

УДК 616-074:616-053

DOI 10.24412/2312-2935-2025-3-204-212

УРОВНИ IL-6 И МСР-1 ПРИ ИНИЦИАЦИИ ДУПИЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

У.Р. Сагинбаев^{1,2}, А.С. Пушкин^{1,2}, Я.И. Козлова^{1,3}, С.А. Рукавишников^{1,2}, Н.В. Попова⁴

¹СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

⁴ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

Введение. В настоящее время в стратегии терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) включены моноклональные антитела, направленные против ключевых патогенетических факторов воспаления дыхательных путей. Учитывая особенности течения заболевания и коморбидный фон пациентов старших возрастных групп, поиск дополнительных предикторов эффективности иммунобиологической терапии является актуальным направлением современных исследований.

Цель исследования: изучить уровни интерлейкина 6 (IL-6) и моноцитарного хемотаксического белка 1 (МСР-1) при инициации дупилумаба у пациентов с ТБА старше 60 лет.

Материалы и методы. В исследование включили 148 пациентов с ТБА (женщины – 57,4%, мужчины – 42,6%), медиана возраста 57 лет, из которых старше 60 лет было 47 пациентов (женщины – 61,7%, мужчины – 38,3%), медиана возраста – 69 лет. Все пациенты получали лечение дупилумабом. Для оценки контроля симптомов астмы учитывали результаты опросника АСТ (теста по контролю над астмой) исходно и через 3 месяца. Статистическую обработку проводили с применением пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0.

Результаты. Исходный уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов старше 60 лет с контролируемым течением ТБА составил 4,51 пг/мл и был значимо выше, чем в группе с неконтролируемым течением 3,11 пг/мл ($p=0,03$).

Обсуждение. Одной из функций IL-6 считается регуляция процессов созревания плазмочитов из В-лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов. Провоспалительный цитокин является ключевым игроком в развитии инфламейджинга и входит в состав цитокинового профиля, определяющего секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP).

Заключение. IL-6 можно рассматривать в качестве перспективного предиктора эффективности дупилумаба у пациентов с бронхиальной астмой старше 60 лет.

Ключевые слова: ГИБТ, бронхиальная астма, предикторы, пожилой возраст, дупилумаб

LEVELS OF IL-6 AND MCP-1 WHEN DUPILUMAB IS INITIATED IN PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA OVER 60 YEARS OF AGE

U.R. Saginbaev^{1,2}, A.S. Pushkin^{1,2}, Ya.I. Kozlova^{1,3}, S.A. Rukavishnikova^{1,2}, N.V. Popova⁴

¹*St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg*

²*I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg*

³*I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg*

⁴*Belgorod state national research University, Belgorod*

Introduction. Currently, monoclonal antibodies directed against key pathogenetic factors of airway inflammation are included in the treatment strategy for patients with severe bronchial asthma (SBA). Given the peculiarities of the course of the disease and the comorbid background of patients of older age groups, the search for additional predictors of the effectiveness of immunobiological therapy is an urgent area of modern research.

Purpose of the study: to study the concentrations of interleukin 6 (IL-6) and monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) at dupilumab initiation in patients with SBA older than 60 years.

Materials and methods. The study included 148 patients with SBA (females - 57.4%, males - 42.6%), median age of 57 years, of which 47 patients were over 60 years old (females - 61.7%, males - 38.3%), median age - 69 years. All patients were treated with dupilumab. The ACT (Asthma Control Test) results at baseline and at 3 months were taken into account to assess control of asthma symptoms. Statistical processing was performed using the SPSS Statistics 20.0 application package.

Results. Serum IL-6 levels in patients over 60 years of age with controlled SBA during dupilumab treatment were 4.51 pg/mL and significantly higher than in the uncontrolled group of 3.11 pg/mL ($p = 0.03$).

Discussion. One of the functions of IL-6 is the regulation of the maturation of plasmocytes from B-lymphocytes and the production of immunoglobulins. The proinflammatory cytokine is a key player in the development of inflamaging and is part of the cytokine profile that determines the secretory phenotype associated with aging (SASP).

Conclusion. IL-6 can be considered a promising predictor of dupilumab efficacy in patients with bronchial asthma over 60 years of age.

Keywords: GEBT, asthma, predictors, elderly age, dupilumab

Актуальность. Распространенность бронхиальной астмы продолжает расти во всем мире, при этом наибольшую медико-социальную значимость имеет тяжелая бронхиальная астма (ТБА), характеризующаяся частым неконтролируемым течением и резистентностью к препаратам базисной терапии [1]. В основе ТБА лежит сложный механизм, включающий взаимодействие различных популяций клеток иммунной системы, эпителия респираторного тракта, эндотелия кровеносных сосудов; вовлекается множество медиаторов, мембранных молекул и иных компонентов клеточного сигналинга [2].

Современной стратегией лечения ТБА считается применение препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) для таргетного воздействия с помощью

моноклональных антител на вышеуказанные мишени – звенья патогенеза заболевания [3]. Несмотря на высокую эффективность ГИБТ, у части пациентов применение данных препаратов демонстрирует меньшую результативность [4]. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями по бронхиальной астме (2024), для оценки эффективности терапии астмы предложен ряд валидированных шкал и опросников (тест по контролю над астмой (АСТ), опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5), опросник по контролю над бронхиальной астмой у детей от 5 лет и младше (TRACK) и др.). Понятие «контролируемой астмы» включает не только степень выраженности симптомов болезни, но и потребность в дополнительном приеме бронхолитиков, возможность заниматься повседневной физической активностью и т.д. [5].

Известно, что высокий уровень провоспалительных цитокинов в крови, одним из которых является интерлейкин 6 (IL-6), отражает активность и тяжесть воспалительного процесса. IL-6 представляет собой плеiotропный цитокин с широким диапазоном биологической активности, в продукции которого участвуют как лимфоидные, так и нелимфоидные клетки. Данный цитокин играет ведущую роль в развитии воспалительных процессов и иммунного ответа [6]. Одной из функций IL-6 считается регуляция процессов созревания плазмочитов из В-лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов. Провоспалительный цитокин является ключевым участником в развитии инфламейджинга и входит в состав цитокинового профиля, определяющего SASP-фенотип (секреторный фенотип, ассоциированный со старением – senescence-associated secretory phenotype) [7].

К семейству хемокинов C-C относится моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1), в выработке которого принимают участие эндотелиоциты, фибробласты, гладкие миоциты, макрофаги в ответ на воздействие ряда цитокинов [8]. MCP-1 играет особую роль при множестве заболеваний и патологических процессов, патогенез которых связан с инфильтрацией мононуклеаров: атеросклероз, ревматоидный артрит и аллергические реакции. Кроме того, повышенные концентрации данного биологически активного вещества зарегистрированы при болезни Крона, рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера [9]. Установлена значимость MCP-1 в качестве предиктора при прогнозировании возможного отторжения трансплантата [10].

Цель исследования: изучить концентрации IL-6 и MCP-1 при инициации дупилумаба у пациентов с ТБА старше 60 лет в зависимости от уровня контроля астмы.

Материалы и методы. В исследование включили 148 пациентов с ТБА (женщины – 85 (57,4%), мужчины – 63 (42,6%)), медиана возраста 57 лет, из которых старше 60 лет было 47 пациентов (женщины – 29 (61,7%), мужчины – 18 (38,3%)), медиана возраста – 69 лет. Все пациенты получали лечение дупилумабом в Экспертном центре по профилю «Пульмонология», учрежденном на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница №2» в 2024 году. Для оценки контроля симптомов астмы учитывали результаты опросника АСТ (теста по контролю над астмой) исходно и через 3 месяца. Обследованная когорта пациентов была разделена на две группы в зависимости от результата теста АСТ: 1-я группа – контролируемое течение ТБА на фоне лечения дупилумабом (20 баллов и более, средний балл - 22) – 75 пациентов, 2-я группа – неконтролируемое течение ТБА (менее 20 баллов, средний балл - 12) – 73 пациента.

Измерение исходной концентрации IL-6 и MCP-1 (в день инициации ГИБТ) осуществлялось в сыворотке крови с применением наборов для иммуноферментных исследований «ИФА-БЕСТ» (производства АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в SPSS Statistics 20.0. Для каждого массива данных производился расчет параметров описательной статистики: медиана (Me), квартили (Q1 – 25% нижний квартиль; Q3 – 75% верхний квартиль). Для сравнения двух независимых выборок применялся U критерий Манна-Уитни, отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционная связь оценивалась посредством расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение. В таблице 1 представлены медианные уровни исходных концентраций IL-6 и MCP-1 в сыворотке крови пациентов, которым был назначен дупилумаб.

Таблица 1

Исходная концентрация IL-6 и MCP-1 в сыворотке крови у пациентов с ТБА

Показатель	1-я группа Me (Q1;Q3) n=75	2-я группа Me (Q1;Q3) n=73	p
Возраст, лет	53 (48;63)	57 (44;69)	0,05761
АСТ, балл	22 (21;24)	12 (7;16)	<0,00001
IL-6, pg/ml	4,51 (3,97;6,02)	3,11 (2,49;5,29)	0,00044
MCP-1, pg/ml	112,01 (96,99;136,89)	106,15 (89,15;136,87)	0,45930

Как видно из таблицы 1 группе пациентов с контролируемым течением ТБА дупилумабом исходный уровень IL-6 был статистически значимо выше по сравнению со второй группой. Концентрация MCP-1 также исходно была выше, но различия не были

значимы. Аналогичные закономерности были выявлены при сравнении групп пациентов старше 60 лет (таблица 2). Оценка корреляционной зависимости между исходной концентрацией IL-6 и уровнем контроля над астмой (по значению АСТ теста) продемонстрировала наличие статистически значимой прямой связи слабой силы ($r=0,212$; $p<0,05$).

Таблица 2

Исходная концентрация IL-6 и MCP-1 в сыворотке крови у пациентов старше 60 лет с ТБА

Показатель	1-я группа Me (Q1;Q3) <i>n</i> =22	2-я группа Me (Q1;Q3) <i>n</i> =25	<i>p</i>
Возраст, лет	66 (64;70)	69 (66;73)	0,06148
АСТ, балл	22 (20;25)	13 (10;17)	<0,00001
IL-6, pg/ml	4,51 (3,50;5,83)	3,11 (2,64;5,13)	0,03005
MCP-1, pg/ml	134,78 (115,22;150,84)	114,53 (102,65;137,57)	0,19766

Обнаруженные закономерности исходных концентраций цитокинов в перспективе могут быть положены в основу при разработке клиничко-лабораторных алгоритмов выбора тактики лечения пациентов с ТБА. Например, при выборе того или иного препарата ГИБТ действующие клинические рекомендации предполагают учет таких лабораторных показателей, как уровень общего IgE, число эозинофилов в периферической крови. Однако перечисленные критерии не всегда позволяют всеобъемлюще прогнозировать эффективность ГИБТ [11]. Кроме того, не в полной мере учитываются индивидуальные особенности пациента, его возраст [12].

Обнаруженные исходно более высокие концентрации IL-6 в группе, оптимально отреагировавшей на лечение препаратом ГИБТ, могут свидетельствовать о наличии индивидуальных особенностей.

Заключение. В рамках данного пилотного исследования показано, что IL-6 можно рассматривать в качестве перспективного предиктора эффективности дупилумаба у пациентов с бронхиальной астмой старше 60 лет. Однако для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования на большем объеме выборки.

Список литературы

1. Ding B, Chen S, Rapsomaniki E. et al. Burden of Uncontrolled Severe Asthma With and Without Elevated Type-2 Inflammatory Biomarkers. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024;12(4):970-982. doi: 10.1016/j.jaip.2023.12.021.

2. Дынева М.Е., Аминова Г.Э., Курбачева О.М. и др. Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита. Российский аллергологический журнал. 2021;1:18-31. doi: 10.36691/RJA1408
3. Striz I, Golebski K, Strizova Z. et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. Clin Sci (Lond). 2023;137(9):727-753. doi: 10.1042/CS20190281.
4. Ji H, Tan LD, Hafzalla GW. et al. Navigating biologic therapies in elderly asthma. Respir Med. 2024;227:107655. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107655.
5. Jafari M, Sobhani M, Eftekhari K. et al. The Effect of Oral Montelukast in Controlling Asthma Attacks in Children: A Randomized Double-blind Placebo Control Study. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2023;22(5):413-419. doi: 10.18502/ijaai.v22i5.13990.
6. Inoue KI, Sagawa T, Takano H. Role of IL-6 in Severe Inflammation. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(1):140-141. doi: 10.1164/rccm.202007-3001LE.
7. Rodichkina V, Kvetnoy I, Polyakova V. et al. Inflammaging of Female Reproductive System: A Molecular Landscape. Curr Aging Sci. 2021;14(1):10-18. doi: 10.2174/1874609813666200929112624.
8. Quoc QL, Cao TBT, Moon JY. et al. Contribution of monocyte and macrophage extracellular traps to neutrophilic airway inflammation in severe asthma. Allergol Int. 2024;73(1):81-93. doi: 10.1016/j.alit.2023.06.004.
9. Wang T, Yao Y, Han C. et al. MCP-1 levels in astrocyte-derived exosomes are changed in preclinical stage of Alzheimer's disease. Front Neurol. 2023;14:1119298. doi: 10.3389/fneur.2023.1119298.
10. Furtak G, Lerch N, Kozłowski M. et al. Assessment of IL-8, RANTES, MIG, MCP-1, IP-10, and IL-12p70 and Their Association with Anxiety and Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease or After Kidney Transplantation. Int J Mol Sci. 2024;25(24):13449. doi: 10.3390/ijms252413449.
11. Zhang M, Jin M, Zhou X. et al. Effectiveness of omalizumab in patients with severe allergic asthma: A retrospective study in China. Respir Med. 2021;186:106522. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106522.
12. Figueiredo RG, Pinheiro GP, Arata V. et al. Impact of frailty in elderly patients with moderate to severe asthma. PLoS One. 2022;17(7):e0270921. doi: 10.1371/journal.pone.0270921.

References

1. Ding B, Chen S, Rapsomaniki E. et al. Burden of Uncontrolled Severe Asthma With and Without Elevated Type-2 Inflammatory Biomarkers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(4):970-982. doi: 10.1016/j.jaip.2023.12.021.
2. Dyneva M.E., Aminova .G.E., Kurbacheva O.M. i dr. Dupilumab: novye vozmozhnosti v terapii bronhial'noj astmy i polipoznogo rinosinusita [Dupilumab: new opportunities in the treatment of bronchial asthma and polypous rhinosinusitis]. *Rossiyskij allergologicheskij zhurnal [Russian Allergological Journal]*. 2021;1:18-31. doi: 10.36691/RJA1408. (In Russian)
3. Striz I, Golebski K, Strizova Z. et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(9):727-753. doi: 10.1042/CS20190281.
4. Ji H, Tan LD, Hafzalla GW. et al. Navigating biologic therapies in elderly asthma. *Respir Med.* 2024;227:107655. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107655.
5. Jafari M, Sobhani M, Eftekhari K. et al. The Effect of Oral Montelukast in Controlling Asthma Attacks in Children: A Randomized Double-blind Placebo Control Study. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2023;22(5):413-419. doi: 10.18502/ijaai.v22i5.13990.
6. Inoue KI, Sagawa T, Takano H. Role of IL-6 in Severe Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):140-141. doi: 10.1164/rccm.202007-3001LE.
7. Rodichkina V, Kvetnoy I, Polyakova V. et al. Inflammaging of Female Reproductive System: A Molecular Landscape. *Curr Aging Sci.* 2021;14(1):10-18. doi: 10.2174/1874609813666200929112624.
8. Quoc QL, Cao TBT, Moon JY. et al. Contribution of monocyte and macrophage extracellular traps to neutrophilic airway inflammation in severe asthma. *Allergol Int.* 2024;73(1):81-93. doi: 10.1016/j.alit.2023.06.004.
9. Wang T, Yao Y, Han C. et al. MCP-1 levels in astrocyte-derived exosomes are changed in preclinical stage of Alzheimer's disease. *Front Neurol.* 2023;14:1119298. doi: 10.3389/fneur.2023.1119298.
10. Furtak G, Lerch N, Kozłowski M. et al. Assessment of IL-8, RANTES, MIG, MCP-1, IP-10, and IL-12p70 and Their Association with Anxiety and Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease or After Kidney Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2024;25(24):13449. doi: 10.3390/ijms252413449.

11. Zhang M, Jin M, Zhou X. et al. Effectiveness of omalizumab in patients with severe allergic asthma: A retrospective study in China. *Respir Med.* 2021;186:106522. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106522.

12. Figueiredo RG, Pinheiro GP, Arata V. et al. Impact of frailty in elderly patients with moderate to severe asthma. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270921. doi: 10.1371/journal.pone.0270921.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Сагинбаев Урал Ринатович – кандидат биологических наук, заведующий отделом иммунологических исследований КДЛ, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, e-mail: ural-spb-sag@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9709-1882; SPIN-код: 3818-2006

Пушкин Александр Сергеевич – доктор биологических наук, доцент, заведующий отделом экстренных исследований КДЛ, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, e-mail: pushkin-doc@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2875-9521; SPIN-код: 8934-2696

Козлова Яна Игоревна – доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по управлению качеством медицинской помощи СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: kozlova510@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4602-2438; SPIN-код: 5842-6039

Рукавишникова Светлана Александровна – доктор биологических наук, профессор, биолог КДЛ, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, e-mail: kdlb2@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 7572-3297

Попова Наталья Викторовна – ассистент кафедры семейной медицины ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: popova_n@bsu.edu.ru, ORCID: 0009-0007-4152-1303

Information about authors

Saginbaev Ural Rinatovich – Ph.D., Head of the Department of Immunological Research of the clinical and diagnostic laboratory, St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, 194354, St. Petersburg, Uchebnyiav., 5; Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in molecular medicine, I.P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6-8, e-mail: ural-spb-sag@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9709-1882; SPIN-code: 3818-2006

Pushkin Aleksandr Sergeevich - Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, ., Head of the Department of Emergency Research of the clinical and diagnostic laboratory,, St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in molecular medicine, I.P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6-8, e-mail: pushkindoc@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2875-9521; SPIN-code: 8934-2696

Kozlova Yana Igorevna – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Chief Physician for Quality Management of Medical Care, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Multidisciplinary Hospital №2", 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; Professor of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, 191015, St. Petersburg, st. Kirochnaya, 41; e-mail: kozlova510@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4602-2438; SPIN-code: 5842-6039

Rukavishnikova Svetlana Aleksandrovna - Doctor of Biological Sciences, Professor, Biologist of the clinical and diagnostic laboratory, St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in molecular medicine, I.P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, st.Leo Tolstoy, 6-8, e-mail: kdlb2@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN-code: 7572-3297

Popova Natal'ya Viktorovna – Assistant of the Department of Family Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod State National Research University», 308015, Belgorod, Pobedy str., 85, e-mail: popova_n@bsu.edu.ru, ORCID: 0009-0007-4152-1303

Статья получена: 01.06.2025 г.
Принята к публикации: 25.09.2025 г.