

Концентрация свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости в диагностике рассеянного склероза

Набиев Ш.Р., Джуккаева С.А., Асведов М.Ш., Прохоров Д.Е., Попова Е.В.,
Гринюк В.В., Магомадова П.Р., Апевазова А.Р., Воскресенская О.Н.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Цель исследования — определить чувствительность и специфичность метода определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) для диагностики и дифференциальной диагностики рассеянного склероза (РС).

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов. Основную группу составили 54 пациента, которым был установлен диагноз РС на основании критериев МакДональда 2017 г. В группу сравнения ($n=26$) вошли пациенты с другими заболеваниями нервной системы. Для определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (каппа- и лямбда-цепей) в ЦСЖ использовался иммуноферментный анализ.

Результаты. В группе пациентов с РС выявлено повышение концентрации свободных каппа-цепей в ЦСЖ относительно показателей группы сравнения ($p<0,001$). С увеличением концентрации каппа-цепей отмечалось уменьшение чувствительности и увеличение специфичности метода в отношении диагноза РС. Пороговое значение каппа-цепей 0,17 мкг/мл имело чувствительность 68,5%, специфичность 92,3%. Пороговое значение 0,22 мкг/мл имело чувствительность 59,3%, специфичность 100%. Концентрации свободных лямбда-цепей в ЦСЖ в группе РС и в группе сравнения значимо не различались ($p=0,1$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о повышении концентрации свободных каппа-цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ у пациентов с РС. Данный биомаркер показал высокую специфичность для этой патологии. Однако для уточнения диагностического значения концентрации свободных каппа-цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ у пациентов с РС требуется дальнейшая разработка оптимальных пороговых значений.

Ключевые слова: рассеянный склероз; свободные легкие цепи иммуноглобулинов; каппа-цепи; лямбда-цепи; критерии МакДональда.

Контакты: Шихмирза Рагирович Набиев; nabievmd@gmail.com

Для ссылки: Набиев ШР, Джуккаева СА, Асведов МШ, Прохоров ДЕ, Попова ЕВ, Гринюк ВВ, Магомадова ПР, Апевазова АР, Воскресенская ОН. Концентрация свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости в диагностике рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):26–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-26-30

Concentration of immunoglobulin free light chains in cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis

Nabiev Sh.R., Dzhukkaeva S.A., Asvedov M.Sh., Prokhorov D.E., Popova E.V.,
Grinyuk V.V., Magomadova P.R., Apevalova A.R., Voskresenskaya O.N.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Objective: to determine the sensitivity and specificity of method of determining the concentration of immunoglobulin free light chains (FLCs) in cerebrospinal fluid (CSF) in the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis (MS).

Material and methods. 80 patients participated in the study. The main group consisted of 54 patients diagnosed with MS according to the 2017 McDonald criteria. The comparison group ($n=26$) comprised patients with other diseases of the nervous system. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the concentration of FLCs (kappa- and lambda-chains) in the CSF.

Results. In the group of patients with MS, an increase in the concentration of free kappa-chains (κ -FLCs) in the CSF was found compared to the comparison group ($p<0.001$). With an increase in the concentration of κ -FLCs, a decrease in the sensitivity and an increase in the specificity of the method for the diagnosis of MS was observed. The κ -FLCs cut-off value of 0.17 $\mu\text{g/ml}$ had a sensitivity of 68.5 % and a specificity of 92.3 %. The cut-off value of 0.22 $\mu\text{g/ml}$ had a sensitivity of 59.3 % and a specificity of 100 %. The concentrations of lambda-FLCs in the CSF in the MS group and in the comparison group did not differ significantly ($p=0.1$).

Conclusion. The results obtained indicate an increase in the concentration of κ -FLCs in the CSF of MS patients. This biomarker showed a high specificity for this pathology. However, further development of optimal thresholds is required to clarify the diagnostic value of CSF κ -FLCs concentration in MS patients.

Keywords: multiple sclerosis; immunoglobulin free light chains; kappa-chain; lambda-chain; MacDonald criteria.

Contact: Shikhmirza Ragibovich Nabiev; nabievm@gmail.com

For reference: Nabiev ShR, Dzhukkaeva SA, Asvedov MSh, Prokhorov DE, Popova EV, Grinyuk VV, Magomadova PR, Apevalova AR, Voskresenskaya ON. Concentration of immunoglobulin free light chains in cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):26–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-26-30

Рассеянный склероз (РС) — это аутоиммунное воспалительно-демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Распространенность РС в России составляет свыше 70 случаев на 100 тыс. населения [2]. РС является наиболее частой нетравматической причиной развития стойкой инвалидизации у людей молодого возраста среди заболеваний ЦНС [3].

В основе патогенеза РС лежат воспаление, демиелинизация и аксональная дегенерация нейронов, которые обуславливают клинические проявления [4]. Для постановки диагноза РС в настоящее время используются критерии МакДональда 2017 г. Они включают наличие клинических обострений, поражение ЦНС по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ), поражение зрительного нерва, верифицированное результатами оптической когерентной томографии, зрительных вызванных потенциалов [5]. Единственный лабораторный анализ, широко используемый в диагностике РС, — выявление олигоклональных полос (ОКП) иммуноглобулинов класса G (IgG) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [5, 6]. Однако наличие ОКП является высокочувствительным, но низкоспецифичным маркером этого заболевания, основанным на субъективном качественном анализе. Интраклеточный синтез иммуноглобулинов может выявляться и при ряде других воспалительных и аутоиммунных заболеваний ЦНС [6–8].

Своевременная диагностика РС важна, так как ранняя диагностика, старт терапии и предотвращение развития инвалидизации — приоритетные задачи, стоящие перед неврологом. По-прежнему остаются актуальными вопросы дифференциальной диагностики, поскольку существует много заболеваний со сходными клиническими проявлениями, которые могут имитировать РС и приводить к развитию многоочагового поражения ЦНС [9, 10]. Поэтому выявление новых биомаркеров РС может позволить улучшить качество диагностики РС и своевременно начать лечение. Одним из таких маркеров могут стать свободные легкие цепи иммуноглобулинов.

Имуноглобулины — это белки, которые вырабатываются активированными В-клетками и выполняют множество различных функций в иммунном ответе. Все молекулы иммуноглобулинов состоят из четырех полипептидных цепей: двух тяжелых и двух легких. Существует пять типов тяжелых цепей иммуноглобулинов — альфа, дельта, гамма, мю, эпсилон. В зависимости от того, какие тяжелые цепи содержатся в конкретном иммуноглобулине, они делятся на пять классов: IgA, IgD, IgG, IgM, IgE. Также молекула иммуноглобулина содержит один из двух видов свободных легких цепей — каппа или лямбда [11].

В последние годы содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ рассматривается как потенциальный маркер РС, а также как возможный предиктор воспалительной активности заболевания [12].

Цель исследования — определить чувствительность и специфичность свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ для диагностики РС.

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов, из них 45 женщин и 35 мужчин. Основную группу составили 54 пациента, которым был установлен диагноз РС на основании критериев МакДональда 2017 г. Средний возраст в основной группе составил $35,7 \pm 9,6$ года (95% ДИ 33,1–38,3). В группу сравнения вошло 26 пациентов с другими заболеваниями ЦНС: аутоиммунный энцефалит ($n=4$), идиопатический поперечный миелит ($n=4$), идиопатический оптический неврит ($n=4$), заболевание спектра оптиконевромиелита ($n=3$), диффузная глиома ($n=2$), церебральная болезнь малых сосудов ($n=2$), острый рассеянный энцефаломиелит ($n=1$), прогрессирующий солитарный склероз ($n=1$), болезнь Альцгеймера ($n=1$), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия ($n=1$), метхроматическая лейкодистрофия ($n=1$), ишемическая миелопатия ($n=1$), мигрень ($n=1$). Средний возраст в группе сравнения составил $46,3 \pm 11,6$ года (95% ДИ 41,6–50,9).

Всем участникам исследования была выполнена люмбальная пункция с забором 3–5 мл ЦСЖ. Для определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (каппа- и лямбда-цепей) в ЦСЖ использовался иммуноферментный анализ (ИФА).

Статистическая обработка данных. Для сравнения двух групп при анализе количественных данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для построения прогностических моделей с определением чувствительности и специфичности использовался метод бинарной логистической регрессии. Для определения пороговых значений с оптимальными показателями чувствительности и специфичности использовался ROC-анализ. Прогностические модели признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26.

Результаты. При сравнении уровней свободных легких цепей иммуноглобулинов в зависимости от наличия РС были получены следующие данные (см. таблицу).

Согласно полученным данным, между концентрацией лямбда-цепей в группе РС и в группе сравнения статистически значимых различий не было ($p=0,1$). Концентрация каппа-цепей в ЦСЖ у пациентов с РС была статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Зависимость установления диагноза РС от уровня каппа-цепей в ЦСЖ описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-x}) \cdot 100\%; \\ x = -0,92 + 10,7 \cdot X_{\text{КЦ}}, \quad (1)$$

где P — вероятность диагноза РС, %; $X_{\text{КЦ}}$ — концентрация каппа-цепей в ЦСЖ, мкг/мл.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 44,9% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (1). Чувствительность модели (1) составила 74,1%, специфичность — 73,1%.

Исходя из значения регрессионного коэффициента, уровень каппа-цепей в ЦСЖ имел прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

При оценке зависимости вероятности диагноза РС от концентрации каппа-цепей в ЦСЖ была получена следующая ROC-кривая (см. рисунок).

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,8 \pm 0,05$ (95% ДИ 0,71–0,9). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Концентрация каппа-цепей 0,15 мкг/мл обеспечивала чувствительность 70,4%, специфичность 88,5%. Увеличение концентрации каппа-цепей характеризовалось уменьшением чувствительности и увеличением специфичности. Пороговое значение каппа-цепей 0,17 мкг/мл имело чувствительность 68,5%, специфичность 92,3%, пороговое значение 0,22 мкг/мл — чувствительность 59,3%, специфичность 100%.

Обсуждение. Оценка свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ как потенциального биомаркера в диагностике РС представляет интерес, так как в настоящее время не существует единого специфического лабораторного теста для данного заболевания. Наше исследование было проведено с целью определить диагностическую значимость количественной оценки свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ методом ИФА у пациентов с РС и без него, а также определить чувствительность и специфичность данных показателей.

Исследование ЦСЖ проводят в большинстве случаев при подозрении на РС. Помимо оценки белково-клеточного состава, исследуют клональность IgG в ЦСЖ и сыворотке крови.

Иммуноглобулины в ЦСЖ могут иметь разное происхождение. Как правило, иммуноглобулины проникают через гематоэнцефалический барьер путем пассивного транспорта. При РС часто возникает интратекальный син-

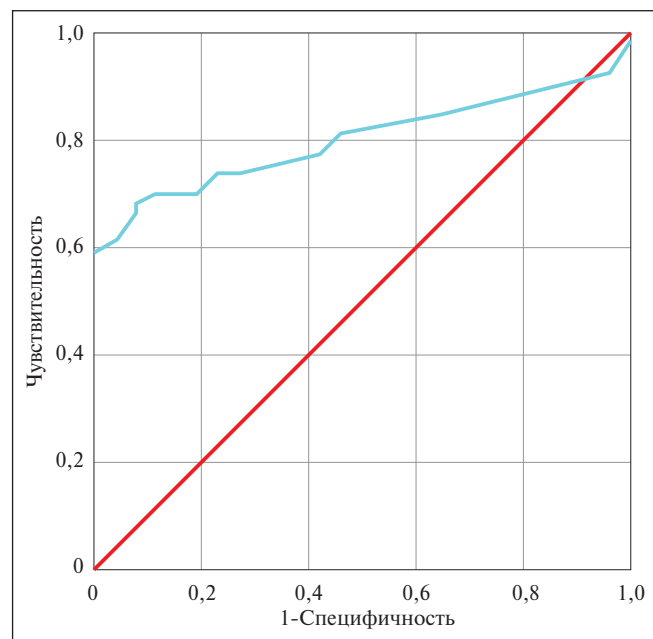
тез иммуноглобулинов, в результате чего определяются специфические для ЦСЖ ОКП IgG [6]. Обнаружение по меньшей мере двух ОКП и наличие на МРТ критериев диссеминации в пространстве позволяют установить диагноз РС у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) [5]. Однако определение ОКП в ЦСЖ имеет два серьезных недостатка. Во-первых, данная лабораторная методика требует проведения параллельного исследования парных образцов ЦСЖ и сыворотки крови, а также затрачивается в среднем около 4 ч для обработки результатов. Во-вторых, интерпретация результатов зависит от последующей субъективной визуальной оценки результатов исследователем и является качественным, а не количественным методом. Таким образом, эти недостатки требуют возможного рассмотрения более объективного стандартизированного количественного лабораторного теста для диагностики РС.

Оценка свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ в клинической диагностике РС широко исследуется на протяжении последних 20 лет. В ряде описанных клинических исследований оценка концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ имела сопоставимые с исследованием ОКП чувствительность и специфичность [12, 13]. Описано несколько методов оценки концентрации лямбда- и каппа-цепей: первый — с помощью ИФА, второй — методом нефелометрии, третий — турбидиметрия. В нашем исследовании мы использовали ИФА и оценивали концентрацию лямбда-цепей в ЦСЖ. В полученных результатах выявлено отсутствие статистически значимых различий между группой пациентов с РС и группой сравнения. Сходные результаты бы-

Сравнение уровней свободных легких цепей иммуноглобулинов в зависимости от наличия или отсутствия РС, Me [25-й; 75-й перцентили]
Comparison of immunoglobulin free light chain concentrations depending on the presence or absence of MS, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=26)	p
Каппа-цепи, мкг/мл	0,3 [0,08; 0,66]	0,05 [0,04; 0,1]	<0,001*
Лямбда-цепи, мкг/мл	0,06 [0,03; 0,23]	0,05 [0,03; 0,23]	0,1

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).



ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от уровней свободных каппа-цепей в ЦСЖ
ROC curve characterizing the dependence of the probability of an MS diagnosis from the free kappa-chains concentration in the CSF

ли получены в ряде других исследований [12, 14, 15]. Вероятно, это связано с недостаточной чувствительностью метода ИФА. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что данный показатель не является диагностически значимым для РС и количественная оценка концентрации лямбда-цепей в ЦСЖ методом ИФА не может быть использована для диагностики или дифференциальной диагностики РС.

В систематическом обзоре, посвященном оценке концентрации каппа-цепей иммуноглобулинов, выявлено, что повышение их уровня в ЦСЖ потенциально обеспечивает точность до 95% для РС и КИС [12]. В большом мультицентровом исследовании OFSEP, включавшем 1621 пациента (675 – РС, 90 – КИС, 297 – другие воспалительные заболевания ЦНС и 559 – другие невоспалительные заболевания ЦНС), получены убедительные данные, что исследование каппа-цепей проще и быстрее в выполнении, надежнее при дифференциальной диагностике и существенно дешевле, чем определение типа синтеза олигоклональных IgG [16].

В полученных нами результатах зафиксировано повышение концентрации каппа-цепей в ЦСЖ в группе пациентов с РС относительно группы сравнения, что также продемонстрировано рядом других авторов [12–14]. Также из представленных нами результатов видно, что с увеличением концентрации каппа-цепей в ЦСЖ чувствительность диагностики РС снижается, в то время как специфичность уве-

личивается. Полученные результаты указывают, что выявление повышенной концентрации каппа-цепей в ЦСЖ отражает воспалительный процесс, характерный для РС, и может быть использован как дополнительный лабораторный биомаркер в диагностике заболевания. Однако необходимо разработать оптимальные пороговые значения для достижения наилучшей комбинации чувствительности и специфичности. В нашем исследовании показатель 0,17 мкг/мл обеспечивал баланс между чувствительностью (68,5%) и специфичностью (92,3%). Представленный результат отличается от референсного значения российских лабораторий (0,50 мкг/мл).

Ограничениями данного исследования являются относительно малый объем выборки, исследование уровней свободных легких цепей иммуноглобулинов только в ЦСЖ, определение свободных легких цепей методом ИФА, что имеет меньшую точность по сравнению с нефелометрией.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о повышении концентрации каппа-цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ у пациентов с РС, имеющем высокую специфичность для данной патологии. Проведенное исследование, на наш взгляд, создало теоретические предпосылки для дальнейшего изучения каппа-цепей иммуноглобулинов при РС, которые в будущем могут выступить в качестве дополнительного диагностического маркера РС и могут быть включены в диагностические критерии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):207-17. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.010
- Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci*. 2020 May 18;10(5):305. doi: 10.3390/brain-sci10050305
- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816-21. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 15;15(9):545-58. doi: 10.1038/nri3871. Epub 2015 Aug 7.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
- Jin H, Lu Q, Gao F, Hao H. Application of oligoclonal bands and other cerebrospinal fluid variables in multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2023 Apr 15;11(7):282. doi: 10.21037/atm-21-3073. Epub 2023 Jan 10.
- Fujisawa M, Seike K, Fukumoto K, et al. Oligoclonal bands in patients with multiple myeloma: its emergence per se could not be translated to improved survival. *Cancer Sci*. 2014 Nov;105(11):1442-6. doi: 10.1111/cas.12527. Epub 2014 Oct 9.
- Berek K, Hegen H, Auer M, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in Neuroborreliosis are specific for *Borrelia burgdorferi*. *PLoS One*. 2020 Sep 25;15(9):e0239453. doi: 10.1371/journal.pone.0239453
- Джуккаева СА, Ермилова ЕВ, Набиев ШР, Воскресенская ОН. Несвоевременная диагностика заболевания спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):31-4. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-31-34 [Dzhukkaeva SA, Ermilova EV, Nabiev ShR, Voskresenskaya ON. Delayed diagnosis of the neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):31-4. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-31-34 (In Russ.)].
- Белова АН, Григорьева ВН, Растеряева МВ и др. Анти-NMDAR-энцефалит с рецидивирующим поражением зрительных нервов: клиническое наблюдение и дифференциальный диагноз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):137-46. doi: 10.17116/jnevro201911910137
- [Belova AN, Grigor'eva VN, Rasteryaeva MV, et al. Anti-NMDAR encephalitis associated with relapsing optic neuritis: a case report and differential diagnosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):137-46. doi: 10.17116/jnevro201911910137 (In Russ.)].
- Аббас АК, Лихтман ЭГ, Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 408 с. [Abbas AK, Lichtman EG, Pillai S. *Osnovy immunologii. Funktsii immunooy sistemy i ikh narusheniya: uchebnik* [Fundamentals of immunology. Functions of the immune system and their disorders: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 408 p. (In Russ.)].
- Arneth B, Kraus J. The Use of Kappa Free Light Chains to Diagnose Multiple Sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Oct 24;58(11):1512. doi: 10.3390/medicina58111512
- Hegen H, Walde J, Berek K, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler*. 2023 Feb;29(2):169-81. doi: 10.1177/13524585221134213. Epub 2022 Dec 1.
- Назаров ВД, Макшаков ГС, Мазинг АВ и др. Роль определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в диагностике дебюта рассеянного склероза. *Журнал невро-*

логии и психиатрии им. С.С. Корсакова.
Спецвыпуски. 2017;117(2-2):60-5.

[Nazarov VD, Makshakov GS, Mazing AV,
et al. Diagnostic value of immunoglobulin free
light chains at the debut of multiple sclerosis.
Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni
S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal
of Neurology and Psychiatry. 2017;117(2-2):60-

5. doi: 10.17116/jnevro20171172260-65
(In Russ.)].

15. Ferraro D, Trovati A, Bedin R, et al.
Cerebrospinal fluid kappa and lambda free light
chains in oligoclonal band-negative patients
with suspected multiple sclerosis. *Eur J Neurol*.
2020 Mar;27(3):461-7. doi: 10.1111/ene.14121.
Epub 2019 Dec 2.

16. Levrault M, Laurent-Chabalier S, Aygnac X,
et al; Societe Francophone de la Sclerose En
Plaques (SFSEP). Kappa Free Light Chain
Biomarkers Are Efficient for the Diagnosis
of Multiple Sclerosis: A Large Multicenter
Cohort Study. *Neurol Neuroimmunol*
Neuroinflamm. 2022 Nov 14;10(1):e200049.
doi: 10.1212/NXI.0000000000200049

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.02.2024/26.05.2024/27.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Набиев Ш.Р. <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>

Джуккаева С.А. <https://orcid.org/0000-0001-6312-8501>

Асведов М.Ш. <https://orcid.org/0009-0006-7976-9470>

Прохоров Д.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7149-726X>

Попова Е.В. <https://orcid.org/0009-0008-7367-1995>

Гринюк В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

Магомадова П.Р. <https://orcid.org/0009-0002-7310-118X>

Апелалова А.Р. <https://orcid.org/0009-0004-5637-7189>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>