

А.А. Буратинська

Стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою, поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 62-65; doi 10.15574/PP.2021.85.62

For citation: Buratynska AA. (2021). State of respiratory function and features of airway inflammation in children with asthma combined with gastroesophageal reflux disease. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 62-65. doi 10.15574/PP.2021.85.62

Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей з бронхіальною астмою (БА) коливається від 32% до 80%. Інтенсивність респіраторних симптомів, порушення бронхіальної прохідності більш виражені в дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, ніж у дітей з ізольованою БА. Існують лише поодинокі та суперечливі дані щодо різниці між клітинним складом індукованого мокротиння в дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, та з ізольованою БА.

Мета — вивчити стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ.

Матеріали та методи. Обстежено 67 дітей з БА середньотяжкого контрольованого перебігу, яких методом рандомізації поділено на дві групи: 1-ша група — 32 дитини з ізольованою БА, 2-га група — 35 дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ. Групу контролю (3-тя група) становили 30 практично здорових дітей. Усім дітям проведено загальний огляд, спірометрію з тестом на зворотність обструкції, цитоморфологічний аналіз індукованого мокротиння. Фіброєзофагогастродуоденоскопію проведено групам пацієнтів з БА.

Результати. Вентиляційна недостатність обструктивного характеру I ступеня вірогідно частіше відмічалася у 10 (28,57%) дітей 2-ї групи, а в 1-ї групі не реєструвалася. Вентиляційна недостатність рестриктивного характеру I ступеня вірогідно частіше відмічалася в 1-ї групі — 10 (31,25%) дітей, на відміну від 2-ї групи — 2 (5,71%) дитини (OR, CI 95% 7,50 (1,50–37,57)). У дітей 2-ї групи індуковане мокротиння мало вірогідно вищу кількість нейтрофілів, лімфоцитів і макрофагів порівняно з 3-ю групою ($p < 0,05$), різниця між цими параметрами була більш значущою порівняно з 2-ю групою. Кількість епітеліальних клітин індукованого мокротиння в дітей 2-ї групи була значно нижчою, ніж у дітей 1-ї групи.

Висновки. ГЕРХ негативно впливає на функціональні показники зовнішнього дихання в дітей з БА. Запалення дихальних шляхів більш виражене в дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, ніж у дітей з ізольованою БА.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бронхіальна астма, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діти, спірометрія, індукована мокрота.

State of respiratory function and features of airway inflammation in children with asthma combined with gastroesophageal reflux disease

A.A. Buratynska

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children with asthma ranges from 32% to 80%. The intensity of respiratory symptoms, bronchial obstruction are more pronounced in children with asthma combined with GERD than in children with isolated asthma. However, there are limited and conflicting data on the difference between the induced sputum in asthmatic children with or without GERD.

Purpose — to examine the status of lung function and features of airway inflammation in children with asthma combined with gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods. Sixty-seven children ages 6–17 years with moderate asthma and 30 healthy children ages 6–17 years were observed. They were assigned to three groups: group 1 (32 children with isolated asthma), and group 2 (35 children with asthma and GERD) and group 3 (30 healthy children). All children included in the study were identical in age and gender. Clinical assessment, spirometry with test of reversibility of airway obstruction, and cytological analysis of induced sputum samples were performed on all patients. Upper gastrointestinal endoscopy was done in the asthmatic groups.

Results. There were 10 (28.57%) children in the 2nd group with first degree obstructive spirometry pattern and none in the 1st group of children. First degree restrictive spirometry pattern was more significant observed in the 1st group of children — 10 (31.25%) than in the 2nd group of children — 2 (5.71%) (OR, CI 95% 7.50–1.50–37.57). In the 2nd group of children, induced sputum had a significantly higher number of neutrophils, lymphocytes and macrophages compared to the 3rd group ($p < 0.05$). Also the difference between these parameters were significant compared to the 1st group of children. The number of induced sputum epithelial cells in 2nd group was significantly less than in 1st group of children.

Conclusions. GERD negatively affects the parameters of lung function in children with asthma. Airway inflammation in children with asthma combined with GERD appears to be more significant compared to isolated asthma.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of an participating institution. The informed consent of the child's parents was obtained from the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: asthma, gastroesophageal reflux disease, children, spirometry, induced sputum.

Состояние функции внешнего дыхания и особенности воспалительного процесса дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

А.А. Буратинская

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей с бронхиальной астмой (БА) составляет от 32% до 80%. Интенсивность респираторных симптомов, нарушение бронхиальной проходимости более выражены у детей с БА, сочетанной с ГЭРБ, чем у детей с изолированной БА. Существуют лишь единичные и противоречивые данные относительно разницы между клеточным составом индуцированной мокроты у детей с БА, сочетанной с ГЭРБ, и с изолированной БА.

Цель — изучить состояние функции внешнего дыхания и особенности воспалительного процесса дыхательных путей у детей с БА, сочетанной с ГЭРБ.

Материалы и методы. Обследовано 67 детей с БА среднетяжелого контролируемого течения, которые методом рандомизации разделены на две группы: 1-я группа — 32 ребенка с изолированной БА, 2-я группа — 35 детей с БА, сочетанной с ГЭРБ. Группу контроля (3-я группа) составили 30 практически здоровых детей. Всем детям проведены общий осмотр, спирометрия с тестом на возвратимость обструкции, цитоморфологический анализ индуцированной мокроты. Фиброэзофагогастродуоденоскопия проведена группам пациентов с БА.

Результаты. Вентиляционная недостаточность обструктивного характера I степени наблюдалась у 10 (28,57%) детей 2-й группы, а в 1-й группе она не регистрировалась. Вентиляционная недостаточность рестриктивного характера I степени достоверно чаще наблюдалась в 1-й группе — 10 (31,25%) детей, в отличие от 2-й группы — 2 (5,71%) ребенка (OR, CI 95% 7,50 (1,50 37,57). У детей 2-й группы индуцированная мокрота имела достоверно большее количество нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов по сравнению с 3-й группой ($p < 0,05$), разница между этими параметрами была более значима по сравнению со 2-й группой. Количество эпителиальных клеток индуцированной мокроты у детей 2-й группы было значительно ниже, чем у детей 1-й группы.

Выводы. ГЭРБ негативно влияет на функциональные показатели внешнего дыхания у детей с БА. Воспалительный процесс в дыхательных путях более выраженный у детей с БА, сочетанной с ГЭРБ, чем у детей с изолированной БА.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, спирометрия, индуцированная мокрота.

Вступ

Поширеність гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей з бронхіальною астмою (БА) коливається від 32% до 80% [3,6]. За даними наукової літератури, рефлюкс призводить до погіршення перебігу БА [6]. Інтенсивність респіраторних симптомів, порушення бронхіальної прохідності більш виражені в дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ, ніж у дітей з ізольованою БА [4]. У деяких пацієнтів із ГЕРХ навіть без респіраторних симптомів дослідження показують підвищену опірність дихальних шляхів [2]. Частина наукових досліджень повідомляє про взаємозв'язок порушень функції дихальних шляхів у пацієнтів із БА, поєднаної з ГЕРХ, а інші це заперечують [8]. Науковці пояснюють механізми поєднання бронхіальної астми і ГЕРХ, виділяючи дві теорії [12]. Перша теорія рефлюксу описана у вигляді повторюваних мікроаспірацій шлункового вмісту або вмісту дванадцятипалої кишки в стравохід і легені [2]. Цей вміст пошкоджує не тільки слизову стравоходу, але й тканини гортані, зубну емаль, якщо механізм рефлюксу піднімається вище. За умови потрапляння гастродуоденального вмісту на легеневу тканину відбувається пошкодження епітеліоцитів і вивільнення різних цитокінів, що призводить до формування хронічного запалення, гіперреактивності та обструкції дихальних шляхів [8,11]. Також описані нейрозапальні рефлексі, за яких гіперреактивність і запалення дихальних шляхів зумовлена вивільненням тахікінів (речовина-Р і нейрокінін А) і стимуляцією чутливих до капсаїцину С волокон [8,12]. Дослідження індукованого мокротиння є неінвазивною процедурою і дає змогу оцінити ступінь, різновид і причини запалення бронхів [5].

Незважаючи на значну кількість наукових досліджень, сьогодні залишається недостатньо вивченими стан функції зовнішнього дихання та особливості запального процесу дихальних шляхів у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ.

Мета дослідження — вивчити стан функції зовнішнього дихання та особливості запально-

го процесу дихальних шляхів у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 67 дітей з БА середньотяжкого контрольованого перебігу, яких методом рандомізації поділено на дві групи: 1-ша група — 32 дитини з ізольованою БА, 2-га група — 35 дітей з БА поєднаною з ГЕРХ. Групу контролю (3-тя група) становили 30 практично здорових дітей.

Усі діти були ідентичними за віком і статтю. Діагноз БА і ступінь її тяжкості встановлено відповідно до затверджених критеріїв (наказ МОЗ України № 868 і міжнародні рекомендації GINA, 2020). Діагноз ГЕРХ встановлено з урахуванням нових критеріїв, розроблених експертами різних країн у 2017 р. [7,9].

Стан функції зовнішнього дихання вивчено за допомогою спірометрії з визначенням загально прийнятих функціональних показників легеневої вентиляції. Оцінку стану рецепторного апарату бронхів у дітей з БА проведено із застосуванням бронходилатаційного та провокаційного (з фізичним навантаженням шляхом 6–8-хвилинного повільного бігу) тестів за стандартними міжнародними протоколами дослідження.

Для отримання індукованого мокротиння (ІМ) проведено інгаляції гіпертонічним розчином (10% розчин натрію хлориду) через ультразвуковий небулайзер «Компакт» (фірми «Gamma», Англія), спостерігаючи за станом дітей. Для профілактики бронхоспазму за 15 хв до інгаляції усім дітям запропоновано вдихнути дві дози (200 мг) сальбутамолу. Запальні зміни слизової оболонки дихальних шляхів вивчено за допомогою аналізу ІМ за розробленою нами спрощеною методикою, захищеною патентом (№ 67055UA, Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою програми «STATISTICA 13.0» (StatSoft Inc., серія № ZZS9990000099100363DEMO-L) і використано програмне забезпечення «Microsoft Excel»

Таблиця 1

Демографічні характеристики дітей досліджуваних груп

Показник	Група			OR, CI 95%	OR, CI 95%	OR, CI 95%
	1-ша, n=32	2-га, n=35	3-тя, n=30	1,2	1,3	2,3
Середній вік дітей, року	9,66±2,70	10,11±2,62	9,17±2,61	–	–	–
Діти віком 6–11 років, абс. (%)	22 (68,75)	21 (60,0)	24 (80,0)	1,47 (0,54 4,02)	1,82 (0,57 5,83)	2,67 (0,87 8,19)
Діти віком 12–17 років, абс. (%)	10 (31,25)	14 (40,0)	6 (20,0)	1,47 (0,54 4,02)	1,82 (0,57 5,83)	2,67 (0,87 8,19)
Дівчата, абс. (%)	14 (43,75)	15 (42,86)	18 (60,0)	1,04 (0,40 2,73)	1,93 (0,70 5,30)	2,00 (0,74 5,39)
Хлопці, абс. (%)	18 (56,25)	20 (57,14)	12 (40,0)	1,04 (0,40 2,73)	1,93 (0,70 5,30)	2,00 (0,74 5,39)

(Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAIID:O15_RTM_VL1_RTM_RU)). Для порівняння даних використано критерій Колмогорова—Смірнова, U-критерій Манна—Вітні. Для усіх розрахованих статистичних оцінок проведено перевірку статистичної значущості на рівні не нижче 95% ($p < 0,05$). Достовірність відмінностей для чисельних показників за нормального їх розподілу розраховано за допомогою критерію Стюдента (t). Для статистичної обробки матеріалів дослідження використано показники співвідношення шансів (OR — odds ratio) та їх довірчі інтервали (95% CI — confidence interval).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Демографічні характеристики дітей в групах наведено в таблиці 1. Серед обстежених дітей з БА переважали хлопчики. Середній вік дітей 1-ї групи становив 9,66 ($\pm 2,70$) року, 2-ї групи — 10,11 ($\pm 2,62$) року, а 3-ї групи — 9,17 ($\pm 2,61$) року. Статистичної різниці відповідно до віку досліджених дітей не виявлено.

Вентиляційна недостатність обструктивного характеру I ступеня відмічалася в 10 (28,57%) дітей 2-ї групи, яка в дітей 1-ї групи не реєструвалася (табл. 2). Під час дослідження спірометричних параметрів у дорослих пацієнтів із БА, поєднаною з ГЕРХ, науковці визначили обструктивний характер змін дихальної функції легень [1]. Вентиляційна недостатність рестриктивного характеру I ступеня вірогідно частіше

відмічалася в 1-ї групі — 10 (31,25%) дітей, на відміну від 2-ї групи — 2 (5,71%) дитини (OR, CI 95% 7,50 (1,50–37,57)). Вентиляційна недостатність змішаного типу виявлялася частіше у 2-ї групі порівняно з 1-ю групою (11 (31,43%) дітей і 5 (15,63%) дітей відповідно, OR, CI 95% 2,48 (0,75–8,15)) без вірогідної різниці. За даними наукових досліджень, пацієнти з БА, поєднаною з ГЕРХ, мають знижену функцію дихальних шляхів [13]. Ця особливість простежувалася і у власному дослідженні, оскільки нормальні показники спірометрії і спостерігалися частіше в 1-ї групі порівняно з 2-ю групою (12 (34,29%) дітей і 16 (50,00%) дітей відповідно, OR, CI 95% 1,92 (0,72–5,13)) без вірогідної різниці. Зворотність обструкції під час бронходилатаційного тесту визначалася вірогідно частіше у 2-ї групі, ніж у 1-ї групі (23 (65,71%) дитини і 10 (31,25%) дітей відповідно, OR, CI 95% 4,22 (1,52–11,73)). При застосуванні тесту з фізичним навантаженням результати вірогідно не різнилися в дітей усіх груп спостереження.

Результати дослідження ІМ дітей трьох груп наведено в таблиці 3. У дітей 2-ї групи в ІМ виявлено вірогідно меншу кількість епітеліальних клітин ($13,86 \pm 7,89$), ніж у дітей 1-ї групи ($58,56 \pm 10,41$) та 3-ї групи ($71,10 \pm 11,85$), ($p < 0,05$), що можна пояснити теорією рефлюксу з пошкодженням епітеліоцитів у разі потрапляння гастродуоденального вмісту на слизову оболонку бронхів [8,11]. У дітей 2-ї групи спостерігалася вірогідно більша кількість нейтрофілів ($38,57 \pm 9,10$), лімфоцитів ($5,86 \pm 1,14$), еозинофілів ($16,43 \pm 2,59$) і макрофагів ($25,29 \pm 10,88$), а базофілів не виявлено зовсім порівняно з дітьми 1-ї і 3-ї груп ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Типи вентиляційної недостатності в дітей досліджуваних груп, абс. (%)

Тип вентиляційної недостатності	Група		OR, CI 95%
	1-ша, n=32	2-га, n=35	
Обструктивного характеру	–	10 (28,57)	–
Рестриктивного характеру	10 (31,25)	2 (5,71)	7,50 (1,50–37,57)
Змішаного характеру	5 (15,63)	11 (31,43)	2,48 (0,75–8,15)
Норма	16 (50,00)	12 (34,29)	1,92 (0,72–5,13)
Позитивна проба на зворотність обструкції	10 (31,25)	23 (65,71)	4,22 (1,52–11,73)

Таблиця 3

Клітинний склад індукованого мокротиння в дітей досліджуваних груп

Клітини запальної інфільтрації	Група			p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}
	1-ша, n=32	2-га, n=35	3-тя, n=30			
Епітеліальні клітини	58,56±10,41	13,86±7,89	71,10±11,85	<0,05	<0,05	<0,05
Нейтрофіли	23,25±9,72	38,57±9,10	21,73±10,05	<0,05	>0,05	<0,05
Лімфоцити	4,56±3,31	5,86±1,14	2,60±1,85	<0,05	>0,05	<0,05
Еозинофіли	7,62±2,73	16,43±2,59	0,47±0,73	<0,05	<0,05	<0,05
Базофіли	1,37±0,49	0,0±0,0	0,50±0,68	<0,05	<0,05	<0,05
Макрофаги	4,62±1,29	25,29±10,88	3,60±1,69	<0,05	>0,05	<0,05

У дітей 1-ї і 3-ї груп відмічалася вірогідна різниця тільки між епітеліальними клітинами, еозинофілами та базофілами (табл. 3).

За даними наукової літератури, ліпофаги спостерігаються в ІМ пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, але відсутні в ІМ пацієнтів з ізольованою БА [5]. Дослідники зазначають про більшу кількість макрофагів у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, ніж у пацієнтів з ізольованою БА, але ця різниця не була вірогідною ($p < 0,53$) [5] порівняно з даними власного дослідження ($p < 0,05$), (табл. 3).

Таким чином, проведені дослідження щодо вивчення стану функції зовнішнього дихання та особливостей запального процесу дихальних шляхів свідчать про суттєві морфологічні

й функціональні відмінності ізольованої БА та коморбідної БА в дітей.

Висновки

ГЕРХ негативно впливає на функціональні показники зовнішнього дихання у дітей з БА.

При БА, поєднаній з ГЕРХ, у дітей реєструється більш виражений запальний процес нижніх дихальних шляхів, про що свідчить вірогідно вища кількість ефекторних клітин (нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, макрофагів) і менша кількість епітеліальних клітин в індукованому мокротинні.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahmed HA, Ashraf ES. (2017). Assessment of spirometry in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) associated asthma patients. *Int J Adv Res.* 5 (3): 119–123. doi: 10.21474/IJAR01/3494.
- Ali ER, Abdelhamid HM, Shalaby H. (2016). Effect of gastroesophageal reflux disease on spirometry, lung diffusion, and impulse oscillometry. *Egypt J Bronchol.* 10: 189–196. doi: org/10.4103/1687-8426.184368.
- Antipkin YG, Lapshyn VF, Umanets TR, Kreposniak AA et al. (2019). Asthma is associated with eosinophilic esophagitis in children: is this comorbid pathology established? *Proceedings of the All-Ukrainian scientific-practical conference: Modern issues of allergology: 3.* [Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Крепосняк АА та ін. (2019). Бронхіальна астма поєднана з еозинофілічним езофагітом у дітей: чи встановлюється дана коморбідна патологія? Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції. Сучасні питання алергології: 3]. URL: https://armed.org.ua/wp-content/uploads/2019/04/Tezi-Dnipro-redaktsiya-29_03.pdf.
- Apenchenko YS, Gnusaev SF, Rozov DN et al. (2018). The course of asthma in combination with gastroesophageal reflux disease in children. *Bulletin of new medical technologies.* 25 (3): 7–14. [Апенченко ЮС, Гнусаєв СФ, Розов ДН і др. (2018) Течение бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей. *Вестник новых медицинских технологий.* 25 (3): 7–14]. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16057.
- Barril S, Sebastian L, Cotta G, Crespo A, Mateus E, Torrejon M et al. (2016). Utilidad del esputo inducido en la practica clinica habitual. *Arch Bronconeumol.* 52: 250–255. doi: 10.1016/j.arbr.2016.03.008.
- Bongiovanni A, Parisi GF, Scuderi MG, Licari A, Brambilla I, Marseglia GL, Leonardi S. (2019). Gastroesophageal Reflux and Respiratory Diseases: Does a Real Link Exist? *Minerva Pediatr.* 71 (6): 515–523. doi: 10.23736/S0026-4946.19.05531-2. PMID: 31129955. URL: https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva_pediatria/article.php?cod=R15Y2019N06A0515.
- Global Initiative for Asthma. (2020). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL: www.ginasthma.org.
- Gupta S, Lodha R, Kabra SK. (2018). Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian J Pediatr.* 85 (10): 887–892. doi: 10.1007/s12098-017-2484-0.
- Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M et al. (2017). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 51 (6): 467–478. URL: https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2017/07000/world_gastroenterology_organisation_global.5.aspx. doi: 10.1097/MCG.0000000000000854.
- Kim HY. (2020). Spirometry Results of Reflux Esophagitis in Asthma Reflux Esophagitis in Asthma. *Japanese Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 4 (3): 15.
- Naik RD, Vaezi MF. (2015). Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 9: 969–982.
- Patterson, Johnston, Ardill et al. (2007). Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux. *Thorax.* 62: 491–495. doi: 10.1136/thx.2006.063982.
- Puneeth M, Prashanth Kumar M. (2019). Effect of Gastroesophageal Reflux Disease on Pulmonary Function Tests. *International Journal of Physiology.* 7 (4): 175–178. doi: org/10.37506/ijop.v7i4.85.

Відомості про авторів:

Буратинська Антоніна Анатоліївна — аспірант денної форми навчання відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-80-67, 483-62-16. <http://orcid.org/0000-0003-3790-0419>.
Стаття надійшла до редакції 05.11.2020 р.; прийнята до друку 16.03.2021 р.