

<https://doi.org/10.25208/vdv9838>



Пациент с тяжелым течением акне: перспективы терапии

© Трапезникова Т.В.^{1*}, Летяева О.И.², Зиганшин О.Р.², Губина В.О.²

¹ ООО «КЛИНИКА «ЛИНЛАЙН», Челябинск, Россия

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Акне — это распространенное дерматологическое заболевание, пик которого приходится на 12–25 лет. Особенность локализации воспалительных элементов на открытых участках кожного покрова, чаще всего на коже лица, приводит к психоэмоциональному дисбалансу и заметно снижает качество жизни пациентов. В 95% случаев исходом акне является формирование рубцов, лечение которых часто занимает долгие годы. При наличии воспалительных элементов лечение в первую очередь должно быть направлено на обеспечение долгосрочной ремиссии заболевания, в том числе с целью профилактики формирования новых рубцов.

Целью настоящей работы является определение эффективности и безопасности лечения акне с применением системного изотретиноина.

В статье представлены результаты использования системного изотретиноина Lidose при тяжелых формах акне, а также акне, резистентных к стандартным методам лечения, на основе клинических случаев. Доказано, что польза, получаемая от применения препарата, значительно выше возможного риска побочных эффектов, особенно при наличии у пациента склонности к образованию рубцов.

Клинически доказана высокая эффективность и безопасность изотретиноина для лечения как тяжелых форм акне, так и акне средней степени тяжести.

Применение изотретиноина в терапии акне является эффективным, безопасным методом лечения тяжелых и среднетяжелых форм акне и позволяет снизить риск появления рубцовых деформаций.

Ключевые слова: акне; изотретиноин Lidose; атрофические рубцы постакне

Конфликт интересов: О.И. Летяева являлась лектором/участником мероприятий, спонсируемых ООО «Ядран».

Источник финансирования: статья опубликована при поддержке ООО «Ядран».

Согласие пациента: пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Для цитирования: Трапезникова Т.В., Летяева О.И., Зиганшин О.Р., Губина В.О. Пациент с тяжелым течением акне: перспективы терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(6):61–66. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv9838>



<https://doi.org/10.25208/vdv9838>

A patient with severe acne: therapy perspectives

© Tatiana V. Trapeznikova^{1*}, Olga I. Letyaeva², Oleg R. Ziganshin², Valeria O. Gubina²

¹ Clinic Linline, Chelyabinsk, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Acne is a common dermatological disease that peaks between 12 and 25. The tendency of inflammatory elements to appear on the skin, especially the face, leads to psycho-emotional imbalance and significantly reduces the patient's quality of life. In 95% of cases, the outcome of acne is the formation of cicatricial deformities, the treatment of which often takes years. If inflammatory elements are present, treatment should be aimed at ensuring a long-term remission of the disease, including preventing the formation of new scars.

This work aims to determine the efficacy and safety of acne treatment using systemic isotretinoin.

The article presents the results of systemic isotretinoin use in severe forms of acne and acne that is resistant to standard treatments based on clinical cases. It was proved that the benefits obtained from isotretinoin usage are much more significant than the possible risk of side effects, especially if the patient's skin tends to scar. The latest data on the etiology and pathogenesis of cicatricial deformities is presented.

A review of modern techniques for the correction of post-acne cicatricial deformities was carried out.

Isotretinoin is clinically proven to be highly effective and safety safe for both severe acne.

The use of isotretinoin to treat acne is effective and reduces the risk of scarring.

Keywords: acne; isotretinoin; post-acne cicatricial deformities

Conflict of interest: Olga I. Letyaeva appeared as speaker/partaker events sponsored by Yadran LLC.

Funding source: the article was published with the support of Yadran LLC.

Patient consent: patients voluntarily signed an informed consent for the publication of personal medical information in an impersonal form.

For citation: Trapeznikova TV, Letyaeva OI, Ziganshin OR, Gubina VO. A patient with severe acne: therapy perspectives. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(6):61–66. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv9838>



Введение

Несмотря на большие достижения современной медицины, проблема терапии акне не теряет своей актуальности.

За последние 10–15 лет был достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза акне, созданы высокоэффективные препараты для лечения данной патологии, однако по-прежнему возникают определенные трудности в ведении таких пациентов.

Выбор метода терапии зависит от клинической формы и степени тяжести дерматоза: при легком течении заболевания рекомендованы топическая терапия, средства дерматокосметики [1–5]. Для терапии средних и тяжелых форм рекомендованы препараты системного действия — антибиотики, комбинированные оральные контрацептивы для женщин, системные ретиноиды, в редких случаях — системные кортикостероиды. На сегодняшний день международным медицинским сообществом системный изотретиноин (ИТ) признан наиболее эффективным средством терапии тяжелых форм акне [5–10]. Изотретиноин был синтезирован более 40 лет назад, и его механизм действия хорошо изучен. 13-цис-ретиноевая кислота, являясь активной формой препарата, связывается с ретиноидными рецепторами, что приводит к нормализации дифференцировки кератиноцитов, снижению продукции кожного сала и, как следствие, к снижению колонизации *Cutibacterium acnes* [8, 10, 11]. Способность ИТ ингибировать провоспалительные цитокины доказана в исследованиях, что обеспечивает выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект [12–14].

Есть ряд пациентов и врачей, настроенных против использования системного ИТ, которые серьезно опасаются побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, в частности депрессии. За многолетнюю практику использования препарата нам не удалось видеть пациентов, у которых ИТ в форме Lidose вызвал депрессию. В ряде отечественных и зарубежных исследований было показано, что пероральный ИТ вызывает выраженное улучшение акне, приводит к значительному снижению показателей депрессии и не связан с увеличением случаев депрессии или суицидальных тенденций. Подтверждена безопасность ИТ в отношении психических расстройств как побочного эффекта у обычных пациентов с дерматозами, у лиц же с предрасположенностью к депрессивным состояниям требуются дополнительные обследования [4, 11–18].

Еще достаточно частая причина, из-за которой не назначается системный ИТ, — это возможные поражения печени, в частности повышение уровня печеночных ферментов. Однако в ряде работ показано, что прием ИТ приводит к снижению данных показателей даже у пациентов с изначально высоким уровнем билирубина (синдром Жильбера). Речь в данном исследовании идет об использовании препарата Акнекутан®, где было показано, что его применение у пациентов, страдающих синдромом Жильбера, приводило к двукратному снижению уровня общего билирубина в сыворотке крови относительно исходных значений, что является существенным аргументом при выборе данного препарата у пациентов с изначально высоким уровнем билирубина [20–22].

Единственным абсолютным противопоказанием к терапии системным ИТ является беременность. Инструкция к Акнекутану® четко гласит, что период

полувыведения основного метаболита ИТ составляет 29 ч, а эндогенные концентрации ретиноидов в организме восстанавливаются через 14 дней после последнего приема препарата [23].

Соответственно, мнение о том, что нельзя планировать беременность в течение двух лет после отмены препарата, является заблуждением. И уж тем более, что ИТ может стать причиной бесплодия. Известно, что ИТ не влияет на сперматогенез и его прием не является противопоказанием в отношении репродуктивной функции у мужчины [23].

Следует заметить, что большинство нежелательных явлений системного ИТ являются дозозависимыми и обратимыми. В связи с этим препарат Акнекутан® компании «ЯДРАН» (Хорватия) может выступать препаратом выбора для лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне у лиц старше 12 лет. Уникальная технология Lidose (SMB Laboratories S.A., Бельгия), которая используется при производстве данного препарата, позволяет снизить как суточную, так и курсовую дозу ИТ, что дает возможность минимизировать риск возникновения побочных реакций с сохранением терапевтической эффективности препарата.

Все возможные побочные реакции, такие как сухость губ, ретиноевый дерматит, могут быть легко устранены с использованием эмолентов [24]. Более того, при условии начала использования эмолентов одновременно с Акнекутаном® эти побочные эффекты могут быть предотвращены или иметь минимальные проявления. Назначение изотретиноина начиная с минимальной эффективной дозы с постепенным повышением также может помочь уменьшить частоту побочных реакций [5, 23].

Клиническая практика доказала эффективность и безопасность Акнекутана®.

Заслуживает внимания клинический случай пятилетнего наблюдения пациентки с тяжелой формой акне.

Клиническое наблюдение

На прием обратилась пациентка 27 лет с жалобами на болезненные, «безобразные» высыпания на лице, спине. Болея с 14-летнего возраста, когда появились первые «черные точки». Многочисленные курсы лечения наружными средствами давали временный эффект, рекомендаций по уходу никогда не получала. К 18 годам ситуация усугубилась появлением значительного количества болезненных элементов, преимущественно в предменструальный период. Пациентка регулярно посещала врачей. Обследование у гинеколога не выявило отклонений у нормы, в биохимических анализах крови патологии не выявлено. В течение последующих лет активно использовались «чистки», топические антибактериальные препараты, спиртовые растворы. На момент осмотра патологический процесс локализован на щеке и подбородочной области, а также верхней половине спины. Представлен воспалительными папулами ярко-розового цвета до 0,4 см, узлами до 1,0 см, единичными кистами с флюктуацией до 1,5 см, многочисленными пустулами 0,1–0,3 см (рис. 1).

Общий анализ крови, биохимические показатели — в пределах референсных значений, УЗИ органов малого таза не выявило патологии. Вес пациентки — 68 кг.

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных акне РОДВК от 2019–2020 гг. ИТ назначается из расчета 0,5 мг на 1 кг массы тела в сутки до достижения кумулятивной



Рис. 1. До лечения
Fig. 1. Before treatment

дозы 120–150 мг/кг. Так как Акнекутан® имеет более высокую биологическую доступность, терапевтическая дозировка Акнекутана® составляет 0,4–0,8 мг/кг/сут, а курсовая доза — 100–120 мг/кг. Предполагаемая суммарная доза у нашей пациентки — 120 мг/кг, что составило 8160 мг. Учитывая, что начало терапии системным ИТ в первые недели дает обострение патологического процесса, стартовая доза была назначена из расчета 0,4 мг/кг, что соответствовало 24 мг препарата Акнекутан (16 мг + 8 мг) ежедневно в течение месяца.

Пациентке был рекомендован уход за кожей, стик для губ с целью профилактики сухости. Мы подробно обсудили важность щадящего ухода за кожей, недопустимость использования агрессивных косметологиче-

ских процедур. Также были разъяснены последствия наступления беременности в период лечения ИТ и взято дополнительное информированное согласие.

На контрольном визите через месяц мы отметили появление сухости кожи, при этом количество элементов оставалось прежним, биохимические показатели, общий анализ крови — в пределах референсных значений. Пациентка хорошо переносила препарат. Было принято решение об увеличении суточной дозы до 32 мг, что составляло 0,5 мг/кг массы тела.

Дальнейшие визиты осуществлялись с частотой раз в три месяца (рис. 2).

После набора кумулятивной дозы (120 мг/кг массы тела) достигнуто полное разрешение морфологических элементов акне, лабораторные показатели — в пределах референсных значений. Пациентке были даны рекомендации по уходу за кожей, назначена поддерживающая топическая терапия препаратом азелаиновой кислоты. На контрольном визите через полгода сохранялся достигнутый клинический эффект (рис. 3), однако рубцы постакне доставляли психологический дискомфорт, и пациентка была направлена к косметологу для коррекции имеющихся дефектов.

Обсуждение

Следует отметить, что у подавляющего числа пациентов терапия Акнекутаном® приводит к достаточно быстрому наступлению эффекта, что, несомненно, положительно влияет на приверженность пациента проводимому лечению.

Побочные реакции и переносимость препарата зависят от многих факторов. Это фототип кожи, суточная доза, приверженность к использованию дерматокосметики, образ жизни, вредные привычки. Поэтому чрезвычайно важно корректировать лечение в каждом конкретном случае, но неизменно остается набор суммарной дозы [5, 9].



Рис. 2. После лечения СИ Акнекутан® в течение 4 месяцев
Fig. 2. After treatment SI Aknecutan® during 4 months



Рис. 3. После лечения СИ Акнекутан® в течение 10 месяцев
Fig. 3. After treatment SI Aknecutan® during 10 months

Врач должен объяснить пациенту, что одним из механизмов действия ИТ является истончение рогового слоя, поэтому во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания противопоказаны УФ-облучения, дермабразия, пилинг, лазерные процедуры. По этой же причине необходимо использовать фотозащитные средства с высоким SPF-фактором даже в зимнее время [23].

Основными показаниями к терапии ИТ при акне являются узловато-кистозные и конглобатные формы акне, высокий риск образования рубцов при средне-тяжелых формах акне, сочетающихся с выраженными психоэмоциональными расстройствами по поводу заболевания [4–7].

По данным литературы, разрешение воспалительных элементов с образованием рубца в 3,4–6,8 раза встречается чаще при тяжелых формах заболевания,

чем у пациентов с более легкими формами акне. Также выявлено, что рубцовые деформации образуются в 1,6–2,8 раза чаще у пациентов, не получавших адекватной терапии в первые 3 года от начала заболевания [25, 26]. Очевидно, что вовремя назначенная терапия системным изотретиноином позволит избежать физических и психических страданий.

Заключение

Изотретиноин является самым сильным и эффективным пероральным препаратом для лечения пациентов с тяжелой формой акне, обеспечивая ремиссию 89% и выше. Своевременное назначение адекватной терапии препаратом Акнекутан® позволяет достичь выраженного клинического эффекта, избежать осложнений заболевания и улучшить качество жизни пациентов. ■

Литература/References

- Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
- Layton A, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? *Br J Dermatol*. 2021;184(2):219–225. doi: 10.1111/bjd.19477
- Арипова М.Л., Хардикова С.А. Психоэмоциональное состояние пациентов с тяжелой степенью акне на фоне терапии изотретиноином. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;5:122–128. [Aripova ML, Khardikova SA. Phycoemotional state of the patients with severe acne associated with isotretinoin therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;5:122–128. (In Russ.)]
- Самцов А.В. К вопросу о влиянии изотретиноина на нервно-психическое состояние больных акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(3):63–68. [Samtcov AV. To the question of the effect of isotretinoin on the neuropsychic state of patients with acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(3):63–68. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1414
- Акне вульгарные: Клинические рекомендации РОДВК. [Acne vulgar: Clinical recommendations of the Maternity Hospital. (In Russ.)] URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/
- Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Изотретиноин в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;4:90–96. [Tlish MM, Spavilova ME. Isotretinoin in acne therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;4:90–96. (In Russ.)]
- Дрожжина М.Б. Применение Акнекутана для лечения фульминантных акне. *Консилиум. Дерматовенерология*. 2019;2(171):25. [Drozdina MB. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. *Consultation. Dermatovenereology*. 2019;2(171):25. (In Russ.)]
- Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD009435. doi: 10.1002/14651858.CD009435.pub2
- Oon HH, Wong SN, Aw DCW, Cheong WK, Goh CL, Tan HH. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(7):34–50.
- Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018(2Suppl1):S1–S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
- Becker E, Schmidt TSB, Bengs S, Poveda L, Opitz L, Atrott K, et al. Effects of oral antibiotics and isotretinoin on the murine gut microbiota. *J Antimicrob Agents*. 2017;50(3):342–351. doi: 10.1016/j.jantimicag.2017.03.017
- Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne scarring-pathogenesis, evaluation, and treatment options. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):12–23.
- Хардикова С.А., Ширшкова В.И., Дмитрук В.С., Скрылова К.А., Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., и др. Оценка эффективности и переносимости применения системного изотретиноина и влияния терапии на качество жизни пациентов с акне вульгарными средней и тяжелой степени тяжести. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(6):70–80. [Khardikova SA, Shirshkova VI, Dmitruk VS, Skrylova KA, Kornetova EG, Kornetov AN, et al. Efficacy and tolerability of system isotretinoin and effect of this therapy on the quality of life of patients with severe and moderate acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(6):70–80. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1249
- Gnanaraj P, Karthikeyan S, Narasimhan M, Rajagopalan V. Decrease in “Hamilton Rating Scale for Depression” Following Isotretinoin Therapy in Acne: An Open-Label Prospective Study. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):461–464. doi: 10.4103/0019-5154.164358
- Abdelmaksoud A, Vojvodic A, Ayhan E, Dönmezidil S, Jovicevic TV, Vojvodic P, et al. Depression, isotretinoin, and folic acid: A practical review. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13104. doi: 10.1111/dth.13104
- Botsali A, Kocyciqit P Professor, Uran P. The effects of isotretinoin on affective and cognitive functions are disparate in adolescent acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(7):734–738. doi: 10.1080/09546634.2019.1606396
- Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1068–1076.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.028
- Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e021549. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021549
- Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1068–1076.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.028
- Негашева Е.С., Блинова Д.А., Корнят М.С., Полевщикова С.А., Заторская Н.Ф., Валитова И.В., и др. Особенности применения изотретиноина в терапии акне у пациентов с синдромом Жильбера. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(3):78–83. [Negasheva ES, Blinova DA, Kornyat MS, Polevshchikova SA, Zatorskaya NF, Valitova IV, et

al. Isotretinoin usage particularities in acne therapy in patients with Gilbert's syndrome. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(3):53–58. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma20212003178

21. Oktem A, Hayran Y, Ari E, Yalcin B. Minimize the regular laboratory monitoring during the systemic isotretinoin treatment: data of 704 patients with acne. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(8):813–817. doi: 10.1080/09546634.2019.1591578

22. Reilly BK, Ritsema TS. Managing nonteratogenic adverse reactions to isotretinoin treatment for acne vulgaris. *JAAPA*. 2015;28(7):34–39. doi: 10.1097/01.JAA.0000459815.24908.02

23. Аравийская Е.П., Соколовский Е.В. Эффективность средств ухода за кожей у больных акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013;89(2):67–71. [Aravijskaya ER, Sokolovskiy EV. Efficacy of skin care products for acne patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2013;89(2):67–71. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv572

24. Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(11):1435–1442. doi: 10.1080/17512433.2016.1213629

25. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тальбова А.М. Симптомокомплекс постакне: методы профилактики и терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(5):622–629. [Kruglova LS, Gryazeva NV, Talybova AM. Post-acne symptom complex: methods of prevention and therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(5):622–629. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019051622

26. Мантурова Н.Е., Тальбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Профилактика и лечение атрофических рубцов постакне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):9199. [Manturova NE, Talybova AM, Kruglova LS, Sten'ko AG. Prevention and treatment of atrophic post-acne scars. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17(5):91–99. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20181705191

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, написание текста — Т.В. Трапезникова, О.И. Летьева; сбор и обработка материала — О.И. Летьева, В.О. Губина, Т.В. Трапезникова; окончательное редактирование и утверждение на представление рукописи — О.И. Летьева, О.Р. Зиганшин.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design development, writing an article — Tatiana V. Trapeznikova, Olga I. Letyaeva; collection and processing of the material — Olga I. Letyaeva, Valeriy O. Gubina, Tatiana V. Trapeznikova; final editing and approval for submission of the manuscript — Olga I. Letyaeva, Oleg R. Ziganshin.

Информация об авторах

***Трапезникова Татьяна Валерьевна** — адрес: Россия, 454048, г. Челябинск, ул. Карла Маркса, д. 81; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9757-418X>; eLibrary SPIN: 9908-8715; e-mail: tayana_tr@mail.ru

Летьева Ольга Ивановна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9085-6229>; eLibrary SPIN: 3312-3150; e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

Зиганшин Олег Раисович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>; eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Губина Валерия Олеговна — студент VI курса; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8523-8274>; eLibrary SPIN: 3441-8556; e-mail: erushka-98@mail.ru

Information about the authors

***Tatiana V. Trapeznikova** — address: 81 Karl Marx street, 454048 Chelyabinsk, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9757-418X>; eLibrary SPIN: 9908-8715; e-mail: tayana_tr@mail.ru

Olga I. Letyaeva — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9085-6229>; eLibrary SPIN: 3312-3150; e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

Oleg R. Ziganshin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>; eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Valeria O. Gubina — Student the VI course; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8523-8274>; eLibrary SPIN: 3441-8556; e-mail: erushka-98@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 11.05.2023

Принята к публикации: 10.11.2023

Опубликована онлайн: 26.12.2023

Submitted: 11.05.2023

Accepted: 10.11.2023

Published online: 26.12.2023