

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РИНИТОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМИ ДЕРМАТИТАМИ

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Z. Lovpache
M. Kerimov
M. Nalchikova
A. Teuvova
L. Magrelova

Summary. This article substantiates that the timely diagnosis of atopy and adequate treatment of AtD and AR help prevent the development of severe forms of the disease and the progression of the atopic march. It also analyzes the modern possibilities of solving problems related to the complexity of diagnosis, differential diagnosis, false-positive and false-negative results of clinical and laboratory studies of allergic diseases, genetic characteristics of patients and many other parameters; We are considering the possibility of integrating bioinformatics and systemic biomedicine approaches, based, on the one hand, on massive databases of experimental studies, and on the other, on advanced technologies for genotyping and marker identification. It is concluded that further improvement of modern methods for the diagnosis of atopic dermatitis associated with allergic rhinitis is an actual scientific direction at the junction of allergology, genetics and immunology.

Keywords: atopic march, atopic dermatitis, allergic rhinitis, heredity, diagnosis.

Ловпаче Зарема Нурийденовна

Доцент, Кабардино-Балкарский государственный
 Университет им. Х. М. Бербекова
 lovpatche.zarema@mail.ru

Керимов Марат Борисович

Доцент, Кабардино-Балкарский государственный
 Университет им. Х. М. Бербекова
 kerimovpulmonologkbr@mail.ru

Нальчикова Марина Тембулатовна

Доцент, Кабардино-Балкарский государственный
 Университет им. Х. М. Бербекова
 nalmt@mail.ru

Теувова Алина Аслановна

Кабардино-Балкарский государственный
 Университет им. Х. М. Бербекова
 Teuvova99@mail.ru

Магрелова Лейля Арсеновна

Кубанский государственный медицинский
 университет
 leylya.magrelova@mail.ru

Аннотация. В данной статье обосновывается, что своевременная диагностика атопии и адекватная терапия АтД и АР, способствуют предотвращению развития тяжелых форм заболевания и прогрессии атопического марша. Также анализируются современные возможности решения проблем, связанных со сложностью диагностики, дифференциальной диагностики, ложноположительными и ложноотрицательными результатами клинических и лабораторных исследований аллергических заболеваний, генетическими характеристиками пациентов и многими другими параметрам; рассматриваем возможности интеграции подходов биоинформатики и системной биомедицины, опирающихся, с одной стороны, на массивные базы данных экспериментальных исследований, а с другой — на передовые технологии генотипирования и выявления маркеров. Делается вывод о том, что дальнейшее усовершенствование современных методов диагностики атопического дерматита, ассоциированного с аллергическим ринитом — актуальное научное направление, находящееся на стыке аллергологии, генетики и иммунологии.

Ключевые слова: атопический марш, атопический дерматит, аллергический ринит, наследственность, диагностика.

Актуальность

Широко используемое понятие «атопический марш» подтверждает эволюционирующий характер течения аллергии: дебютировав в детском возрасте, эта патология сопровождает больного в течение всей жизни [15].

Атопический марш является естественным течением развития проявлений атопической наследственности ребенка. Атопический дерматит (АтД), аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) относятся к трем взаимосвязанным заболеваниям не только по своим патоморфологическим основам и механизмам развития. У большей части пациентов они трансформируются

друг в друга или сочетаются. Своевременная диагностика атопии у ребенка и адекватная терапия АтД и АР способствуют предотвращению развития тяжелых форм заболевания и прогрессии атопической болезни (атопического марша) [9].

Распространенность аллергических заболеваний (далее — АЗ) продолжает расти с каждым годом. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) у 30–40% населения обнаружено одно или несколько аллергических заболеваний. Сотни миллионов людей страдают аллергическим ринитом, ассоциированным с атопическими проявлениями на коже и около 300 миллионов, болеют астмой, которая сопровождается иными аллергическими проявлениями [6].

Серьезная проблема роста АЗ наблюдается у детей во всем мире, особенно в развитых странах. Дети и подростки составляют значительную часть пациентов, страдающих АЗ. По мере того, как они становятся старше, распространенность аллергии продолжает расти. Согласно прогнозам, к 2050 году до 4 миллиардов человек в мире будут страдать астмой, аллергическим ринитом и/или атопическим дерматитом [13].

Это связано, с одной стороны, с напряженной санитарно-эпидемиологической ситуацией, а с другой — с трудностью ранней диагностики и выбора соответствующей терапии [7].

Стандартная аллергологическая диагностика включает сбор аллергологического анамнеза, обследование *in vivo* (кожные тесты, провокационные тесты), а также лабораторную диагностику *in vitro* [3].

Аллергологический анамнез — обязательный этап, помогающий выявить причиннозначимый аллерген и другие провоцирующие факторы. Семейный анамнез — история развития аллергического процесса у больного АД и АР (включая выявление бактериальной, вирусной и грибковой инфекции), установление сезонности обострений, связи с воздействием аллергенов [4].

Наличие респираторных симптомов, а также анамнестические сведения о факторах риска: течение беременности и родов у матери, питание во время беременности, профессиональные вредности родителей, жилищно — бытовые условия, характер вскармливания ребенка, перенесенные инфекции, сопутствующие заболевания, пищевой и фармакологический анамнез, выявление возможных провоцирующих факторов и другое — ключевые этапы первичной диагностики, которые доступны каждому клиницисту [8].

При отсутствии противопоказаний больным проводят кожное тестирование: *prick* — тесты, или скарификационные тесты со стандартным набором ингаляционных аллергенов. При наличии диффузного кожного процесса или других противопоказаний к аллергологическому обследованию *in vivo* проводят лабораторную диагностику — определение уровня общего сывороточного IgE (в большинстве случаев существенно превышает нормальные значения, но не является специфическим признаком) и антител изотипа IgE к аллергенам с помощью различных методов [15].

При подозрении на сопутствующие заболевания и очаги хронической инфекции проводится обследование в соответствии с существующими стандартами. Иммунологическое обследование, зачастую, необязательно. Определение содержания IgA, IgM и IgG в сыворотке件 полезно, в том числе для исключения селективного дефицита IgA, сопровождающегося признаками АтД и аллергического ринита. Однако, только новое поколение диагностических методов позволяет исследовать взаимосвязь аллергических заболеваний, устанавливать коррелятивные связи между звеньями патогенеза и выстраивать оптимальную тактику дальнейшей терапии [12].

В целях повышения эффективности и качества специализированного медицинского обслуживания разработаны нормативные документы для диагностики и лечения аллергических заболеваний, основанные на принципах доказательной медицины. Такими документами являются «Белая книга», утвержденная международным сообществом по аллергии (WAO), а также Федеральные клинические рекомендации по клинической иммунологии и аллергическим заболеваниям, разработанные Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов. Клинические рекомендации включают алгоритмы действий врачей при диагностике и лечении, профилактике и реабилитации, позволяющие быстро принимать выверенные решения [17].

Основой для их формирования являются издания, включенные в базы данных PubMed, Medline, данные из международных согласительных документов. «Белая книга» и «Федеральные клинические рекомендации» являются важным и необходимым инструментом в повседневной практике врача, они содержат разработку интегрированного алгоритма для диагностики и лечения, однако не решают многие проблемы: сложность дифференциального диагноза, ложноположительные и ложноотрицательные результаты клинических и лабораторных исследований [14], генетические характеристики пациентов [8], гендерные различия, географические особенности [9].

Для формирования документов, которые дают ответы на поставленные вопросы, необходим анализ большого набора данных: только в базе данных PubMed имеется более 440 000 публикаций по аллергии, не считая значительной части исследований национальных профессиональных сообществ, в том числе российских [8].

Не вызывает сомнений, что столь необходимые врачу руководства, как «Клинические рекомендации», должны регулярно обновляться, учитывать и представлять медицинскому сообществу рекомендации на основе новых научных данных для формирования адекватных стратегий диагностики и терапии аллергических заболеваний [13].

С другой стороны, широко используются аппарат и технологии прецизионной медицины, такие как экспресс-анализ по широкому спектру параметров в практически реальном масштабе времени, выявление факторов риска генетической предрасположенности к различным заболеваниям, доступность высокотехнологичных методов определения маркеров патологических процессов на разных этапах заболевания с помощью микрочипов. В результате возникает необходимость в обработке еще больших объемов данных. Решение подобной по сложности задачи возможно при консолидации усилий врачей, ученых разных направлений, а также на основе современных технологий, в частности, таких стремительно развивающихся направлений науки, как генетика, биоинформатика и системная биология [8, 12, 15].

После завершения программы расшифровки генома человека и разработки широкодоступной технологии определения однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) стало возможным идентифицировать генетические локусы, связанные с повышенным риском возникновения АТД и АР. Было обнаружено, что мутации в локусе 17q21 связаны с АТД и астмой [15], причем эти данные были подтверждены различными исследовательскими коллективами [8, 14, 18].

Расположенные в локусе 17q21 гены ORMDL3, GSDMB, ZBP2, и IKZF3 влияют на фолдинг белков, ответственных за поддержание уровня внутриклеточного Ca²⁺, и являются эндогенными индукторами воспаления [2, 4].

Выявлены генные мутации, ответственные за тяжелое течение атопического дерматита, в гене FLG, кодирующем эпидермальный структурный белок филагрин, обеспечивающий барьерные функции кожи, поддержание оптимального pH и сохранение влаги, в том числе и в слизистой носовой полости, что прямым образом важно для понимания патогенеза АР [1, 6]. Данная аномалия встречается у европейцев и азиатов, в то время

как у африканцев она не обнаружена [9]. Широкомасштабные геномные исследования на европеоидной расе показали, что ассоциированный с атопическим дерматитом ген C11orf30 [6] практически всегда ассоциируется с аллергическим ринитом [15, 19].

Транскриптомика предлагает дополнительный подход к широкомасштабному геномному секвенированию, поскольку РНК отражает более динамичные процессы, которые происходят в данной ткани и лежат в основе патофизиологии. Сравнение профилей РНК секвенирования тканей верхних дыхательных путей у пациентов, страдающих атопической бронхиальной астмой, и здоровых доноров продемонстрировало 46 дифференциально экспрессированных генов, включая SLC26A4, POSTN и BCL2 [7].

Различия в уровне экспрессии 8 генов также наблюдались при исследовании РНК из гладкой мускулатуры астматиков в сравнении со здоровыми пациентами [4]. Профили последовательностей РНК из эпителиальных клеток носовой полости от 10 пациентов с астмой в сравнении с 10 здоровыми донорами показали повышенный уровень экспрессии гена IL13 [11]. Профилирование транскриптома при астме, выполненное на циркулирующих CD19 + В-лимфоцитах периферической крови у пациентов с астмой, страдающих аллергией на домашнюю пыль, показало повышенную экспрессию IL4R на их поверхности по сравнению с контролем, что свидетельствует о влиянии нарушений регуляции транскрипции В-клеточных рецепторов у больных аллергической астмой [9].

Исследование профилей последовательностей РНК биоптатов кожи педиатрических пациентов с атопическим дерматитом в сравнении с образцами здоровых подростков выявило, что 2430 генов дифференцированно экспрессированы (ошибка, P < 0,05); из них 211 были значительно повышены, а 490 — повышены более, чем в 2 раза. При этом экспрессия генов, ответственных за межклеточную кооперацию, была повышена, а экспрессия генов, ответственных за липидные метаболические процессы, была снижена [9, 12].

Микробиом — совокупность микроорганизмов, в том числе бактерий, грибов, вирусов и бактериофагов, населяющих организм человека, имеет исключительное значение для его здоровья, начиная с момента зачатия. Для успешной диагностики, прогнозирования результатов лечения и выявления новых терапевтических средств для лечения АТД и АР, микробиомы и микробные метаболические биомаркеры включаются в исследования системной биологии. В подходах системной медицины используются данные когортных исследований, адаптированные к индивидуальным характеристикам персо-

нального микробиома с целью выбора оптимального способа терапии пациента [11–14, 16].

Термин атопия, лежащий в основе атопического марша, впервые введенный в научную литературу Соса и Сооке в 1923 году, обозначает реакции гиперчувствительности I-опосредованного иммуноглобулина (Ig) типа 1. Атопические заболевания у детей обычно развиваются на поверхностях слизистой оболочки и кожи, поражаются дыхательная и желудочно-кишечная система, демонстрируя высокую степень сопутствующей патологии. Распространенность взаимосвязанных атопических заболеваний, включая атопический дерматит, астму, аллергический ринит и пищевую аллергию, увеличилась в последние десятилетия и в настоящее время затрагивает до 20% населения во всем мире [13].

Процесс, посредством которого несколько атопических заболеваний связаны между собой на протяжении всей жизни, в данном случае «прогрессирование» БА в виде астмы и АР является эпидемиологическим явлением, обычно называемым «атопическим маршем». Термин относится к «прогрессии времени» от АтД к БА, предполагая, что дерматит является «точкой входа» для последующих заболеваний аллергической природы [3, 10].

Однако существуют мнения, что БА не является первичным латентным причинным фактором атопического марша и что последовательность событий не всегда должна быть одинаковой [6]. Belgrave et al. в дополнение к некоторым другим исследователям, поставили под сомнение всю существующую парадигму атопического марша, считая, что он слишком упрощен и требует пересмотра [4, 11]. Они объясняют это тем, что большинство исследований, связанных с атопическим маршем, проводились на основе статистического анализа поперечного сечения по общей популяции, не принимая во внимание неоднородность хронологии развития симптомов. Они выдвинули гипотезу, что дети с АтД, у которых впоследствии развивается БА и АР, могут представлять собой определенный фенотип. Хотя упомянутое в контексте атопического марша, свидетельство АтД, связанного с атопическими особенностями, неясно и недостаточно [8].

Согласно Хиллу и др., атопические заболевания имеют некоторые общие генетические и экологические предрасполагающие факторы, имеют общие иммунные характеристики одного или нескольких аллерген-специфических Th2-ответов и включают фазы эффекторов типа 2, в которых происходят специфические реакции с участием IgE, активация гранулоцитов и другие наследственные факторы, что в будущем даст возможность

для внедрения в практику единой диагностической программы [11]. Большинство исследований причинной природы «прогрессии» направлены на поиск доказательств, подтверждающих предположение, что АтД в раннем детстве способствует развитию БА и АР через системную сенсibilизацию в результате нарушения барьерной функции кожи. Таким образом, гипотеза о том, что основной причиной атопических заболеваний является нарушение целостности эпителиального барьера, неоднократно доказана учёными [2, 5] и используется в качестве диагностического первичного индикатора. Наиболее изученными причинами нарушения эпидермального кожного барьера при АтД, как инициатора атопического марша, является недостаток филагрина (FLG), связанный со снижением церамида и значительной активацией эпидермальных протеаз, что также может быть использовано как один из ключевых диагностических критериев [8].

Биоактивные медиаторы, происходящие из липидов, играют роль в иммунной регуляции, самозащите и поддержании гомеостаза в живых системах [7]. Они оказывают свое биологическое действие путем связывания с рецепторами, связанными с G-белком (GPCR). Различные подтипы рецепторов LT обладают уникальными функциями и паттернами экспрессии. LT-рецепторы BLT1 и BLT2 активируются лейкотриеном B₄ (LTB₄), тогда как рецепторы CysLT1 и CysLT2 активируются цистеинильными LT (CysLTs) [3]. LTs участвуют в различных воспалительных заболеваниях, включая астму, аллергический ринит (АР), атопический дерматит (AD), аллергический конъюнктивит, ревматоидный артрит, анафилаксию, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), облитерирующий бронхолит после трансплантации легкого и интерстициальные заболевания легких [5].

АР, который клинически характеризуется чиханием, ринореей, зудом носа и застоем, является аллерген-управляемым воспалительным заболеванием слизистой оболочки, которое модулируется IgE, также, как и АтД. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность АР, ассоциированного с АтД продолжает расти. CysLTs повышают проницаемость сосудов, что приводит к заложенности носа, увеличению производства и секреции слизи, ринорее и проникновению воспалительных клеток в ткани. Последние данные свидетельствуют о вовлечении CysLT в патофизиологию АР: CysLT высвобождаются из воспалительных клеток, которые участвуют в АР [6], рецепторы для CysLTs локализованы в ткани носа [18], а уровни CysLT повышаются в жидкости назального лаважа у пациентов с АР [11]. Все больше исследований показывают, что пациенты с АР положительно реагируют на лечение антагонистами рецептора CysLT

АтД, который зачастую сопровождается АР, является наиболее распространенным воспалительным дерматологическим расстройством. Из всех пациентов, пораженных этим заболеванием, до четверти имеют заболевание средней, либо тяжелой степени [8]. Примерно треть пациентов переносят заболевание во взрослую жизнь; таким образом, болезнь становится пожизненной. Глюкокортикоиды долгое время были золотым стандартом лечения, но их использование ограничено доказанными побочными эффектами [10]. Этиопатогенез АтД, как и АР многогранен; однако ключевыми элементами являются нарушение кожного барьера, нарушение регуляции иммунных реакций, иммунологические нарушения и последующее высвобождение медиаторов воспаления [6]. Роль LTs и PGs в развитии АтД была установлена прототипом в исследованиях патогенеза астмы. Как и при БА, и при АР, в коже, пораженной АтД, присутствуют высокие концентрации эйкозаноидов. PGD2 является основным PG, продуцируемым MC; PGE2 и LTB4 также присутствуют в высоких концентрациях, что может с успехом использоваться в ранней диагностике данных заболеваний [15]. Недавние исследования показывают, что LTB4 и CysLT играют важную, но различную роль в патогенезе АтД и АР. LTB4 участвует в рекрутировании нейтрофилов и клеток Th2, и считается, что он играет ключевую роль в патогенезе острого воспаления при АтД. CysLTs, с другой стороны, участвуют в хронических воспалительных характеристиках АтД, включая отложение коллагена, утолщение кожи и фиброз, все из которых типичны для хронического течения [18]. Таким образом, из этого следует, что методы диагностики и лечения, направленные

на LTB4 или CysLT могут быть перспективными для управления АтД и АР [1].

Вывод

АтД, АР и БА относятся к трем взаимосвязанным заболеваниям не только по своим патоморфологическим основам и механизмам развития. У большей части пациентов они трансформируются друг в друга или сочетаются. Атопический марш является естественным течением развития проявлений атопической наследственности ребенка. Клинически он характеризуется типичной последовательностью развития симптомов атопического заболевания, когда симптомы одной формы становятся более выраженными, тогда как другие идут на убыль. АтД и АР у детей первых лет жизни предшествует развитию БА, формируя так называемый дермо-респираторный синдром. Характерной особенностью данного синдрома является быстрое расширение спектра этиологически значимых аллергенов с формированием поливалентной сенсибилизации организма пищевыми, клещевыми, пыльцевыми, эпидермальными, лекарственными, грибковыми и бактериальными аллергенами, что обуславливает его непрерывно рецидивирующее течение. Широкомасштабные геномные исследования на европеоидной расе показали, что ассоциированный с атопическим дерматитом ген C11orf30 [10] практически всегда ассоциируется с аллергическим ринитом, что даёт возможность говорить о том, что для этих двух заболеваний необходимо использовать общие принципы диагностики и дальнейшей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anagnostou K. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. *Curr Pediatr Rev.* 2018; 14 (3): 180–186.
2. Czarnobilska E, Obtulowicz K, Wsolek K. Type IV of hypersensitivity and its subtypes. *Prz. Lek.* 2007; 64 (7–8): 506–508.
3. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, Bellolio MF, Bergstralh EJ, Stead LG, Li JT. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008 Dec; 122 (6): 1161–1165.
4. Demir S, Erdenen F, Gelincik A, Unal D, Olgac M, Coskun R, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of the Potential Risk Factors for Drug-Induced Anaphylaxis in Adult Patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019; 178 (2): 167.
5. D'Ovidio MC, Wirz A, Zennaro D, Massari S, Melis P, Peri VM, Rifaiani C, Riviello MC, Mari A. Biological occupational allergy: Protein microarray for the study of laboratory animal allergy (LAA). *AIMS Public Health.* 2018; 5 (4): 352–365.
6. Elieh Ali Komi D, Bjermer L. Mast Cell-Mediated Orchestration of the Immune Responses in Human Allergic Asthma: Current Insights. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Apr; 56 (2): 234–247.
7. Fischer D, Vander Leek TK, Ellis AK, Kim H. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018; 14 (Suppl 2): 54.
8. Justiz Vaillant AA, Zito PM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 18, 2019. Immediate Hypersensitivity Reactions.
9. Klimek L, Wollenberg B, Guntinas-Lichius O, Pfaar O, Koennecke M. [Reasons for the development of allergies in children]. *HNO.* 2019 Feb; 67 (2): 90–97.
10. Le M, Gabrielli S, Clarke A, Eisman H, Morris J, Gravel J, Chan ES, Lim R, O'Keefe A, Shand G, Ben-Shoshan M. Emergency Management of Anaphylaxis Due to an Unknown Trigger: An 8-Year Follow-Up Study in Canada. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Apr; 7 (4): 1166–1173.
11. Lee J, Rodio B, Lavelle J, Lewis MO, English R, Hadley S, Molnar J, Jacobstein C, Cianferoni A, Spergel J, Zielinski L, Tsarouhas N, Brown-Whitehorn T. Improving Anaphylaxis Care: The Impact of a Clinical Pathway. *Pediatrics.* 2018 May; 141 (5).
12. Lieberman P, Camargo CA, Bohle K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, Simons FE. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006 Nov; 97 (5): 596–602.

13. Mal'tsev DV, Kazmirchuk VE, Tsarik VV. The revised Gell and Coombs classification: a new reading of old truths in the context of immunodeficiencies theory. *Lik. Sprava*. 2012 Jan-Mar; (1–2): 28–44.
14. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Risk factors for recurrent anaphylaxis-related emergency department visits in the United States. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2018 Dec; 121 (6): 717–721.
15. Naz S, Saleem MW, Haider AW. Angioedema; An Unreported Adverse Effect Of Pitavastatin. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018 Oct-Dec; 30 (4): 603–604.
16. Sabbah A, Hassoun S, Drouet M, Lauret MG. Dynamic diagnosis of allergy by the sequential measurement of mediators: apropos of a case of food allergy. *Allerg Immunol (Paris)*. 1994 Jan; 26(1): 2–5.
17. Sampson HA. Historical background, definitions and differential diagnosis. *Chem Immunol Allergy*. 2015; 101: 1–7.
18. Schatz M, Sicherer SH, Khan D, Zeiger RS. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2018 Highlights. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Feb; 7(2): 393–411.
19. Tanno LK, Chalmers RJ, Calderon MA, Aymé S, Demoly P, on behalf the Joint Allergy Academies. Reaching multidisciplinary consensus on classification of anaphylaxis for the eleventh revision of the World Health Organization's (WHO) International Classification of Diseases (ICD-11). *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Mar 16; 12(1): 53.
20. Vandervoort R. Allergy and Asthma: Anaphylaxis. *FP Essent*. 2018 Sep; 472: 20–24.

© Ловпаче Зарема Нурийденовна (lovpache.zarema@mail.ru), Керимов Марат Борисович (kerimovpulmonologkbr@mail.ru),
Нальчикова Марина Тембулатовна (nalmt@mail.ru),
Теувова Алина Аслановна (Teuvova99@mail.ru), Магрелова Лейля Арсеновна (leylya.magrelova@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова