

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.43

Быков Ю.В.^{1,2}, Батуринов В.А.¹

Определение уровней аутоантител к нейрорецепторам у детей больных сахарным диабетом 1-го типа

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, Ставрополь, Россия, ул. Мира, д. 310;

²ГБУЗ ГК «Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филлипского», 355002, Ставрополь, Россия, ул. Пономарева, д. 5

Цель исследования – сравнительный анализ уровней аутоантител (ААТ) к дофаминовым и NMDA рецепторам, а также к белку S-100В у детей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа на этапе терапевтической ремиссии.

Методика. Исследована сыворотка крови 42 детей в возрасте от 4 до 17 лет (20 мальчиков и 22 девочки). Из них у 21 ребёнка был диагностирован СД 1-го типа (инсулинозависимый) в стадии терапевтической ремиссии (1-я группа). В группу «условно здоровых детей» были включены дети без СД (21 ребенок) (2-я группа). ААТ к дофаминовым и NMDA рецепторам и белку S-100В, определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Средние показатели исследуемых ААТ были выше у больных с СД 1-го типа, по сравнению с «условно здоровыми детьми». Средние значения ААТ к NMDA рецепторам в 1-й группе составили $31,70 \pm 6,07$ Ед/мл, во 2-й – $3,30 \pm 0,89$ Ед/мл ($p=0,0021$). Средние значения уровня ААТ к дофаминовым рецепторам второго типа, были значимо выше ($p=0,0082$) у пациентов с СД по сравнению с «условно здоровыми детьми» ($49,47 \pm 2,31$ и $4,73 \pm 0,12$ Ед/мл соответственно). Средние значения ААТ к белку S-100В, были также значимо выше ($p=0,0045$) у детей 1-й группы ($36,84 \pm 3,54$ Ед/мл), при сравнении со 2-й ($6,39 \pm 0,15$ Ед/мл). Выявлена зависимость уровня ААТ от длительности заболевания – при длительности заболевания более 5 лет, средние значения ААТ были существенно выше. Более высокие показатели ААТ к NMDA рецепторам у больных с СД 1-го типа, могут указывать на активацию глутаматергической системы, а повышенный уровень ААТ к дофаминовым рецепторам – на активацию дофаминергической системы. Высокие средние показатели ААТ к белку S-100В, могут свидетельствовать о повреждении мозговой ткани при СД 1-го типа в детском возрасте на фоне процессов эксцитотоксичности.

Заключение. Выявленные нарушения свидетельствуют о поражении центральной нервной системы у детей с СД 1-го типа, при этом отмечается тенденция к росту уровня исследуемых ААТ по мере прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет; дети; аутоантитела; головной мозг

Для цитирования: Быков Ю.В., Батуринов В.А. Определение уровней аутоантител к нейрорецепторам у детей больных сахарным диабетом 1-го типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2022; 66(4): 61-66.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.61-66

Участие авторов: написание статьи и статистическая обработка результатов исследования – Быков Ю.В.; иммуноферментный анализ антител к нейромедиаторам и белку S-100, руководство по проведению исследований, редактирование статьи – Батуринов В.А. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич, e-mail: yubykov@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.09.2022

Принята к печати 27.10.2022

Опубликована 15.12.2022

Bykov Yu.V.^{1,2}, Baturin V.A.¹

Concentrations of autoantibodies to neural receptors in children with diabetes mellitus

¹Stavropol State Medical University, Mira St. 310, Stavropol, 355017, Russian Federation;

²Filippsky Children's City Clinical Hospital, Ponomareva St. 5, Stavropol, 355002, Russian Federation

Aim: to compare concentrations of autoantibodies (AAB) to dopamine and NMDA receptors and to the S-100 protein in children with diabetes mellitus (DM) in therapeutic remission.

Methods. Blood serum from 42 children aged 4 to 17 years (20 boys and 22 girls) was tested. 21 of these children had been diagnosed with type 1 DM (insulin-dependent) and were in therapeutic remission. The group of “apparently healthy children” consisted of children without DM (21 children). AAB to dopamine and NMDA receptors and to the S-100B protein were measured by ELISA. **Results.** Mean AAB concentrations were higher in patients with type 1 DM compared with the “apparently healthy children”. The concentration of AAB to NMDA receptors was 31.70 ± 6.07 U/mL in group 1 and 3.30 ± 0.89 U/mL in group 2 ($p=0.0021$). The concentration of AAB to type 2 dopamine receptors (DAR2) was significantly higher ($p=0.0082$) in patients with DM than in “apparently healthy children”: 49.47 ± 2.31 U/mL in the study group and 4.73 ± 0.12 U/mL in the reference group. The concentration of AAB to the S-100B protein was significantly higher ($p=0.0045$) in children of group 1 (36.84 ± 3.54 U/mL) compared with group 2 (6.39 ± 0.15 U/mL). The difference between concentrations of AABs depended on the disease duration: AAB concentrations were significantly higher in patients with a DM history longer than 5 years.

Conclusion. The increase in AAB to NMDA receptors in patients with type 1 DM may indicate the activation of the glutamatergic system while the increase in AAB to dopamine receptors indicates the activation of the dopaminergic system. The increased concentrations of AAB to the S-100B protein may indicate damage to brain tissue in children with type 1 DM due to excitotoxicity. The observed abnormalities evidence a damage to the central nervous system in children with type 1 DM with a tendency towards increases in the studied AABs with the progression of the disease.

Keywords: diabetes mellitus; children; autoantibodies; brain

For citation: Bykov Yu.V., Baturin V.A. Concentrations of autoantibodies to neural receptors in children with diabetes mellitus. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(4): 61-66. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.61-66

Author's contribution: wrote the manuscript and performed statistical processing of results – Bykov Yu.V.; performed ELISA analysis of antibodies to the neurotransmitters and the S-100 protein, oversaw the research, edited the manuscript – Baturin V.A. All authors have approved the final version of the manuscript.

For correspondence: Yuri V. Bykov, e-mail: yubykov@gmail.com

Information about the authors:

Bykov Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Baturin V.A., <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 28.09.2022

Accepted 27.10.2022

Published 15.12.2022

Введение

Сахарный диабет (СД) 1-го типа и связанные с этим заболеванием осложнения – одна из актуальных проблем современной эндокринологии [1]. Одним из основных, но редко диагностируемых осложнений при СД 1-го типа является поражение центральной нервной системы (ЦНС) [2]. Поскольку детский возраст – это период серьезных изменений в развитии ЦНС, нарушения метаболизма глюкозы в этот «чувствительный» период развития могут иметь негативные последствия для развития головного мозга ребенка и формирования мозговой дисфункции [3]. К основным патофизиологическим механизмам повреждения головного мозга на фоне СД можно отнести окислительный и нитратный стресс, воспалительные реакции, хроническую гипергликемию, нарушение процессов аутофагии и дисфункцию нейротрансмиттеров [4].

Также предполагается, что хроническая гипергликемия может приводить к индуцированной глутама-

том эксайтотоксичности (в том числе и за счет активации NMDA рецепторов), – патологическому процессу, приводящему к дегенерации и последующей гибели нейронов головного мозга [5]. С другой стороны, обнаружение циркулирующих аутоантител (ААТ) к структурам островков поджелудочной железы позволило внедрить скрининг ААТ для клинической диагностики СД 1-го типа и выявления лиц, подверженных риску данного заболевания [6]. Однако, выявление специфических ААТ в качестве маркеров осложнения СД, в том числе при поражении ЦНС, является нерешенной задачей при диагностике данного осложнения, исследований в этом направлении практически нет. Показано, что повышение уровня нейроспецифических белков в крови указывает на повреждение ткани головного мозга и позволяет дать прижизненную оценку состояния ЦНС [7]. Известно, что пациенты с неудовлетворительными показателями углеводного обмена на фоне СД 1-го типа имеют повышенное содержание нейроспецифических белков (глиальный

фибрилярный кислый белок S100B, а также основной белок миелина – индикатор повреждения олигодендроцитов), указывающих на косвенные признаки повреждения головного мозга [8]. Ранее нами было показано, что у детей с СД 1-го типа на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА) и отека головного мозга выявлены высокие показатели ААТ к белку S100B [9]. В связи с этим представлялось перспективным изучение уровня ААТ в сыворотке крови у детей с СД 1-го типа к некоторым нейрорецепторам: NMDA (NR2A) и дофаминовым (DR2) рецепторам и к белку S-100B, для оценки выраженности эксайтотоксичности и повреждения головного мозга.

Цель исследования – анализ уровня сывороточных ААТ к дофаминовым и NMDA рецепторам, а также к белку S-100B у детей с СД 1-го типа на этапе терапевтической ремиссии.

Методика

В открытое сравнительное исследование были включены 42 ребёнка в возрасте от 4 до 17 лет, средний возраст $11,7 \pm 0,96$ лет (здесь и далее по тексту: $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка средней), из них 20 мальчиков (47,6%) и 22 девочки (42,4%). 21 ребёнок с СД 1-го типа: 10 мальчиков и 11 девочек, средний возраст $13,01 \pm 0,72$ лет – составили группу исследования (1-я группа), остальные 21 ребенок составили группу сравнения (2-я группа), 10 мальчиков и 11 девочек, средний возраст $10,01 \pm 0,32$ лет, не страдающих СД 1-го типа. Средняя длительность заболевания у детей с СД 1-го типа составила $9,6 \pm 0,36$ лет. Родители (или их законные представители) всех детей давали информированное согласие на участие детей в исследовании. На данное исследование было получено одобрение со стороны локального этического комитета Ставропольского Государственного Медицинского Университета. Все исследования выполнялись по международным правилам работы с биоматериалом людей.

Критерии включения детей в группу исследования:

Диагноз СД 1-го типа, подтвержденный клинико-лабораторными данными.

Длительность заболевания не менее 1 года.

Возраст пациентов от 4 до 17 лет.

Стадия ремиссии по СД 1-го типа.

Критерии исключения детей из группы исследования:

Возраст детей менее 4 лет.

Наличие других сопутствующих хронических заболеваний.

Декомпенсация по СД с явлениями дисгликемии и ДКА.

Отказ со стороны родителей или их законных представителей от участия детей в исследовании.

Критерии включения детей в группу сравнения:

Отсутствие сопутствующих хронических соматических и эндокринных (в том числе СД) заболеваний.

Возраст детей от 4 до 17 лет.

Критерии исключения детей из группы сравнения:

Возраст детей менее 4 лет.

Отказ со стороны родителей или их законных представителей от участия детей в исследовании.

Все дети группы исследования, были в плановом порядке госпитализированы в эндокринологическое отделение Ставропольской городской клинической больницы им. Г. К. Филиппского с диагнозом «Сахарный диабет 1-го типа. Хроническое течение. Стадия ремиссии», для коррекции доз инсулиносодержащих препаратов. Группу сравнения («условно здоровые дети») составили дети, госпитализированные на плановое малое оперативное вмешательство в хирургическое отделение (грыжесечение). Забор венозной крови для определения уровня ААТ в группе исследования и в контрольной группе, проводился однократно в утренние часы (9:00), при плановом поступлении пациентов в больницу.

Количественное определение уровня ААТ в сыворотке крови детей проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Методика определения уровня ААТ (IgG) к NMDA рецепторам (субъединица NR2A), к дофаминовым рецепторам второго типа (DR2), и к белку S-100B основывалась на иммунологической реакции между ААТ в сыворотке крови пациентов и человеческими рекомбинантными антигенами (производство Cloud-Clone Corp, США) в ИФА тест-системах. Полученные результаты фиксировали с помощью фотометра вертикального сканирования «Лазурит» (США), с длиной волны 450 нм. Результаты выражали в Ед/мл.

Статистический анализ результатов измерений проводился с применением прикладных программ STATISTICA 10.0. (StatSoft Inc., США). Количественные признаки описывались с помощью среднего арифметического и ошибки средней, медианы и квартилей. С помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова оценивали нормальность распределения. При несоответствии показателей нормальному распределению применяли U-критерий Манна–Уитни. Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как показывает проведенный анализ, средние показатели ААТ были статистически значимо выше

у больных с СД 1-го типа, по сравнению с «условно здоровыми детьми» (табл. 1). Минимальное значение уровня ААТ к NMDA рецепторам в 1-й группе составило 7,08 Ед/мл, максимальное – 98,48 Ед/мл, во 2-й группе – 3,05 Ед/мл и 43,14 Ед/мл соответственно, $p=0,0021$). Диагностируемые нами высокие уровни ААТ к NMDA рецепторам могут указывать на изменение активности глутаматергической системы у детей с СД 1-го типа, что, в свою очередь, позволяет предполагать наличие эксайтотоксичности.

Средние значения ААТ к DR2, так же были значимо выше ($p=0,0082$) у детей с СД по сравнению с «условно здоровыми детьми» (табл. 1). Минимальное значение – 1,42 Ед/мл, максимальное – 119,46 Ед/мл в группе исследования и соответственно 1,03 Ед/мл, и 86,3 Ед/мл – в группе сравнения. Высокие показатели ААТ к дофаминовым рецепторам позволяют думать, что у детей больных СД изменяется также активность дофаминергической системы.

Средние значения ААТ к белку S-100B, также были существенно выше ($p=0,0045$) у детей 1-й группы. Так, у пациентов с СД 1-го типа минимальное значение уровня ААТ к белку S-100B составило 1,42 Ед/мл, максимальное 19,34 Ед/мл, у «условно здоровых детей» – 42 Ед/мл и 76,81 Ед/мл соответственно. Высокие средние показатели ААТ к белку S-100B, могут свидетельствовать о повреждении мозговой ткани, возможно вследствие равивающейся эксайтотоксичности при СД 1-го типа у детей.

На втором этапе исследования пациенты с СД 1-го типа (21 ребенок), были разделены на две подгруппы в зависимости от длительности заболевания. В I подгруппу были отнесены 10 пациентов, у которых длительность заболевания составила от 1 года до 5 лет, средняя длительность (U-критерий

Манна–Уитни) – 2 [1-4] лет, во II подгруппу – 11 пациентов с длительностью заболевания свыше 5 лет (средняя длительность 7 [6-9] лет). В ходе исследования были выявлены статистически значимые различия в средних значениях ААТ, в зависимости от длительности заболевания. Так, уровень аутоантител к NMDA и DR2 рецепторам у детей с длительностью СД 1-го типа свыше 5 лет, а также средние показатели ААТ к белку S-100B были значимо выше, по сравнению с пациентами с меньшей длительностью заболевания (табл. 2).

Обсуждение

Таким образом, можно сделать вывод, что с увеличением длительности заболевания СД 1-го типа, параллельно происходит увеличение содержания ААТ к NMDA (субъединица NR2A) и дофаминовым рецепторам, а также к белку s100B. Диагностируемое нами повышение ААТ к NMDA и дофаминовым рецепторам, может говорить о том, что при СД в детском возрасте, происходит нарастание активности дофаминергической и глутаматергической системы. Это, как полагают, может вызывать повреждение нейронов головного мозга и приводить к когнитивному дефициту [10]. Кроме этого, полученные нами данные подтверждают результаты предыдущих исследований, в которых было показано повышение уровня сывороточных ААТ к NMDA и дофаминовым рецепторам, а также ААТ к белку S-100B на фоне ДКА в детском возрасте [9; 11]. Не исключено, что обнаруженные нами высокие титры ААТ к нейромедиаторам и нейроспецифическому белку S-100B являются следствием прогрессирующего повреждения головного мозга на фоне хронического течения СД 1-го типа в детском возрасте.

Таблица 1/Table 1

Содержание ААТ к мозговым рецепторам и белку S-100B в сыворотке крови у детей с СД1 и «условно здоровых детей», (M±m)

The content of auto-antibodies to brain receptors and protein S-100B in the blood serum in children with diabetes mellitus and «conditionally healthy children», (M±m)

Показатели Indicats	ААТ к NMDA рецепторам/A-AT to NMDA receptors (Ед/мл, U/ml)	ААТ к DAR2 рецепторам/A-AT to DAR2 receptors (Ед/мл, U/ml)	ААТ к белку S100B A-AT to protein S100B (Ед/мл, U/ml)
Группа исследования Study group (n=21)	31,70±6,07*	49,47±2,31*	36,84±3,54*
Группа сравнения Comparison group (n=21)	3,30±0,89	4,73±0,12	6,39±0,15

Примечание. * – $p<0,01$ статистически значимые различия между больными и здоровыми детьми.

Note. * – $p<0,01$ statistically significant differences between sick and healthy children.

Содержание ААТ к NMDA и DAR2 рецепторам, к белку S-100B в сыворотке крови у детей с СД 1-го типа в зависимости от длительности заболевания, Me[25-75]

The content of auto-antibodies to NMDA and DAR2 receptors, to the S-100B protein in the blood serum of children with diabetes mellitus, depending on the duration of disease, Me [25-75]

Показатели Indicats	Длительность заболевания до 5 лет Duration of disease up to 5 years Подгруппа I	Длительность заболевания свыше 5 лет Disease duration over 5 years Подгруппа II
ААТ к NMDA рецепторам A-AT to NMDA receptors (Ед/мл, U/ml)	6,92 [3,45-9,13]	57,21* [10,15-92,26]
ААТ к DAR2 рецепторам A-AT to DAR2 receptors (Ед/мл, U/ml)	7,045 [1,42-10,29]	54,79* [13,64-81,31]
ААТ к белку S100B A-AT to protein S100B (Ед/мл, U/ml)	19,12 [5,654-39,133]	92,74 * [30,51-127,62]

Примечание. * – $p < 0,01$ – статистически значимые отличия между больными с длительностью заболевания до 5 лет и свыше 5 лет (критерий Манна–Уитни).

Note. * – $p < 0,01$ – statistically significant differences between patients with disease duration up to 5 years and over 5 years (Mann–Whitney test).

Следовательно, ААТ к NR2A, DR2 и к белку S-100B, могут являться косвенными признаками повреждения мозговой ткани на фоне течения СД 1-го типа в детском возрасте.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей с СД 1-го типа в состоянии ремиссии, имеется статистически значимое увеличение концентрации в крови ААТ к мозговым рецепторам (NR2A и DR2), а также к белку S-100B. При этом отмечается тенденция к росту уровня ААТ по ходу прогрессирования заболевания. Обнаруженное нами повышение концентрации ААТ к NMDA и дофаминовым рецепторам, может свидетельствовать об активации глутаматергической и дофаминергической систем, как проявления оксидативного стресса и эксайтоксичности [12] на фоне хронического течения СД в детском возрасте. Увеличение уровня ААТ к рецепторам белка S-100B, может быть маркером повреждения головного мозга [13]. Таким образом, выявленные нарушения свидетельствуют о поражении ЦНС у детей с СД 1-го типа, в основе которого могут лежать процессы оксидативного стресса и эксайтоксичности.

Литература

(п.п. 1-6; 8; 10-13; см References)

7. Попова Н.Г., Самусевич А.Н., Игнатко И.В. Роль биохимических маркеров в прогнозировании поражения ЦНС новорожденных при преждевременных родах. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3(4): 209.

9. Быков Ю. В., Углова Т. А. Аутоантитела к белку S-100B как предиктор тяжести сахарного диабета 1 типа у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022; 17(1): 31-3.

References

1. Stefaniak A.A., Zubkiewicz-Kucharska A., Matusiak L., Noczyńska A., Szepletowski J.C. Itch in Children with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020; 10(4): 745-56. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00403-w>
2. Northam E.A., Rankins D., Lin A., Wellard R.M., Pell G.S., Finch S.J., et al. Central Nervous System Function in Youth With Type 1 Diabetes 12 Years After Disease Onset. *Diabetes Care*. 2009; 32(3): 445–50. <https://doi.org/10.2337/dc08-1657>
3. Foland-Ross L.C., Tong G., Mauras N., Cato A., Aye T., Tansey M. et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Brain Function Differences in Children With Type 1 Diabetes: A Functional MRI Study of Working Memory. *Diabetes*. 2020; 69(8): 1770-8. <https://doi.org/10.2337/db20-0123>
4. Miao C., Chen H., Li Y., Guo Y., Xu F., Chen Q. et al. Curcumin and its analog alleviate diabetes-induced damages by regulating inflammation and oxidative stress in brain of diabetic rats. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2021; 13(1): 21. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00638-3>
5. Rorbach-Dolata A., Piwowar A. Neurometabolic Evidence Supporting the Hypothesis of Increased Incidence of Type 3 Diabetes Mellitus in the 21st Century. *Biomed. Res. Int*. 2019; 2019: 1435276. <https://doi.org/10.1155/2019/1435276>
6. Foland-Ross L.C., Buckingham B., Mauras N., Arbelaez A.M., Tamborlane W.V., Tsalikian E., et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Executive task-based brain function in children with type 1 diabetes: An observational study. *PLoS Med*. 2019; 16(12): e1002979. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002979>
7. Popova N.G., Samusevich A.N., Ignatko I.V. The role of biochemical markers in predicting CNS damage in newborns in preterm la-

- bor. *Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2016; 4(3): 209-10. (In Russian)
8. Matveeva M.V., Samoilo Yu.G. Interrelation of neurospecific proteins and indicators of carbohydrate metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cognitive Disorders*. 2015; 164.
 9. Bykov Yu.V., Uglova T.A. Autoantibodies to the S100B protein as a predictor of the severity of type 1 diabetes mellitus in children. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2022; 17(1): 31-3. (In Russian)
 10. Robinson R., Krishnakumar A., Paulose C.S. Enhanced dopamine D1 and D2 receptor gene expression in the hippocampus of hypoglycaemic and diabetic rats. *Cell Mol. Neurobiol*. 2009; 29(3): 365-72. <https://doi.org/10.1007/s10571-008-9328-4>
 11. Kaya C., Atas A., Aksoy N., Kaya E.C., Abuhandan M. Evaluation of Pre-Treatment and Post-Treatment S100B, Oxidant and Antioxidant Capacity in Children with Diabetic Ketoacidosis. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2015; 7: 109-13. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.1716>
 12. Qaddumi W.N., Jose P.A. The Role of the Renal Dopaminergic System and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Hypertension. *Biomedicines*. 2021; 9(2): 139. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020139>
 13. Hu W., Lin C. S100a8 silencing attenuates inflammation, oxidative stress and apoptosis in BV2 cells induced by oxygen-glucose deprivation and reoxygenation by upregulating GAB1 expression. *Mol. Med. Rep*. 2021; 23(1): 64. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11702>

Сведения об авторах:

Быков Юрий Витальевич, канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии, реаниматологии, с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета, ФГБОУ ВО Минздрава России, e-mail: yubykov@gmail.com;

Батури Владимир Александрович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии, с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета, e-mail: prof.baturin@gmail.com