

Анализ субпопуляционного состава иммунокомpetентных клеток синовиальной оболочки и периферической крови при различной активности ревматоидного артрита

В.О. Омельченко, А.Н. Данилова, А.А. Акимова, М.А. Карпов, В.С. Овчинников, М.А. Королев

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6*

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, приводящее к необратимому структурному повреждению суставов и инвалидизации. Даже при использовании современных подходов к терапии часть пациентов демонстрирует устойчивую активность воспаления, что подчеркивает актуальность поиска прогностических маркеров эффективности лечения. В настоящее время все больше внимания уделяется морфологическим особенностям ремоделирования синовиальной оболочки и субпопуляционному составу лимфоцитов в периферической крови у больных РА. Целью нашего исследования было изучить ассоциации между особенностями субпопуляционного состава иммунокомpetентных клеток в синовиальной оболочке сустава и периферической крови больных РА различной степени активности. **Материал и методы.** В исследование включены 52 пациента, в том числе 40 больных РА и 12 лиц с остеоартритом в качестве группы сравнения. Проводились общеклиническое обследование больных, оценка активности заболевания (СОЭ, содержание С-реактивного белка, комплексные индексы активности), исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. У больных РА с синовитом коленного сустава выполнялась тонкоигольная биопсия синовиальной оболочки сустава под ультразвуковым контролем. **Результаты и их обсуждение.** Установлена положительная ассоциация количества CD4⁺ Т-клеток в синовии с клинической активностью РА, при этом в периферической крови наблюдалась обратная зависимость. Полученные результаты раскрывают дополнительные аспекты локального иммунного ответа при РА и подчеркивают перспективность анализа синовиальных биоптатов для персонализации терапии. **Заключение.** У больных РА различной степени активности выявлены разнонаправленные ассоциации количества Т-хелперов (CD4⁺) в синовиальной оболочке пораженных суставов и в периферической крови.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, синовиальная оболочка, синовиальная биопсия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках Государственного задания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, № темы FWNR-2023-0009.

Автор для переписки. Данилова А.Н., e-mail: a.danilova1@g.nsu.ru

Для цитирования. Омельченко В.О., Данилова А.Н., Акимова А.А., Карпов М.А., Овчинников В.С., Королев М.А. Анализ субпопуляционного состава иммунокомpetентных клеток синовиальной оболочки и периферической крови при различной активности ревматоидного артрита. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):256–262. doi: 10.18699/SSMJ20250625

Analysis of the subpopulation composition of immunocompetent cells in the synovial membrane and peripheral blood in relation to rheumatoid arthritis activity

V.O. Omelchenko, A.N. Danilova, A.A. Akimova, M.A. Karpov, V.S. Ovchinnikov, M.A. Korolev

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630117, Novosibirsk, Arbuzova st., 6

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that leads to irreversible structural joint damage and disability. Even with modern therapeutic approaches, a subset of patients continues to exhibit persistent inflammatory activity, which underscores the importance of identifying prognostic markers of treatment efficacy. Increasing attention is currently being paid to the morphological features of synovial membrane remodeling and to the subpopulation composition of lymphocytes in the peripheral blood of RA patients. The aim of our study was to investigate associations between the subpopulation profile of immunocompetent cells in the synovial membrane and in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis of varying disease activity. **Material and methods.** The study included 52 patients, including 40 with RA and 12 with osteoarthritis as a comparison group. All patients underwent standard clinical evaluation, disease activity assessment (ESR, C-reactive protein content, composite activity indices), and peripheral blood lymphocyte subpopulation analysis. In RA patients with knee synovitis, ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the synovial membrane was performed. **Results and discussion.** A positive association between the number of CD4⁺ T cells in the synovium and clinical disease activity in RA is revealed, whereas an inverse relationship was observed in peripheral blood. These findings provide additional insights into local immune responses in RA and highlight the potential of synovial biopsy analysis for therapy personalization. **Conclusions.** In patients with RA of varying disease activity, divergent associations were identified between the number of CD4⁺ T helper cells in the synovial membrane of affected joints and in peripheral blood.

Key words: rheumatoid arthritis, synovial membrane, synovial biopsy.

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

Financing. The study was conducted within the framework of the State Assignment of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, topic number FWNR-2023-0009.

Correspondence author. Danilova A.N., e-mail: a.danilova1@g.nsu.ru

Citation. Omelchenko V.O., Danilova A.N., Akimova A.A., Karpov M.A., Ovchinnikov V.S., Korolev M.A. Analysis of the subpopulation composition of immunocompetent cells in the synovial membrane and peripheral blood in relation to rheumatoid arthritis activity. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):256–262. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250625

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — распространенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением суставов и приводящее к ранней инвалидизации пациентов [1, 2]. Современная стратегия «лечения до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) предполагает достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Несмотря на проводимое лечение, у части пациентов сохраняется высокая активность болезни даже при последовательной смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [3, 4]. В последнее время все большее внимание уделяется стратификации морфологических паттернов синовиального воспаления, потенциально связанных с тяжестью заболевания и ответом на терапию [5]. Также активно изучается субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови при РА, однако имеющиеся данные весьма противоречивы [6].

Комплексная оценка морфологических и иммунологических характеристик может способствовать более точной стратификации пациентов с РА и выбору персонализированных терапевтических подходов.

Цель исследования — изучение ассоциаций между особенностями субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток в синовиальной оболочке сустава и периферической крови больных РА различной степени активности

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН (протокол №179 от 23.03.2023), пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

В исследование включены 40 пациентов старше 18 лет с верифицированным диагнозом

РА согласно критериям ACR/EULAR 2010. При включении в исследование проведены и зафиксированы в истории болезни: данные осмотра; оценка активности заболевания (СОЭ по Вестергрену, содержание С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)); комплексные индексы активности DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и CDAI; рентгенологическая стадия по классификации Штейнбрюкера; данные о проводимой терапии. В качестве группы сравнения в исследование были включены 12 пациентов с остеоартритом (OA) – артропатией с низким уровнем системного воспаления.

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось на проточном цитофлуориметре FACSCanto™ (10-цветная конфигурация, BD США). Панель моноклональных антител для фенотипирования лимфоцитов сформирована в соответствии со стандартизированной методикой оценки лимфоцитарного звена иммунитета. Дополнительно анализировали В1-субпопуляции ($CD45^+/CD19^+/CD5^+$) и активированные Т-лимфоциты ($CD45^+/CD3^+/HLA-DR^+$). Все этапы выполнялись по стандартному протоколу [7, 8].

Тонкоигольная биопсия синовиальной оболочки выполнялась под ультразвуковым контролем, под местной анестезией с использованием многоразового автоматического пробоотборника (биопсийного пистолета) BARD MAGNUM (C.R. BARD, США). Полученные фрагменты (не менее трёх на процедуру) фиксировали в 10%-м нейтральном формалине в течение 72 ч, затем про-

водили стандартную гистологическую обработку, срезы окрашивали гематоксилином и эозином и выполняли морфометрическую оценку воспалительного инфильтрата. Количество лимфоцитов, макрофагов (мононуклеарных фагоцитов), плазматических клеток, нейтрофилов и фибробластов подсчитывали в закрытой тестовой системе при площади поля зрения 1600 мкм^2 на увеличении $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование выполняли стандартным пероксидазным методом с использованием коммерческих антител производства Elabscience (США) к CD3 (кат. № PA6612R), CD4 (кат. № PA5023R), CD8 (кат. № PA5036), CD20 (кат. № PA6149), в рабочих разведениях, рекомендованных производителем. Результаты оценивали при световой микроскопии путём количественного подсчета имmunопозитивных клеток.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе SPSS 20.0. Для описания количественных переменных рассчитывались медиана, нижний и верхний квартили (Me [Q1; Q3]). Сравнение групп осуществлялось с применением непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляционные взаимосвязи между параметрами оценивались с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

По активности заболевания среди пациентов с РА преобладали случаи с умеренной и высокой активностью заболевания (таблица). Лица с РА

Клиническая характеристика больных РА и группы сравнения

Clinical characteristics of patients with RA and comparison group

Показатель	Больные РА (n = 40)	Группа сравнения (n = 12)	p
Возраст, лет	55 [44; 66]	52 [41; 65]	0,704
Пол:			
женщины, n (%)	32 (80,0)	12 (100)	0,219
мужчины, n (%)	8 (20,0)	0	
Возраст дебюта заболевания, лет	39 [27; 54]	44 [40; 61]	0,226
Длительность заболевания, лет	11 [5; 21]	2 [1; 6]	0,001
СОЭ, мм/ч	36 [18; 51]	10 [10; 18]	<0,001
Содержание СРБ, мг/л	14,3 [5,1; 38,9]	2,5 [0,6; 3,4]	<0,001
Активность заболевания по DAS28:			
низкая	5 (12,5)	–	
высокая	18 (45,0)	–	
умеренная	17 (42,5)	–	
Позитивность по РФ, n (%)	29 (72,5)	1 (8,3)	<0,001
Позитивность по антителам к АЦЦП, n (%)	29 (72,5)	–	<0,001
Рентгеновская стадия РА по Штейнбрюкеру, n (%):			
I	2 (5,0)	–	
II	7 (17,5)	–	
III	23 (57,5)	–	
IV	8 (20,0)	–	

имели достоверно более высокие уровни маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) по сравнению с больными ОА ($p < 0,001$). Пациенты с РА получали различную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям: метотрексат (60,0 %), сульфасалазин (25,0 %), комбинацию метотрексата и сульфасалазина (12,5 %), лефлуномид (17,5 %), преднизолон (40,0 %). Из 40 больных РА 10 (25,0 %) получали ГИБП: анти-CD20 – 3 человека (7,5 %), анти-IL-6 – 4 (10,0 %), анти-ФНО – 3 (7,5 %).

Проведен сравнительный анализ клеточного и субпопуляционного состава воспалительных ин-

фильтратов синовиальной оболочки у пациентов с РА различной степени активности и ОА. У больных РА с низкой и высокой активностью наблюдалось достоверное увеличение числа лимфоцитов, макрофагов и плазмоцитов по сравнению с пациентами с умеренной активностью. Напротив, содержание фибробластов было выше именно при умеренной активности. Иммуногистохимическое исследование подтвердило различия в субпопуляционном составе инфильтратов. У пациентов с РА отмечено повышение содержания CD4⁺ Т-клеток по мере нарастания активности воспаления (рис. 1, 2). При этом уровень CD4⁺ Т-клеток у больных

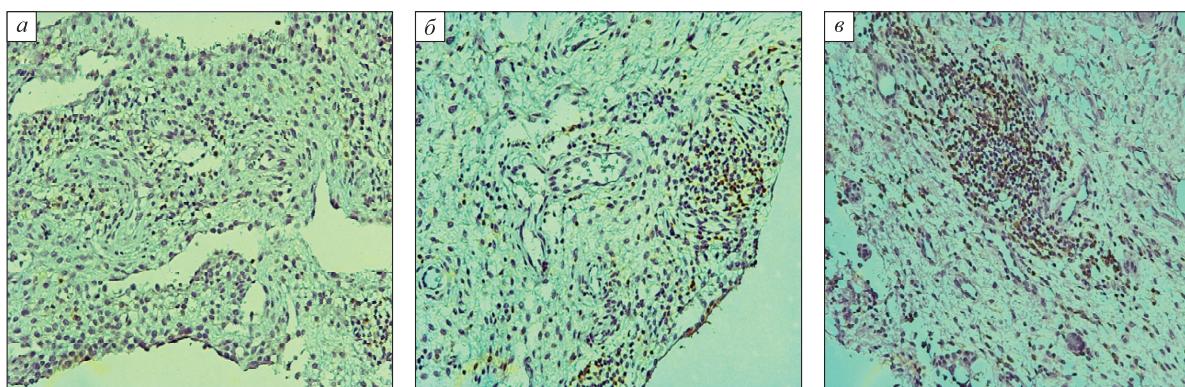


Рис. 1. Фрагменты синовиальной оболочки больных с низкой (а), умеренной (б) и высокой активностью РА (в). Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD4, увеличение $\times 200$

Fig. 1. Synovial membrane fragments from patients with low (a), moderate (b) and high rheumatoid arthritis activity (c). Immunohistochemical analysis with anti-CD4 antibodies, magnification $\times 200$

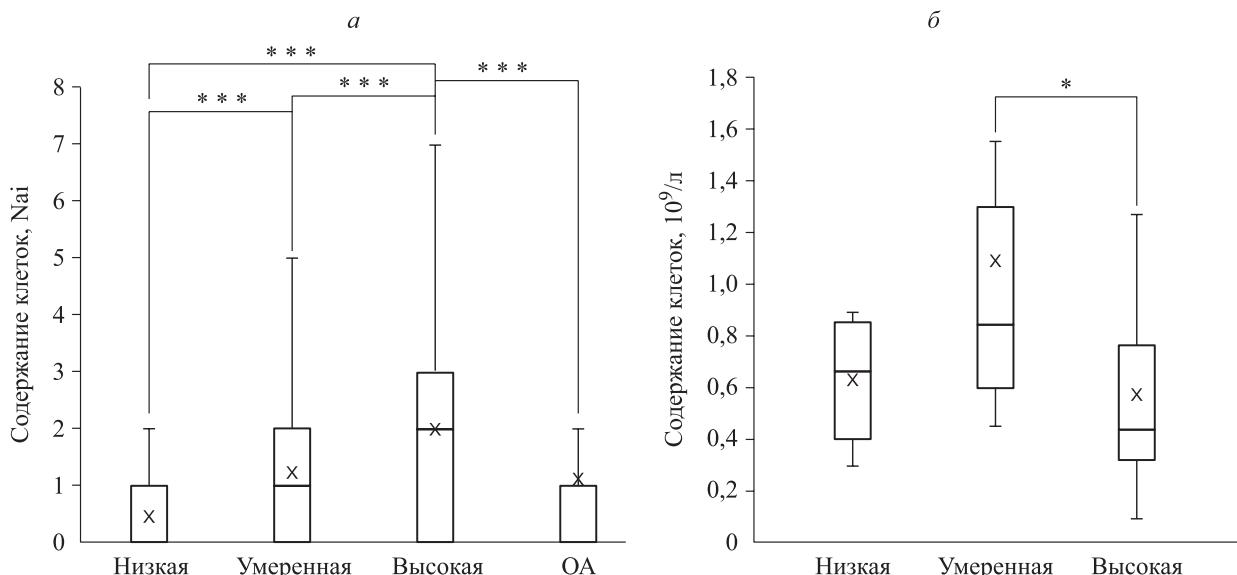


Рис. 2. Количество CD4⁺ Т-клеток в инфильтратах синовиальной оболочки суставов (а) и в периферической крови (б) больных РА при различной активности заболевания; ящик – межквартильный размах, линия в ящике – медиана, крестик – среднее арифметическое, усы – минимальное и максимальное значение; звёздочками обозначены статистически значимые различия (* – при $p < 0,05$, *** – при $p < 0,001$)

Fig. 2. Number of CD4⁺ T cells in synovial membrane infiltrates (a) and in peripheral blood (b) of patients with rheumatoid arthritis; box – interquartile range, line in the box – median, cross – arithmetic mean, whiskers – minimum and maximum value; asterisks indicate statistically significant differences (* – at $p < 0,05$, *** – at $p < 0,001$)

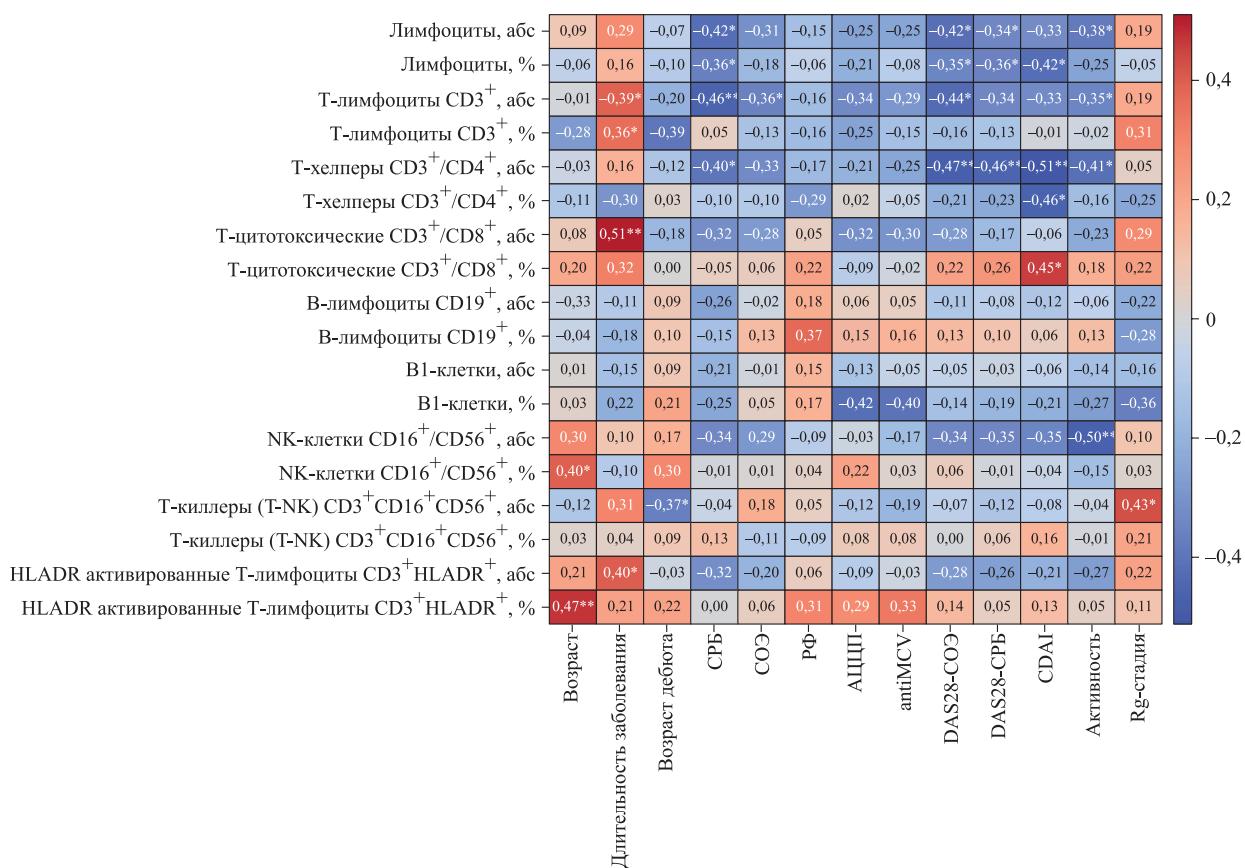


Рис. 3. Корреляционный анализ параметров субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови с клиническими характеристиками заболевания у пациентов с РА

Fig. 3. Correlation analysis of parameters of lymphocyte subpopulation composition in peripheral blood with clinical characteristics of the disease in patients with RA)

ОА был статистически значимо ниже, чем у пациентов с высокой активностью РА. Количество CD8⁺ Т-клеток в подгруппах РА достоверно не различалось, однако в группе ОА оноказалось больше, чем у больных РА с низкой и высокой активностью. Интересно, что содержание CD20⁺ В-клеток было максимальным у пациентов с РА с низкой активностью, превышая соответствующие показатели больных с умеренной и высокой активностью, а также пациентов с ОА.

У больных РА в сравнении с группой пациентов с ОА отмечалось снижение относительного числа лимфоцитов ($p < 0,01$), абсолютного и относительного содержания CD8⁺ Т-клеток и CD19⁺CD5⁺ B1-клеток ($p < 0,001$) в периферической крови. Одновременно выявлено повышение абсолютного и относительного количества CD4⁺ Т-клеток ($p = 0,043$ и $p < 0,001$ соответственно) и HLA-DR⁺ активированных Т-лимфоцитов ($p = 0,021$ и $p < 0,001$ соответственно). При стратификации по степени активности РА установлено, что у пациентов с высокой активностью

заболевания отмечается достоверное снижение абсолютного числа лимфоцитов, CD4⁺ Т-клеток и NK-клеток по сравнению с пациентами с умеренной активностью процесса ($p < 0,05$).

Анализ влияния терапии ГИБП показал, что на фоне лечения, особенно при применении ритуксимаба (анти-CD20 терапии), наблюдалось выраженное снижение как абсолютного, так и относительного содержания В-клеток по сравнению с группами без ГИБП и группой сравнения ($p < 0,05$). При этом другие параметры субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови (CD4⁺, CD8⁺, NK-клетки) существенных различий не продемонстрировали.

Корреляционный анализ выявил обратную зависимость между содержанием лимфоцитов, CD4⁺ Т-клеток и NK-клеток и лабораторными маркерами воспаления (СОЭ, содержание СРБ), а также индексами клинической активности заболевания (CDAI, DAS28) (рис. 3). Напротив, относительное содержание CD8⁺ Т-клеток положительно коррелировало с уровнем клинической

активности по шкале CDAI, хотя их абсолютные значения значимых корреляций не демонстрировали.

Обсуждение

Течение РА характеризуется значительной клинической и иммунологической гетерогенностью [1, 2, 9]. Наши данные демонстрируют выраженную иммунологическую активацию при РА: увеличение содержания CD4⁺ Т-клеток и HLA-DR⁺ активированных Т-лимфоцитов, снижение количества CD8⁺ Т-клеток и CD19⁺CD5⁺ В1-клеток. Эти данные согласуются с результатами других исследований, фиксирующих аналогичные изменения при раннем и активном РА [6, 10, 11]. Интересным и ключевым наблюдением стало выявление положительной ассоциации между количеством CD4⁺ Т-клеток в синовиальной ткани и активностью заболевания, тогда как в периферической крови при увеличении активности их количество снижалось. Это может указывать на направленную миграцию CD4⁺ Т-клеток в очаг воспаления с их одновременным истощением в системном кровотоке по мере усиления воспалительного процесса, хотя нельзя исключать и другие механизмы, влияющие на перераспределение этих клеток [6, 12].

Дополнительно зафиксировано снижение количества NK-клеток в периферической крови у пациентов с высокой активностью РА, что также может отражать истощение эффекторных клеток при системном воспалении. При этом уровень CD8⁺ Т-лимфоцитов в синовии у больных РА существенно не менялся в зависимости от активности, но был выше, чем у пациентов с ОА, что, вероятно, отражает различия в характере воспалительного ответа при этих заболеваниях. Особое значение имеет влияние терапии, особенно при использовании препаратов, направленных на В-клетки (в частности, ритуксимаб). У данных пациентов наблюдалось выраженное снижение количества CD20⁺ В-клеток как в периферической крови, так и в синовиальной ткани, что подтверждает ожидаемый иммуномодулирующий эффект терапии на клеточном уровне [13].

Таким образом, в настоящем исследовании у больных РА выявлена положительная ассоциация между количеством CD4⁺ Т-клеток в синовиальной оболочке и активностью заболевания, при этом в периферической крови наблюдались противоположные изменения. Полученные результаты демонстрируют морфологическую и иммунологическую гетерогенность воспаления в различных органах-«мишениях» при РА и подчеркивают важность комплексного анализа гистоло-

гических характеристик синовии и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови для стратификации пациентов и оптимизации лечебных подходов.

Заключение

У больных РА с различной степенью активности выявлены разнонаправленные ассоциации количества Т-хелперов (CD4⁺) в синовиальной оболочке пораженных суставов и периферической крови.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (одобрены Минздравом России) Режим доступа: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=495885#Q6LjXIa2ptM79ql>.

Clinical guidelines “Rheumatoid arthritis” (approved by the Ministry of Health of Russia). Available at: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=495885#Q6LjXIa2ptM79ql>. [In Russian].

2. Uke P., Maharaj A., Adebajo A. A review on the epidemiology of rheumatoid arthritis: An update and trends from current literature. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2025;39(1):102036. doi: 10.1016/j.berh.2025.102036

3. Nagy G., Roodenrij N.M.T., Welsing P.M., Kedves M., Hamar A., van der Goes M.C., Kent A., Bakkers M., Blaas E., Senolt L., Szekanecz Z., Choy E., Dougados M., Jacobs J.W., Geenen R., Bijlsma H.W., Zink A., Aletaha D., Schoneveld L., van Riel P., Gutermann L., Prior Y., Nikiphorou E., Ferraccioli G., Schett G., Hyrich K.L., Mueller-Ladner U., Buch M.H., McInnes I.B., van der Heijde D., van Laar J.M. EU-LAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344

4. Tan Y., Buch M.H. "Difficult to treat" rheumatoid arthritis: current position and considerations for next steps. *RMD Open.* 2022;8(2):e002387. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002387

5. Humby F., Lewis M., Ramamoothri N., Hackney J.A., Barnes M.R., Bombardier M., Setiadi A.F., Kelly S., Bene F., DiCicco M., Riahi S., Rocher V., Ng N., Lazarou I., Hands R., van der Heijde D., Landewé R.B.M., van der Helm-van Mil A., Cauli A., McInnes I., Buckley C.D., Choy E.H., Taylor P.C., Townsend M.J., Pitzalis C. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78(6):761-772. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214539

6. Savvides C.S., James E.A., Buckner J.H. Rheumatoid arthritis – the role of T cells in this com-

- plex systemic autoimmune disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2025;94:102555. doi: 10.1016/j.coi.2025.102555
7. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018. 720 с.
- Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshnev V.A. Flow cytometry in biomedical research. Ekaterinburg: RIO UrO RAN, 2018. 720 p. [In Russian]
8. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян Арг А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов». Рос. иммунол. ж. 2014;(8)4:974–992.
- Khaydukov S.V., Baydun L.V., Zurochka A.V., Totoyan Areg A. The standardised technique: "Study subpopulations of peripheral blood lymphocytes by using flow cytometry". *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2014;(8)4:974–992. [In Russian].
9. Zhao J., Guo S., Schrodi S.J., He D. Molecular and cellular heterogeneity in rheumatoid arthritis: mechanisms and clinical implications. *Front. Immunol.* 2021;12:790122. doi: 10.3389/fimmu.2021.790122
- Tan J., Chen J. Changes in peripheral blood T lymphocyte subsets predict disease progression in patients with rheumatoid arthritis. *Am. J. Transl. Res.* 2022;14(2):1068-1075.
- Romão V.C., Fonseca J.E. Disease mechanisms in preclinical rheumatoid arthritis: a narrative review. *Front. Med.* 2022;9:689711. doi: 10.3389/fmed.2022.689711
- Turcinov S., Sharma R.K., De Vries C., Cîrciumaru A., Gerstner C., Mathsson-Alm L., Raposo B., Dubnovitsky A., Rönnblom L., Kwok W.W., Chemin K., Malmström V., Hensvold A. Arthritis progressors have a decreased frequency of circulating autoreactive T cells during the at-risk phase of rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024;10(4):e004510. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004510
- Ghossan R., Al Tabaa O., Combier A., Steelandt A., Thomas M., Fogel O., Miceli-Richard C., Molto A., Allanore Y., Avouac J. Should complete B cell depletion be maintained in patients treated long-term with rituximab for rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(8):2135-2141. doi: 10.1093/rheumatology/kead528

Сведения об авторах:

Омельченко Виталий Олегович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6606-7185, e-mail: v.o.omelchenko@gmail.com
Данилова Александра Николаевна, ORCID: 0000-0002-9944-356X, e-mail: a.danilova1@g.nsu.ru
Акимова Анна Александровна, ORCID: 0000-0003-1099-3256, e-mail: anya-zemtsova@mail.ru
Карпов Михаил Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru
Овчинников Виктор Сергеевич, ORCID: 0000-0002-3975-0939, e-mail: ovch.v.s@mail.ru
Королев Максим Александрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4890-0847

Information about the authors:

Vitaly O. Omelchenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6606-7185, e-mail: v.o.omelchenko@gmail.com
Alexandra N. Danilova, ORCID: 0000-0002-9944-356X, e-mail: a.danilova1@g.nsu.ru
Anna A. Akimova, ORCID: 0000-0003-1099-3256, e-mail: anya-zemtsova@mail.ru
Mikhail A. Karpov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru
Victor S. Ovchinnikov, ORCID: 0000-0002-3975-0939, e-mail: ovch.v.s@mail.ru
Maxim A. Korolev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4890-0847

Поступила в редакцию 14.08.2025

После доработки 27.09.2025

После повторной доработки 18.11.2025

Принята к публикации 18.11.2025

Received 14.08.2025

Revision received 27.09.2025

Second revision received 18.11.2025

Accepted 18.11.2025