

Оценка влияния этиологического спектра герпесвирусов на системный и локальный иммунный ответ при энцефалитах у детей

Е. Ю. Скрипченко^{1,2}, Г. Ф. Железникова¹, Н. В. Скрипченко^{1,2}, Е. Ю. Горелик¹,
Н. Ф. Пульман¹, А. А. Вильниц^{1,2}, А. В. Астапова¹, В. Ю. Лобзин^{1,3}

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Герпесвирусы являются наиболее часто встречающимися этиологическими агентами энцефалитов у детей. Наибольшими патогенными свойствами для человека обладают: вирус простого герпеса 1, 2 типа, вирус варицелла зостер, вирус герпеса человека 6 типа и вирус Эпштейна-Барр, сочетанное инфицирование которыми, наряду с индивидуальными особенностями иммунного статуса пациента, может приводить к тяжелому течению и непредсказуемому исходу энцефалитов.

Материалы и методы. У 85 детей, переносящих энцефалиты в возрасте 10–18 лет, проводился клинико-неврологический мониторинг, этиологическая верификация инфекционных агентов в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методами ПЦР и ИФА. У пациентов, переносящих герпесвирусные энцефалиты, в крови определялись уровни провоспалительных цитокинов, интерлейкинов, хемокинов в острый период заболевания и через 10–14 дней.

Результаты. Выявлено снижение продукции ИФН-α и ИФН-γ, что является неблагоприятным фактором, пролонгирующим течение активной герпесвирусной инфекции.

Выводы. Цитокины следует рассматривать как один из прогностических факторов течения и исходов энцефалитов у детей, что позволит своевременно провести коррекцию тактики ведения пациента в каждом конкретном случае и улучшить исходы заболевания.

Ключевые слова: дети, герпесвирусы, энцефалиты, цитокины, прогноз

Evaluation of the influence of the etiological spectrum herpesviruses into systemic and local immune response in encephalitis in children

E. Yu. Skripchenko^{1,2}, G. F. Zheleznikova¹, N. V. Skripchenko^{1,2}, E. Yu. Gorelik¹,
N. F. Pullman¹, A. A. Vilnits^{1,2}, A. V. Astapova¹, V. Yu. Lobzin^{1,3}

¹Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation

Herpesviruses are the most common etiological agents of encephalitis in children. The most pathogenic properties for humans are: Herpes Simplex virus type 1, type 2, Varicella Zoster virus, Human Herpes virus type 6 and Epstein-Barr virus, combined infection with which, along with the individual characteristics of the patient's immune status, can lead to a severe course and unpredictable outcome encephalitis.

Materials and methods. Clinical and neurological monitoring, etiological verification of infectious agents in the blood and cerebrospinal fluid by PCR and ELISA methods were carried out in 85 children with encephalitis at the age of 10–18 years. In patients suffering from herpesvirus encephalitis, the levels of pro-inflammatory cytokines, interleukins, chemokines were determined in the blood during the acute period of the disease and after 10–14 days.

Results. A decrease in the production of IFN-α and IFN-γ was revealed, which is an unfavorable factor prolonging the course of an active herpes virus infection.

Conclusions. Cytokines should be considered as one of the prognostic factors for the course and outcomes of encephalitis in children, which will allow timely correction of patient management tactics in each specific case and improve the outcome of the disease.

Keywords: children, herpesviruses, encephalitis, cytokines, prognosis

Для цитирования: Е.Ю. Скрипченко, Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Горелик Е.Ю., Пульман Н.Ф., Вильниц А.А., Астапова А.В., Лобзин В.Ю. Оценка влияния этиологического спектра герпесвирусов на системный и локальный иммунный ответ при энцефалитах у детей. Детские инфекции. 2022; 21(2):11-15.

doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-11-15

For citation: E.Yu. Skripchenko, G.F. Zheleznikova, N.V. Skripchenko, E.Yu. Gorelik, N.F. Pullman, A.A. Vilnits, A.V. Astapova, V.Yu. Lobzin. Evaluation of the influence of the etiological spectrum herpesviruses into systemic and local immune response in encephalitis in children. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):11-15.

doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-11-15

Информация об авторах:

Скрипченко Елена Юрьевна (Skripchenko E., MD), д.м.н., доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейротрансфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; wwave@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8789-4750>

Железникова Галина Федоровна (Zheleznikova G., MD), д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; Санкт-Петербург, РФ; zheleznikova.galina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8789-4750>

Скрипченко Наталья Викторовна (Skripchenko N., MD), заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, РФ; snv@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Горелик Евгений Юрьевич (Gorelik E., PhD), к.м.н., старший научный сотрудник, и/о заведующего научно-исследовательским отделом нейротрансфек-

ций и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; e.gorelik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Пульман Надежда Федоровна (Pulman N., PhD), к.м.н., заведующая отделением нейрореабилитации ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; pulmannf43@gmail.com

Вильниц Алла Ароновна (Vilnitz A., MD), д.м.н., заведующий научным отделом терапии неотложных состояний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; vilnitz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

Астапова Анна Владимировна (Astarova A., PhD), к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; anna-syrovcev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

Лобзин Владимир Юрьевич (Lobzin V., MD), д.м.н., профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; vladimirlobzin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Роль инфекционных агентов в развитии органического поражения нервной системы у детей при энцефалитах доказана. Однако, до сих пор до конца не установлен патобиохимический механизм, определяющий исходы заболевания. В литературе встречаются подчас противоречивые данные о влиянии только свойств возбудителей или только состояния иммунной системы ребенка [1, 2]. Известно, что герпесвирусы являются наиболее частыми возбудителями энцефалитов у детей различного возраста [3, 4]. Вирус варицелла зостер, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса 1, 2 типов, вирус герпеса человека 6 типа за счет своих сильных патогенных свойств способны максимально поражать нервную систему, приводя к выраженным достаточно стойким нарушениям со стороны нервной системы, тогда как цитомегаловирус обладает доказано меньшими патогенными свойствами [3, 4]. Особенности каждого герпесвируса будут оказывать различное влияние на иммунную систему каждого конкретного индивидуума в конкретных условиях. В мировой литературе, например, есть сведения о системном иммунном ответе при герпесвирусных инфекциях и о влиянии уровня интерферона-гамма (ИФН-γ) на течение ветряной оспы в виду того, что данный интерферон является наиболее ранним маркером врожденного иммунитета, который вырабатывается натуральными киллерами [3, 4]. Установлено, что системный иммунный ответ в виде повышенного синтеза ИФН-γ у пациентов, переносящих ветряночный энцефалит, с течением времени сменяется преобладанием локального иммунного ответа в виде повышенной продукции специфических анти-варицелла зостер антител (CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов). Известно, что при интратекальном поражении головного мозга инфекционными агентами происходит реализация врожденного иммунного ответа посредством Toll-подобных рецепторов на поверхности резидентных клеток за счет выработки маркера локального иммунного ответа — интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), ИФН I и II типа путем синтеза противовирусных белков в нейронах и астроцитах [5, 6]. Помимо указанных веществ, продуцируются хемокин интерлейкин 8 (CXCL8) (ИЛ-8), контролирующей миграцию иммунных клеток в ЦНС, противовоспалительный цито-

кин интерлейкин 10 (ИЛ-10) [6, 7, 8, 9]. Оценка характера системного и локального иммунного ответа в зависимости от спектра герпесвирусов позволит сделать выводы о том, какую терапевтическую тактику необходимо выбрать в каждом конкретном случае для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания.

В связи с этим, **целью** работы было: оценить состояние системного и локального иммунного ответа при герпесвирусных энцефалитах у детей.

Задачи: оценить состояние системного и локального иммунного ответа у детей в зависимости от этиологического спектра и уточнить значение герпесвирусов в формировании особенностей течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Под сплошным наблюдением находилось 85 детей, переносящих энцефалиты в возрасте 10—18 лет, госпитализированных в клинику ФГБУ ДНК ЦИБ ФМБА России. Критериями включения являлись: возраст пациента (10—18 лет на момент дебюта заболевания) и наличие диагноза «энцефалит». Всем детям проводился клинико-неврологический мониторинг, этиологическая верификация инфекционных агентов в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методами ПЦР и ИФА. У пациентов, переносящих герпесвирусные энцефалиты, в крови определялись уровни провоспалительных цитокинов (интерфероны (ИФН): ИФН-α, ИФН-β, ИФН-γ, ФНО-α), интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1β, ИЛ-6, хемокины: ИЛ-8 (CXCL8) и противовоспалительный цитокин ИЛ-10 (CXCL10), в острый период заболевания и в динамике — через 10—14 дней. Для уточнения роли цитокинов в развитии заболевания была сформирована контрольная группа пациентов (n = 10), включавшая пациентов 10—18 лет, госпитализированных для обследования с различными расстройствами вегетативной нервной системы, у которых в дальнейшем была исключена нейроинфекция.

Статистический анализ первичных данных проведен с помощью описательной, сравнительной параметрической, непараметрической и многофакторной статистики. Т-критерий Стьюдента применялся для нормально распределенных параметров, в случае

распределения отличного от нормального применялся тест Манна-Уитни. Наличие корреляционной связи между явлениями оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона. Величина $p < 0,05$ рассматривалась как статистически достоверная.

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных данных было установлено, что острое течение энцефалитов имело место у 92,9% пациентов ($n = 79$), затяжное — у 5,9% пациентов ($n = 5$), хроническое — у одного пациента (1,2%). Среди всех этиологических агентов у большинства пациентов (57,6%) обнаруживались в крови и цереброспинальной жидкости герпесвирусы, что свидетельствует о преобладающей роли данных инфекционных агентов в развитии энцефалитов у де-

тей. Обращало на себя внимание, что у пациентов с затяжным и хроническим течением во всех случаях имела место сочетанная герпесвирусная инфекция, включающая 3 и более герпесвирусов. У 71,4% больных с острым течением имел место ветряночный энцефалит. При анализе иммунного статуса пациентов, переносивших герпесвирусный энцефалит как моно-, так и сочетанной этиологии, были выявлены некоторые закономерности. Так, у пациентов, переносивших ветряночные энцефалиты, отмечалось статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 в крови на 2й неделе заболевания (табл. 1).

Достоверно было установлено, что системный ответ цитокинов у пациентов, переносивших герпесвирусные энцефалиты, характеризовался незначительным повышением уровня ИЛ-1 β в сочетании с ростом

Таблица 1. Сравнительная характеристика уровня цитокинов у детей с герпесвирусными энцефалитами в динамике заболевания в зависимости от этиологического спектра (А- 1-я неделя, Б- 2-я неделя) ($n = 49$)

Table 1. Comparative characteristics of the level of cytokines in children with herpesvirus encephalitis in the dynamics of the disease, depending on the etiological spectrum (A-1st week, B-2nd week) ($n = 49$)

Этиология/ Цитокины пг/мл		ВВЗ, $n = 15$	ВВЗ + ВЭБ + ВПГ + ЦМВ, $n = 20$	ВПГ + ВГЧ6 + ВЭБ, $n = 14$	Норма, $n = 10$	$P1 < 0,05$
ИЛ-1 β	А	207 $\pm$ 47,9	178,4 $\pm$ 42,1	170,1 $\pm$ 59,9	136 $\pm$ 26	—
	Б	371 $\pm$ 54,9*	216,1 $\pm$ 38,3	177,6 $\pm$ 64,1		1—2,3
P2		—	—	—		
ИЛ-8	А	175,4 $\pm$ 57,9*	208,6 $\pm$ 46,5*	236 $\pm$ 52,5*	50 $\pm$ 9	—
	Б	237 $\pm$ 74*	285 $\pm$ 50,1*	314,3 $\pm$ 66,5		—
P2		—	—	—		
ИЛ-6	А	16,7 $\pm$ 12,4	13,5 $\pm$ 4,5*	10,5 $\pm$ 5,1*	48 $\pm$ 10	—
	Б	171 $\pm$ 101	161 $\pm$ 61,1	163,1 $\pm$ 94,2		—
P2		< 0,05	< 0,05	< 0,05		
ИЛ-4	А	2,3 $\pm$ 2	2,1 $\pm$ 1,9	1,7 $\pm$ 1,3*	8,9 $\pm$ 3,1	—
	Б	9,5 $\pm$ 4,6	7,3 $\pm$ 1,5	6,1 $\pm$ 2,1		—
P2			< 0,05			
ИЛ-10	А	9,1 $\pm$ 7,3	11,3 $\pm$ 2,4	7,5 $\pm$ 1,6	7,5 $\pm$ 1,3	—
	Б	22,4 $\pm$ 11,3	26,2 $\pm$ 1,8*	36,7 $\pm$ 4,3*		—
P2		—	—	< 0,05		
ИНФ- α	А	47,8 $\pm$ 23,8*	52,4 $\pm$ 19,7*	17,3 $\pm$ 9,5	11,1 $\pm$ 7,0	—
	Б	82,9 $\pm$ 27,7	93,6 $\pm$ 17,4	49 $\pm$ 12,2		—
P2		—	< 0,05	—		
ИНФ- γ	А	83 $\pm$ 27,4	64,1 $\pm$ 28,7	31,1 $\pm$ 22,5	26 $\pm$ 7,9	—
	Б	564 $\pm$ 231*	112 $\pm$ 48,1	131 $\pm$ 63		1—2
P2		< 0,05	< 0,05	< 0,05		

* — достоверное отличие от нормы ($P < 0,05$), P1 — достоверность различий между подгруппами, P2 — достоверность между исследованиями в динамике (А и Б), «—» — отсутствие достоверных различий между подгруппами

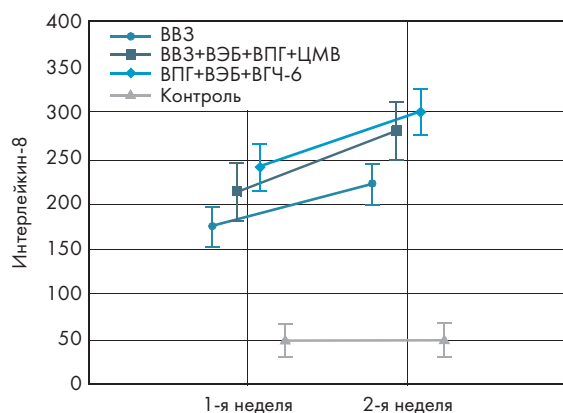


Рисунок 1. Динамика уровней ИЛ-1β и ИЛ-8 (пг/мл) в крови пациентов, переносящих герпесвирусные энцефалиты (в зависимости от этиологического спектра)
Figure 1. Dynamics of IL-1β and IL-8 levels in the blood of patients suffering from herpesvirus encephalitis (depending on the etiological spectrum)

уровня хемокина ИЛ-8 в 3–4 раза (по средним значениям). Причем, различий между группами пациентов с моно или сочетанной герпесвирусной инфекции установлено не было (рис. 1).

Обращало на себя внимание, что уровень ИЛ-6 у детей с герпесвирусными энцефалитами различной этиологии в 10 раз превышал данный показатель по сравнению с контрольной группой в динамике заболевания (на 2-й неделе) (рис. 2).

При изучении динамики уровней ИФН-2α и ИФН-γ у всех пациентов, переносивших герпесвирусные энцефалиты, были отмечены определенные закономерности, которые были наиболее выражены у пациентов с ветряночными энцефалитами. У пациентов с сочетанной варицелла зостер + вирус герпеса человека 6 типа инфекцией в остром периоде заболевания (1-я неделя) имело место снижение уровней как ИФН-α, так и ИФН-γ, тогда как у пациентов, переносивших моно ВЗВ-энцефалит и энцефалит, вызванный

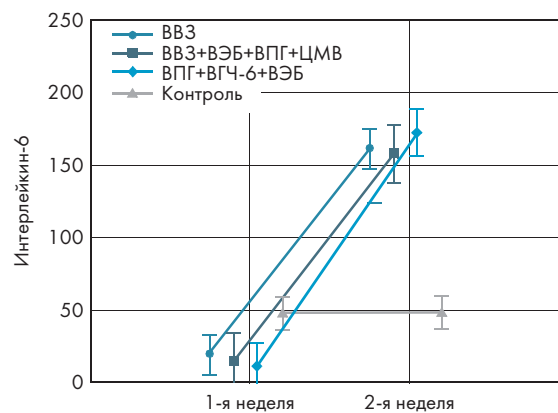


Рисунок 2. Динамика уровня ИЛ-6 (пг/мл) в крови пациентов с герпесвирусными энцефалитами (в зависимости от этиологического спектра)
Figure 2. Dynamics of the level of IL-6 in the blood of patients with herpesvirus encephalitis (depending on the etiological spectrum)

ВПГ + ВГЧ6 + ВЭБ, уровни ИФН-α и ИФН-γ значительно увеличивались только ко 2-й неделе заболевания (рис. 3).

У всех пациентов с герпесвирусными энцефалитами отмечалось снижение в крови противовоспалительного цитокина ИЛ-4 или нормальный уровень ИЛ-10 на 1й неделе заболевания и увеличение их уровней ко 2-й неделе заболевания.

Известно, что герпесвирусы способны подавлять иммунный ответ через влияние на систему регуляторных цитокинов, поскольку все вирусы этой группы модулируют ответ суперсемейства ИФН, важнейших медиаторов защитных воспалительных реакций и регуляторов локального адаптивного иммунитета [3, 7]. К примеру, цитомегаловирусная инфекция изолирует клетку от поступления сигналов со стороны иммунной системы хозяина, нарушая функцию рецепторов ИФН-α I типа (TNF RI 55kDa). В норме через этот рецептор ИФН-α активирует в клетке широкий спектр

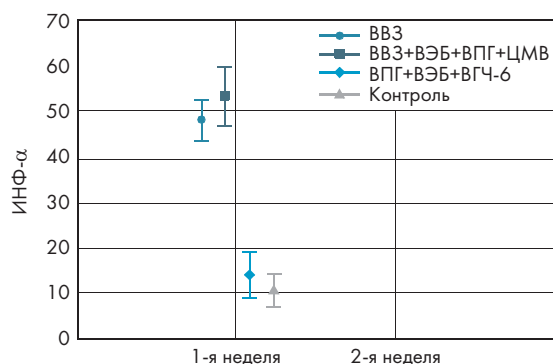
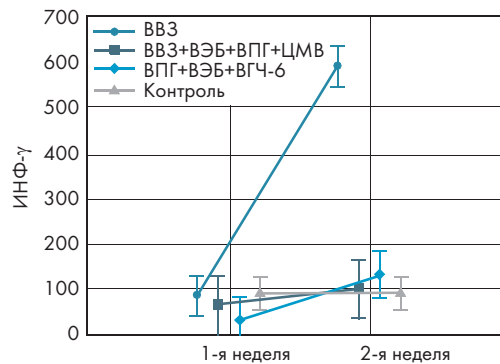


Рисунок 3. Динамика уровней ИФН-α и ИФН-γ в крови пациентов с герпесвирусными энцефалитами (в зависимости от этиологического спектра)
Figure 3. Dynamics of the levels of IFN-α and IFN-γ in the blood of patients with herpesvirus encephalitis (depending on the etiological spectrum)



ответов, в том числе противовирусный. Инфицирование герпесвирусами моноцитарных клеточных культур ведет к перемещению рецептора TNFRI с поверхности клеток, что зависит от продуктов ранних генов вируса [1, 5, 6, 7, 10]. В то же время, многие вирусы способны блокировать ответ системы интерферонов, подавляя их продукцию или блокируя их эффекты [5, 10].

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что изменение уровней как про-, так и противовоспалительных цитокинов у детей при герпесвирусных энцефалитах является надежным прогностическим маркером для оценки характера течения заболевания. Выявленное нарастание в динамике уровня продукции основного маркера врожденного иммунитета — ИЛ-6 в крови детей, переносящих герпесвирусные энцефалиты, может являться одним из ключевых прогностических маркеров развития затяжного течения заболевания. Наличие сочетанной герпесвирусной инфекции у детей с энцефалитами ассоциировано с недостаточной продукцией основных компонентов противовирусного ответа — ИФН-α и ИФН-γ, что, в сочетании с недостаточностью продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 в остром периоде энцефалита может способствовать дальнейшему развитию воспалительного процесса в ЦНС. Это подтверждалось данными обследования пациентов с хроническим течением герпесвирусного энцефалита. Кроме того, следует отметить, что в ряде случаев сочетанной герпесвирусной инфекции, вероятно, имела место модуляция ответа цитокинов, что являлось фактором, смягчающим эффект в случаях сочетанной ВПГ + ВГЧ-6 + ВЭБ инфекции, тогда как при наличии еще и ВВЗ, не исключено, что происходит синергизм.

Заключение

Проведенное исследование показало важное патогенетическое значение сочетанных герпесвирусных инфекций у детей с энцефалитами, определяющих характер течения заболевания. Особое значение имеет состояние системного иммунитета пациентов, а именно склонность к снижению продукции ИФН-α и ИФН-γ, что является неблагоприятным фактором, пролонгирующим течение активной герпесвирусной инфекции. В этой связи, цитокины следует рассматривать как один из факторов прогноза течения и исходов энцефалитов у детей. Инфицирование одновременно различными герпесвирусами, в частности,

такими, как ВВЗ + ВГЧ-6 + ВЭБ, является крайне неблагоприятным фактором, в виду характерных именно для данных герпесвирусов иммуносупрессивных свойств.

На основании полученных данных, можно сделать вывод о том, что в случаях обнаружения у пациентов с энцефалитом одновременно таких герпесвирусов, как ВВЗ + ВГЧ-6 + ВЭБ, необходимо своевременно проводить коррекцию тактики ведения, добавляя к этиотропной терапии препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами, для предупреждения усугубления иммуносупрессии и оптимизации течения заболевания.

Литература/References:

1. Malavige G., Jones L., Kamaladasa S. et al. Viral load, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka. *PLoS One*. 2008; 3(11): e3789
2. Karadag O., Kara A., Celik M. et al. Determination and clinical correlation of markers of inflammation in unvaccinated patients with varicella-zoster infection. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17(15): 2032–2039.
3. Benedict C., Ware C. Virus targeting of the tumor necrosis factor superfamily. *Virology*. 2001; 289(1):1–5.
4. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Вирус ветряной оспы-опоясывающего герпеса и иммунный ответ. Российский иммунологический журнал. 2013; 7(1):35–48. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Y. Virus varicella-zoster and immune response. *Russian Immunological Journal*. 2013; 7(1):35–48. (In Russ.)]
5. Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. и др. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей. Инфекции и иммунитет. 2015; 5(1): 79–83. [Zheleznikova G.F., Lobzin Y.V., Skripchenko N.V. et al. Clinical meaning of serum cytokines in children with chicken-pox. *Infectii and Immunitet*. 2015; 5(1): 79–83. (In Russ.)]
6. Cochrane C.G., Koffler D. Immune complexes disease in experimental animals and man. *Adv. Immunol.* 2006; 16:185–264.
7. Lafon M., Megret F., Lafage M., Prehaud C. The innate immune facet of brain: human neurons express TLR-3 and sense viral dsRNA. *J. Mol. Neurosci.* 2006; 29(3):185–194.
8. Yang M., Min K., Joe E. J. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation. *Neurosci. Res.* 2007; 85(11):2298–2305.
9. Железникова Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина. Вопросы вирусологии. 2007; 6:4–10. [Zheleznikova G.F. Viral influence on cytokine system of patient. *Voprosy Virusologii*. 2007; 6: 4–10 (In Russ.)]
10. Cusick M., Libbey J., Fujinami R. Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013; 25(4): 496–501.

Статья поступила 19.04.22

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported