

ВОЛГОГРАДСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. 2024. Т. 21, № 1. С. 5–10.
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
УДК 616-092.19

Сергей Владимирович Нагуманов¹ ✉, **Аделя Тафкильевна Абдрашитова**²

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

¹ ✉ vinn@inbox.ru

² adelia-79@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1803-4156>

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕОПТЕРИНА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Аннотация. Обзор литературы посвящен изучению концентрации неоптерина в сыворотке крови и других биологических средах у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от тяжести течения и исхода заболевания. Авторы пришли к выводу, что определение концентрации неоптерина при новой коронавирусной инфекции может выступать в роли надежного, стабильного инструмента для оценки выраженности воспалительного ответа с точки зрения диагностики и прогнозирования течения данного заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, иммунная система, неоптерин

VOLGOGRAD SCIENTIFIC AND MEDICAL JOURNAL. 2024. VOL. 21, NO. 1. P. 5–10.
REVIEW ARTICLE

Sergey V. Nagumanov¹ ✉, **Adela T. Abdrashitova**²

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

¹ ✉ vinn@inbox.ru

² adelia-79@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1803-4156>

PROGNOSTIC ROLE OF DETERMINATION OF NEOPTERIN IN NEW CORONAVIRUS INFECTION

Abstract. The literature review is devoted to the study of the concentration of neopterin in blood serum and other biological media in patients with a new coronavirus infection, depending on the severity of the course and outcome of the disease. The authors concluded that determining the concentration of neopterin in a new coronavirus infection can act as a reliable, stable tool for assessing the severity of the inflammatory response from the point of view of diagnosing and predicting the course of this disease.

Keywords: new coronavirus infection, immune system, neopterin

В 2023 г. исполнилось 60 лет как научное сообщество открыло для себя неоптерин. За это время интерес к данному веществу не только не угас, но и наоборот, привлекает со временем все больше и больше внимания. Несмотря на проведенные за это время многочисленные исследования по изучению неоптерина, многие современные исследователи считают, что он может выступать в роли перспективного, надежного маркера степени выраженности воспаления и вовлечения клеточного звена иммунного ответа при различных, в том числе жизнеугрожающих патологиях [1].

Неоптерин был впервые получен при изучении пчел (личинки, рабочие пчелы, пчеломатка)

в 1963 г. По своей химической структуре, неоптерин – это 2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-1',2',3'-тригидроксипропил)-птеридин. В 1967 г., через 4 года после его открытия у пчел, неоптерин был обнаружен в моче у человека [2]. Спустя 20 лет после открытия и изучения неоптерина, исследователи пришли к выводу, что выработка неоптерина тесно связана с активацией клеточной иммунной системы у человека.

Неоптерин это стабильный метаболит, образующийся в процессе метаболизма гуанозинтрифосфата в различные формы биоптерина под воздействием интерферона-γ.

Основным местом выработки неоптерина выступают активированные интерфероном-γ

макрофаги. В процессе изучения было обнаружено, что неоптерин могут также продуцировать дендритные клетки, образованные из моноцитов, а также эндотелиальные, эпителиально почечные, гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и фибробласты. Также было установлено, что концентрация выработанного неоптерина прямо пропорционально количеству интерферона- γ и косвенно выражает степень повышения интерферона- α , была выявлена корреляция между уровнем неоптерина и фактором некроза опухоли (TNF) и оценена роль неоптерина в выработке активных субстанций кислорода в иммунных клетках человека [3].

В процессе изучения неоптерина исследователи пришли к выводу, что верхняя граница концентрации неоптерина в сыворотке крови у человека в норме не превышает 10 нмоль/л [4]. Несмотря на то, что естественная, биохимическая функция неоптерина до настоящего времени остается невыясненной до конца, исследователи продолжают активно изучать концентрации неоптерина в биологических жидкостях организма как дополнительный критерий для оценки степени выраженности системного воспалительного ответа.

За 60 лет было проведено много научных исследований, посвященных изучению неоптерина при различных нозологиях. В частности, неоптерин широко изучался в трансплантологии, онкологии, при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, болезнь Крона, аутоиммунный диабет и т. д.), бактериальных, вирусных, протозойных инфекциях (туберкулез легких, грипп, вирусные гепатиты и кишечные инфекции, малярия и т. д.) [2].

Выявленные повышенные значения неоптерина на самых ранних стадиях различных вирусных инфекций позволило ему стать одним из параметров дифференциальной диагностики между вирусными и бактериальными инфекциями. Более того высокие значения неоптерина стали выступать прогностическим маркером более тяжелого течения и негативного прогноза при вирусных заболеваниях.

Особенное внимание было уделено изучению роли неоптерина при ВИЧ-инфекции. Например, было выявлено, что при ВИЧ-инфекции уровень неоптерина повышается еще до снижения уровня CD4+ Т-клеток и появления первых признаков заболевания, была установлена корреляционная связь между концентрацией неопте-

рина в плазме крови и уровнем вирусной нагрузки [5].

С началом пандемии новой коронавирусной инфекции [6], по мере накопления информации о значении роли воспалительного ответа в прогрессировании заболевания и принимая во внимание уже накопленный опыт по изучению неоптерина при различных вирусных инфекциях и особенно при тяжелом остром респираторном синдроме (Severe acute respiratory syndrome, SARS), где повышенный уровень неоптерина ассоциировался с более длительным периодом лихорадки и более тяжелым течением заболевания, некоторые зарубежные исследователи начали изучение неоптерина как потенциального прогностического маркера тяжести течения нового заболевания. M. Chauvin и соавт. провели исследование по изучению концентрации неоптерина у здоровых людей ($n = 256$) и у пациентов с новой коронавирусной инфекцией при поступлении в стационар ($n = 374$). Было обнаружено, что концентрация неоптерина у здоровых пациентов достоверно ниже по сравнению с пациентами с COVID-19 (9,5 нМ против 56 нМ; $p = 2,10 \cdot 10^{-16}$). Выполненный ROC-анализ (AUC = 0,963, чувствительность – 87 %, специфичность – 100 %) показал, что уровень неоптерина у пациентов при поступлении в стационар является сильным прогностическим фактором наличия инфекции, с пороговым значением равным 19 нМ. Внутри группы пациентов с новой коронавирусной инфекцией также была обнаружена статистически достоверная разница по уровню неоптерина между пациентами с последующим летальным исходом и пациентами с выздоровлением (101 нМ vs 44 нМ; $p = 2,7 \times 10^{-16}$), проведенный последующий анализ показал, что вероятность благоприятного исхода значительно снижается при превышении порогового значения неоптерина в 53 нМ (AUC = 0,94, чувствительность – 64 %, специфичность – 100 %). По мнению авторов, внедрение тестирования на содержание неоптерина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией поможет адаптировать лечение для пациентов с повышенным риском неблагоприятных медицинских исходов [7].

Анализу прогностической ценности уровня неоптерина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией также было посвящено ретроспективное исследование проведенное R. Bellmann-Weiler и соавт. [8]. Авторы провели оценку концентрации неоптерина в сыворотке крови у 115 пациентов

при поступлении в стационар и пришли к выводу, что при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции медиана неоптерина равна 56,6 pmol/L с межквартильным интервалом 45,4–67,0 pmol/L, в то время как для менее тяжелого течения заболевания медиана неоптерина равна 34,7 pmol/L (15,7–50,7 pmol/L; $p < 0,001$). Также были получены данные, что при превышении уровня неоптерина больше 45 pmol/L в 4 раза возрастает риск летального исхода, по сравнению с пациентами, у которых уровень неоптерина менее 45 pmol/L ($p = 0,027$), а у пациентов возрастом до 70 лет с уровнем неоптерина больше 45 pmol/L в 14 раз увеличивается риск продолжения лечения в реанимационном отделении ($p < 0,001$) и в 16 раз риск перевода на искусственную вентиляцию легких ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами, у которых уровень неоптерина менее 45 pmol/L.

Исследователями была выявлена значительная, положительная, корреляционная связь уровня неоптерина с уровнем тромбокрита, АСТ, IL-6, СРБ ($p < 0,001$), и отрицательная корреляционная связь с количеством тромбоцитов, лимфоцитов, рецептором эпидермального фактора роста ($p < 0,001$) и уровнем гемоглобина ($p = 0,003$). Учитывая выявленные взаимосвязи между высоким уровнем неоптерина и повышенным риском проведения искусственной вентиляции легких, пребывания в отделении интенсивной терапии и последующего развития неблагоприятных исходов, авторы считают, что уровень неоптерина, превышающий 45 нмоль/л, может выступать ранним, надежным, прогностическим маркером тяжелого и продолжительного течения инфекции у госпитализированных пациентов с высокой вероятностью перевода таких пациентов в палату интенсивной терапии и проведения искусственной вентиляции легких. Также авторами проведенного исследования выдвигается предложение о необходимости проведения более усиленного наблюдения за пациентами с высоким уровнем неоптерина.

Одноцентровое проспективное исследование, проведенное в Турции Н. S. Ozger и соавт., также дало положительную оценку потенциальной, прогностической роли неоптерина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Авторами было обнаружено, что медианное значение неоптерина у пациентов с COVID-19 ($n = 103$) в 4 раза превышает медианное значение неоптерина у здоровых людей ($n = 31$) [46 pmol/L

(30–110) и 12 pmol/L (9–16) соответственно ($p < 0,001$)]. Исследователи предполагают, что пороговым значением неоптерина в сыворотке крови для диагностирования новой коронавирусной инфекции является концентрация неоптерина равная 18,5 pmol/L (AUC = 0,941, чувствительность – 91,2 %, специфичность – 83,9 %). Также в данной работе были выявлены статистически достоверные различия в концентрациях неоптерина между пациентами с тяжелым ($n = 10$) и средне-тяжелым течением ($n = 93$) новой коронавирусной инфекции [(135 pmol/L (113–160) и 40 pmol/L (28–78) соответственно ($p < 0,001$)] [9].

Изучению концентрации неоптерина при новой коронавирусной инфекции также было посвящено исследование, проведенное в университетской клинике Сальгренска (Гетеборг, Швеция) [10]. J. Robertson и соавт. не только выявили более чем 2-кратное превышение уровня неоптерина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ($n = 19$), по сравнению с пациентами с менее тяжелым течением ($n = 15$) (42,0 pmol/L и 16,9 pmol/L соответственно) но и изучили изменение уровня неоптерина в динамике (20 дней). Было выявлено, что у пациентов с тяжелым течением заболевания высокие значения неоптерина сохранялись во время всего периода наблюдения, в то время как у большинства пациентов с менее выраженной клиникой показатели неоптерина возвращались к нормальным значениям к концу наблюдения.

Помимо исследования неоптерина в сыворотке крови, исследователи предпринимали попытки изучения концентрации неоптерина и в других биологических средах у пациентов с COVID-19. В частности, в работе А. Edén и соавт. была изучена концентрация неоптерина в цереброспинальной жидкости у 6 пациентов с коронавирусной инфекцией, имеющих различную неврологическую симптоматику (энцефалопатии ($n = 4$), нарушение вкуса ($n = 1$) и подозрение на менингит ($n = 1$).

Было выявлено, что у данных пациентов при отсутствии обнаружения SARS-CoV-2 и типичных лабораторных признаков вирусных менингитов в цереброспинальной жидкости, имеется значительное превышение содержания неоптерина [43,0 (26,7–50,0) pmol/L] по сравнению с верхней границей нормы (5,8 pmol/L для ЦСЖ).

Авторы предполагают, что обнаруженное несоответствие между отсутствием признаков вирусной инвазии в цереброспинальной жидкости и наличием неврологических расстройств может

быть следствием существования альтернативного патогенетического механизма воздействия системного воспалительного ответа на нервную систему [11].

С целью поиска новых прогностических маркеров исследователями из Чехии было проведено исследование по изучению содержания неоптерина, кинуренина и триптофана в моче и сыворотке крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией ($n = 108$). Было выявлено, что у пациентов, которые в дальнейшем нуждались в кислородотерапии, были более высокие уровни всех изучаемых сывороточных биомаркеров (неоптерина, кинуренина и соотношение кинуренин/триптофана) ($p \leq 0,05$) по сравнению с пациентами без кислородотерапии. Также изучаемые маркеры были значительно повышены у пациентов, умерших во время госпитализации, по сравнению с выжившими.

По мнению авторов, неоптерин, кинуренин и показатель соотношения кинуренин/триптофан в сыворотке крови или моче представляют собой многообещающие биомаркеры в лечении COVID-19, которые могут помочь в принятии важных терапевтических решений [12].

В австрийском исследовании была предпринята попытка сравнительного изучения уровня фекального неоптерина у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми. F. Grabherr и соавт. изучили уровень фекального неоптерина у 37 пациентов с COVID-19, при этом у 17 пациентов имелись симптомы расстройства работы пищеварительной системы, которые не были связаны с острыми или хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Исследователи определили, что у пациентов с COVID-19 уровень фекального неоптерина значительно выше по сравнению со здоровыми пациентами (314,6 ng/g и 195,9 ng/g соответственно, $p = 0,038$), с пороговым значением уровня фекального неоптерина, характеризующим наличие системного воспаления при новой коронавирусной инфекции превышающим 614,7 ng/g (100 % – специфичность, 19 % – чувствительность) [13].

При подготовке данного обзора мы не обнаружили опубликованных работ, посвященных изучению влияния препаратов, применяемых в терапии новой коронавирусной инфекции на выработку неоптерина у пациентов с COVID-19, за исключением небольшого упоминания в одной из работ чешских исследователей, что ими

не было выявлено статистически значимых различий в содержании неоптерина в сыворотке крови и моче у групп пациентов, получающих кислородотерапию и без нее, после того как они получили терапию кортикостероидами до взятия проб [13].

Однако имеется ряд исследовательских работ «допандемийного периода», где проводилось изучение влияния ряда препаратов на выработку неоптерина. В частности, в работе выполненной S. Schroecksnadel и соавт. на базе медицинского университета в Инсбруке (Австрия) по изучению воздействия различных иммунодепрессоров на свежeweделенные мононуклеарные клетки периферической крови человека было обнаружено, что все протестированные в работе иммунодепрессанты (среди которых были преднизолон и метилпреднизолон) снижали выработку неоптерина, проявляя при этом значительный дозозависимый эффект, т. е. чем выше была концентрация применяемого препарата, тем сильнее снижалась продукция неоптерина [14].

Также нужно отметить, что схожее дозозависимое влияние на выработку неоптерина показал жаропонижающий препарат – ацетилсалициловая кислота (аспирин), и противомалярийный препарат – гидроксихлорохин, использованные в аналогичных работах, проведенных вышеуказанными исследователями [15, 16].

Обобщая вышеизложенное, можно прийти к выводу, что неоптерин может выступать в роли стабильного маркера выраженности воспалительного ответа, как результата активации клеточного иммунитета при новой коронавирусной инфекции.

Дальнейшее изучение активности неоптерина у пациентов с данным заболеванием представляет определенный интерес с точки зрения разработки потенциального надежного инструмента для определения пациентов с повышенным риском неблагоприятных медицинских исходов и назначения им более специализированной медицинской помощи с целью улучшения исходов заболевания, что несомненно требует дальнейшего изучения по данной тематике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бойко О. В., Козак Д. М. Концентрация неоптерина у пациентов с хроническим лимфолейкозом в зависимости от этиологии инфекционных осложнений. *Вопросы биологической, медицинской и фарма-*

цветической химии. 2020;23(7):45–51. doi: 10.29296/25877313-2020-07-08.

2. Wachter H., Fuchs D., Hausen A. et al. Neopterin: biochemistry-methods-clinical application. *Walter de Gruyter*. 2011:307.

3. Giese S. P., Baxter-Parker G., Lindsay A. Neopterin, inflammation, and oxidative stress: what could we be missing? *Antioxidants*. 2018;7(7):80. doi: 10.3390/antiox7070080.

4. Berdowska A., Zwirski-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2001;26(5):319–329.

5. Stein D. S., Lyles R. H., Graham N. M. et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage human immunodeficiency virus (HIV) infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and β 2-microglobulin. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;176(5):1161–1167.

6. Смирнов А. В., Бусинбекова А. И., Григорьева Н. В. и др. Патологическая анатомия коронавирусной инфекции в современных условиях. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2021;4:5–11.

7. Chauvin M., Larsen M., Quirant B. et al. Elevated neopterin levels predict fatal outcome in SARS-CoV-2-infected patients. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2021: 764. doi: 10.3389/fcimb.2021.709893

8. Bellmann-Weiler R., Lanser L., F. Burkert et al. Neopterin predicts disease severity in hospitalized patients with COVID-19. *Open forum infectious diseases*. – US: Oxford University Press. 2021;8(1):521.

9. Ozger H. S., Dizbay M., Corbacioglu S. K. et al. The prognostic role of neopterin in COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2021;93(3):1520–1525. <https://doi.org/10.1002/jmv.26472>.

10. Robertson J., Gostner J. M., Nilsson S. et al. Serum neopterin levels in relation to mild and severe COVID-19. *BMC infectious diseases*. 2020;20(1):1–6. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05671-7>.

11. Edén A. N. Kanberg, J. Gostner et al. CSF biomarkers in patients with COVID-19 and neurologic symptoms: a case series. *Neurology*. 2021; 96(2):e294–e300. doi: 10.1212/WNL.0000000000010977.

12. Krčmová L. K., K. Matoušová, L. Javorská et al. Neopterin and kynurenine in serum and urine as prognostic biomarkers in hospitalized patients with delta and omicron variant SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2023; 61(11):2053–2064.

13. Grabherr F., Effenberger M., Pedrini A. et al. Increased fecal neopterin parallels gastrointestinal symptoms in COVID-19. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2021;12(1). doi:10.14309/ctg.0000000000000293.

14. Schroecksadel S., Sucher R., Kurz K. et al. Influence of immunosuppressive agents on tryptophan degradation and neopterin production in human peripheral blood mononuclear cells. *Transplant immunology*. 2011;25(2-3):119–123.

15. Gostner J. M., Schröcksnadel S., Becker K. et al. Antimalarial drug chloroquine counteracts activation of indoleamine (2, 3)-dioxygenase activity in human PBMC. *FEBS Open Bio*. 2012;2:241–245.

16. Schroecksadel K., Winkler C., Wirleitner B. et al. Aspirin down-regulates tryptophan degradation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Clinical & Experimental Immunology*. 2005; 140(1):41–45.

REFERENCES

1. Boiko O. V., Kozak D. M. Neopterin concentration in patients with chronic lymphocytic leukemia depending on infectious complication etiology. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2020;23(7):45–51. (In Russ.). doi: 10.29296/25877313-2020-07-08.

2. Wachter H., Fuchs D., Hausen A. et al. Neopterin: biochemistry-methods-clinical application. *Walter de Gruyter*. 2011:307.

3. Giese S. P., Baxter-Parker G., Lindsay A. Neopterin, Inflammation, and Oxidative Stress: what could we be missing? *Antioxidants*. 2018;7(7):80. doi: 10.3390/antiox7070080.

4. Berdowska A, Zwirski-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001;26(5):319–329.

5. Stein D. S., Lyles R. H., Graham N. M. et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage human immunodeficiency virus (HIV) infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and β 2-microglobulin. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;176(5):1161–1167.

6. Smirnov A. V., Bisinbekova A. I., Grigorieva N. V. et al. Pathological anatomy of coronavirus infection in modern conditions. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Medical Scientific Journal*. 2021; 4:5–11. (In Russ.).

7. Chauvin M., Larsen M., Quirant B. et al. Elevated neopterin levels predict fatal outcome in SARS-CoV-2-infected patients. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 764. doi: 10.3389/fcimb.2021.709893.

8. Bellmann-Weiler R., Lanser L., F. Burkert et al. Neopterin predicts disease severity in hospitalized patients with COVID-19. *Open forum infectious diseases*. 2021;8(1):521.

9. Ozger H. S., Dizbay M., Corbacioglu S. K. et al. The prognostic role of neopterin in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(3):1520–1525. doi: 10.1002/jmv.26472.

10. Robertson J., Gostner J. M., Nilsson S. et al. Serum neopterin levels in relation to mild and severe COVID-19. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20(1):1–6. doi: 10.1186/s12879-020-05671-7.

11. Edén A., Kanberg N., Gostner J. et al. CSF biomarkers in patients with COVID-19 and neurological symptoms: a case series. *Neurology*. 2020;96(2):e294–e300. doi:10.1212/WNL.00000000000010977.

12. Krčmová L. K., K. Matoušová, L. Javorská et al. Neopterin and kynurenine in serum and urine as prognostic biomarkers in hospitalized patients with delta and omicron variant SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2023; 61(11):2053–2064.

13. Grabherr F., Effenberger M., Pedrini A. et al. Increased Fecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2021;12(1) doi: 10.14309/ctg.0000000000000293.

14. Schroecksnadel S., Sucher R., Kurz K. et al. Influence of immunosuppressive agents on tryptophan

degradation and neopterin production in human peripheral blood mononuclear cells. *Transplant immunology*. 2011;25(2-3):119–123.

15. Gostner J. M., Schröcksnadel S., Becker K. et al. Antimalarial drug chloroquine counteracts activation of indoleamine (2, 3)-dioxygenase activity in human PBMC. *FEBS Open Bio*. 2012;2:241–245.

16. Robertson J., Gostner J. M., Nilsson S. et al. Serum neopterin levels in relation to mild and severe COVID-19. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20(1):1–6. doi: 10.1186/s12879-020-05671-7.

17. Schroecksnadel K., Winkler C., Wirleitner B. et al. Aspirin down-regulates tryptophan degradation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Clinical & Experimental Immunology*. 2005; 140(1):41–45.

Информация об авторах

С. В. Нагуманов – аспирант

А. Т. Абдрашитова – доктор медицинских наук, доцент

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 21.09.2023; одобрена после рецензирования 23.01.2024; принята к публикации 09.02.2024.

Information about the authors

S. V. Nagumanov – postgraduate student

A. T. Abdrashitova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted on 21.09.2023; approved after reviewing 23.01.2024; accepted for publication 09.02.2024.