



## БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ ОСТЕОМАРКЕРОВ В ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ СИСТЕМНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ И МЕСТНЫХ ОСТЕОДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ ДЕНТОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ

А.В. Сафроненко<sup>1</sup>, В.А. Косенко<sup>1</sup>, Г.А. Айрапетов<sup>2</sup>, И.А. Демидов<sup>1\*</sup>,  
М.И. Нажева<sup>1</sup>, В.М. Поляков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России  
344037, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

На 57 больных и 15 практически здоровых людях проанализирована информативность оценки биохимических маркеров в десневой жидкости при системных и местных изменениях костной ткани различного генеза. Выделены три группы больных: группа 1 — 20 пациентов с язвенным колитом и стероидным остеопорозом вследствие терапии глюкокортикоидами; группа 2 — 22 пациента, у которых диагностирован рак слизистой оболочки дна полости рта с эрозией кортикальной кости либо зубной лунки первичной опухолью; группа 3 — 15 человек со среднетяжёлым дентальным перимплантитом. В качестве исследуемого материала использовали десневую жидкость. Определяли содержание катепсина К, тартрат-резистентной кислой фосфатазы, костной фракции щелочной фосфатазы. Установлено, что при стероидном остеопорозе из трёх исследуемых маркеров в десневой жидкости статистически значимо повышался уровень катепсина К. В группе 2 при опухолевой остеодеструкции в десневой жидкости наблюдался десятикратный прирост концентрации катепсина К и ТРКФ на фоне умеренного повышения содержания костной фракции щелочной фосфатазы. При остеодеструкции, сопряжённой с воспалительными дентоальвеолярными процессами, имело место умеренное повышение концентрации катепсина К и тартрат-резистентной кислой фосфатазы. Таким образом, определение остеомаркеров в десневой жидкости информативно для разграничения системных и местных изменений структуры костной ткани.

**Ключевые слова:** остеопороз, остеомаркеры, глюкокортикостероиды, рак слизистой оболочки полости рта, десневая жидкость

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Сафроненко А.В., Косенко В.А., Айрапетов Г.А., Демидов И.А., Нажева М.И., Поляков В.М. Биоинформационный анализ уровня остеомаркеров в десневой жидкости при системном остеопорозе и местных остеодеструктивных процессах дентоальвеолярной области. *Биомедицина*. 2021;17(3E):176–182. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-176-182>

Поступила 20.04.2021

Принята после доработки 03.06.2021

Опубликована 20.10.2021

## BIOINFORMATICAL ANALYSIS OF THE LEVEL OF OSTEOMARKERS IN THE GINGIVAL FLUID IN SYSTEMIC OSTEOPOROSIS AND LOCAL OSTEO-DESTRUCTIVE PROCESSES IN THE DENTOALVEOLAR REGION

Andrey V. Safronenko<sup>1</sup>, Vladislav A. Kosenko<sup>1</sup>, Grigory A. Airapetov<sup>2</sup>, Igor A. Demidov<sup>1\*</sup>,  
Marina I. Nazheva<sup>1</sup>, Valery M. Polyakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia  
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy Lane, 29

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health Care of Russia  
344037, Russian Federation, Rostov-on-Don, 14th Line, 63

The informational value of assessing biochemical markers in the gingival fluid of patients with various systemic and local changes in bone tissue was analyzed in a sample of 57 patients and 15 healthy people. The patients were differentiated into 3 groups: 1) 20 patients with ulcerative colitis and steroid osteoporosis due to glucocorticoid therapy; 2) 22 patients diagnosed with cancer of the mucous membrane of the floor of the mouth with erosions of the cortical bone or dental socket by a primary tumor; 3) 15 patients with moderate dental peri-implantitis. Gingival fluid was used as a test material. The content of cathepsin K, tartrate-resistant acid phosphatase, and bone fraction of alkaline phosphatase was determined. In steroid osteoporosis, the cathepsin K level in the gingival fluid was found to be statistically significantly increased compared to other markers under study. In group 2, with tumor osteodestruction in the gingival fluid, a 10-fold increase in the concentration of cathepsin K and tartrate-resistant acid phosphatase was observed against the background of a moderate increase in the bone fraction of alkaline phosphatase content. In osteodestruction associated with inflammatory dentoalveolar processes, a moderate increase in the concentration of cathepsin K and tartrate-resistant acid phosphatase was observed. Thus, the determination of osteomarkers in the gingival fluid can be considered informative in terms of distinguishing between systemic and local changes in the structure of bone tissue.

**Keywords:** osteoporosis, osteomarkers, glucocorticosteroids, cancer of the oral mucosa, gingival fluid

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Safronenko A.V., Kosenko V.A., Airapetov G.A., Demidov I.A., Nazheva M.I., Polyakov V.M. Bioinformatic Analysis of the Level of Osteomarkers in the Gingival Fluid in Systemic Osteoporosis and Local Osteo-Destructive Processes in the Dentoalveolar Region. *Journal Biomed.* 2021;17(3E):176–182. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-176-182>

Submitted 20.04.2021

Revised 03.06.2021

Published 20.10.2021

### Введение

В клинической лабораторной практике широко используется определение медиаторов воспаления в биологических жидкостях полости рта. Измерение концентрации цитокинов, белков острой фазы воспаления, антимикробных пептидов в слюне и десневой жидкости, экссудате позволяет контролировать степень воспаления, эффективность лечения, мониторировать

состояние в период реабилитации и прогнозировать обострение хронических воспалительных заболеваний полости рта [2]. Однако воспалительные процессы ротовой полости часто сопряжены с деструктивными процессами в костной ткани пародонта, альвеолярных отростков челюстей [5]. Для контроля поражения костной ткани в стоматологии используется широкий спектр методов лучевой диагностики, пре-

имущественно компьютерная томография [1, 6]. Информационный потенциал определения остеомаркеров в жидкостях полости рта при контроле местной остеодеструкции остаётся невостребованным как при воспалительных, так и при опухолевых заболеваниях. Между тем, остеомаркеры являются чувствительными индикаторами состояния костного ремоделирования, баланса между остеорезорбтивными и остеобразующими процессами [3], их определение неинвазивно, не требует дорогостоящей аппаратуры и может выполняться в любой лаборатории с сертифицированным аппаратным обеспечением для иммуноферментного анализа. Много неясных моментов остаётся в отношении того, насколько изменения остеомаркеров при системном остеопорозе сказываются на составе десневой жидкости как трансудате крови. Часто изменения остеомедиаторов в биологических жидкостях происходят раньше, чем остеодеструкция выявляется впоследствии при лучевых методах исследования костной ткани [4].

**Целью** работы явилось определить информативность оценки биохимических маркеров в десневой жидкости при системном остеопорозе, деструктивных костных изменениях в дентоальвеолярной области воспалительного и опухолевого генеза.

### Материалы и методы

Проведённое исследование явилось многоцентровым и одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Всего в исследование были включены 57 больных в возрасте 30–75 лет обоего пола. В зависимости от распространённости, локализации и генеза деструкции костной ткани выделяли три группы боль-

ных: группа 1 — 20 пациентов с язвенным колитом и стероидным остеопорозом вследствие терапии глюкокортикоидами; группа 2 — 22 пациента, у которых диагностирован рак слизистой оболочки дна полости рта с эрозией кортикальной кости либо зубной лунки первичной опухолью; группа 3 — 15 пациентов со среднетяжёлым дентальным периимплантитом.

15 человек представляли собой практически здоровых лиц, которые вошли в группу контроля.

Критерии включения пациентов в группу 1: верифицированный язвенный колит (ЯК) с длительностью заболевания не менее года и наличием не менее двух рецидивов в анамнезе; левосторонний и тотальный ЯК, средняя степень активности, показания для системного введения глюкокортикоидов (отсутствие эффекта от 5-аминосалициловой кислоты через 2 недели применения), информированное согласие пациента.

Критерии включения пациентов в группу 2: рак слизистой оболочки дна полости рта с эрозией кортикальной кости либо зубной лунки первичной опухолью; возраст больных до 75 лет включительно; отсутствие до момента исследования специализированного лечения онкологического заболевания. В группу 2, согласно классификации стадий развития злокачественных опухолей TNM (8-е издание), включали больных с умеренно местно-распространённым раком T4aN0-M0. Наличие только поверхностных эрозий кости/зубной лунки первичной опухолью десны было недостаточно для её классифицирования как стадии T4<sub>b</sub>. Согласно критериям гистопатологической дифференцировки, у 15 (68%) пациентов наблюдалась низкая и у 7 (32%) — средняя степень дифференцировки опухолевых клеток.

Критерии включения пациентов в группу 3: дентальный периимплантит; возраст больных 30–75 лет, локализация — нижняя челюсть.

Критерии исключения: тяжёлая общесоматическая патология — ВИЧ, СПИД, сопутствующая патология с декомпенсацией дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, системный приём стероидных или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Группа контроля из 15-ти практически здоровых лиц (8 мужчин и 7 женщин) без воспалительных заболеваний пародонта в возрасте 40–60 лет была сформирована для определения контрольных значений биохимических маркеров.

Средний возраст пациентов группы 1 составлял  $45,8 \pm 2,24$  года (медиана — 46 лет), группы 2 —  $53,2 \pm 2,5$  года (медиана — 51 год), группы 3 —  $55,7 \pm 2,3$  года (медиана — 56 лет). В группу 1 вошли 14 (70%) женщин и 6 (30%) мужчин. В группу 2 — 15 мужчин (68%) и 7 (32%) женщин. В группе 3 состояли 7 (78%) мужчин и 2 (22%) женщины.

Лабораторную часть исследования проводили с привлечением иммуноферментного и биохимического анализа. В качестве исследуемого материала использовали десневую жидкость или экссудат периимплантационных карманов. Сбор жидкости осуществляли при помощи пинцета стерильным бумажным эндодонтическим штифтом размером № 25, помещая его в карман или зубодесневую борозду не менее чем на 10 секунд на максимальную глубину. Объём экссудата определяли по разнице весов бумажного штифта до и после сорбции экссудата.

Содержание катепсина К (КК) в десневой жидкости определяли с помощью набора реактивов Cathepsin K (CTSK) (Human) ELISA Kit («Cloud-Clone Corp.», США). Для определения концентрации тартрат-резистентной кислой фосфатазы использовали набор реактивов Bone TRAP (TRAP5b) Assay (Immunodiagnostic Systems, «IDS», Англия). TRACP 5b представлял собой активный фермент, выделяющийся из осте-

окластов. Для проведения иммуноферментного анализа использовали фотометр Multiscan-P 2 («Thermo Fisher Scientific Inc.», Финляндия) при длине волны 450 нм. Определение активности костной фракции щелочной фосфатазы (ЩФ) проводили кинетическим методом. Активность ЩФ в биологической жидкости определялась путём измерения скорости гидролиза эфира фосфорной кислоты — п-нитрофенилфосфата с получением п-нитрофенола и фосфорной кислоты. Скорость гидролиза субстрата прямо пропорциональна активности фермента.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 12.0 («StatSoft Inc.», США) и применением теста на нормальность с использованием критерия Шапиро — Уилка, описательной статистики, дисперсионного анализа.

## Результаты и их обсуждение

У пациентов контрольной группы в десневой жидкости концентрация КК составила  $1,71 \pm 0,34$  пмоль/л (медиана — 1,8 пмоль/л), тартрат-резистентной кислотой фосфатазы (ТРКФ) —  $3,7 \pm 0,5$  Ед/л (медиана — 3,64 Ед/л), активность ЩФ была  $4,2 \pm 0,6$  мкмоль/л (медиана — 4,11 мкмоль/л). Полученные значения использовали в качестве контрольных.

У пациентов об активности остеорезорбции альвеолярных отростков челюстей судили по концентрации в десневой жидкости лизосомального фермента КК и фермента шероховатого эндоплазматического ретикулума ТРКФ, которые высвобождаются при активации остеокластов в костные лакуны и участвуют в резорбции кости [7–9].

В группе 1 при формировании стероидной зависимости выявлены повышенные концентрации КК в десневой жидкости ( $4,1 \pm 0,5$  пмоль/л). Концентрация остальных изучаемых остеомаркеров не отличалась от контрольных величин.

В группе 2 было установлено многократное превышение концентрации КК в десневой жидкости при раке слизистой оболочки дна полости рта с распространением на альвеолярный отросток (11,4±0,6 пмоль/л). Содержание КК в десневой жидкости в группе 2 по сравнению с контрольной группой было выше в 6,6 раза (p<0,001).

В группе 3 в эксудате периимплантационной борозды содержание КК (4,7±0,4 пмоль/л) возрастало по сравнению с контролем в 2,5 раза (p<0,001) (табл.).

В группах 2 и 3 относительно похожее различие было установлено и для концентрации ТРКФ в десневой жидкости. В группе 2 в десневой жидкости кратность превышения маркера остеорезорбции составила 3,2 раза (11,7±0,7 Ед/л), а в группе 3 в эксудате периимплантационной борозды концентрация ТРКФ (5,9±0,7 Ед/л) была выше в 1,6 раза (p<0,05) относительно контрольного значения (3,7±0,5 Ед/л).

Таким образом, определение маркеров остеорезорбции КК и ТРКФ в десневой жидкости позволило дать оценку изменения костного метаболизма при системной и местной остеодеструкции различного генеза. В исследовании было установ-

лено, что при системном остеопорозе в десневой жидкости из остеомаркеров статистически значимо повышалась концентрация только КК. КК и ТРКФ в значительной мере накапливались в десневой жидкости при опухолевой остеодеструкции. При воспалительно-деструктивных процессах у пациентов с периимплантатом маркеры остеорезорбции накапливались локально (в периимплантационной области), прирост накопления не превышал трёхкратного повышения по сравнению с контрольными значениями.

Стадия резорбции костной ткани в норме находится в паритете с процессами костеобразования, осуществляемыми остеообластами [10]. Механизмы дифференцировки остеообластов изучены недостаточно [6]. Однако известно, что молодые клетки синтезируют главным образом костную ЩФ, в то время как зрелые клетки синтезируют остеокальцин и осуществляют процессы кальцификации, превращаясь в остеоциты [5]. В содержимом десневой жидкости в группах 1 и 3 активность ЩФ по сравнению с контролем не изменялась, а в группе 2 была в 3,6 раза (p<0,05) выше (табл.). Таким образом, в группе 2 наблюдалось

**Таблица.** Значения концентрации остеомаркеров в десневой жидкости в клинических группах  
**Table.** Concentration of osteomarkers in the gingival fluid in the research groups

Показатель	Величина	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=22)	Группа 3 (n=15)	Контрольная группа (n=15)	P
КК, пмоль/л	<i>M±m</i>	4,1±0,5	11,4±0,6	4,7±0,4	1,71±0,34	$p_{1-к, 2-к} < 0,001$ $p_{3-к} < 0,001$ $p_{мин} < 0,001$
	<i>Me</i>	4,3	11,8	4,5	1,8	
	[25; 75]	3,7; 4,8	6,7; 14,3	3,8; 5,4	1,3; 2,4	
ТРКФ, Ед/л	<i>M±m</i>	4,0±0,3	11,7±0,7	5,9±0,7	3,7±0,5	$p_{1-к} > 0,05$ $p_{2-к} < 0,001$ $p_{3-к} = 0,03$ $p_{мин} < 0,001$
	<i>Me</i>	3,9	11,6	5,6	3,64	
	[25; 75]	3,5; 4,6	8,6; 14,4	4,3; 6,7	3,1; 4,4	
ЩФ, мкмоль/л	<i>M±m</i>	4,8±0,6	14,3±0,5	5,6±0,8	4,2±0,6	$p_{1-к, 3-к} > 0,05$ $p_{2-к} < 0,001$ $p_{мин} > 0,05$
	<i>Me</i>	4,7	14,7	9,5	4,11	
	[25; 75]	3,9; 5,3	10,3; 18,5	7,8; 11,4	3,8; 4,7	

**Примечание:** *Me* — медиана, [25; 75] — межквартильный диапазон, при дисперсионном анализе использовали критерий Краскела — Уоллиса и Манна — Уитни, поправочный коэффициент на число сравниваемых пар Бонферрони,  $p_{мин}$  — доверительная вероятность сравнения всех групп.

**Note:** *Me* — median, [25; 75] — interquartile range, analysis of variance using the Kruskal — Wallis and Mann — Whitney test, a correction factor for the number of compared Bonferroni pairs,  $p_{мин}$  — the confidence level of comparison between the groups.

умеренное усиление продукции активированными остеобластами ЩФ.

Итак, биохимические маркеры являются чувствительными индикаторами остеоремоделирования костной ткани как при системных, так и при локальных деструктивных процессах, при периимплантите и первичном опухолевом поражении челюстей. Оценка маркеров костного метаболизма в биологических жидкостях может использоваться как при диагностике, так и в последующем, при лечении остеомодифицирующими лекарственными средствами.

## Выводы

1. Для контроля стероидного остеопороза у больных язвенным колитом

при системном применении глюкокортикоидов необходимо исследовать активность катепсина К иммуноферментным методом в десневой жидкости.

2. При раке слизистой оболочки дна полости рта десятикратный прирост концентрации катепсина К и тартрат-резистентной кислотой фосфатазы, трёхкратный прирост активности костной фракции щелочной фосфатазы в десневой жидкости сопряжён с распространением опухолевого процесса на костную ткань.

3. При периимплантите для контроля выраженности остеорезорбции в периимплантационной области в экссудате рекомендуется определять концентрацию катепсина К и тартрат-резистентной кислотой фосфатазы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Гончаров И.Ю., Ломакин М.В., Козлова М.В., Гончаров Ю.И. Особенности архитектоники подбородочного отдела нижней челюсти и применение методов лучевой диагностики для их объективизации. *Российский вестник дентальной имплантологии*. 2013;1(27):14–22. [Goncharov I.Yu., Lomakin M.V., Kozlova M.V., Goncharov Yu.I. Osobennosti arkhitektoniki podborodochного otdela nizhney chelyusti i primeneniye metodov luchevoy diagnostiki dlya ikh ob"ektivizatsii [Features of the architectonics of the chin of the lower jaw and the use of methods of radiation diagnostics for their objectivity]. *Rossiyskiy vestnik dental'noy implantologii [Russian Bulletin of Dental Implantology]*. 2013;1(27):14–22. (In Russian)].
2. Зорина О.А., Амхадова М.А., Хамукова А.А., Алескеров Э.Ш., Айрапетов Г.А., Демидова А.А. Особенности остеоммунологических аспектов остеорезорбции при периимплантите, хроническом пародонтите и раке альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей. *Стоматология*. 2020;99(4):27–32. [Zorina O.A., Amhadova M.A., Hamukova A.A., Aleskerov E.Sh., Ajrapetov G.A., Demidova A.A. Osobennosti osteoimmunologicheskikh aspektov osteorezorbtsii pri periimplantite, khronicheskom parodontite i rake al'veolyarnogo otrostka i al'veolyarnoy chasti chelyustey [Osteoimmunological aspects of periodontal inflammatory destructive changes at periimplantitis, chronic periodontitis and oncological diseases of the oral cavity]. *Stomatology*. 2020;99(4):27–32. (In Russian)]. DOI: 10.17116/stomat20209904127.
3. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры метастазирования в кости. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015;1(2):61–75. [Lyubimova N.V., Kushlinskiy N.E. Biokhimicheskie markery metastazirovaniya v kosti [Biochemical markers of bone metastasis]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii [Advances in molecular oncology]*. 2015;1(2):61–75. (In Russian)]. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075.
4. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Дедов И.И. Новые биомаркеры регуляции костного ремоделирования при акромегалии и эндогенном гиперкортицизме. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(3):33–41. [Tsoriev T.T., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Ya., Mel'nichenko G.A., Ilyin A.V., Nikankina L.V., Dedov I.I. Novye biomarkery regulyatsii kostnogo remodelirovaniya pri akromegalii i endogennom giperkortitsizme [New biomarkers of bone remodelling regulation in patients with acromegaly and endogenous hypercortisolism]. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2018;15(3):33–41. (In Russian)]. DOI: 10.14341/OMET9447.
5. Bessueille L., Mebarek S., Briolay A., Gleizes M. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase is an anti-inflammatory nucleotidase. *Bone*. 2020;133:115262. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115262.
6. Bishop N. Bone material properties in osteogenesis imperfecta. *J. Bone Miner Res*. 2016;31(4):699–708. DOI: 10.1002/jbmr.2835.
7. Dai R., Wu Z., Chu H.Y., Lu J., Lyu A., Liu J., Zhang G. Cathepsin K: The action in and beyond bone.

- Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8:433. DOI: 10.3389/fcell.2020.00433.
8. Drake M.T., Clarke B.L., Oursler M.J., Khosla S. Cathepsin K inhibitors for osteoporosis: Biology, potential clinical utility, and lessons learned. *Endocr. Rev.* 2017;38:325–350. DOI: 10.1210/er.2015-1114.
9. Hu Y., Yu J., Wang Q., Zhang L., Chen X., Cao Y., Zhao J., Xu Y. Tartrate-resistant acid phosphatase 5/ACP5 interacts with p53 to control the expression of SMAD3 in lung adenocarcinoma. *Molecular Therapy: Oncolytics.* 2020;16:272–288. DOI: 10.1016/j.omto.2020.01.010.
10. Takito J., Inoue S., Nakamura M. The sealing zone in osteoclasts: A self-organized structure on the bone. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:984. DOI: 10.3390/ijms19040984.

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
**e-mail:** [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Косенко Владислав Анатольевич**, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
**e-mail:** [kosenkovla@rambler.ru](mailto:kosenkovla@rambler.ru)

**Айрапетов Григорий Арамович**, ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии» Минздрава России;  
**e-mail:** [stomat@mail.ru](mailto:stomat@mail.ru)

**Демидов Игорь Анатольевич\***, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
**e-mail:** [demidova-66@yandex.ru](mailto:demidova-66@yandex.ru)

**Нажева Марина Ибрагимовна**, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
**e-mail:** [nazheva@mail.ru](mailto:nazheva@mail.ru)

**Поляков Валерий Михайлович**, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
**e-mail:** [polyakovvalm@rambler.ru](mailto:polyakovvalm@rambler.ru)

**Andrey V. Safronenko**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
**e-mail:** [andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Vladislav A. Kosenko**, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
**e-mail:** [kosenkovla@rambler.ru](mailto:kosenkovla@rambler.ru)

**Grigory A. Airapetov**, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health Care of Russia;  
**e-mail:** [stomat@mail.ru](mailto:stomat@mail.ru)

**Igor A. Demidov\***, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
**e-mail:** [demidova-66@yandex.ru](mailto:demidova-66@yandex.ru)

**Marina I. Nazheva**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
**e-mail:** [nazheva@mail.ru](mailto:nazheva@mail.ru)

**Valery M. Polyakov**, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
**e-mail:** [polyakovvalm@rambler.ru](mailto:polyakovvalm@rambler.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author