

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.233-002.3-036.12:616.155.34+616.155.32

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2025.3.6 EDN: EODAWW

**НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ИНДЕКС У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ СЛИЗИСТО-ГНОЙНЫМ БРОНХИТОМ В ДИНАМИКЕ**© **Вязовой А.В., Полунина О.С., Полунина Е.А., Прокофьева Т.В.***Астраханский государственный медицинский университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121**Резюме*

**Цель.** Рассчитать и проанализировать нейтрофильно–лимфоцитарный индекс и его динамику у больных с хроническим слизисто-гнойным бронхитом через 12 месяцев наблюдения.

**Методика.** 12-месячному наблюдению подверглись 92 пациента с хроническим слизисто-гнойным бронхитом. Через 12 месяцев у 29 человек на КТ ОГК определялись бронхоэктазы. НЛИ, представляющий собой соотношение нейтрофилов к лимфоцитам в общем анализе крови, определялся дважды – в начале и в конце наблюдения.

**Результаты.** По завершении исследования у пациентов с бронхоэктазами регистрировались более высокие значения НЛИ, чем у пациентов, у которых не произошло формирования бронхоэктазов. Среди больных с ХСГБ, у которых не произошло формирования бронхоэктазов за время наблюдения: у 39 больных НЛИ уменьшился, у 4 чел. – увеличился и у 20 чел. – не изменился. Среди больных с ХСГБ, у которых произошло формирование бронхоэктазов за время наблюдения: 0 – НЛИ уменьшился, у 27 чел. – НЛИ увеличился и у 2 чел. – НЛИ не изменился.

**Заключение.** НЛИ является одним из перспективных предикторов развития бронхоэктазов у больных с ХСГБ. Отсутствие его снижения при динамическом наблюдении позволяет прогнозировать формирование данного осложнения.

**Ключевые слова:** нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, воспаление, хронический слизисто-гнойный бронхит, бронхоэктазы

**NEUTROPHIL-LYMPHOCYTIC INDEX IN PATIENTS WITH CHRONIC MUCOPURULENT BRONCHITIS IN DYNAMICS**

Vyazovoy A.V., Polunina O.S., Polunina E.A., Prokofieva T.V.

*Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., 414000, Astrakhan, Russia**Abstract*

**Objective.** To calculate and analyze the neutrophil-lymphocyte index and its dynamics in patients with chronic mucopurulent bronchitis after 12 months of observation.

**Methods.** A total of 92 patients with chronic mucopurulent bronchitis were followed up for 12 months. After 12 months, bronchiectasis was detected on OHC CT in 29 patients. NLI, which is the ratio of neutrophils to lymphocytes in the general blood count, was determined twice – at the beginning and at the end of follow-up.

**Results.** At the end of the study, patients with bronchiectasis had higher NLI values than patients without bronchiectasis formation. Among the patients with CSHD who did not have bronchiectasis formation during the observation period: in 39 patients the NLI decreased, in 4 patients it increased and in 20 patients – did not change. Among patients with CSHD in whom bronchiectasis formation occurred during the observation period: 0 – NLI decreased, in 27 patients NLI increased and in 2 patients NLI did not change – NLI increased and in 2 people – NLI did not change.

**Conclusion.** NLI is one of the promising predictors of bronchiectasis development in patients with CSHD. The absence of its decrease during dynamic observation allows predicting the formation of this complication.

**Keywords:** neutrophil-lymphocyte index, inflammation, chronic mucopurulent bronchitis, bronchiectasis

## Введение

В настоящее время для оценки состояния организма, тяжести течения заболевания доказана эффективность использования интегральных гематологических показателей: индекса соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов, ЛЛИ по Кальф-Калифу, индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов, индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) и других [5, 7, 11]. Одним из простых и информативных является такой индекс клеточной реактивности, как НЛИ [1, 3, 8, 11, 14]. Индексы клеточной реактивности характеризуют реакцию органов гемопоэза и иммуногенеза на интоксикационно-токсическую агрессию и степень активизации тканевого распада. Клиническое значение индексов заключается в определении тяжести воспалительного процесса. Индексы могут служить ориентирами в прогнозировании прогрессирования процесса или развития осложнений, наряду с клиническими и лабораторными данными [3].

Существующие методы гематологического анализа могут помочь не только в персонализации терапии хронического слизисто-гнойного бронхита (ХСГБ), но и в прогнозировании его течения. У пациентов с ХСГБ наблюдается изменение состава крови, характеризующееся увеличением числа клеток неспецифической защиты естественного иммунитета, что свидетельствует о нарушении системы макрофагов. Увеличение лейкоцитов, в особенности нейтрофилов, в крови является следствием инфекционного воспаления и патологической реакции организма на патоген или ассоциацию агентов.

Цель работы – рассчитать и проанализировать нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и его динамику у больных с хроническим слизисто-гнойным бронхитом через 12 месяцев наблюдения.

## Методика

В рамках данного исследования было проведено наблюдение за 92 пациентами с ХСГБ и предпринята попытка прогнозирования формирования у них бронхоэктазов через 12 месяцев наблюдения в амбулаторных условиях. Данная когорта находилась под проспективным наблюдением в течение 12 месяцев. Через 12 месяцев оценили течение ХСГБ. У части больных выявлены бронхоэктазы. Основную группу разделили на две подгруппы в зависимости от развития бронхоэктазов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Через 12 месяцев наблюдения в группе больных с ХСГБ развились бронхоэктазы у 29 человек (31,5%), не развились бронхоэктазы у 63 человек (68,5%).

Критериями включения пациентов в основную группу наблюдения являлся диагноз «хронический слизисто-гнойный бронхит, фаза обострения», документально подтвержденное согласие участвовать в исследовании и соблюдать врачебные рекомендации; отсутствие иной значимой соматической патологии на момент обследования, способной оказать влияние на результаты исследования. Критериями невключения явились: бронхоэктатическая болезнь, онкопатология; психические заболевания; значительное снижение когнитивных способностей.

В исследовании было две контрольных точки: первая – обострение ХСГБ, вторая – через 12 месяцев после первой контрольной точки. В первой и второй контрольных точках проводилось обследование пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями по ХСГБ (от 2022 года).

Нами анализировался индекс клеточной реактивности, а именно НЛИ. НЛИ представляет собой соотношение клеток миелоцитарного ряда к лимфоцитам. Он рассчитывается по следующей формуле:  $\text{НЛИ} = (\text{мц} + \text{п/я} + \text{с/я}) / \text{лимф.}$

Гендерное распределение в группе больных с ХСГБ было следующим: мужчины – 50 (54,3%) человек, женщины – 42 человека (45,7%). Медиана возраста в группе больных с ХСГБ составила: 44 [40; 47] года. Продолжительность заболевания составила 10 [5,5; 14] лет (min 3, max 28). Частота обострений за предыдущие 12 месяцев составила 1 [1; 2]. Средняя частота обострений за предыдущие 5 лет составила 2 [2; 2]. Кашель и выделение мокроты отмечались у 92 человек (в

100% случаев). Увеличение объема мокроты отмечалось у 42 человек (в 45,7% случаев). Увеличение гнойности мокроты отмечалось у 18 человек (в 19,6% случаев). Одышка выявлялась у 54 человек (58,7% случаев). По данным КТ ОГК в группе больных с ХСГБ сетчатая деформация выявлялась у 38 человек (в 41,3% случаев). По данным КТ ОГК в группе больных с ХСГБ норма выявлялась у 54 человек (в 58,7% случаев).

По результатам бактериологического посева мокроты в группе больных с ХСГБ идентифицировались как монокультуры, так и ассоциация агентов.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом 25 декабря 2024 г. Лицами, включенными в исследование, было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Формирование базы данных в соответствии с протоколом исследования проводилось в программе Microsoft Office Excel 2003. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, версия 26.0 (США). Для количественных показателей проводилась проверка на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. В связи с непараметрическим распределением данные представлены с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп несвязанных совокупностей по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение двух групп связанных совокупностей по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Вилкоксона. Пороговое значение  $p$ -value было принято за 0,05.

## Результаты исследования

Первоначально нами была оценена динамика НЛИ у больных с ХСГБ за 12 месяцев наблюдения (табл. 1).

Табл. 1. Динамика НЛИ у больных с ХСГБ за 12 месяцев наблюдения

Группы наблюдения	Значение НЛИ		p
	Точка 1	Точка 2	
Больные с ХСГБ, n=92	2,96 [2,54-3,58]	2,71 [2,27-4,0]	0,089

Примечание: p – статистическая значимость различий между НЛИ у пациентов с ХСГБ в контрольных точках 1 и 2 (критерий Вилкоксона)

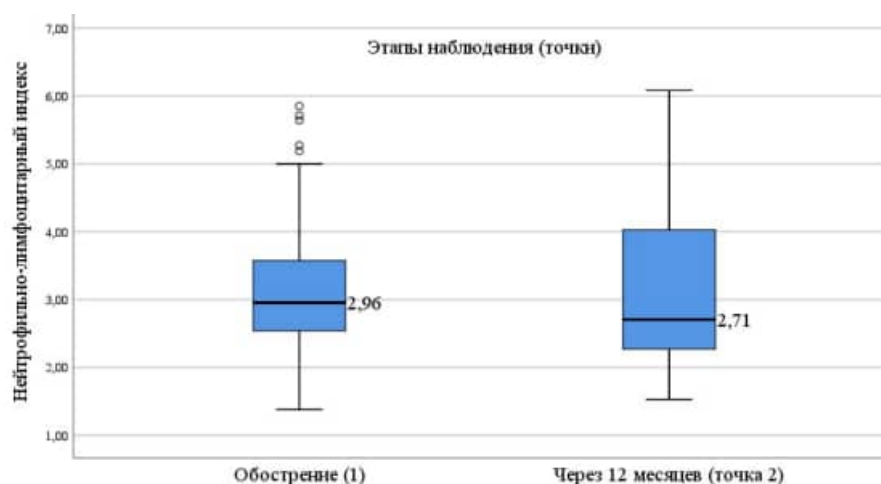


Рис. 1. Динамика НЛИ у больных с ХСГБ за 12 месяцев наблюдения

Медиана НЛИ в точке 1 составила 2,96 [2,54-3,58], а в точке 2-2,71 [2,27-4,0]. Значения показателей в точках 1 и 2 были сопоставимы ( $p=0,089$ ). У 39 больных с ХСГБ НЛИ за 12 месяцев наблюдения снизился, у 31 – увеличился, у 22 – не изменился.

Исходя из цели нашего исследования, мы провели ретроспективный анализ значений НЛИ у больных с ХСГБ при обострении (точка 1) в зависимости от дальнейшего развития бронхоэктазов (рис. 1).

Как видно на рис. 1, медиана НЛИ в группе больных с ХСГБ с дальнейшим развитием бронхоэктазов составила 4,0 [3,19-4,81], что было статистически значимо больше ( $p < 0,001$ ), чем в группе больных без развития бронхоэктазов – 2,65 [2,3-3,04].

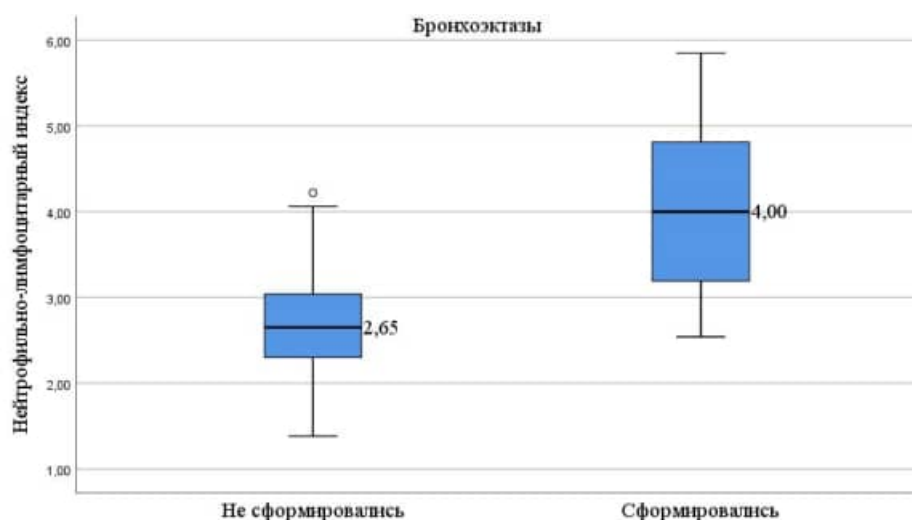


Рис. 2. Ретроспективный анализ НЛИ у больных с ХСГБ при обострении (точка 1) в зависимости от дальнейшего развития бронхоэктазов

Далее нами был оценен НЛИ у больных с ХСГБ через 12 месяцев наблюдения (точка 2) в зависимости от наличия бронхоэктазов (табл. 2).

Табл. 2. НЛИ у больных с ХСГБ через 12 месяцев наблюдения (точка 2) в зависимости от наличия бронхоэктазов

Показатели	Бронхоэктазы		p
	Имеются	Отсутствуют	
НЛИ	4,47 [4,05-5,13]	2,54 [2,18-2,71]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между пациентами с бронхоэктазами и без бронхоэктазов (критерий Манна-Уитни)

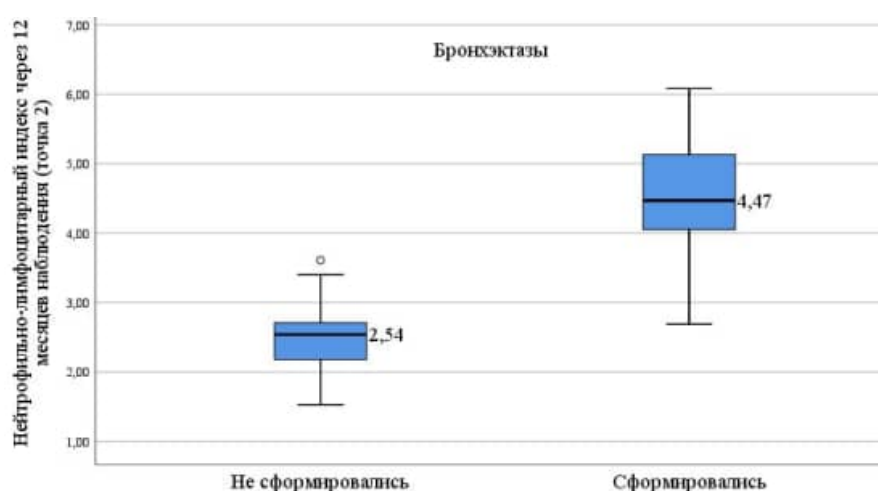


Рис. 3. НЛИ у больных с ХСГБ через 12 месяцев наблюдения (точка 2) в зависимости от наличия бронхоэктазов

Медиана НЛИ в группе больных с ХСГБ с бронхоэктазами составила 4,47 [4,05-5,13], были статистически значимы ( $p<0,001$ ) чем в группе больных без бронхоэктазов - 2,54 [2,18-2,71].

Табл. 3. Динамика НЛИ у больных с ХСГБ за 12 месяцев наблюдения в зависимости от развития бронхоэктазов

Течение заболевания	НЛИ		p
	Точка 1	Точка 2	
Бронхоэктазы не сформировались,	2,65 [2,3-3,04]	2,54 [2,18-2,71]	$<0,001$
Бронхоэктазы сформировались,	4,0 [3,19-4,81]	4,47 [4,05-5,13]	$<0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различий между значениями НЛИ в точках 1 и 2 у пациентов с ХСГБ (критерий Вилкоксона)

На следующем этапе оценивали динамику НЛИ у больных с ХСГБ за 12 месяцев наблюдения в зависимости от развития бронхоэктазов в точке 1 и 2.

Медиана НЛИ в точке 1 у больных с ХСГБ, у которых бронхоэктазы не сформировались, составила 2,65 [2,3-3,04], что было статистически значимо больше ( $p<0,001$ ), чем в точке 2, где НЛИ составил - 2,54 [2,18-2,71]. Среди больных с ХСГБ, у которых не произошло формирования бронхоэктазов за время наблюдения: у 39 больных НЛИ уменьшился, у 4 чел. – увеличился и у 20 чел. – не изменился.

Медиана НЛИ в точке 2 у больных с ХСГБ, у которых бронхоэктазы сформировались, составила 4,0 [3,19-4,81], что было статистически значимо меньше ( $p<0,001$ ) чем в точке 2 где НЛИ составил 4,47 [4,05-5,13],  $p<0,001$ ). Среди больных с ХСГБ, у которых произошло формирование бронхоэктазов за время наблюдения: 0 – НЛИ уменьшился, у 27 человек – НЛИ увеличился и у 2 человек – НЛИ не изменился.

## Обсуждение результатов исследования

Участие клеточных элементов крови в типовых реакциях обеспечения метаболического гомеостаза, тромбообразования, атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки, воспалительного ответа обосновывает интерес к изучению кровяных элементов в развитии бронхолегочной патологии и оценке их прогностической значимости [8, 10, 13].

Очевидно, что при изучении индексов клеточной реактивности акцент необходимо делать на изучении лейкоцитарного и нейтрофильного ростков. Именно они отвечают за иммунновоспалительный ответ, в том числе при эндотоксикозе при острых и хронических заболеваниях бронхов и легких. Такие показатели, как количество лейкоцитов, их функциональная активность, содержание отдельных компонентов лейкоцитарной формулы и расчетные гематологические индексы интоксикации являются технологически простыми и доступными маркерами [10, 13].

В своей работе Косякова Н.И. (2021 г.) установила, что лейкоцитарные индексы интоксикации, в частности НЛИ, могут служить предикторами очередного обострения у больных ХОБЛ при фенотипе с частыми обострениями [2]. В работе Трушиной Е.Ю. (2019) акцентируется роль в патогенезе ХОБЛ увеличения количества и активации нейтрофилов как одного из показателей иммунореактивности [9]. В ряде работ выраженность СЭИ при воспалительных заболеваниях оценивается по расчетным индексам [8, 11, 13, 14].

В работах, посвященных изучению гематологических индексов у больных с кардиальной патологией, по большей части встречается использование НЛИ [1, 10, 11, 13, 14]. При воспалении происходит активация нейтрофилов, секреция ими медиаторов воспаления с активацией эндотелиальных клеток и индукцией генов цитокинов. Активированные нейтрофилы могут оказывать повреждающее действие на сосудистый эндотелий. Повышение НЛИ отражает активность воспалительного процесса, атеросклероза и наличие нестабильных бляшек [1, 8]. Соколов В.А. с соавт. (2022 г.) выявили высокую прогностическую значимость НЛИ и отношения нейтрофилов к тромбоцитам при оценке риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений при некардиальных оперативных вмешательствах [8]. Сергеев Е.А. с соавт. (2021) определяли взаимосвязи индикаторов легочной волеми и системного воспаления у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС. Были выявлены высокие значения НЛИ и отношения нейтрофилов к тромбоцитам у коморбидных больных, преимущественно за счет снижения

лимфоцитов. Повышение данных индексов было ассоциировано с риском постперфузионных осложнений, связанных с искусственным кровообращением [6].

Следует отметить, в большей степени индексы реактивности характеризуют выраженность воспалительной реакции. Лейкоцитарные индексы демонстративны при острых, особенно гнойных, воспалительных процессах [4].

## Заключение

В современной научной литературе описано значительное количество исследований, доказывающих необходимость определения индексов клеточной реактивности при бронхолегочной патологии. Однако в доступной литературе нам не встретилось исследований по изучению НЛИ при ХСГБ с последующим развитием бронхоэктазов. В результате проделанной работы можно утверждать, что НЛИ является одним из перспективных предикторов развития бронхоэктазов у больных с ХСГБ. Отсутствие его снижения при динамическом наблюдении позволяет прогнозировать формирование данного осложнения.

## Литература (references)

1. Борисова Л.В., Рукавишникова С.А., Пушкин А.С. и др. Роль гематологических показателей в качестве предикторов летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста в госпитальном периоде // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т.40, №6. – С. 89-98. [Borisova L.V., Rukavishnikova S.A., Pushkin A.S. i dr. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal. Siberian. Scientific Medical Journal.* – 2020. – V.40, №6. – P. 89-98. (in Russian)]
2. Косякова Н.И., Грачев С.В., Прохоренко И.Р. Клинико-функциональные особенности и маркеры системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – №2. [Kosyakova N.I., Grachev S.V., Prohorenko I.R. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* Modern problems of science and education. – 2021. – N2. (in Russian)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30725> (дата обращения: 17.03.2025).
3. Леонов В.В., Павлова О.Н., Гуленко О.Н. и др. Интегральные гематологические индексы как способ оценки реактивных изменений крови на нагрузку антиоксидантами // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – Т.16, №4. – С. 133-140. [Leonov V.V., Pavlova O.N., Gulenko O.N. i dr. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie.* Bulletin of new medical technologies. Electronic edition. – 2022. – V.16, N4. – P. 133-140. (in Russian)]
4. Островский В.К., Макаров С.В., Янголенко Д.В. и др. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – №1. – С. 73-78. [Ostrovskij V.K., Makarov S.V., Yangolenko D.V. i dr. *Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal.* Ulyanovsk Medical and Biological Journal. – 2011. – N1. – P. 73-78. (in Russian)]
5. Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А. и др. Информативность лейкоцитарного индекса интоксикации у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от сроков поступления в стационар // Астраханский медицинский журнал – 2020. – Т.15, №4. – С. 73-81. [Prokofeva T.V., Polunina O.S., Polunina E.A. i dr. *Astrahanskij medicinskij zhurnal.* Astrakhan Medical Journal. – 2020. – V.15, N4. – P. 73-81. (in Russian)]
6. Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Саид Шох С.М.Х. и др. Оценка индикаторов легочной волеми и системной воспалительной реакции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – №80. – С. 8-17. [Sergeev E.A., Gel'cer B.I., Said Shoh S.M.H. i dr. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya.* Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. – 2021. – N80. – P. 8-17. (in Russian)]
7. Смолякова Р.М., Козырева Е.А., Шпадарук Е.М. Гематологические интегральные показатели в оценке клеточной реактивности организма при коронавирусной инфекции COVID-19 // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2021. – №1. – С. 77-84. [Smolyakova R.M., Kozyreva E.A., Shpadaruk E.M. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekologiya.* Journal of the Belarusian State University. Ecology – 2021. – N1. – P. 77-84. (in Russian)]
8. Соколов Д.А., Каграманян М.А., Козлов И.А. Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование) // Вестник

- анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т.19, №2. – С. 14-22. [Sokolov D.A., Kagramanyan M.A., Kozlov I.A. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology. – 2022. – V.19, N2. – P. 14-22. (in Russian)]
9. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотиллов Б.А. и др. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких // Медицинская иммунология. – 2019. – Т.21, №1. – С. 89-98. [Trushina E.Yu., Kostina E.M., Molotilov B.A. i dr. *Medicinskaya immunologiya*. Medical Immunology – 2019. – V.21, N1. – P. 89-98. (in Russian)]
10. Циванюк М.М., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И. и др. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, №8. – С. 50-79. [Civanyuk M.M., Gel'cer B.I., Shahgel'dyan K.I. i dr. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2022. – V.27, N8. – P. 50-79. (in Russian)]
11. Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Прогностическая значимость нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у больных инфарктом миокарда // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т.7, №190. – С. 26-31. [Shishkina E.A., Hlynova O.V., Tudev A.V. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. Ural Medical Journal. – 2020. – V.7, N190. – P. 26-31. (in Russian)]
12. Chen S., Zhang S., Luan H. et al. Correlation Between Extended Leukocyte Differential Count and Coronary Artery Disease // *Cardiovasc Pharmacol*. – 2018 – V.71, N6. – P. 359-366.
13. Larmann J., Handke J., Scholz A.S. et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2020. – N20. – P. 230-239.
14. Urbanowicz T., Michalak M., Olasińska-Wisniewska A. et al. Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery // *Cells*. – 2022. – V.11, N7. – P. 124.

### Информация об авторах

Вязовой Артем Владимирович – ординатор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: viazovoiaiv@gmail.com

Полунина Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: admed@yandex.ru

Полунина Екатерина Андреевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gilti2@yandex.ru

Прокофьева Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила	09.04.2025
Принята к печати	25.09.2025