

УДК 616-017.12

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2025-16-2-112-116>

Иммунологические особенности олигоменореи у девочек-подростков с избыточным весом

М.А. Левкович, В.О. Андреева, Н.В. Ермолова, И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Марина Аркадьевна Левкович, xlma@mail.ru.

Аннотация. Цель: выявление иммунологических особенностей олигоменореи у девочек-подростков с избыточным весом. **Материалы и методы:** объектом исследования явились 80 девочек-подростков с избыточным весом и олигоменореей, которые составили I группу, во II группу вошли 64 пациентки с ожирением без нарушений цикла. Контрольная группа — 25 здоровых пациенток. Определение содержания лептина, sR-лептина, ИЛ-6, ФНО- α , sФНО- α R1 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (BenderMedSystems). Экспрессии TLR-2, TLR-4 проанализирована методом проточной цитометрии (HyCultbiotechnology). Анализ нуклеотидного полиморфизма гена TLR-4 Asp299Gly проводился методом ПЦР стандартным набором ГосНИИгенетика (Россия). Описательная статистика проведена с использованием критерия Манна — Уитни при ошибке первого рода $p < 0,05$. Для изучения частоты полиморфизма аллелей и генотипов по бинарному признаку использован критерий χ^2 . **Результаты:** хроническое воспаление ассоциировано с метаболическими нарушениями, дисрегуляцией углеводного и липидного обменов. Олигоменорея у пациенток с избыточным весом сопряжена с возрастанием продукции провоспалительных цитокинов, наличием мутаций в гене TLR-4. Выводы: установленные изменения потенцируют дисфункцию яичников и развитие олигоменореи.

Ключевые слова: цитокины, врождённый иммунитет, ожирение, олигоменорея, девочки-подростки

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Левкович М.А., Андреева В.О., Ермолова Н.В., Крукиер И.И., Авруцкая В.В. Иммунологические особенности олигоменореи у девочек-подростков с избыточным весом. *Медицинский вестник Юга России*. 2025;16(2):112-116. DOI 10.21886/2219-8075-2025-16-2-112-116.

Immunological features of oligomenorrhea in adolescent girls with excess weight

M.A. Levkovich, V.O. Andreeva, N.V. Ermolova, I.I. Krukier, V.V. Avrutskaya

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Marina A. Levkovich, xlma@mail.ru.

Abstract. Objective: identification of immunological features of oligomenorrhea in adolescent girls with excess weight. **Materials and methods:** the object of the study were 80 adolescent girls with excess weight and oligomenorrhea, who made up group 1, group 2 included 64 patients with obesity without cycle disorders. The control group — 25 healthy patients. Determination of the content of leptin, sR-leptin, IL-6, TNF- α , sTNF- α R1 was carried out by the method of solid-phase enzyme immunoassay (BenderMedSystems). Expression of TLR-2, TLR-4 was analyzed by flow cytometry (HyCultbiotechnology). Analysis of nucleotide polymorphism of the TLR-4 Asp299Gly gene was performed by PCR using the standard kit of the State Research Institute of Genetics (Russia). Descriptive statistics were performed using the Mann-Whitney criterion, with an error of the first kind $p < 0.05$. To study the frequency of allele and genotype polymorphism by a binary feature, the χ^2 criterion was used. **Results:** chronic inflammation is associated with metabolic disorders, dysregulation of carbohydrate and lipid metabolism. Oligomenorrhea in overweight patients is associated with an increase in the production of proinflammatory cytokines, the presence of mutations in the TLR-4 gene. Conclusions: the established changes potentiate ovarian dysfunction and the development of oligomenorrhea.

Keywords: cytokines, innate immunity, obesity, oligomenorrhea, adolescent girls.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Levkovich M.A., Andreeva V.O., Ermolova N.V., Krukier I.I., Avrutskaya V.V. Immunological features of oligomenorrhea in adolescent girls with excess weight. *Medical Herald of the South of Russia*. 2025;16(1):112-116. DOI 10.21886/2219-8075-2025-16-1-112-116.

Введение

В последние годы возросла распространённость детского ожирения — заболевания с серьёзными последствиями для физиологических и метаболических функций организма. [1]. Установлено, что избыточный вес и ожирение в подростковом возрасте предрасполагает к инсулинорезистентности (ИР) и диабету 2 типа, гипертонии, гиперлипидемии, заболеваниям печени и почек, нарушению функции яичников [2, 3]. Жировая ткань принимает участие в обмене половых гормонов, прогрессе синтеза эстрогенов, следствием чего является дисрегуляция гормонального баланса. При избыточном весе повышается содержание лептина и адипонектина, которые имеют решающее значение в регуляции менструального цикла. С другой стороны, существует тесная связь между ожирением и повышенным уровнем воспалительных цитокинов в сыворотке крови, участвующих в привлечении и активации макрофагов, что может быть пусковым механизмом расстройства метаболического гомеостаза, нарушения работы яичников [4]. Поэтому определение иммунологических особенностей олигоменореи у девочек с избыточным весом являются своевременными.

Цель исследования — выявление иммунологических особенностей олигоменореи у девочек-подростков с избыточным весом.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 80 девочек-подростков с избыточным весом и олигоменореей, которые составили I группу, во II группу вошли 64 пациентки с ожирением без нарушений цикла. Контрольная группа — 25 здоровых девочек-подростков. Определение содержания лептина, sR-лептина, ИЛ-6, ФНО- α , sФНО- α 1

проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (BenderMedSystems). Экспрессии TLR-2, TLR-4 проанализированы методом проточной цитометрии, (HyCultbiotechnology). Анализ нуклеотидного полиморфизма гена TLR-4 Asp299Gly проводился методом ПЦР стандартным набором ГосНИИГенетика (Россия). Описательная статистика проведена с использованием критерия Манна — Уитни, при ошибке первого рода $p < 0,05$. Для изучения частоты полиморфизма аллелей и генотипов по бинарному признаку использован критерий χ^2 .

Результаты

Лептин, синтезируемый жировыми клетками, способствует переходу от окисления углеводов к окислению жиров и регулирует гомеостаз глюкозы. [5]. Данные анализа установили повышение продукции лептина у пациенток с избыточной массой тела, как с нарушением цикла, так и без нарушений. Интересно, что наивысший уровень лептина определялся у девочек с олигоменореей (табл.1).

Данные анализа установили, что у девочек с ожирением и олигоменореей уровень растворимых рецепторов лептина в сыворотке крови был статистически значимо ниже, чем во II и контрольной группе (табл.1).

ФНО- α играет значительную роль во многих биологических процессах, таких как иммуномодуляция, ингибирование репликации вирусов, поддерживает процессы воспаления в жировой ткани, способствуя метаболическим нарушениям [6,7]. Средний уровень ФНО- α в сыворотке крови повышался у пациенток исследуемых групп, однако достоверные различия с контрольной группой были найдены только у пациенток с олигоменореей (табл.2).

Таблица / Table 1

Содержание лептина и sR-лептина
Leptin and sR-leptin Leptin content

Показатели, нг/мл / Indicator, ng/ml	I группа / I group (n=80)	II группа / II group (n=64)	Контроль / Control (n=25)
Лептин (сыворотка крови) <i>Leptin (bloodserum)</i>	45,2(38,5;64,2) ▲ *	26,54(14,6 ;39,1)*	9,8(8,1;13,9)
sR-лептин (сыворотка крови) <i>sR-leptin (bloodserum)</i>	12,1(8,04;13,4) * ▲	18,9(14,5;23,6)	19,7(15,1;25,7)

Примечание: * — различия с контрольной группой ($p < 0,05$); ▲ — различия между I и II группами ($p < 0,05$).

Note: * — differences with control group ($p < 0.05$); ▲ — statistically significant differences between I and II groups ($p < 0.05$).

Таблица / Table 2

Содержание ФНО- α и sR1-ФНО- α
TNF- α and sR1- TNF- α content

Показатели, нг/мл / Indicator, ng/ml	I группа / I group (n=80)	II группа / II group (n=64)	Контроль / Control (n=25)
ФНО- α (сыворотка крови / bloodserum)	26,2(15,9;28,1)*	22,2(14,8;25,2)	21,3(12,5; 24,6)
sR1-ФНО- α (сыворотка крови / bloodserum)	1,2(0,44;1,8)* ▲	1,8(0,38;2,0)*	1,1(0,8;1,4)
ФНО- α / sR1-ФНО- α	24,9(12,8; 26,1)* ▲	19,4(18,2;22,1) *	16,7(8,8; 17,2)
ИЛ-6 (сыворотка крови / bloodserum)	0,91 (0,41;1,31) •	0,71 (0,42;1,14) •	0,13 (0,04; 0,6)

Примечание: * — различия с контрольной группой ($p < 0,05$); ▲ — различия между I и II группами ($p < 0,05$).

Note: * — differences with control group ($p < 0.05$); ▲ — statistically significant differences between I and II groups ($p < 0.05$).

Содержание sR1- ФНО- α у пациенток с избыточной массой тела без нарушений менструального цикла превышала уровень контрольной и I группы. Исследование индекса ФНО- α /sR1-ФНО- α отметило наибольшие результаты у пациенток с избыточной массой тела и олигоменореей (табл.2).

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) обладает регуляторными функциями в поддержании гомеостаза основных систем организма, таких как нервная и иммунная, а также играет значительную роль в нарушении функции яичников и метаболических дисфункциях [8].

Данные анализа установили повышение уровня ИЛ-6 у пациенток с избыточным весом. Наиболее выраженные сдвиги были отмечены в I группе (табл.2). Данный фрагмент исследований позволяет заключить, что развитие олигоменореи у девочек- подростков на фоне ожирения ассоциировано с повышением уровня адипоцитокина-лептина, ФНО- α , ИЛ-6, приводящих к ИР.

Распознавание молекулярных паттернов, связанных с патогеном и эндогенными лигандами, запускает экспрессию TLR [9, 10]. Для пациенток I группы в сравнении с контрольной и II группой оказалось характерной высокая экспрессия TLR-2 (CD14+CD282+) ($p<0,05$). В обеих клинических группах отмечено повышение экспрессии TLR-4 (CD14+CD284+), ($p<0,05$). Процессы воспаления и ИР при ожирении ассоциируются с расстройством менструального цикла, поэтому генетические вариации TLR могут участвовать во взаимодействии между избыточным весом и олигоменореей. При изучении генотипов и аллелей Asp299Gly гена TLR-4 установлено, что генотип Asp/Asp, а также аллель Asp реже встречались в I группе по сравнению со здоровой контрольной и II группой ($p<0,05$).

Обсуждение

Здоровье девочек-подростков является одним из основных составляющих репродуктивного здоровья нации, определяющим будущую демографическую ситуацию в стране. Актуальность изучения факторов, влияющих на формирование репродуктивной патологии у девочек-подростков с избыточным весом обусловлена ростом гинекологической заболеваемости среди данного контингента пациенток. Иммунная система и метаболическая регуляция тесно интегрированы, и их функции взаимозависимы. Этот интерфейс можно рассматривать как центральный гомеостатический механизм, дисфункция которого может привести, как к процессам воспаления, так и к метаболическим нарушениям, в частности к ожирению. Воспаление, сопровождающее метаболический синдром ингибирует чувствительность к инсулину посредством активации сигнальных путей, которые непосредственно влияют на пути передачи сигналов инсулина.

При ожирении характер секреции адипоцитокинов претерпевает значительные изменения. Лептин является «сигнальным» белком гомеостаза, регулирует процессы жирового обмена и участвует в процессах поддержания гормонального иммунологического равновесия организма. Аномальные уровни лептина могут привести

к различным эндокринным и метаболическим нарушениям, недостаточности функции яичников. Полученные нами результаты о повышении уровня лептина у пациенток с избыточным весом согласуются с данными [11] о том, что гиперлептинемия может способствовать хроническому воспалительному ответу, который, в свою очередь, может нарушать функции лептина, вызывая лептинорезистентность, обусловленную нарушением механизма обратной связи в системе «лептин–рецептор».

Выявленное в работе снижение уровня растворимых рецепторов лептина у пациенток с избыточным весом и нарушением цикла свидетельствует о том, что данное обстоятельство имеет большое значение в развитии олигоменореи. Наши данные не противоречат результатам работы [12], в которой указано, что уменьшение количества растворимого рецептора лептина, в зависимости от степени абдоминального ожирения, может вызвать прогрессирование резистентности к лептину у пациентов с метаболическим синдромом.

Также следует отметить, что данные о содержании лептина и его растворимых рецепторов у девочек-подростков в научной литературе практически отсутствуют.

В условиях избыточной массы тела в жировой ткани происходит накопление иммунных клеток, синтезируются цитокины и хемокины, которые принимают участие в регуляции метаболических каскадов, являются основными стимуляторами гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что приводит к увеличению секреции кортизола. Действие провоспалительных цитокинов может непосредственно влиять на развитие инсулинорезистентности, дислипидемии, а также на активацию эндотелия, следствием чего является сужение сосудов и нарушение системы гемостаза, дисфункция эндотелия, как неотъемлемой части хронического системного воспалительного ответа.

Одним из важнейших провоспалительных цитокинов-медиаторов ИР, является ФНО- α . Выявленное нами повышение уровня ФНО- α у пациенток с избыточным весом согласуются с данными [13], это может привести к нарушению гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину. sR1- ФНО- α , связываясь с трансмембранным ФНО- α блокирует его функцию, и таким образом, предупреждает формирование ИР у пациенток с избыточным весом без нарушения цикла. Регистрируемую нами инверсию индекса ФНО- α /sR1-ФНО- α можно считать показателем, отражающим роль продукции и биологической активности ФНО- α в формировании олигоменореи.

По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия, ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и развитии воспалительной реакции. Повышение уровня ИЛ-6 у пациенток обеих клинических групп предполагает, что избыточная масса тела потенцирует экспрессию ИЛ-6 и может способствовать формированию метаболического воспаления.

Ожирение характеризуется хроническим воспалением, активацией факторов врожденного иммунитета, что приводит к индукции резистентности к инсулину. Дисбаланс факторов врожденного иммунитета, в частности TLR, у девочек-подростков, страдающих ожирением, остается мало изученным. Обнаруженный нами высокий

уровень экспрессии TLR-2 и TLR-4 может способствовать повышению синтеза провоспалительных цитокинов, формированию инсулинорезистентности, нарушению работы яичников. Полиморфизм генов, кодирующих TLR, влияет на эффективность иммунного реагирования. Выявленные результаты дают основание считать, что генетические особенности в виде наличия аллеля Gly гена TLR-4 являются фактором предрасположенности к инсулинорезистентности и олигоменорее у пациенток с ожирением, а наличие генотипа Asp/Asp сопряжено с благополучным исходом болезни.

Заключение

Существует тесная связь между метаболическими и иммунными реакциями. Хроническое воспаление, обусловленное усилением синтеза провоспалительных цитокинов, ассоциировано с метаболическими нарушениями,

дисрегуляцией углеводного и липидного обмена. Редукция уровня растворимых рецепторов лептина может вызывать повышение резистентности к лептину, что формируя порочный круг, увеличивает вероятность ожирения. У этих пациенток имеет место усиление продукции цитокинов с провоспалительной активностью. Аллельные варианты Asp299Gly гена TLR-4 могут быть факторами риска формирования олигоменореи у девочек подростков с избыточным весом. Установленные иммунологические особенности потенцируют дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышение уровня мужских половых гормонов, нарушение функции яичников. Патогенетическая значимость факторов иммунитета в генезе олигоменореи определяет необходимость дальнейшей работы с данной категорией пациенток, что будет способствовать сохранению репродуктивного потенциала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никитина И.Л., Лискина А.С., Кельмансон И.А., Купцова П.Н. Ожирение и нарушения менструального цикла у девочек-подростков: есть ли взаимное влияние. *Медицинский Совет*. 2024;(1):144–151.
Nikitina I.L., Liskina A.S., Kelmanson I.A., Kuptsova P.N. Obesity and menstrual irregularities in adolescent girls: is there a mutual influence? *Medical Council*. 2024;(1):144–151.
<https://doi.org/10.21518/ms2023-499>
2. Fielder S, Nickkho-Amiry M, Seif MW. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;89:102343.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102343>
3. Ennab F, Atiomo W. Obesity and female infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;89:102336.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102336>
4. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(10):423–444.
<https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>
5. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):22.
<https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
6. Левкович М.А., Андреева В.О., Крукиер И.И., Хошаби К.Э., Никашина А.А. Показатели TNF-α и STNF-R1 у девочек подростков с ожирением и олигоменореей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(4):37–38.
Levkovich M.A., Andreeva V.O., Krukier I.I., Khoshabi K.E., Nikashina A.A. TNF-α and STNF-R1 levels in adolescent girls with obesity and oligomenorrhea. *Clinical laboratory diagnostics*. 2021;66(4):37–38.
eLIBRARY ID: 45607830 EDN: JNGDXF
7. Mohallem R, Aryal UK. Regulators of TNFα mediated insulin resistance elucidated by quantitative proteomics. *Sci Rep*. 2020;10(1):20878.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-77914-1>
8. Рашидова М.А., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Роль некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО-α) в генезе ожирения. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;6-2.
Rashidova M.A., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. The role of some cytokines (IL-1, IL-6, IL-18, IL-22, TNF-α) in the genesis of obesity. *Modern problems of science and education*. 2022;6-2.
<https://doi.org/10.17513/spno.32339>
9. Jialal I, Kaur H, Devaraj S. Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):39–48.
<https://doi.org/10.1210/jc.2013-3092>
10. Левкович М.А., Андреева В.О., Хошаби К.Э. Роль толл-подобных рецепторов и полиморфизма их генов в патогенезе овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2020;16(3):64–72.
Levkovich M.A., Andreeva V.O., Hoshabi K.E. The role of Toll-like receptors and their gene polymorphism in the pathogenesis of ovarian dysfunction in adolescent girls with obesity. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]*. 2020;16(3):64–72. (in Russ.)
<https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72>
11. Catli G, Anik A, Tuhan HÜ, Kume T, Bober E, Abaci A. The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Peptides*. 2014;56:72–76.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.03.015>
12. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):30–34.
Smirnova E.N., Shulkina S.G. Leptin, soluble leptin receptor, and free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):30–34. (In Russ.)
<https://doi.org/10.14341/omet2017130-34>
13. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3–17.
Romantsova T.R., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):3–17. (In Russ.)
<https://doi.org/10.14341/omet12218>

Информация об авторах

Марина Аркадьевна Левкович, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>, xlma@mail.ru

Вера Олеговна Андреева, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8341-3481>, vandreyeva@mail.ru

Наталья Викторовна Ермолова, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, руководитель акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6537-3436>, rniiap.ermolova@gmail.com

Ирина Ивановна Крукиер, д.б.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, профессор кафедры биохимии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>, biochem@rniiap.ru

Валерия Викторовна Авруцкая, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>, v.avrutskaya@rniiap.ru

Вклад авторов

М.А. Левкович, В.О. Андреева — формирование первичной гипотезы, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи;

Н.В. Ермолова, И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая — анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Marina A. Levkovich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Allergic and Auto-immune Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>, xlma@mail.ru

Vera O. Andreeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology N2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8341-3481>, vandreyeva@mail.ru

Natalia V. Ermolova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology N1, Head of the Obstetrics and Gynecology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6537-3436>, rniiap.ermolova@gmail.com

Irina I. Krukier, Dr. Sci. (Bio.), Leading Researcher of the Obstetrics and Gynecology Department, Professor of the Department of Biochemistry N1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>, biochem@rniiap.ru

Valeria V. Avrutskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology N2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>, v.avrutskaya@rniiap.ru

Authors' contribution

M.A. Levkovich, V.O. Andreeva — formation of the primary hypothesis, development of the study design, data analysis, writing the manuscript;

N.V. Ermolova, I.I. Krukier, V.V. Avrutskaya, — analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 04.09.2024

Доработана после рецензирования / *Revised*: 9.10.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 11.10.2024