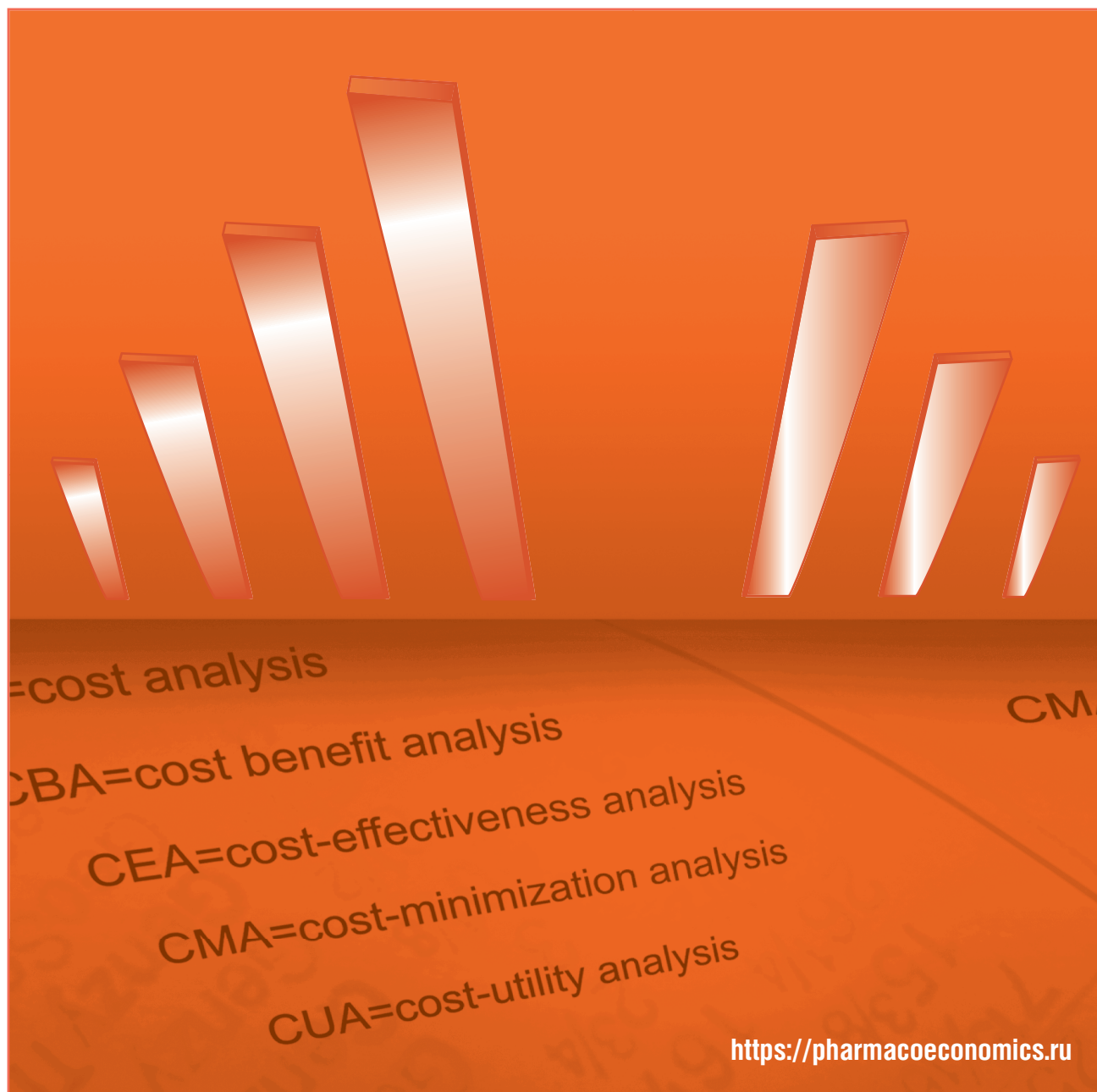


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)



FARMAKOEKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2025 Vol. 18 No. 1

№1

Том 18

2025

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.304>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Клинико-диагностическое значение изолированного выявления антител класса IgA к деамидированным пептидам глиаина у пациентов с IgA-нефропатией

М.Е. Манцаева^{1,2,3}, Д.И. Корабельников¹, А.Г. Борисов^{1,4,5}

¹ Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза» (2-я Брестская ул., д. 5, Москва 123056, Российская Федерация)

² Медицинское частное учреждение «Отраслевой клинико-диагностический центр ПАО «Газпром» (ул. Намёткина, д. 16, корп. 4, Москва 117420, Российская Федерация)

³ Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации» (ул. Народного ополчения, д. 35, Москва 123060, Российская Федерация)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва 125993, Российская Федерация)

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская поликлиника № 209 Департамента здравоохранения г. Москвы» (ул. Раменки, д. 29, Москва 119607, Российская Федерация)

Для контактов: Мария Евгеньевна Манцаева, e-mail: MariyaMantsaeva@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Иммуноглобулин А-нефропатия (IgA-N) представляет собой серьезную медицинскую проблему как одна из наиболее частых причин терминальной почечной недостаточности. Современные исследования все больше внимания уделяют роли лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (англ. mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) кишечника в патогенезе IgA-N, особенно в контексте влияния пищевых антигенов, таких как глютен. У пациентов с IgA-N часто обнаруживаются антитела (АТ) класса IgA к деамидированным пептидам глиаина (ДПГ). Изучение их изолированного носительства может помочь в разработке новых методов диагностики и лечения, направленных на коррекцию кишечного иммунитета и контроль высокоактивного течения и прогрессирования IgA-N.

Цель: установить клинико-диагностическую роль АТ IgA к ДПГ у пациентов с IgA-N для разработки дополнительных персонализированных клинических подходов и оптимизации лечебных стратегий.

Материал и методы. В проспективном сравнительном когортном контролируемом исследовании приняли участие 105 пациентов с диагнозом IgA-N в возрасте от 18 до 64 лет. Использовались демографические, анамнестические и клинические показатели, сведения о лечении. Сыворотка крови больных исследована на антитела, специфичные для целиакии: АТ IgA к ДПГ, тканевой трасглутаминазе (ТТГ), эндомизину. В результате сформированы две группы пациентов в зависимости от наличия АТ IgA к ДПГ: в основную группу (n=20) вошли больные IgA-N с выявленными АТ, в контрольную (n=85) – серонегативные по целиакийным АТ. Один пациент был серопозитивен по АТ IgA к ДПГ и ТТГ одновременно.

Результаты. У пациентов основной группы активность IgA-N, оцененная по выраженности утренней протеинурии (0,96 [0,70–1,60] г/л; p=0,005), суточной протеинурии (1,50 [0,70–2,50] г/сут; p=0,014), эритроцитурии (20,00 [15,00–25,00] в поле зрения; p=0,015), уровнях систолического (147,65±12,06 мм рт. ст.; p=0,001) и диастолического (94,35±12,78 мм рт. ст.; p=0,006) артериального давления, оказалась выше, чем в группе контроля. Обнаружение АТ IgA к ДПГ ассоциировано с высокой концентрацией сывороточного IgA (4,35±1,06 г/л; p<0,001). Прямая корреляционная связь между АТ IgA к ДПГ и IgA (p=0,247; p=0,020) наиболее вероятно объясняется гиперреактивностью IgA-продуцирующих В-лимфоцитов слизистых кишечника в ответ на глютен. У больных основной группы риск снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации на 50% или прогрессирования до терминальной почечной недостаточности в течение 5 лет после выполненной нефробиопсии статистически значимо выше, чем у пациентов группы контроля (15,05% [9,32–20,91] против 7,99% [4,97–11,73]; p=0,015).

Заключение. Полученные результаты указывают на значимость AT IgA к ДПГ как потенциального маркера риска прогрессирования IgA-Н. Дальнейшее изучение влияния пищевых антигенов на иммунный ответ при IgA-Н открывает новые перспективы для разработки эффективных методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

иммуноглобулин А-нефропатия, глютен, антитела IgA к деамидированным пептидам глиаина, целиакия, MALT-система кишечника

Для цитирования

Манцаева М.Е., Корабельников Д.И., Борисов А.Г. Клинико-диагностическое значение изолированного выявления антител класса IgA к деамидированным пептидам глиаина у пациентов с IgA-нефропатией. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025; 18 (1): 62–70. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2025.304>.

Clinical and diagnostic significance of isolated detection of IgA antibodies to deamidated gliadin peptides in IgA nephropathy patients

M.E. Mantsaeva^{1,2,3}, D.I. Korabelnikov¹, A.G. Borisov^{1,4,5}

¹ Moscow Haass Medical and Social Institute (5 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russian Federation)

² Branch Clinical and Diagnostic Center of PJSC Gazprom (16 Nametkin Str., Moscow 117420, Russian Federation)

³ Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation (35 Narodnogo Opolcheniya Str., Moscow 123060, Russian Federation)

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (2/1 bldg 1 Barrikadnaya Str., Moscow 125993, Russian Federation)

⁵ City Polyclinic No. 209 (29 Ramenky Str., Moscow 119607, Russian Federation)

Corresponding author: Mariya E. Mantsaeva, e-mail: MariyaMantsaeva@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is a serious medical problem reported to be one of the most common causes of terminal renal failure. Current research increasingly focuses on the role of intestinal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in IgAN pathogenesis, especially under the effect of food antigens, such as gluten. Patients with IgAN often have IgA antibodies to deamidated gliadin peptides (anti-DGP IgA). Studying their isolated carriage can help in the development of new diagnostic and therapeutic methods aimed at regulating intestinal immune response and managing the highly active course and progression of IgAN.

Objective: To establish the clinical and diagnostic role of anti-DGP IgA in IgAN patients for the development of additional personalized clinical approaches and optimization of treatment strategies.

Material and methods. A total of 105 IgAN patients aged 18 to 64 years participated in the controlled, prospective, comparative, cohort study. Demographic, anamnestic, clinical, and treatment data were used. The blood of patients was tested for celiac-specific antibodies: anti-DGP IgA, IgA antibodies to tissue transglutaminase (anti-TTG IgA), IgA antibodies to endomysium. As a result, patients were divided into two groups depending on the presence of anti-DGP IgA: the main group (n=20) comprising IgAN patients with detected antibodies and the control group (n=85) consisting of patients seronegative for celiac antibodies. One patient was seropositive for both anti-DGP and anti-TTG IgA.

Results. As compared to the control group, the patients of the main group exhibited higher IgAN activity, which was assessed in terms of morning proteinuria (0.96 [0.70–1.60] g/l; p=0.005), daily proteinuria (1.50 [0.70–2.50] g/day; p=0.014), erythrocyturia (20.00 [15.00–25.00] per high power field; p=0.015), as well as levels of systolic (147.65±12.06 mm Hg; p=0.001) and diastolic (94.35±12.78 mm Hg; p=0.006) blood pressure. The detection of anti-DGP IgA was associated with a high concentration of serum IgA (4.35±1.06 g/l; p<0.001). The direct correlation between anti-DGP IgA and IgA (p=0.247; p=0.020) can most likely be attributed to the hyperreactivity of IgA-producing B-lymphocytes of the intestinal mucosa in response to gluten. In the main group, the risk of a 50% decrease in the estimated glomerular filtration rate or progression to terminal renal failure within 5 years after the performed renal biopsy was statistically significantly higher than in the control group (15.05% [9.32–20.91] vs. 7.99% [4.97–11.73]; p=0.015).

Conclusion. The obtained results indicate the possibility of using anti-DGP IgA as a potential risk marker for IgAN progression. Further studies into the effect of food antigens on the immune response in IgAN opens up new prospects for the development of effective treatment methods.

KEYWORDS

immunoglobulin A nephropathy, gluten, IgA antibodies to deamidated gliadin peptides, celiac disease, intestinal MALT

For citation

Mantsaeva M.E., Korabelnikov D.I., Borisov A.G. Clinical and diagnostic significance of isolated detection of IgA antibodies to deamidated gliadin peptides in IgA nephropathy patients. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (1): 62–70 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2025.304>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Иммуноглобулин А-нефропатия (IgA-H) – хроническая гломерулярная болезнь, одна из ведущих причин терминальной почечной недостаточности, что требует проведения дорогостоящей заместительной почечной терапии
- ▶ Одним из аспектов исследования IgA-H является изучение этиопатогенеза через призму энтероренальной оси с акцентом на участие MALT-системы кишечника под влиянием пищевых антигенов, таких как глютен
- ▶ У пациентов с IgA-H часто наблюдается изолированное повышение уровней антиглиадиновых антител в сыворотке крови

Что нового дает статья?

- ▶ Полученные результаты указывают на возможность использования антител класса IgA к деамидированным пептидам как потенциального маркера риска прогрессирования IgA-H

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Дальнейшее изучение влияния пищевых антигенов на иммунный ответ при IgA-H может помочь в разработке дополнительных персонализированных диагностических и терапевтических подходов, направленных на коррекцию MALT-системы кишечника и контроль высокоактивного течения IgA-H

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is a chronic glomerular disease. It is one of the leading causes of terminal renal failure, which requires expensive renal replacement therapy
- ▶ IgAN research involves studying enterorenal etiopathogenesis, with a focus on the role of the intestinal MALT under the effect of food antigens (e.g., gluten)
- ▶ Patients with IgAN often exhibit isolated elevations in the serum levels of antigliadin antibodies

What are the new findings?

- ▶ The obtained results indicate the possibility of using IgA antibodies to deamidated peptides as a risk marker for IgAN progression

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Further studies into the effect of food antigens on the immune response in IgAN may help to develop additional personalized diagnostic and therapeutic approaches aimed at regulating the intestinal MALT and managing the highly active course of IgAN

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgA-H) – хроническая гломерулярная болезнь, связанная с воспалительным поражением почечных клубочков, опосредованным отложением иммунных комплексов, содержащих aberrantный секреторный иммуноглобулин А (англ. immunoglobulin A, IgA) и приводящая к развитию необратимых фибропластических изменений органа. IgA-H является одной из ведущих причин терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей проведения дорогостоящей заместительной почечной терапии: диализа и трансплантации почки [1, 2]. Связь IgA-H с клинически очевидным или латентным воспалением кишечника указывает на наличие патогенетической энтероренальной оси, способствующей развитию гломерулярной болезни [3].

Исследовательский интерес в контексте этиопатогенеза IgA-H сосредоточен на изменениях иммунной системы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (англ. mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) кишечника, под воздействием пищевых антигенов, таких как глютен [4–6]. Помимо морфологически подтвержденной целиакии [7, 8] у пациентов с IgA-H отмечается высокая распространенность бессимптомного носительства антиглиадиновых антител в сыворотке крови [9, 10]. Согласно другим литературным данным активность IgA-H снижается при исключении глютена из рациона [11, 12].

Изучение клинко-диагностического значения изолированного носительства антител класса IgA к деамидированным пептидам глиадина (AT IgA к ДПГ) у пациентов с IgA-H является актуальным направлением внутренней медицины. Полученные при исследовании результаты могут указать на необходимость и возможность разработки дополнительных диагностических и персонализированных терапевтических подходов, направленных на коррекцию активности MALT-системы кишечника и контроль высокоактивного течения IgA-H в российской популяции.

Цель – установить клинко-диагностическое значение AT IgA к ДПГ у пациентов с IgA-H для разработки дополнительных персонализированных клинических подходов и оптимизации лечебных стратегий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Проспективное сравнительное когортное контролируемое исследование выполнено на базе нефрологического отделения ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России (ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко). Диагноз IgA-H был установлен на основании морфологического исследования столбиков почечной ткани с проведением световой микроскопии и иммунофлуоресцентного исследования. На момент включения пациентов в исследование регистрировали следующие показатели: пол, возраст, возраст дебюта болезни и на момент нефробиопсии, длительность заболевания от первых симптомов до морфологической верификации IgA-H. Анамнестические данные включали регистрацию клинически значимых хронических воспалительных заболеваний различной локализации (верхних и нижних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей), провоцирующих факторов дебюта или обострения болезни, ведущего синдрома в дебюте заболевания, эпизодов макрогематурии, текущей и ранее проводимой фармакотерапии.

Лабораторная диагностика / Laboratory diagnostics

Лабораторно оценены клинические показатели мочи (выраженность протеинурии (ПУ) и эритроцитурии (микроскопия осадка мочи), суточной протеинурии (СПУ)), стандартный биохимический анализ крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), иммунологический анализ крови с определением IgA, IgM, IgG и компонентов системы комплемента C3- и C4-фракций.

Рутинные лабораторные исследования выполнены с использованием сертифицированного оборудования в лабораториях центра клинической лабораторной диагностики ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко. Антитела IgA к тканевой трансглутаминазе (AT IgA к ТТГ) и AT IgA к ДПГ определены в венозной крови иммуноферментным методом с применением набора реагентов Euroimmun и Orgentec (Германия). AT IgA к эндомизию исследованы методом

непрямой иммунофлюоресценции с применением набора реагентов Euroimmun (Германия) в лабораториях «Инвитро» (Россия).

Группы сравнения / Comparison groups

В исследовании приняли участие 105 пациентов с морфологически подтвержденной IgA-Н в возрасте от 18 до 64 лет.

Сформированы две группы: в основную группу (n=20) вошли больные IgA-Н с выявленными АТ IgA к ДПГ, в контрольную (n=85) – пациенты с IgA-Н, серонегативные по АТ IgA к ДПГ, ТТГ и эндомизию.

Инструментальные методы / Instrumental methods

Всем пациентам выполнено ультразвуковое исследование почек на аппарате Siemens Acuson S2000 (Siemens, США) для оценки их размеров, исключения аномалий развития и нефролитиаза. Артериальное давление (АД) измерено стандартным методом с регистрацией систолического (сАД) и диастолического (дАД) показателей.

У 12 пациентов основной группы проведена фиброгастродуоденоскопия с использованием эндофиброскопа Fujinon ED-250XT5 (Fujinon, Япония) с биопсией из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки и последующим морфологическим исследованием слизистой оболочки тонкого кишечника (СОТК). На основании характерного типа повреждения СОТК устанавливали стадию по классификации Marsh–Oberhuber [13].

Расчет риска прогрессирования IgA-Н / IgAN progression risk calculation

В калькуляторе расчета риска прогрессирования IgA-Н у взрослых (англ. International IgAN Prediction Tool at biopsy – Adults) [14, 15] использовались переменные на момент проведения нефробиопсии: расчетная СКФ (рСКФ) (мл/мин/1,73 м²), сАД и дАД (мм рт. ст.), ПУ (г/сут), возраст (лет), этническая принадлежность, терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), иммуносупрессия, данные морфологии: мезангиальная пролиферация (М) 0–1, эндокапиллярная пролиферация (Е) 0–1, сегментарный склероз (S) 0–1, интерстициальный фиброз / атрофия канальцев (Т) 0–1–2.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Рассчитывали медиану (Me) с межквартильным

размахом [Q1–Q3], среднее со стандартным отклонением (M±SD) и 95% доверительным интервалом (ДИ). Для выявления межгрупповых различий применяли U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Клинико-anamnestические данные / Clinical and anamnestic data

В группах исследования было 92 (87,6%) пациента мужского пола и 13 (12,4%) женского. Средний возраст в общей группе составил 34,0 [29,0–42,0] года. Средний возраст мужчин – 34,0 [28,0–42,0] года, средний возраст женщин – 42,0 [33,5–45,0] года. Средний возраст дебюта IgA-Н в общей группе – 30,3±8,03 года (мужчин – 29,95±8,13 года, женщин – 32,82±7,14 года). Средний возраст на момент нефробиопсии в общей группе – 33,0 [26,0–39,0] года (мужчин – 33,0 [26,0–38,8] года, женщин – 41,0 [32,5–44,0] года).

Из 105 участников исследования 47 (44,8%) больных находились в стационарном лечебном учреждении в связи с персистенцией клинических симптомов IgA-Н, 58 (55,2%) – для морфологической верификации впервые выявленной IgA-Н. Длительность заболевания от первых клинических симптомов до морфологической верификации IgA-Н в общей группе составила 35,09±40,70 мес (у мужчин – 33,24±39,69 мес, у женщин – 48,18±47,28 мес). Все показатели с учетом гендерных характеристик представлены в **таблице 1**.

Диагноз хронического гломерулонефрита (морфологически не верифицированного) в 42,9% случаев был установлен на основании результатов клинико-лабораторной и инструментальной диагностики в период прохождения углубленного медицинского обследования. Предположение о наличии хронического гломерулонефрита у врачей возникало в период госпитализаций по поводу респираторных инфекций, дебюта артериальной гипертензии и других заболеваний у 17,1%, 11,4% и 28,6% пациентов соответственно. Все указанные случаи потребовали дообследования в специализированном нефрологическом отделении стационарной медицинской организации. Нефропротективную терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в терапевтических дозах согласно положениям действующих клинических рекомендаций [1, 2] получали 94 (89,5%) пациента. Из них 80 (76,2%) больным терапия проводилась в течение более 3 мес, 25 (26,5%) пациентам лечение иАПФ/БРА инициировано в качестве

Таблица 1. Гендерные и возрастные характеристики больных с иммуноглобулин А-нефропатией (IgA-Н)

Table 1. Gender and age characteristics of patients with immunoglobulin A nephropathy (IgAN)

Параметр / Parameter	Мужчины / Males	Женщины / Females	Общая группа / Total group
Число больных, n (%) / Number of patients, n (%)	92 (87,6)	13 (12,4)	105 (100)
Возраст, лет / Age, years	34,0 [28,0–42,0]	42,0 [33,5–45,0]	34,0 [29,0–42,0]
Возраст дебюта заболевания, лет / Age of disease onset, years	29,95±8,13	32,82±7,14	30,30±8,03
Возраст на момент нефробиопсии, лет / Age at the time of renal biopsy, years	33,0 [26,0–38,8]	41,0 [32,5–44,0]	33,0 [26,0–39,0]
Длительность заболевания до проведения нефробиопсии, мес / Disease duration prior to renal biopsy, months	33,24±39,69	48,18±47,28	35,09±40,70
Новые случаи IgA-Н, n (%) / New cases of IgAN, n (%)	53 (91,4)	5 (8,6)	58 (55,2)

монотерапии или в составе комбинированной гипотензивной терапии до морфологической верификации IgA-Н в связи с дебютом артериальной гипертензии. После морфологической верификации IgA-Н терапия глюкокортикостероидами была назначена 13 (12,4%) больным в связи с высоким риском прогрессирования.

На этапе клинического обследования у пациентов с IgA-Н выделены неспецифические жалобы: дискомфорт в поясничной области (42,7%), головная боль при повышении АД (31,5%), отеки различной локализации (27,0%), изменение цвета мочи по типу «синфарингитной» гематурии (25,8%), общая слабость (18,0%). Среди провоцирующих факторов дебюта или обострения IgA-Н выделены следующие: острая респираторно-вирусная инфекция (31,4%), острый тонзиллит (14,3%), вакцинация (3,8%), пневмония (4,8%), герпесвирусная инфекция (0,9%) (табл. 2).

Результаты анализа сопутствующей патологии (хронические воспалительные заболевания слизистых оболочек различной локализации) отражены в таблице 3.

Частота встречаемости бессимптомного варианта клинического течения IgA-Н превалировала над классическим с повторными эпизодами макрогематурии: 71,9% и 28,1% соответственно. Дебют IgA-Н наиболее часто (в 60,7% случаев) характеризовался нефритическим синдромом.

Данные серологического скрининга / Serological screening data

По результатам серологического скрининга, направленного на определение специфических антител (АТ IgA к ДПГ, ТТГ и эндомизию) у пациентов с IgA-Н, распространенность АТ IgA к ДПГ составила 19%, у 1 пациента отмечалась двойная серопозитив-

ность – АТ IgA к ДПГ и ТТГ одновременно. Ни в одном случае не было отмечено повышения АТ IgA к эндомизию. Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей в группах приведены в таблице 4.

Среди иммунологических маркеров отмечена статистически значимая разница ($p < 0,001$) между концентрациями сывороточного IgA в основной и контрольной группах.

Корреляция между АТ IgA к ДПГ и IgA / Correlation between anti-DGP IgA and IgA

Корреляционный анализ взаимосвязи АТ IgA к ДПГ и сывороточного IgA показал, что корреляционная связь является статистически значимой, прямой, слабой тесноты по шкале Чеддока ($p = 0,247$; $r = 0,020$). Наблюдаемую зависимость можно описать уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{АТ IgA к ДПГ}} = 4,663 \times X_{\text{IgA}} - 4,77.$$

При увеличении IgA на 1 г/л следует ожидать увеличения АТ IgA к ДПГ на 4,663 отн. ед/мл. Полученная модель объясняет 8,1% наблюдаемой дисперсии АТ IgA к ДПГ (рис. 1).

Оценка показателей мочи / Evaluation of urine parameters

Выявлены статистически значимые различия полученных результатов СПУ, ПУ и микрогематурии в основной и контрольной группах (табл. 5). У больных основной группы уровень ПУ был значительно выше, чем у пациентов контрольной группы, как в утренней, так и в суточной моче. В основной группе значение ПУ составило 0,96 [0,70–1,60] г/л, тогда как в контрольной группе этот показатель был ниже – 0,50 [0,30–0,92] г/л. Аналогичная тенденция наблюдалась и для СПУ: в основной группе ее уровень составил 1,50 [0,70–2,50] г/сут, а в группе контроля – 0,7 [0,45–1,15] г/сут. Выраженность микрогематурии была выше у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой: 20,00 [15,00–25,00] и 10,00 [7,00–20,00] в поле зрения соответственно.

Исследование артериального давления / Blood pressure study

Уровни САД и ДАД были статистически значимо выше у пациентов основной группы по сравнению с контрольной: $147,65 \pm 12,06$ (141,45–153,85) против $134,96 \pm 16,65$ (131,05–138,87) мм рт. ст. и $94,35 \pm 12,78$ (87,78–100,92) против $85,79 \pm 10,86$ (83,24–88,34) мм рт. ст. соответственно (табл. 6).

Таблица 2. Структура провоцирующих факторов дебюта или обострения иммуноглобулин А-нефропатии

Table 2. Factors provoking the onset or exacerbation of immunoglobulin A nephropathy

Провоцирующий фактор / Provoking factor	Число пациентов, n (%) / Number of patients, n (%)
ОРВИ / ARVI	33 (31,4)
Острый тонзиллит / Acute tonsillitis	15 (14,3)
Вакцинация / Vaccination	4 (3,8)
Пневмония / Pneumonia	5 (4,8)
Герпесвирусная инфекция / Herpes virus infection	1 (0,9)

Примечание. ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция.

Note. ARVI – acute respiratory viral infection.

Таблица 3. Структура сопутствующих хронических воспалительных заболеваний у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией

Table 3. Concomitant chronic inflammatory diseases in patients with immunoglobulin A nephropathy

Сопутствующие хронические воспалительные заболевания / Concomitant chronic inflammatory diseases	Число пациентов, n (%) / Number of patients, n (%)
Хронический тонзиллит / Chronic tonsillitis	18 (17,1)
Заболевания верхних дыхательных путей (гайморит, синусит, полиноз) / Upper respiratory diseases (maxillary sinusitis, sinusitis, pollinosis)	10 (9,5)
Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка/ДПК) // Gastrointestinal diseases (gastritis, gastric/duodenal ulcer)	9 (8,6)
Заболевания мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит, простатит) / Urinary tract diseases (cystitis, pyelonephritis, prostatitis)	7 (6,7)
Заболевания нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиальная астма, ХОБЛ) / Lower respiratory diseases (bronchitis, bronchial asthma, COPD)	4 (3,8)

Примечание. ДПК – двенадцатиперстная кишка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note. COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Таблица 4. Лабораторная характеристика обследованных пациентов

Table 4. Laboratory characteristics of the examined patients

Параметр / Parameter	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group	p
Стандартный биохимический анализ крови / Blood biochemistry test			
Гемоглобин, г/л // Hemoglobin, g/l	147,06±15,64 (139,02–155,1)	145,1±14,83 (141,61–148,58)	0,628
Общий белок, г/л // Total protein, g/l	69,75±5,02 (67,17–72,34)	68,56±6,39 (67,06–70,06)	0,475
Альбумин, г/л // Albumin, g/l	43,51±3,88 (41,51–45,50)	42,99±3,82 (42,08–43,89)	0,616
Холестерин, ммоль/л // Cholesterol, mmol/l	4,62±0,86 (4,18–5,06)	4,82±1,12 (4,56–5,09)	0,490
Креатинин, мкмоль/л // Creatinine, μmol/l	102 [87–132]	97,50 [82,50–131,00]	0,514
Мочевина, ммоль/л // Urea, mmol/l	5,60 [5,20–7,30]	5,60 [4,60–6,95]	0,271
Мочевая кислота, мг/дл // Uric acid, mg/dl	6,23±1,08 (5,67–6,79)	6,18±1,49 (5,83–6,52)	0,887
Калий, ммоль/л // Potassium, mmol/l	4,25 [4,10–4,40]	4,27 [4,09–4,50]	0,874
СКФ, мл/мин/1,73 м ² // GFR, ml/min/1.73 m ²	75,47±27,50 (61,33–89,61)	79,93±24,57 (74,15–85,70)	0,513
Иммунологические показатели крови / Immunological parameters			
IgA, г/л // IgA, g/l	4,35±1,06 (3,80–4,90)	3,37±1,01 (3,13–3,61)	<0,001*
IgM, г/л // IgM, g/l	1,04 [0,89–1,56]	1,06 [0,60–1,55]	0,666
IgG, г/л // IgG, g/l	10,79±2,61 (9,40–12,19)	10,62±3,02 (9,84–11,40)	0,833
C3, г/л // C3, g/l	1,20 [1,17–1,30]	1,12 [1,03–1,27]	0,138
C4, г/л // C4, g/l	0,21 [0,19–0,30]	0,26 [0,20–0,30]	0,300

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; IgA (англ. immunoglobulin A) – иммуноглобулин A; IgM (англ. immunoglobulin M) – иммуноглобулин M; IgG (англ. immunoglobulin G) – иммуноглобулин G; C3, C4 – компоненты системы комплемента C3- и C4-фракций. * Выделено статистически значимое различие показателей ($p<0,05$).

Note. GFR – glomerular filtration rate; IgA – immunoglobulin A; IgM – immunoglobulin M; IgG – immunoglobulin G; C3, C4 – complement components C3 and C4.

* Statistically significant difference between the parameters is highlighted ($p<0.05$).

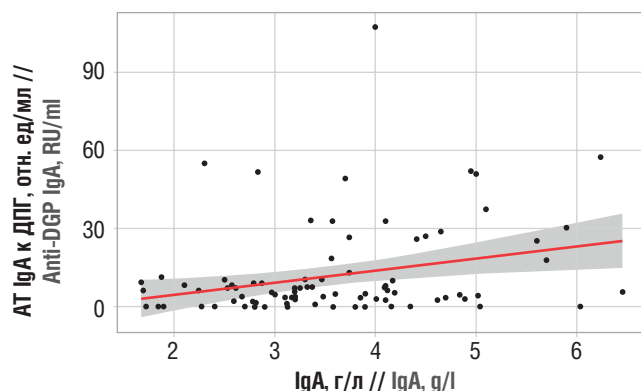


Рисунок 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость антител (АТ) иммуноглобулинов класса А (англ. immunoglobulin A, IgA) к деамидированным пептидам глиаина (ДПГ) от сывороточного IgA

Figure 1. Regression graph showing the dependence of immunoglobulin A (IgA) antibodies to deamidated gliadin peptides (anti-DGP IgA) on serum IgA

Анализ риска прогрессирования IgA-H / IgAN progression risk analysis

На основании полученных данных проведен сравнительный анализ риска прогрессирования IgA-H в обеих группах (рис. 2). Риск снижения рСКФ на 50% или прогрессирования до ТПН в течение 5 лет после выполненной нефробиопсии у больных основной группы был статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы: 15,05% [9,32–20,91] против 7,99% [4,97–11,73] ($p=0,015$).

Результаты фиброгастродуоденоскопии / Results of fibrogastroduodenoscopy

Нарушений архитектоники СОТК (уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой двенадцатиперстной кишки, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой) обнаружено не было. Согласно гистологической классификации Marsh–Oberhuber морфологическая картина соответствовала показателю 0–1.

Таблица 5. Данные сравнительного анализа показателей мочи

Table 5. Comparative analysis of urine parameters

Параметр / Parameter	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group	p
Белок в моче, г/сут // Urine protein, g/day	1,50 [0,70–2,50]	0,70 [0,45–1,15]	0,014*
Белок в моче, г/л // Urine protein, g/l	0,96 [0,70–1,60]	0,50 [0,30–0,92]	0,005*
Эритроциты, в поле зрения / Red blood cells, per high power field	20,00 [15,00–25,00]	10,00 [7,00–20,00]	0,015*

Примечание. * Выделены статистически значимые различия показателей ($p<0,05$).

Note. * Statistically significant differences between the parameters are highlighted ($p<0.05$).

Таблица 6. Сравнительная характеристика показателей артериального давления в группах, мм рт. ст.

Table 6. Comparative analysis of blood pressure readings in the groups, mm Hg

Параметр / Parameter	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group	p
сАД / sBP	147,65±12,06 (141,45–153,85)	134,96±16,65 (131,05–138,87)	0,001*
дАД / dBP	94,35±12,78 (87,78–100,92)	85,79±10,86 (83,24–88,34)	0,006*

Примечание. сАД – систолическое артериальное давление; дАД – диастолическое артериальное давление. * Выделены статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$).

Note. sBP – systolic blood pressure; dBP – diastolic blood pressure. * Statistically significant differences between the parameters are highlighted ($p < 0.05$).

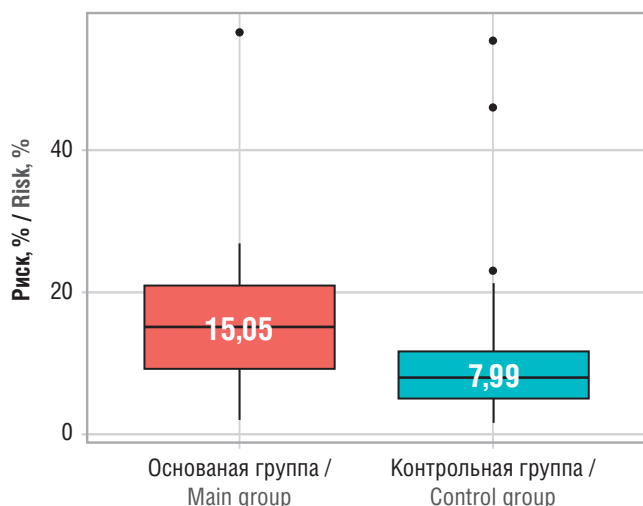


Рисунок 2. Сравнительная характеристика риска прогрессирования иммуноглобулин А-нефропатии в группах исследования

Figure 2. Comparative risk analysis of immunoglobulin A nephropathy progression in the study groups

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Несмотря на многочисленные успехи в изучении IgA-N, до сих пор не определен патогенетический механизм, полностью объясняющий развитие гломерулярной болезни. Так, обнаружение депозитов IgA в биоптатах почек свидетельствует об иммунокомплексной природе заболевания, однако существенное несоответствие между клинической картиной, концентрацией сывороточного IgA и степенью отложения IgA в мезангии повышает вероятность взаимодействия нескольких факторов восприимчивости организма, способных приводить к повреждению почечных клубочков [16].

Связь IgA-N с инфекционно-воспалительным процессом на слизистых стала основой для актуальной концепции патогенеза, согласно которой развитие гломерулярного заболевания непосредственно связано с активацией MALT-системы, в т.ч. кишечника [17, 18]. В соответствии с этой концепцией плазматические клетки, находящиеся в СOTК, служат источником галактозодефицитного IgA1 (англ. galactose deficient IgA1, Gd-IgA1), который можно обнаружить в составе циркулирующих иммунных комплексов и в мезангиальных депозитах почечных клубочков [18, 19]. R. Sorro et al. [20] впервые описали роль MALT-системы кишечника в патогенезе IgA-N. Авторы считают, что повреждение кишечного барьера и увеличение всасывания пищевых антигенов нарушают иммунологическую толерантность. Это, в свою очередь, приводит к усилению иммунного ответа, развитию субклинического воспаления в кишечнике и повышенному синтезу Gd-IgA1, который откладывается в мезангии почечных клубочков в составе иммунных комплексов [20]. Ранее S. Emansipator et al. изучили влияние пищевых антигенов на мышиную модель IgA-N и установили, что отложение IgA в мезангии почечных клубочков может

быть спровоцировано добавлением в рацион экзогенных антигенов, включая яичный альбумин, ферритин из селезенки лошади и бычий гамма-глобулин [4].

В контексте указанных теорий особое значение придается целиакии, где глютен, основной этиологический фактор болезни, оказывает свое патологическое воздействие на СOTК [21]. Так, исследования прошлых лет демонстрируют повышенную распространенность антиглиадиновых АТ в сыворотке крови у пациентов с IgA-N без клинических и морфологических проявлений целиакии, указывая на возможный вклад пищевых антигенов в патогенез IgA-N [9, 10, 22, 23]. Согласно нашим данным распространенность носительства антиглиадиновых АТ среди пациентов с IgA-N составляет 19%. Установлено, что в преобладающем большинстве случаев серопозитивность определяется на основании АТ IgA к ДПГ (почти 100%). У пациентов с антиглиадиновыми АТ наблюдаются выраженные ПУ, эритроцитурия в сочетании с высокими значениями АД и концентрации сывороточного IgA. Наши данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, где авторы также подчеркнули высокую активность IgA-N по степени выраженности ПУ и уровню сАД [10].

Нами отмечено, что выявление АТ IgA к ДПГ ассоциировано с высокой концентрацией сывороточного IgA. В ходе исследования выявлена прямая корреляционная связь между уровнями IgA и АТ IgA к ДПГ ($p=0,232$; $p=0,035$). J. Laurent et al. наблюдали схожую корреляционную связь и объясняли это явление гиперреактивностью IgA-продуцирующих В-лимфоцитов СOTК в ответ на глютен [22]. Однако в своем исследовании авторы использовали АТ класса IgA к глиадину, чувствительность и специфичность которых варьируется в зависимости от производителя в широких пределах (65–100% и 71–97% соответственно), что делает их менее надежным методом диагностики [20]. В то же время АТ IgA к ДПГ демонстрируют более высокие показатели чувствительности (92%) и специфичности (90%) [24, 25]. Кроме того, АТ IgA к глиадину могут быть обнаружены у здоровых лиц и пациентов с различными патологиями желудочно-кишечного тракта, такими как эзофагит, воспалительные заболевания кишечника, непереносимость лактозы и др. Это снижает их диагностическую ценность и подчеркивает важность использования более специфичных маркеров, таких как АТ IgA к ДПГ [25].

Мы предполагаем, что усиленный иммунный ответ на глютен может запускать гиперпродукцию Gd-IgA1, который либо инициирует IgA-N, либо отягощает уже имеющееся гломерулярное заболевание. Данное положение требует дальнейших исследований. Нами впервые установлено, что больные IgA-N с бессимптомным носительством АТ IgA к ДПГ имеют высокий риск прогрессирования в течение 5 лет (снижение рСКФ на 50% или прогрессирование до ТПН) после выполненной нефробиопсии.

Ограничения исследования/ Limitations of the study

Проведение исследования на базе одного центра и относительно небольшой размер выборки могут ограничивать

воспроизводимость результатов в других условиях и возможности их экстраполяции на более крупные когорты. Для подтверждения прогностической ценности определения АТ IgA к ДПГ у пациентов с IgA-H требуются дальнейшие проспективные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Несмотря на достижения в изучении патогенеза IgA-H, единый механизм, объясняющий возникновение заболевания, по-преж-

нему остается неясным. Выявленные связи между пищевыми антигенами, особенно глютена, и активностью IgA-H, подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований для более детального и точного понимания их влияния на развитие гломерулярной болезни. Наши данные указывают на значимость АТ IgA к ДПГ как потенциального маркера риска прогрессирования заболевания. Дальнейшая интеграция данных о пищевых антигенах и их влиянии на иммунный ответ в рамках IgA-H открывает перспективы в лечении, способствуя улучшению долгосрочного прогноза у больных IgA-H.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 09.01.2025 В доработанном виде: 17.02.2025 Принята к печати: 21.03.2025 Опубликована онлайн: 28.03.2025	Received: 09.01.2025 Revision received: 17.02.2025 Accepted: 21.03.2025 Published online: 28.03.2025
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Согласие пациентов	Patient consent
Получено	Obtained
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации	The study was conducted in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гломерулярные болезни: иммуноглобулин А-нефропатия. Клинические рекомендации. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/894_1 (дата обращения 22.12.2024). Glomerular diseases: immunoglobulin A nephropathy. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/894_1 (in Russ.) (accessed 22.12.2024).
2. Бобкова И.Н., Буланов Н.М., Захарова Е.В. и др. Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней. *Нефрология и диализ*. 2022; 24 (4): 577–874. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-4-577-874>. Bobkova I.N., Bulanov N.M., Zakharova E.V., et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Nephrology and Dialysis*. 2022; 24 (4): 577–874 (in Russ.). <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-4-577-874>.
3. Coppo R. The gut-renal connection in IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2018; 38 (5): 504–12. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.05.020>.
4. Emancipator S.N., Gallo G.R., Lamm M.E. Experimental IgA nephropathy induced by oral immunization. *J Exp Med*. 1983; 157 (2): 572–82. <https://doi.org/10.1084/jem.157.2.572>.
5. Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (3): 360–6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu343>.
6. Cheung C.K., Barratt J. Gluten and IgA nephropathy: you are what you eat? *Kidney Int*. 2015; 88 (2): 215–8. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.149>.
7. Costa S., Currò G., Pellegrino S., et al. Case report on pathogenetic link between gluten and IgA nephropathy. *BMC Gastroenterol*. 2018; 18 (1): 64. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0792-0>.
8. Habura I., Fiedorowicz K., Woźniak A., et al. IgA nephropathy associated with coeliac disease. *Cent Eur J Immunol*. 2019; 44 (1): 106–8. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.84021>.
9. Nagy J., Scott H., Brandtzaeg P. Antibodies to dietary antigens in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 1988; 29 (6): 275–9.

10. Ots M., Uibo O., Metsküla K., et al. IgA-antigliadin antibodies in patients with IgA nephropathy: the secondary phenomenon? *Am J Nephrol.* 1999; 19 (4): 453–8. <https://doi.org/10.1159/000013497>.
11. Papista C., Lechner S., Ben Mkaddem S., et al. Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction. *Kidney Int.* 2015; 88 (2): 276–85. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.94>.
12. Coppo R., Roccattello D., Amore A., et al. Effects of a gluten-free diet in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 1990; 33 (2): 72–86.
13. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11 (10): 1185–94. <https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019>.
14. Barbour S.J., Coppo R., Zhang H., et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019; 179 (7): 942–52. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0600>.
15. International IgAN Prediction Tool at Biopsy – Adults. Available at: https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tooladults (дата обращения 22.12.2024).
16. Комиссаров К.С., Юркевич М.Ю., Зафранская М.М., Пилотович В.С. Современные представления о патогенезе иммуноглобулин А-нефропатии. *Нефрология.* 2014; 18 (2): 47–54. Komissarov K.S., Yurkevich M.J., Zafranskaya M.M., Pilotovich V.S. Modern insights on IgA nephropathy pathogenesis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2014; 18 (2): 47–54 (in Russ.).
17. Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Чеботарева Н.В., Моисеев С.В. Роль MALT-системы кишечника в патогенезе IgA-нефропатии. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (6): 724–8. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.06.200868>. Guliaev S.V., Strizhakov L.A., Chebotareva N.V., Moiseev S.V. Role of the intestinal MALT in the pathogenesis of the IgA-nephropathy. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021; 93 (6): 724–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.06.200868>.
18. Gesualdo L., Di Leo V., Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2021; 43 (5): 657–68. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00871-y>.
19. Novak J., Julian B.A., Tomana M., Mestecky J. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008; 28 (1): 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2007.10.009>.
20. Coppo R., Mazzucco G., Martina G., et al. Gluten-induced experimental IgA glomerulopathy. *Lab Invest.* 1989; 60 (4): 499–506.
21. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019; 7 (5): 583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>.
22. Laurent J., Branellec A., Heslan J.M., et al. An increase in circulating iga antibodies to gliadin in iga mesangial glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 1987; 7 (3): 178–83. <https://doi.org/10.1159/000167460>.
23. Pierucci A., Fofi C., Bartoli B., et al. Antiendomysial antibodies in Berger's disease. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (6): 1176–82. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.33387>.
24. Ankelo M., Kleimola V., Simell S. Antibody responses to deamidated gliadin peptide show high specificity and parallel antibodies to tissue transglutaminase in developing coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2007; 150 (2): 285–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03487.x>.
25. Hill I.D., Dirks M.H., Liptak G.S., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40 (1): 1–19. <https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00001>.

Сведения об авторах / About the authors

Манцаева Мария Евгеньевна / Mariya E. Mantsaeva – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3787-1147>. eLibrary SPIN-code: 7248-9710.

E-mail: MariyaMantsaeva@yandex.ru.

Корабельников Даниил Иванович, к.м.н., доцент / Daniil I. Korabelnikov, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>.

Scopus Author ID: 7801382184. eLibrary SPIN-code: 7380-7790.

Борисов Алексей Геннадьевич, к.м.н. / Alexey G. Borisov, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7063-6563>.

eLibrary SPIN-code: 3819-9861.