

© РЕЗНИЧЕНКО Н. А., РУМЯНЦЕВА З. С., ЗОЛОТО Е. В., МАЙЛЯН Э. А., ЛЕСНИЧЕНКО Д. А., ЕФРЕМОВА Н. В., ГОРБУНОВ А. А.

УДК 618-007.17+616-07+616-08

DOI: 10.20333/25000136-2023-3-66-70

Сывороточные уровни регуляторов метаболизма костной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков

Н. А. Резниченко¹, З. С. Румянцева¹, Е. В. Золото², Э. А. Майлян², Д. А. Лесниченко², Н. В. Ефремова¹, А. А. Горбунов¹

¹Институт Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь 295051, Российская Федерация

²Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк 283003, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить сывороточные уровни RANKL и OPG у девочек-подростков при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) с нарушениями менструального цикла (НМЦ).

Материал и методы. Проведено обследование 216 девочек-подростков возрастом 11-17 лет (средний возраст - 14,0±0,15 лет). Все исследуемые были разделены на 2 группы: 176 пациенток с установленным НМЦ и НДСТ (основная группа) и 40 здоровых девочек-подростков (контрольная группа). В образцах сыворотки крови, выделенной утром натощак, определялись уровни лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL) и остеопротегерина (OPG). Концентрация цитокинов определялась методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У девочек-подростков с НДСТ и НМЦ установлен статистически значимый рост концентраций RANKL ($p < 0,05$) с тенденцией к повышению значений OPG ($p < 0,1$). Кроме того, у девочек-подростков с НДСТ и НМЦ значительно чаще регистрировались уровни RANKL свыше 3,0 пг/мл (56,8% против 35,0% в контрольной группе; $p = 0,020$) и OPG свыше 110 пг/мл (19,3% против 2,5% в контрольной группе; $p = 0,018$).

Заключение. Установленное увеличение продукции цитокинов RANKL и OPG может отражать особенности регуляции метаболизма костной ткани у девочек-подростков с НМЦ и НДСТ и может быть использовано для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: девочки-подростки, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, нарушения менструального цикла, RANKL, OPG.

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

Для цитирования: Резниченко НА, Румянцева ЗС, Золото ЕВ, Майлян ЭА, Лесниченко ДА, Ефремова НВ, Горбунов АА. Сывороточные уровни регуляторов метаболизма костной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(3):66-70. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-66-70

Serum levels of bone metabolism regulators in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls

N. A. Reznichenko¹, Z. S. Rumyantseva¹, E. V. Zoloto², E. A. Mailyan², D. A. Lesnichenko², N. V. Efremova¹, A. A. Gorbunov¹

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol 295051, Russian Federation

²Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk 283003, Russian Federation

The aim of the research. To study serum levels of RANKL and OPG in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) with menstrual disorders (MD).

Material and methods. A survey of 216 adolescent girls aged 11-17 years (average age - 14.0±0.15 years) was carried out. All subjects were divided into 2 groups: 176 patients with established MD and UCTD (main group) and 40 healthy adolescent girls (control group). In blood serum samples isolated in the morning on an empty stomach, the levels of receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) were determined. The concentration of cytokines was determined by enzyme immunoassay.

Results. Adolescent girls with UCTD and MD showed a statistically significant increase in RANKL concentrations ($p < 0.05$) with a trend towards an increase in OPG values ($p < 0.1$). In addition, adolescent girls with UCTD and MD were significantly more likely to have RANKL levels over 3.0 pg/mL (56.8% versus 35.0% in the control group; $p = 0.020$) and OPG over 110 pg/mL (19.3% versus 2.5% in the control group, $p = 0.018$).

Conclusion. The established increase in the production of RANKL and OPG cytokines may reflect the peculiarities of the regulation of bone tissue metabolism in adolescent girls with MD and UCTD and can be used to develop effective individualized schemes for treatment and prevention.

Key words: adolescent girls, undifferentiated connective tissue dysplasia, menstrual disorders, RANKL, OPG.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Reznichenko NA, Rumyantseva ZS, Zoloto EV, Mailyan EA, Lesnichenko DA, Efremova NV, Gorbunov AA. Serum levels of bone metabolism regulators RANKL and OPG in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls. *Siberian Medical Review.* 2023;(3):66-70. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-66-70

Введение

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) относится к широко распространенным состояниям как среди взрослого, так и детского населения [1,2,3]. В осно-

ве этиопатогенеза вышеуказанного состояния лежит генетическая составляющая, а внешними факторами, способствующими клинической манифестации ДСТ, относят стресс, нарушение питания, воздействие

неблагоприятных климатических и экологических факторов и т.д. В зависимости от степени участия внешних факторов в фенотипической реализации генотипа различают дифференцированную и недифференцированную ДСТ [4,5,6,7]. Необходимо отметить, что чрезвычайная актуальность проблемы ДСТ, обусловленная широким распространением, прогрессирующим течением и высокой частотой инвалидизации, диктует необходимость дальнейшего и более глубокого изучения этиопатогенеза заболевания для разработки инновационных подходов в профилактике, диагностике и лечении.

Особенно актуальна ДСТ в подростковом периоде. В частности, в настоящее время в группу риска по нарушению состояния репродуктивной системы входят девочки-подростки с недифференцированной ДСТ – НДСТ [8,9,10]. Основная проблема заключается в формировании нарушений менструального цикла (НМЦ), включающих раннее менархе, маточные кровотечения, гипоменструальный синдром. Расстройства менструальной функции обусловлены гормональными нарушениями, осложняющими течение НДСТ [11].

В ряде работ изучались особенности иммунной регуляции при дисплазии соединительной ткани [6,8]. Среди прочего, отдельные авторы уделяют внимание уровню различных цитокинов, которые, являясь межклеточными регуляторами иммунных реакций, участвуют в координации синтеза коллагена, при генетически детерминированном дефекте которого имеют место диспластические проявления [4,12]. В регуляции метаболизма соединительной ткани важную роль играют молекулы семейства фактора некроза опухолей (TNF): лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа- β (RANKL) – ключевой фактор дифференцировки и активации остеокластов, а также остеопротегерин (OPG), который является остеокластингибирующим фактором [3,7,13]. RANKL – гликопротеин, выделяемый клетками остеобластической линии. При соединении его с соответствующим рецептором RANK, который экспрессируется клетками-предшественниками остеокластов, происходит активация пролиферации, созревания и дифференцировки остеокластов. Благодаря высокой активности рецепторов RANK, связанных с протеином рецептора фактора некроза опухоли TNF (TRAF6), повышается экспрессия ядерного фактора транскрипции, активирующего, в свою очередь, ядерный фактор Т-лимфоцитов (NFATc1) [1,2,3,6,14]. По результатам данных процессов происходит увеличение резорбции костной ткани. OPG является секреторным гликопротеином, который содержит домены 1-4 (N-концевые домены), домены 5-6 (гомологичные домены), домен 7 (C-концевой гепарин-связывающий

домен), представленный в 60-кД мономерной форме и в гомодимерной форме 120 кДа при помощи дисульфидных связей. Данный фактор связывает RANKL и регулирует баланс костного ремоделирования [15].

Следует отметить, что работы по изучению особенностей синтеза данных цитокинов у девочек-подростков с НДСТ в доступной научной литературе нами обнаружены не были.

Цель исследования – изучить сывороточные уровни RANKL и OPG у девочек-подростков при НДСТ с нарушениями менструального цикла.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» (г. Симферополь) и ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (г. Донецк) в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. На проведение исследований получено разрешение локального этического комитета ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.).

Обследовано 216 девочек-подростков в возрасте от 11 до 17 лет (среднее значение – $14,0 \pm 0,15$ лет), среди которых 176 девочек-подростков с НМЦ и НДСТ (основная группа) и 40 условно здоровых (контрольная группа).

Диагноз НДСТ устанавливали на основании критериев Т. Милковска-Димитровой. Основопологающим являлось наличие 2 больших: артралгии более 3 месяцев невоспалительного и нетравматического характера, гипермобильность суставов, и 1 большого и 2 малых диагностических критериев: марфаноидный фенотип, изменения кожи (симптом «папиросной бумаги», «растяжимая кожа», «тонкая кожа»), повторяющиеся вывихи в одном суставе или вывих/подвывих более чем 1 сустава. Пациенты состояли на учете у врача-терапевта и детского эндокринолога, ортопеда. Нарушения менструального цикла у девочек с НДСТ были представлены ранним наступлением менархе, симптомами дисменореи, гипоменструальным синдромом, маточными кровотечениями пубертатного периода.

Критериями исключения являлись: прием противовоспалительных и иммуносупрессивных средств (глюкокортикостероидные препараты и др.), опережение или отставание полового развития, эндокринные и метаболические расстройства (тиреозит, сахарный диабет и др.), хронические заболевания печени и почек, гематологические и психические заболевания, неопластические состояния, аутоиммунная патология (системные заболевания соединительной

ткани, ревматизм и др.), хронические воспалительные заболевания.

В образцах сыворотки исследовали уровни лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL) и остеопротегерина (OPG). Сыворотка выделялась из отобранной периферической крови обследуемых лиц в утренние часы натощак. Для определения концентраций цитокинов использовались наборы реагентов для иммуноферментного анализа (ИФА) производства Biomedica Medizinprodukte (GmbH & Co KG, Австрия). Чувствительность вышеуказанных тест-систем составила 0,2 и 1,4 пг/мл соответственно, а диапазон измерений – до 40,0 и 400,0 пг/мл соответственно.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи программы «MedStat». В связи с тем, что распределение изученных показателей отличалось от нормального, в описательной статистике использовали непараметрические методы. Определяли медиану (Me), интерквартильный размах, отражающий 25% и 75% квартили [Q1; Q3]. Для сравнения центров двух независимых выборок использовали U-тест Манна-Уитни. Значимость различий в распределении признака между группами оценивали при помощи χ² (анализ таблиц сопряженности – таблицы k×m).

Статистически значимыми отличия считались при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ уровней изученных цитокинов в сыворотке крови обследованных девочек-подростков, имеющих НДСТ и НМЦ (табл.), показал статистически значимое повышение концентрации RANKL (p=0,003) и тенденцию к нарастанию уровней OPG (p=0,064).

Наряду с этим, в основной группе девочек-подростков было зарегистрировано статистически значимое повышение удельного веса лиц с повышенными концентрациями как RANKL, так и OPG. Так, среди лиц основной группы 56,8% обследованных (n=100) характеризовались уровнем RANKL выше 3,0 пг/мл, в то время как в контрольной группе абсолютное количество и удельный вес девочек-подростков с указанными значениями RANKL составили 14 и 35,0% соответственно (p=0,020). Частота регистрации концентраций OPG, превышающих 110 пг/мл, среди де-

вочек-подростков основной группы, составив 19,3% (n=34), в 7,7 раза превышала (p=0,018) соответствующий показатель в контрольной группе – 2,5% (n=1).

Таким образом, выполненные исследования позволили установить изменения продукции цитокинов семейства фактора некроза опухолей RANKL и OPG у девочек-подростков, имеющих НДСТ и НМЦ. Вышеуказанные цитокины играют важную роль в регуляции различных систем организма человека, в том числе в контроле функции остеокластов и обеспечении ремоделирования костной ткани. Установлено, что наличие НДСТ у девочек-подростков с НМЦ сочетается с увеличением сывороточной концентрации фактора активации остеокластов RANKL (p=0,003) на фоне тенденции к увеличению уровня остеокласт-ингибирующего фактора OPG (p=0,064). При этом среди девочек-подростков с НМЦ и НДСТ зарегистрировано статистически значимое повышение удельного веса лиц с концентрациями RANKL >3,0 пг/мл (p=0,020) и OPG >110 пг/мл (p=0,018).

Полученные результаты согласуются с немногочисленными данными о роли регуляторов функции остеокластов в развитии НДСТ. Так, в единичных работах указывается на наличие у детей с кардиопатией на фоне НДСТ дисбаланса в системе RANKL/RANK/OPG с превалированием эффектов RANKL. Это приводит к активации остеокластогенеза и усилению костной резорбции [16]. Кроме того, в экспериментах, проводимых на крысах, была создана модель остеопетроза на фоне недостаточности остеокластов, как результат чрезмерной активации RANKL [11]. В одном из исследований было установлено нарушение баланса RANKL/RANK/OPG у девочек-подростков с нервной анорексией на фоне НДСТ. Снижение продукции белка химерина приводит к дисбалансу указанных лигандов и активирует процесс остеокластогенеза, сопровождающийся потерей костной массы [17]. Все эти данные подтверждают индукцию при НДСТ остеокластогенной активности лиганда RANKL и нарушения регуляции системы RANKL/RANK/OPG.

Немаловажное значение в ремоделировании костной ткани имела впервые показанная на модели трансгенных мышей чрезмерная экспрессия OPG, приводящая к снижению уровня остеокластов и росту массы костной ткани у лабораторных животных

Таблица

Содержание цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков с НМЦ и НДСТ

Table

The content of cytokines in the blood serum of adolescent girls with MD and UCTD

Показатель	Значения медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]		P
	Здоровые девочки-подростки (контрольная группа, n=40)	Девочки-подростки с НМЦ и НДСТ (основная группа, n=176)	
RANKL, пг/мл	2,50 [1,55; 3,20]	3,20 [2,25; 4,25]	0,003
OPG, пг/мл	78,15 [53,35; 78,85]	81,10 [62,75; 100,30]	0,064

[13]. По всей видимости, повышение концентрации OPG, которое сопровождается увеличением продукции RANKL, является защитной, компенсаторной реакцией, направленной в конечном итоге на предотвращение чрезмерной активации остеокластов и нивелирование резорбтивного эффекта указанного лиганда.

Заключение

При недифференцированной дисплазии соединительной ткани с нарушением менструального цикла у девочек-подростков увеличена концентрация в сыворотке крови лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB – RANKL ($p=0,003$). Также среди девочек-подростков с НМЦ и НДСТ зарегистрировано повышение удельного веса лиц с повышенными концентрациями RANKL ($>3,0$ пг/мл) и остеопротегерина – OPG (>110 пг/мл) в сравнении с условно здоровыми девочками-подростками ($p=0,020$ и $p=0,018$ соответственно). Полученные данные отражают особенности регуляции метаболизма костной ткани при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков и могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Литература / References

1. Сметанин МЮ, Чернышова ТЕ, Пименов ЛТ, Кононова НЮ. Вегетативная дисфункция как проявление дисплазии соединительной ткани у женщин. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):594-596. [Smetanin MYu, Chernyshova TE, Pimenov LT, Kononova NYu. Autonomic dysfunction as a manifestation of connective tissue dysplasia in women. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;13(4):594-596. (In Russian)] DOI: 14300/mnnc.2018.13112
2. Акимова АВ, Миронов ВА, Гагиев ВВ, Палабугина ПА, Тарасова ЕВ. Фенотипические и клинико-психологические особенности лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник УГМУ*. 2018;(2):10-12. [Akimova AV, Mironov VA, Gagiev VV, Palabugina PA, Tarasova EV. Phenotypic and clinical and psychological characteristics of individuals with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vestnik USMU*. 2018;(2):10-12. (In Russian)]
3. Золото ЕВ, Золото ММ. Влияние гормонального фона и электролитов на минеральную плотность костной ткани у девочек-подростков с нарушениями репродуктивного здоровья при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020;25(3):115. [Zoloto EV, Zoloto MM. The effect of hormonal levels and electrolytes on bone mineral density in adolescent girls with reproductive health disorders with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Medical and Social Problems of the Family*. 2020;25(3):115. (In Russian)]
4. Кравченко АИ, Золотухин СЕ, Шпаченко НН. Минеральная плотность и метаболизм костной ткани при синдроме недифференцированной дисплазии шейного отдела позвоночника у детей. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2018;22(4):33-36. [Kravchenko AI, Zolotukhin SE, Shpachenko NN. Mineral density and metabolism of bone tissue in the syndrome of undifferentiated dysplasia of the cervical spine in children. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2018;22(4):33-36. (In Russian)]
5. Чайка ВК, Железная АА, Лунева НН. Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин детородного возраста по фенотипическим и висцеральным признакам. *Университетская клиника*. 2019; 3(32): 60-64. [Chaika VK, Zheleznaya AA, Luneva NN. Diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia in women of childbearing age by phenotypic and visceral features. *University Clinic*. 2019;3(32): 60-64. (In Russian)]
6. Акимова АВ, Миронов ВА, Гагиев ВВ, Палабугина ПА, Тарасова ЕВ. Фенотипические и клинико-психологические особенности лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. 2018;(2):10-12. [Akimova AV, Mironov VA, Gagiev VV, Palabugina PA, Tarasova EV. Phenotypic and clinical and psychological characteristics of individuals with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bulletin of the Ural State Medical University*. 2018;(2):10-12. (In Russian)]
7. Усова АВ, Савченко ДВ, Галенок РБ. Анализ репродуктивного сценария у молодых женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Сибирский медицинский вестник*. 2020; (2):25-30. [Usova AV, Savchenko DV, Galenok RB. Analysis of the reproductive scenario in young women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Siberian Medical Bulletin*. 2020;(2):25-30. (In Russian)]
8. Дума СН, Щербак ЛВ. Болевые синдромы у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и подходы к их коррекции. *Лечебное дело*. 2019; (3):23-33. [Duma SN, Shcherbakova LV. Pain syndromes in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia and approaches to their correction. *Medical Care*. 2019;(3):23-33. (In Russian)]
9. Луценко ЮА, Черкасов НС, Давыдова ОВ, Ледяев МЯ, Макухина ЛП. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019;3(71):58-61. [Lutsenko YuA, Cherkasov NS, Davydova OV, Ledyayev MYa, Makukhina LP. Clinical and instrumental assessment of forms and syndromes of undifferentiated connective

tissue dysplasia in children. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2019;3(71):58-61. (In Russian)]

10. Pope MK, Ratajska A, Johnsen H, Rypdal KB, Sejersted Y, Paus B. Diagnostics of hereditary connective tissue disorders by genetic next-generation sequencing. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2019;23(11):783-790. DOI: 1089/gtmb.2019.0064

11. Antunes M, Scirè CA, Talarico R, Tobias A, Avcin T, Belocchi C, Doria A, Franceschini F, Galetti I, Govoni M, Hachulla E, Launay D, Lepri G, Macieira C, Matucci-Cerinic M, Montecucco CM, Moraes-Fontes MF, Mouthon L, Paolino S, Ramoni V, Tani C, Tas SW, Tincani A, Vollenhoven RV, Zen M, Fonseca J, Bombardieri S, Fonseca JE, Schneider M, Smith V, Cutolo M, Mosca M, Beretta Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4(1):e000786. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000786

12. Coles W, Copeman A, Davies K. Hypermobility in children. *Paediatrics and Child Health*. 2018;28(2):50-56. DOI:1016/j.paed.2017.12.001

13. Filiz T. Prevalence of joint hypermobility, hypermobility spectrum disorder and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in a university population: an observational study. *The European Research Journal*. 2019;6(2):120-129. DOI: 18621/EURJ.466831

14. Babamuradova ZB, Shodikulova GZ. Content of type I collagen antibodies and their association with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia. *European Science*. 2020;2-1(51):82-85.

15. Babamuradova ZB, Shodikulova GZ. Features of Diagnosis and Treatment of Articular Syndrome in Undifferentiated Connective tissue dysplasia. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2020;10(4):192-196. DOI: 10.5923/j.ajmms.20201004.03

16. PavlovSB, PavlovaGB. Study the role of intercellular mediators in the metabolism of connected tissue in children with cardiomyopathy and osteopeny. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(9):902-916. DOI: 5281/zenodo.163528

17. Ostrowska Z, Morawiecka-Pietrzak M, Pluskiewicz W, Swietochowska E, Strzelczyk J, Golabek K, Gazdzicka J, Ziara K. The relationship between chemerin, bone metabolism, the RANKL/RANK/OPG

system, and bone mineral density in girls with anorexia nervosa. *Endokrynologia Polska*. 2021; 73(1):26-34. DOI: 10.5603/EP.a2021.0103

Сведения об авторах

Резниченко Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, Институт Медицинская академия имени С.И. Георгиевского; адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел.: +7(978)8622971; e-mail: professorreznichenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Румянцева Зоя Сергеевна, к.м.н., доцент, Институт Медицинская академия имени С.И. Георгиевского; адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел.: +7(978)8558537; e-mail: zoyarum@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1711-0210>

Золото Елена Викторовна, д.м.н., доцент, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; адрес: Российская Федерация, 283003, г. Донецк, ул. Университетская, д. 24; тел.: +7(949)1373007; e-mail: nii-mps@zdravdnr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3548-0131>

Майлян Эдуард Анетнакович, к.м.н., доцент, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; адрес: Российская Федерация, 283003, г. Донецк, ул. Университетская, д. 24; тел.: +7(949)3203170; e-mail: eduardmailyan095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Лесниченко Денис Александрович, к.м.н., доцент, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; адрес: Российская Федерация, 283003, г. Донецк, ул. Университетская, д. 24; тел.: +7(949)3203210; e-mail: lesnichenko.d@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>

Ефремова Наталья Владимировна, студентка 6 курса, Институт Медицинская академия имени С.И. Георгиевского; адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел.: +7(988)2520312; e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0494-9358>

Горбунов Александр Андреевич, студент 6 курса, Институт Медицинская академия имени С.И. Георгиевского; адрес: Российская Федерация, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел.: +7(978)5240508; e-mail: sashaagor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2886-6178>

Author information

Natalya A. Reznichenko, Dr. Med. Sci., Professor, Institute of Medical Academy named after S.I. Georgievsky; Address: 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation 295051; Phone: +7(978)8622971; e-mail: professorreznichenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Zoya S. Rumiyanseva, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Institute of Medical Academy named after S.I. Georgievsky; Address: 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation 295051; Phone: +7(978)8558537; e-mail: zoyarum@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1711-0210>

Elena V. Zoloto, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Address: 24, Universitetskaya Str., Donetsk, Russian Federation 283003; Phone: +7(949)1373007; e-mail: nii-mps@zdravdnr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3548-0131>

Eduard A. Maylyan, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Address: 24, Universitetskaya Str., Donetsk, Russian Federation 283003; Phone: +7(949)3203170; e-mail: eduardmailyan095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Denis A. Lesnichenko, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Address: 24, Universitetskaya Str., Donetsk, Russian Federation 283003; Phone: +7(949)3203210; e-mail: lesnichenko.d@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>

Nataliya V. Efreмова, 6th year student, Institute of Medical Academy named after S.I. Georgievsky; Address: 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation 295051; Phone: +7(988)2520312; e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0494-9358>

Alexander A. Gorbunov, 6th year student, Institute of Medical Academy named after S.I. Georgievsky; Address: 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation 295051; Phone: +7(978)5240508; e-mail: sashaagor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2886-6178>

Дата поступления 07.02.2023

Дата рецензирования 10.04.2023

Принято к публикации 25.05.2023

Received 07 February 2023

Revision Received 10 April 2023

Accepted 25 May 2023