

**ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА И ЕГО ОСОБЕННОСТИ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ОСТРЫХ ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ****С.М. Юдина,  К. С. Фесенко,  И.А. Иванова, 
Т.С. Русанова,  И.Ю. Макеева,  А.В. Архипова ***Курский государственный медицинский университет, адрес: Россия, Курск, ул. Карла Маркса, 3*Поступила
в редакцию
15.11.2024Поступила
после
рецензирования
26.01.2025Принята
к публикации
10.03.2025

Аннотация. Цель. Оценка особенностей цитокинового профиля больных с различными формами острых токсико-аллергических реакций (ОТАР) и их взаимосвязь с тяжестью и степенью поражения кожи и слизистых оболочек.

Материал и методы. Под наблюдением находился 51 пациент с различными формами ОТАР. В зависимости от степени тяжести патологического процесса было выделено три группы пациентов: 1 группу составили 20 пациентов с неосложненным вариантом течения ОТАР в виде многоформной экссудативной эритемы, 2 группу – 16 пациентов с ОТАР 3 степени (синдромом Стивенса-Джонсона) и 3 группу – 15 пациентов с самым тяжелым вариантом течения ОТАР – синдромом Лайелла. Исследование содержания цитокинов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с реагентами компании ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Контрольную группу составили 18 здоровых доноров.

Результаты. При исследовании цитокинового профиля больных с ОТАР выявлены существенные изменения, характеризующиеся высокой концентрацией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α), уровень которых в сыворотке крови нарастал соответственно тяжести воспалительного процесса. Содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 – цитокинов с противовоспалительной активностью снижалось у больных всех клинических групп, более выраженное при ОТАР 3 и 4 степени. Кроме того, наблюдалась корреляция выявленных изменений исследуемых цитокинов со степенью тяжести клинических проявлений ОТАР – выраженности интоксикационного и кожного синдрома, поражения слизистых оболочек.

Заключение. Изменение цитокинового профиля у больных с острыми воспалительными заболеваниями кожи характеризуют участие иммунной системы в процессах репарации и регенерации кожных покровов, что может быть использовано для оптимизации методов лечения ОТАР.

Ключевые слова: многоформная экссудативная эритема, острые токсико-аллергические реакции, ОТАР, цитокины, иммунный статус



Для цит.: Юдина С.М., Фесенко К.С., Иванова И.А., Русанова Т.С., Макеева И.Ю., Архипова А.В. Цитокиновый профиль иммунного ответа и его особенности при различных формах острых токсико-аллергических реакций // Инновации в медицине и фармации. 2025. Т. 2. № 1. С.33-41. EDN JEFEOI

CYTOKINE PROFILE OF THE IMMUNE RESPONSE AND ITS FEATURES IN DIFFERENT FORMS OF ACUTE TOXIC-ALLERGIC REACTIONS

Svetlana M. Yudina,  Kristina S. Fesenko,  Inna A. Ivanova, 
Tatiana S. Rusanova,  Irina Yu. Makeeva,  Alexandra V. Arkhipova 

Kursk State Medical Universit, address: 3, Karl Marx Street, Kursk, Russia

Received
15.11.2024

Revised
26.01.2025

Accepted
10.03.2025

Abstract. Aim. To evaluate the peculiarities of cytokine profile of patients with various forms of acute toxic-allergic reactions (ATAR) and their relationship with the severity and degree of skin and mucous membrane lesions.

Material and Methods. 51 patients with various forms of ATAR were examined. Patients were divided into three groups depending on the pathologic process severity: group 1 included 20 patients with an uncomplicated variant of ATAR - multiforme exudative erythema, group 2 - 16 patients with ATAR of the 3rd degree (Stevens-Johnson syndrome) and group 3 - 15 patients with an extremely severe variant of ATAR - Lyell's syndrome. Cytokine levels were studied by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with reagents from Vector-Best Company (Novosibirsk). 18 healthy donors were examined as controls.

Results. The study of cytokine profile of patients with ATAR revealed significant changes characterized by high concentrations of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α), whose levels in serum elevated according to the severity of the inflammatory process. The quantities of the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 were reduced in patients of all clinical groups, but greater decreases in ATAR of 3 and 4 degrees. Furthermore, changes in cytokines were found to correlate with the severity of clinical manifestations of ATAR - intensity of intoxication syndrome, cutaneous syndrome and mucosal lesions.

Conclusion. Changes in the cytokine profile in patients with acute inflammatory skin diseases indicate the involvement of the immune system in the skin repair and regeneration processes, which can be used to optimize the ATAR treatment methods.

Keywords: erythema multiforme exudative, acute toxic-allergic reactions, ATAR, cytokines, immune status.



For citations: Yudina S.M., Fesenko K.S., Ivanova I.A., Rusanova T.S., Makeeva I.Yu., Arkhipova A.V. Cytokine profile of the immune response and its features in different forms of acute toxic-allergic reactions. Innovations in medicine and pharmacy. 2025; 2(1):33-41. EDN JEFEOI

© Yudina S.M., Fesenko K.S., Ivanova I.A., Rusanova T.S., Makeeva I.Yu., Arkhipova A.V., 2025

Введение

Острые токсико-аллергические реакции (ОТАР) представляют собой иммунное повреждение тканей, преимущественно кожи и слизистых оболочек, обусловленное продукцией высоких концентраций провоспалительных цитокинов, активацией клеточного и гуморального иммунного ответа [1, 8]. В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к повышению распространенности ОТАР. Согласно данным литературы, подобные реакции наблюдаются у 2% всех госпитализированных больных, а в популяции они встречаются у 3 пациентов на 1000 больных, принимавших лекарственные препараты [2, 5, 9].

Основными этиологическими факторами развития ОТАР являются прием лекарственных препаратов, инфекционный процесс, нередко их сочетание [4]. Кроме того, в 25-50% случаев встречается идиопатический вариант развития патологии. Наиболее значимыми лекарственными препаратами, инициирующими развитие ОТАР, являются антибиотики пенициллинового и цефалоспоринового ряда – до 55%, нестероидные противовоспалительные препараты – до 25%, витамины – до 8%, противосудорожные средства, сульфаниламиды, барбитураты, некоторые наркотические вещества – до 18% случаев [6]. Важными этиологическими инфекционными агентами являются вирусы герпеса различных типов, гепатита В, а также возбудители респираторных инфекций. Наряду с этим, патология нередко ассоциируется с инфицированием микоплазмами, риккетсиями, бактериальными возбудителями, особенно *b*-гемолитическим стрептококком группы А, микобактериями, грибковой флорой, протозойными инфекциями [3, 7].

ОТАР могут быть представлены малыми формами – многоформная экссудативная эритема (ОТАР 1 и 2 степени) и большими, ассоциированными с поражением кожи и слизистых оболочек вплоть до токсического эпидермального некролиза – синдрома Стивенса-Джонсона (ОТАР 3 степени) и Лайелла (ОТАР 4 степени). Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) клинически проявляется эритематозно-папулезной сыпью, чаще распространенной, с подъемом температуры тела от субфебрильных до фебрильных цифр. Синдром Стивенса-Джонсона представляет собой более тяжелое поражение кожных покровов по типу папулезной или папулезно-эритематозной сыпи, склонной к слиянию и сопровождающейся поражением слизистых оболочек в виде триады симптомов - конъюнктивита, стоматита и уретрита. Летальность при данной форме ОТАР составляет от 3 до 15%. Синдром Лайелла - тяжелое состояние, связанное с воспалительным разрушением эпителиоцитов. Наиболее частым осложнением, приводящим в ряде случаев к летальному исходу, является сепсис. Среди осложнений, связанных с поражением слизистых оболочек отмечают стеноз пищевода, сужение мочевыводящих путей, а также развитие у 3-10% больных тяжелого поствоспалительного кератита с прогрессирующей слепотой [9]. Поражение кожных покровов при токсическом эпидермальном некролизе, как правило, сопровождается инфицированием патогенной микрофлорой, тяжелой интоксикацией. Данная форма имеет наиболее высокую летальность – от 25 до 50% [6, 10].

По современным представлениям основой патогенеза ОТАР является продукция высоких концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН- γ [3, 4]. Данная группа пептидных медиаторов индуцирует активацию клеточного и гуморального иммунного ответа, вызывает лихорадку, активирует выработку белков острой фазы воспаления гепатоцитами. Существенное влияние на активацию естественной антибактериальной защиты оказывает ИЛ-17, стимулирующий выработку антимикробных пептидов (α -дефензинов) и других регуляторных молекул. Однако в чрезмерных концентрациях цитокины начинают участвовать в реакциях повреждения здоровых клеток и инициируют развитие иммунного воспаления, механизмы которого до настоящего времени изучены недостаточно. Важность изучаемой проблемы определяет и то, что воспалительный процесс, возникающий при ОТАР, носит генерализованный характер, вызывая поражения не только кожи и слизистых оболочек, но и внутренних органов, что обуславливает тяжесть течения болезни, а также высокую летальность. С учетом этого, дальнейшее изучение механизмов иммунного воспаления при ОТАР остается актуальным и имеет существенное значение для оптимизации лечебных мероприятий при данной патологии.

Целью данного исследования явилась оценка особенностей цитокинового профиля больных с различными формами острых токсико-аллергических реакций и их взаимосвязь с тяжестью и степенью поражения кожи и слизистых оболочек

Материал и методы

Под наблюдением находился 51 пациент с различными формами ОТАР в возрасте от 20 до 55 лет. В зависимости от проявлений патологического процесса пациенты были разделены на три клинические группы: 1-я клиническая группа включала 20 больных, с неосложненным вариантом течения ОТАР в виде многоформной экссудативной эритемы (ОТАР 1 и 2 степени). Кожный синдром у большинства этих пациентов сочетался с явлениями интоксикации (субфебрильной температурой, головокружением, общей слабостью, потерей аппетита). 2-я группа включала 16 пациентов с ОТАР 3 степени (синдромом Стивенса-Джонсона), у которых наряду с выраженной интоксикацией, лихорадкой, отмечался генерализованный кожный синдром в виде эритематозной и папулло-везикулёзной сыпи с небольшими зонами отслойки эпидермиса (до 10%). У всех больных данной группы наблюдалось поражение слизистых оболочек в виде катарально-гнойного конъюнктивита, стоматита, уретрита. В 3-ю группу были включены 15 пациентов с ОТАР 4 степени (синдромом Лайелла), находившихся в реанимационном отделении БМУ «КОМКБ» в тяжелом состоянии с симптомами интоксикации и поражением кожных покровов в виде некроза эпидермиса с площадью отслойки более 10%. У больных данной группы отмечалась лихорадка выше 38°C, болевой синдром, обусловленный поражением кожных покровов и слизистых оболочек. Наиболее выраженные изменения в анализе периферической крови отмечались у больных с синдромом Стивенса-Джонсона (лейкоцитоз до $12-14 \cdot 10^9/\text{л}$) и синдромом Лайелла (лейкоцитоз до $18-20 \cdot 10^9/\text{л}$ и более, нейтрофилез, лимфопения до 5-8%). В биохимическом статусе при синдроме Стивенса-Джонсона наблюдалась повышение уровня АЛТ до 60 ммоль/л, гипопротейнемия до 50 г/л, при синдроме Лайелла уровень АЛТ составлял от 60 до 80 ммоль/л, гипопротейнемия до 40 г/л, повышение СРБ до 6-8 мг/л.

Цитокиновый профиль больных включал исследование концентраций патогенетически значимых при данном патологическом процессе цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α), имеющих ключевое значение в индукции воспалительного иммунного ответа. Содержание цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17) в сыворотке крови определялось методом твёрдофазного ИФА с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Статистическая обработка цифровых данных проводилась с применением программного комплекса Microsoft Office Excel 2007 в соответствии с общепринятыми методами биомедицинской статистики (Платонов А.Е., 2000; Сергиенко В.Н., 2006).

Результаты и обсуждение

При исследовании цитокинового профиля пациентов с ОТАР различной степени тяжести во всех клинических группах были выявлены существенные изменения (таблица 1).

Таблица 1. Цитокиновый профиль сыворотки крови больных с различными клиническими формами ОТАР ($M \pm m$)

Table 1. Serum cytokine profile in patients with various clinical forms of ATAR ($M \pm m$)

Цитокины пг/мл Cytokines pg/ml	Контрольная группа Control group (n=18)	1-я группа Group 1 (n=20)	2-я группа Group 2 (n=16)	3-я группа Group 3 (n=15)
ИЛ-1 β IL-1 β	45,3 $\pm$ 1,3	63,44 $\pm$ 2,1	113,28 $\pm$ 2,0*	144,95 $\pm$ 3,1*
ИЛ-6 IL -6	6,7 $\pm$ 1,2	11,4 $\pm$ 0,9*	16,74 $\pm$ 1,1*	23,52 $\pm$ 1,1*
ИЛ-17 IL -17	15,5 $\pm$ 1,4	23,27 $\pm$ 1,7	35,67 $\pm$ 1,4*	46,48 $\pm$ 2,5
ФНО- α TNF α	40,8 $\pm$ 1,1	61,29 $\pm$ 1,3*	110,18 $\pm$ 2,4*	150,94 $\pm$ 4,1*
ИЛ-4 IL -4	46,1 $\pm$ 2,3	30,72 $\pm$ 1,2*	24,26 $\pm$ 1,2	16,45 $\pm$ 1,5*
ИЛ-10 IL -10	3,0 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,8	2,0 $\pm$ 0,6*	1,5 $\pm$ 0,3*

Примечание: * $p < 0,01$ – в сравнении с контрольной группой.

Note: * $p < 0.01$ – compared with the control group.

Из приведенных в таблице данных следует, что у всех пациентов с ОТАР содержание цитокинов с провоспалительной активностью (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α) было повышено. При этом, сывороточная концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 – цитокинов с противовоспалительной активностью была снижена во всех исследуемых группах.

У пациентов с многоформной экссудативной эритемой уровень ИЛ-1 β в 1,4 раза превышал показатели доноров, ИЛ-6 - в 1,7 раза, ИЛ-17 и ФНО- α – в 1,5 раза. У пациентов с синдромом Стивенса-Джонсона наблюдалась следующая картина цитокинового профиля: повышение уровня ИЛ-1 β в 2,5 раза, ИЛ-6 - в 2,5 раза, ИЛ-17 в 2,3 раза, ФНО- α – в 2,7 раза. При синдроме Лайелла содержание ИЛ-1 β превышало значения контрольной группы в 3,2 раза, ИЛ-6 - в 3,5 раза, ИЛ-17 в 3 раза, ФНО- α – в 3,7 раза.

На фоне высоких показателей сывороточных цитокинов с провоспалительной активностью отмечалось снижение содержания противовоспалительного ИЛ-4 соответственно при МЭЭ в 1,5 раза, синдроме Стивенса-Джонсона в 1,9 раза и синдроме Лайелла в 2,8 раза, ИЛ-10 - в 1,2 раза, 1,5 раза и 2 раза соответственно.

Выявленные изменения в цитокиновом профиле пациентов с ОТАР коррелировали с выраженностью интоксикационного синдрома и тяжестью воспалительного процесса со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, что может быть обусловлено потенцирующим эффектом провоспалительных цитокинов на ЦНС, гемопоэз, секрецию острофазовых протеинов и функциональную активность гепатоцитов. Тяжесть клинических проявлений вероятно обусловлена функциональной активностью цитокинового каскада. Запуск синтеза провоспалительных цитокинов чаще всего ассоциирован с первичным поражением эпителиоцитов в результате формирования циркулирующих иммунных комплексов, активацией цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров. При этом, как показало проведенное исследование, степень тяжести и площадь поражения кожных покровов тесно связаны с содержанием в сыворотке крови цитокинов с провоспалительной активностью. Высокие концентрации провоспалительных медиаторов, особенно совокупности ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , способствуют разрушению эпителиоцитов, вплоть до эпидермального некролиза.

Дисбаланс между уровнем оппозиционных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-4, ИЛ-10) имеет существенное значение в прогрессировании воспалительного процесса при ОТАР, тяжести клинических проявлений, развитию тяжелого иммунодефицита и осложнений, чаще обусловленных патогенной бактериальной флорой, вплоть до генерализации процесса и летального исхода.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований показали важную роль активации цитокинового каскада с развитием дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, имеющих существенное значение в патогенезе ОТАР, тяжести клинических проявлений и исходов заболевания. Продолжение исследования механизмов развития и прогрессирования воспалительного процесса при различных формах ОТАР внесет существенный вклад в оптимизацию лечебной тактики данной патологии. Перспективным представляются способы, направленные на уменьшение концентрации провоспалительных медиаторов в крови, а также использования ингибиторов и антагонистов рецепторов цитокинов.

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

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено Региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6 от 15.10.2013г.). У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Список литературы:

1. Барденикова С.И., Пеньтковская О.С., Исаева Е.К. Синдром Стивенса - Джонсона - иммунная катастрофа // РМЖ. Мать и дитя. 2019. Т.2. № 1. С.66-72.
2. Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. Современные технологии лечения синдрома Стивенса - Джонсона - токсического эпидермального некролиза у детей // Педиатрия. Восточная Европа. 2014. Т.6. № 2. С.85-101.

3. Кривошеев А.Б., Ермаченко Т.В., Хавин П.П. и др. Хроническая вирусная инфекция и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) // Медицинский алфавит. 2022. № 28. С.15-18. doi: 10.33667/2078-5631-2022-28-15-18.
4. Ляшенко М.А. Синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла у взрослых. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 96 с. ISBN 978-5-9704-7663-5. doi: 10.33029/9704-7663-5-STI-2022-1-96.
5. Мазуров В.И., Шостак М.С., Калинина Е.Ю. и др. Клинический случай развития острой токсико-аллергической реакции при приеме метотрексата // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2019. Т.11. № 2. С.53-58. doi: 10.17816/mechnikov201911253-58.
6. Нуртдинова Г. М., Галимова Е.С., Кучер О.И. и др. Синдром Стивенса – Джонсона // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. Т.4. № 1. С.52-57.
7. Романова Т.С., Мясникова Т.Н., Хлудова Л.Г. и др. Лекарственная фиксированная эритема в практике врача аллерголога-иммунолога // Российский аллергологический журнал. 2017. Т.14. № 1. С.36-40.
8. Файзулина Е.В., Усманова А.Р., Губаева Д.Н. и др. Анализ факторов риска, этиологии и клинических проявлений токсикодермии // Практическая медицина. 2014. № 4-1. С.134-140.
9. Gerull R., Nelle M., Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens – Johnson syndrome // Care Med. 2011. Vol.39, no. 6. P.1521–1532.
10. Kasten K.R., Makley A.T., Kagan R.J. Update on the Critical Care Management of Severe Burns // J. Intensive Care Med. 2011. Vol.26, no. 4. P.223–236.

References:

1. Bardenikova S.I., Pentkovskaya O.S., Isaeva E.K. Stevens-Johnson syndrome is an immune catastrophe. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019; 2 (1):66–72. (In Russ.).
2. Zhernosek V.F. Modern technologies of treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children. Pediatrics. Eastern Europe. 2014; 2 (06):85-101. (In Russ.).
3. Krivosheev A.B., Ermachenko T.V., Khavin P.P. et al. Chronic viral infection and toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). Medical alphabet. 2022; 1 (28):15-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-28-15-18>
4. Lysenko M.A. Stevens-Johnson syndrome and Lyell's syndrome in adults. - Moscow: GEOTAR-Media; 2023.96 p. ISBN 978-5-9704-7663-5, doi: 10.33029/9704-7663-5-STI-2022-1-96. (In Russ.).
5. Mazurov V.I., Shostak M.S., Kalinina E.Y. et al. Clinical case of an acute toxic-allergic reaction due to single intake of methotrexate. HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2019; 11 (2):53-58. doi: [10.17816/mechnikov201911253-58](https://doi.org/10.17816/mechnikov201911253-58) (In Russ.).
6. Nurtidinova G.M., Galimova E.S., Kucher O.I. et al. Johnson syndrome. Russian Medical Review. 2020; 4 (1):52–57. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-52-57. (In Russ.).
7. Romanova T., Myasnikova T.N., Khludova L.G. et al. Fixed drug eruption in the practice of the allergist-immunologist. Russian Journal of Allergy. 2017; 14. (1):36-40. doi: [10.36691/RJA335](https://doi.org/10.36691/RJA335) (In Russ.).
8. Faizullina E.V., Usmanova A.R., Gubaeva D.N. et al. Analysis of risk factors, aetiology and clinical manifestations of toxicodermia. Practical Medicine. 2014; 80 (4-1):134-140. (In Russ.).
9. Gerull R., Nelle M., Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens – Johnson syndrome. Care Med. 2011; 39 (6):1521–1532.
10. Kasten K.R., Makley A.T., Kagan R.J. Update on the Critical Care Management of Severe Burns. J. Intensive Care Med. 2011; 26 (4):223–236.

Сведения об авторах

Светлана Михайловна Юдина, доктор медицинских наук, профессор, Курский государственный медицинский университет, SPIN: 2234-5170; ORCID: 0000-0001-5074-9595

Кристина Сергеевна Фесенко, ординатор, Курский государственный медицинский университет, SPIN: 1293-6167; ORCID: 0000-0002-9914-4295

Инна Анатольевна Иванова, кандидат медицинских наук, доцент, Курский государственный медицинский университет, SPIN: 9725-8582; ORCID: 0000-0002-7331-6255

Татьяна Сергеевна Русанова, кандидат медицинских наук, Курский государственный медицинский университет, SPIN: 4273-8540; ORCID: 0000-0003-2566-798X

Ирина Юрьевна Макеева, ординатор, Курский государственный медицинский университет, SPIN: 2181-9200; ORCID: 0000-0002-7313-083X

Александра Вениаминовна Архипова, кандидат медицинских наук, доцент, Курский государственный медицинский университет, SPIN: 4829-6052; ORCID: 0000-0002-6487-6795

About the authors:

Svetlana M. Yudina, Candidate of Medical Sciences, Professor, Kursk State Medical University, SPIN: 2234-5170; ORCID: 0000-0001-5074-9595.

Kristina S. Fesenko, Resident, Kursk State Medical University, SPIN: 1293-6167; ORCID: 0000-0002-9914-4295.

Inna A. Ivanova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Kursk State Medical University, SPIN: 9725-8582; ORCID: 0000-0002-7331-6255.

Tatyana S. Rusanova, Candidate of Medical Sciences, Kursk State Medical University, SPIN: 4273-8540; ORCID: 0000-0003-2566-798X

Irina Yu. Makeeva, Resident, Kursk State Medical University, SPIN: 2181-9200; ORCID: 0000-0002-7313-083X

Alexandra V. Arkhipova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Kursk State Medical University, SPIN: 4829-6052; ORCID: 0000-0002-6487-6795

Сведения об авторах

Конфликт интересов: Авторы заявили об отсутствии потенциальных конфликтов интересов в отношении исследования, авторства и / или публикации данной статьи.
Conflict of interests: The authors declared no potential conflicts of interests regarding the research, authorship, and / or publication of this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, Все авторы – утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution: all authors made an equal contribution to the research and writing of the article. All authors - approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

© Юдина С.М., Фесенко К.С., Иванова И.А., Русанова Т.С., Макеева И.Ю., Архипова А.В., 2025



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>