости рта. Для решения поставленных задач больные проходили дополнительные клинические и лабораторные обследования, которые проводились на кафедрах стоматологии и биохимии Азербайджанского Медицинского Университета. Определение уровня концентрации ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), с использованием набора реактивов «Vector BEST» (Российская Федерация). Результаты прочитывались на стриповом иммуноферментном анализаторе StatFax 303+ при длине волны 450 нм (дифференциальный фильтр 650 нм). Содержание белков крови определяли методом иммуноферментного анализа. Определение ферритина проводили с помощью наборов фирмы «Pishtaz Teb diagnostik» (Иран), определение гепсидина с помощью тестов фирмы «Cloud-Clone Corp» (США). Показателей метаболизма железа в сыворотке крови определяли колориметрическим методом с использованием в качестве хромогена NitroPAPS.

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами вариационного (W-Wilkokson, KU-Kraskal-Wallis), корреляционного (ρ -Spearman)) анализов на электронной таблице EXCEL-2010 и SPSS-20.

Таблица 1

Структура сопутствующей соматической и стоматологической заболеваемости у пациентов с большой β -талассемией в зависимости от возраста (n = 58)

Table 1

Structure of concomitant somatic and dental morbidity in patients with β -thalassemia major depending on age (n = 58)

Сопутствующая патология	группы наблюдения пациентов с большой β -талассемией							
	I (n = 7)		II (n = 23)		III (n = 15)		IV (n = 13)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гемосидероз внутренних органов	3	42,8	10	43,5	15	100	13	100
ОРЗ (более 3 раз в год)	7	100	23	100	15	100	13	100
Хроническая очаговая инфекция	1	14,2	6	26,1	7	46,6	13	100
Герпетическая инфекция	2	28,5	16	70	13	86,6	13	100
Хронические неинфекционные заболевания	2	28,5	5	21,7	6	40	7	53,8
Кариес и его осложнения	7	100	23	100	15	100	13	100
Некариозные поражения зубов	0		7	30,4	9	60	7	53,8
Воспалительные заболевания пародонта	3	42,8	22	95,6	15	100	13	100
Болезни слизистой оболочки полости рта и губ	1	14,2	6	26,1	4	26,6	3	23

Результаты и обсуждение

Анализ заболеваемости пациентов в разных возрастных группах показал опережающую динамику формирования полиморбидности у гомозиготных больных талассемией (табл. 1). С раннего детства была установлена выраженная тенденция к нарастающему отягощению общесоматического фона хроническими воспалительными очагами и заболеваниями (хронический бронхит, хронический пиелонефрит, хронические очаги инфекции разной локализации, генерализованный пародонтит и гингивит, миокардиодистрофия и др.). Обращала внимание 100 % инфицированность гомозиготных больных вирусами герпетических групп (цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр, простым герпесом). Кроме того, безусловным отягощающим фактором, способствующим полиморбидности гомозиготных больных, является неизбежный гемосидероз внутренних органов.

Преимущественно воспалительный характер заболеваний, пополняющих с течением жизни состав полиморбидной патологии у больных большой β -талассемией, требовал оценку цитокинового профиля у наблюдавшихся пациентов. Гомозиготные больные отличались динамичным нарастанием в крови как провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α), так и противовоспалительного ИЛ-2 (табл. 2).

Обращало внимание одновременное нарастание с возрастом главного противовоспалительного цитокина ИЛ-2. При этом соотношения ИЛ-2/ФНО- α , ИЛ-2/ ИЛ-6, ИЛ-2/ИЛ-10 значительно превосходили уровень нормы этих соотношений, достигая максимума в старших группах наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Возрастные показатели уровня и динамика соотношения про- и противовоспалительных цитокинов у гомозиготных больных β – талассемией

Table 2

Level and dynamics age indicators of pro- and anti-inflammatory cytokines ratio in homozygous patients with β -thalassemia

Показатели	Группы наблюдения				Контрольная группа (n=16)
	I (n = 7)	II (n = 23)	III (n = 15)	IV (n = 13)	
ИЛ-2	1,2 \pm 0,27 ***	1,71 \pm 0,17 ***	2,28 \pm 0,27 ***	2,21 \pm 0,21 ***	0,34 \pm 0,08
ИЛ-6	6,8 \pm 2,0 *	10,3 \pm 0,9 ***	9,5 \pm 1,2 ***	9,1 \pm 1,1 ***	2,3 \pm 0,8
ИЛ-10	12,49 \pm 4,58	13,44 \pm 1,49 **	19,56 \pm 3,32 ***	14,28 \pm 1,82 **	6,09 \pm 1,46
ФНО- α	1,44 \pm 0,36 *	1,79 \pm 0,15 ***	2,36 \pm 0,22 ***	2,49 \pm 0,23 ***	0,59 \pm 0,14
ИЛ-2 /ФНО- α	0,83	0,96	0,99	0,99	0,32
ИЛ-2/ ИЛ-6	0,25	0,18	0,26	0,25	0,17
ИЛ-2/ ИЛ-10	0,25	0,14	0,15	0,17	0,04

Примечание: статистическая значимость разницы с показателями контрольной группы определена по критерию Краскела-Уоллиса: *-p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001.

Note: statistical significance of the difference among the indicators of the check group was determined by Kraskal-Wallis criterion: * -p <0.05; ** - p <0.01; *** - p <0,001.

Очевидно, преобладание противовоспалительного компонента в активированных цитокиновых каскадах способствует демаркации локальных воспалительных процессов, в том числе в полости рта, и, вероятно, является важнейшим фактором «выживаемости» в целом гомозиготных больных β-талассемией в условиях многофакторных обменных нарушений.

В исследовании были подтверждены тяжелые нарушения в обмене железа у гомозиготных больных β-талассемией. Результаты исследования показали, что применение хелатирующей терапии десфералом, уменьшая риск гемосидероза, тем не менее, не решает полностью эту проблему. Чрезмерное накопление с возрастом свободного железа у гомозиготных пациентов сопровождается нарастанием уровня гепсидина в крови (рис. 1).

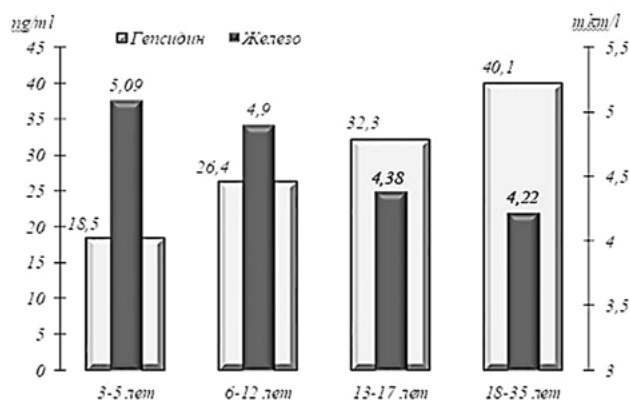


Рисунок 1. Динамика показателей обмена железа в зависимости от возраста больных большой β-талассемией.

Figure 1. Dynamics of iron metabolism, depending on the age of patients with β-thalassemia major.

Помимо функции регулирования гомеостаза железа в организме, гепсидин является медиатором врожденного иммунитета, играя роль важнейшего антимикробного фактора, подавляя микробное воспаление за счёт уменьшения поступления железа в очаг поражения [14,15]. Доказательством функционального включения гепсидина в цитокиновые каскады воспаления у больных талассемией являются установленные выраженные корреляционные связи с ИЛ-2, ФНО-α, ИЛ-6 в разных группах (табл. 3).

В исследовании были установлены существенные корреляционные зависимости цитокинов, определяющих ход воспалительного процесса, от показателей обмена кальция, серьезно нарушенного в организме больных талассемией за счёт гемосидероза паратитовидной железы. Была показана отрицательная корреляция низкого уровня паратгормона с высокими показателями цитокинов воспаления (табл. 4).

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи показателей цитокинового профиля и параметров обмена железа

Table 3

Correlation of cytokine indicators profile and iron metabolism parameters

Показатели	СЖ	ОЖСС	ЛЖСС	Ферритин	Гепсидин
ИЛ-2	,307*	,072	-,139	,333*	,553**
ИЛ-6	,316*	,409**	,021	,394**	,432**
ФНО-α	,573**	,261*	-,300	,592**	,719**

Примечание: ** корреляция является значимой на уровне 0,01 (2-сторонняя); * корреляция является значимой на уровне 0,05 (2-сторонняя).

Note: ** correlation is significant at the level of 0.01 (2-sided); * correlation is significant at 0.05 (2-sided).

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи показателей цитокинового профиля и параметров обмена кальция

Table 4

Correlation of cytokine indicators profile and calcium metabolism parameters

Показатели	Ca	Кальцитонин	Паратгормон
ИЛ-2	-,499**	-,225	-,372**
ИЛ-6	-,402**	-,369**	-,260*
ИЛ-10	-,320*	-,305*	-,204
ФНО-α	-,651**	-,509**	-,572**

Примечание: ** корреляция является значимой на уровне 0,01 (2-сторонняя); * корреляция является значимой на уровне 0,05 (2-сторонняя).

Note: ** correlation is significant at the level of 0.01 (2-sided), * correlation is significant at the level of 0.05 (2-sided).

Закономерной явилась и отрицательная корреляция уровня паратгормона с показателями гепсидина (ρ колебался от - 0,36 до -0,53 в разных возрастных группах). Таким образом, изучение метаболических особенностей больных талассемией привело к убеждению, что сложные сочетанные нарушения минерального обмена (железа, кальция, фосфора) ассоциированы с инициацией системно действующих механизмов воспаления. Баланс цитокинов в цитокиновых каскадах направляет ход воспалительного процесса и определяет его исход. Так, превалирование активации противовоспалительного ИЛ-2 в сочетании с высоким уровнем гепсидина в крови является прогностически благоприятным ориентиром

выживания в условиях врождённой гемолитической анемии и ятрогенного гемосидероза при талассемии. Установленные метаболические нарушения, способствующие системному воспалению в организме, можно рассматривать как потенциальные мишени для целевой патогенетической мультимодальной терапии у полиморбидных больных.

Заключение

Таким образом, у гомозиготных больных талассемией установлены: грубые метаболические нарушения, нарастающие с раннего детства; прогрессирующее накопление избыточного железа и его депонированной формы ферритина с переполнением депо резервирования в крови; гипопаратиреоз с нарушением распределения кальция в биологических средах и гипокальциемией. Нарушения минерального обмена ассоциированы с активацией цитокиновых каскадов воспаления и в высокой степени коррелируют с ними. Установленные в исследовании взаимосвязи метаболических нарушений и цитокинового дисбаланса мотивируют поиск новых средств мультимодальной терапии, способных рассекать порочный круг взаимного потенцирования факторов системного воспаления для профилактики прогрессирующей полиморбидности.

Литература/ References

1. Горбачева ИА, Шестакова ЛА. Патогенетическая коморбидность заболеваний внутренних органов и полости рта. *Пародонтология*. 2008;(3):3-5. [Gorbacheva IA, Shestakova LA. Pathogenetic comorbidity of internal diseases and oral diseases. *Periodontology*. 2008;(3):3-5. (In Russian)]
2. Горбачева ИА, Орехова ЛЮ, Шестакова ЛА, Михайлова ОВ. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта. *Пародонтология*. 2009;(3): 3-7. [Gorbacheva IA, Orekhova LYu, Shestakova LA, Mikhailova OV. Association of internal diseases with inflammatory oral diseases. *Periodontology*. 2009;(3): 3-7. (In Russian)]
3. Arigbede AO, Babatope BO, Bamidele MK. Periodontitis and systemic diseases: A literature review. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2012;16(4):487-491. DOI:10.4103/0972-124X.106878
4. Ameet MM, Avneesh HT, Babita RP, Pramod PM. The Relationship Between Periodontitis and Systemic Diseases – Hype or Hope? *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(4):758-762. DOI:10.7860/JCDR/2013/4500.2906
5. Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia Syndromes*; Wiley Blackwell; 2008. 864 p.
6. Kurtoglu AU, Kurtoglu E, Temizkan AK. Effect of iron overload on endocrinopathies in patients with beta-thalassaemia major and intermedia. *Endokrynologia Polska*. 2012;63(4):260-3.
7. Hower DV, Mendes P, Torti FM, Laubenbacher R, Akman S, Shulaev V, Torti SV. A general map of iron metabolism and tissue-specific subnetworks. *Molecular bioSystems*. 2009;(5):422-443. DOI:10.1039/c3mt00347g
8. Gümüş P, Kahraman-Çeneli S, Akcali A, Sorsa T, Tervahartiala T, Buduneli N, Özçaka Ö. Association of thalassaemia major and gingival inflammation: A pilot study. *Archives of Oral Biology*. 2016;(64):80-84. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.12.008
9. Cutando A, Montoya JA, López-González G, Jd-eD. Thalassaemias and their dental implications. *Medicine Oral*. 2002; (7): 36-45.
10. Al-Wahadni AM, Taani DQ, Al-Omari MO. Dental diseases in subjects with β -thalassaemia major. *Community Dentistry And Oral Epidemiology*. 2002; (30): 418-22. DOI:10.1034/j.1600-0528.2002.00012.x
11. Chirico V, Lacquaniti A, Piraino B, Cutrupi M, Cuppari C, Grasso L, Rigoli L, David A, Arrigo T, Sali-pietro C. Thalassaemia major and infectious risk: High Mobility Group Box-1 represents a novel diagnostic and prognostic biomarker. *British Journal of Haematology*. 2015;171(1):130-6. DOI: 10.1111/bjh.13530
12. Ricerca BM, Di Girolamo A, Rund D. Infections in Thalassaemia and Hemoglobinopathies: Focus on Therapy-Related Complications. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2009;1(1). DOI:10.4084/MJHID.2009.028
13. Al-Hakeim HK, Ridha MM. Study of the effect of iron overload on the function of endocrine glands in male thalassaemia patients. *Asian Journal of Transfusion Science*. 2011; (5):127-131. DOI: 10.4103/0973-6247.83236
14. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*. 2014;6 (4):748-773.
15. Nemeth E. Hcpcidin in β -thalassaemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;(1202):31-35. DOI:10.1111/j.1749-6632.2010.05585.x

Сведения об авторах

Шадлинская Рамида Вагиф кызы, к.м.н., доцент, Азербайджанский Медицинский Университет; адрес: Азербайджан, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова 23; тел.: +99(450)2110309; e-mail: shadlinskaya@yahoo.com <https://orcid.org/0000-0002-8296-1280>

Гулиев Мехман, к.м.н., доцент, Азербайджанский Медицинский Университет; адрес: Азербайджан, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова 23; тел.: +99(450)2420309; e-mail: quliyevmehman@bk.ru

Гамидова Гюльнара Эльдар кызы, докторант, Азербайджанский Медицинский Университет; адрес: Азербайджан, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова 23; тел.: +99(450)2420309; e-mail: quliyevmehman@bk.ru

Author information

Ramida V.g. Shadlinskaya, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Azerbaijan Medical University; Address: 23, Bakikhanov Str., Baku, Azerbaijan AZ1022; Phone: +99 (450) 2110309; e-mail: shadlinskaya@yahoo.com <https://orcid.org/0000-0002-296-1280>

Mehman Guliyev, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Azerbaijan Medical University; Address: 23, Bakikhanov Str., Baku, Azerbaijan AZ1022; Phone: +99 (450) 2420309; e-mail: quliyevmehman@bk.ru

Gulnara E.g. Hamidova, doctoral student, Azerbaijan Medical University; Address: 23, Bakikhanov Str., Baku, Azerbaijan AZ1022; Phone: +99 (450) 2420309; e-mail: quliyevmehman@bk.ru

Поступила 01.05.2018 г.
Принята к печати 22.10.2018 г.

Received 01 May 2018
Accepted for publication 22 October 2018