

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-2-126-130

УДК: 616.314-089.843.168.1-091:616.311.2

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АУТО- И АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ

Чеканова А. А.¹, Сельский Н. Е.²

¹ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

² Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Аннотация

Предмет исследования. Данное исследование направлено на оценку гуморального иммунитета у пациентов с тонким фенотипом десны через 6 месяцев после дентальной имплантации с использованием различных типов трансплантатов.

Цель. Основной целью работы было определение влияния ауто- и аллотрансплантатов на иммунологические и репаративные процессы в ротовой жидкости (РЖ).

Гипотеза исследования предполагала, что уровни цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4) и трансформирующего фактора роста альфа (ТФР- α) в ротовой жидкости отражают динамику воспалительных реакций и регенерации тканей.

Методы исследования. Измеряли концентрацию цитокинов и трансформирующего фактора роста альфа, а также проводили морфологическую оценку тканей десны.

Результаты. Полученные данные продемонстрировали, что применение аутотрансплантатов, взятых из бугра верхней челюсти и слизистой оболочки неба верхней челюсти, приводило к заметному увеличению ИЛ-2 и ИЛ-4, что указывало на выраженную воспалительную реакцию. В то же время, аллотрансплантаты (оболочка яичка, перикард, широкая фасция бедра) проявляли биоинертность и не вызывали иммунного ответа. Наиболее высокий уровень ТФР- α наблюдался при использовании оболочки яичка (в 140 раз выше), что говорит об активном обновлении соединительной ткани. При этом, данный показатель не имел связи с формированием «тонкого» или «толстого» типа десны.

Выводы. Исследование подчеркивает важность правильного выбора трансплантата для снижения иммунных реакций и улучшения процессов регенерации. Наиболее перспективными материалами оказались аллотрансплантаты (оболочка яичка, перикард, широкая фасция бедра) и аутотрансплантаты, полученные со слизистой неба.

Ключевые слова: дентальная имплантация, гуморальный иммунитет, ротовая жидкость, цитокины, трансформирующий фактор роста, аллотрансплантаты, аутотрансплантаты, тонкий фенотип десны, иммунологическая реакция, регенерация тканей

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Анастасия Александровна ЧЕКАНОВА ORCID ID 0009-0001-1426-2568
к.м.н., ассистент кафедры хирургической стоматологии, оториноларингологии и ЧЛХ, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
nikolaewa@yandex.ru

Натан Евсеевич СЕЛЬСКИЙ ORCID ID 0000-0001-8693-3482
д.м.н., профессор, профессор кафедры ортопедической стоматологии и ЧЛХ с курсами ИДППО, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия
natan-s@yandex.ru

Адрес для переписки: Анастасия Александровна ЧЕКАНОВА
620102, г. Екатеринбург, ул. Посадская, д. 56/2, кв. 16
+79122716664
nikolaewa@yandex.ru

Образец цитирования:
Чеканова А. А., Сельский Н. Е.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АУТО- И АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ. Проблемы стоматологии. 2025; 2: 126-130.

© Чеканова А. А. и др., 2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-2-126-130

Поступила 21.05.2025. Принята к печати 18.06.2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-2-126-130

CYTOKINE PROFILE AND REGENERATIVE POTENTIAL IN DENTAL IMPLANTATION: A COMPARATIVE ANALYSIS OF AUTOGRaFTS AND ALLOGRAFTS

Chekanova A.A.¹, Selsky N.E.²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

The subject of the study. This study aims to evaluate humoral immunity in patients with a thin gum phenotype 6 months after dental implantation using various types of grafts.

Aim. The main purpose of the work was to determine the effect of auto- and allografts on immunological and reparative processes in the oral fluid (OF).

The hypothesis of the study suggested that the levels of cytokines (IL-2, IL-4) and transforming growth factor alpha (TFR- α) in the oral fluid reflect the dynamics of inflammatory reactions and tissue regeneration.

Research methods. The concentration of cytokines and transforming growth factor alpha was measured, and a morphological assessment of gum tissue was performed.

Results. The data obtained demonstrated that the use of autografts taken from the bone tissue of the upper jaw led to a noticeable increase in IL-2 and IL-4, which indicated a pronounced inflammatory reaction. At the same time, allografts (testicular membrane, pericardium, wide fascia of the thigh) showed bioinertness and did not cause an immune response. The highest level of TFR- α was observed when using the ovarian membrane (140 times higher), which indicates an active renewal of connective tissue. At the same time, this indicator had no connection with the formation of a «thin» or «thick» gum type.

Conclusions. The study highlights the importance of choosing the right graft to reduce immune responses and improve regeneration processes. The most promising materials were allografts (ovarian membrane, pericardium, wide fascia of the thigh) and autografts obtained from the palatal mucosa.

Keywords: dental implantation, humoral immunity, oral fluid, cytokines, transforming growth factor, allografts, autografts, thin gingival phenotype, immunological reaction, tissue regeneration

The authors declare no conflict of interest.

Anastasia A. CHEKANOVA ORCID ID 0009-0001-1426-2568

PhD in Medical Sciences, Assistant at the Department of Surgical Dentistry, Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
nikolaewa@yandex.ru

Nathan E. SELSKY ORCID ID 0000-0001-8693-3482

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Orthopedic Dentistry and Maxillofacial Surgery with IDPPO courses, Ufa, Russia
natan-s@yandex.ru

Correspondence address: Anastasia A. CHEKANOVA

56/2 Posadskaya Street, Apt. 16, Ekaterinburg 620102, Russia

+79122716664

nikolaewa@yandex.ru

For citation:

Chekanova A.A., Selsky N.E.

CYTOKINE PROFILE AND REGENERATIVE POTENTIAL IN DENTAL IMPLANTATION: A COMPARATIVE ANALYSIS OF AUTOGRaFTS AND ALLOGRAFTS. *Actual problems in dentistry*. 2025; 2: 126-130. (In Russ.)

© Chekanova A.A. et al., 2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-2-126-130

Received 21.05.2025. Accepted 18.06.2025

Актуальность

Дентальная имплантация является ключевым методом восстановления утраченных зубов, однако успех процедуры во многом зависит от реакции организма на трансплантат. Особую сложность представляет управление иммунным ответом и регенеративными процессами у пациентов с тонким фенотипом десны, склонных к осложнениям. Ротовая жидкость (РЖ), как органоспецифическая биологическая среда, содержит цитокины и факторы роста, отражающие динамику локального воспаления и репарации. Предыдущие исследования демонстрируют, что уровни интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4) и трансформирующего фактора роста альфа (ТФР- α) коррелируют с адаптацией тканей к трансплантатам. Гипотеза исследования предполагает, что выбор типа трансплантата (авто- vs аллотрансплантат) значимо влияет на баланс провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в РЖ, что определяет клинические исходы [1–7].

В исследование включены 160 пациентов, разделенных на группы по типу трансплантата: аутотрансплантаты (соединительно-тканный трансплантат с области бугра верхней челюсти, соединительно-тканый трансплантат взятый с твердого неба), аллотрансплантаты (перикард, твердая мозговая оболочка, широкая фасция бедра, оболочка яичка) и группа сравнения. Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4 и ТФР- α в РЖ измерялись методом ИФА через 6 месяцев после имплантации. Статистический анализ выполнен с использованием критерия Краскела-Уоллиса ($p < 0,05$).

Наибольшее повышение ИЛ-2 (13,15 пг/мл) и ИЛ-4 (9,12 пг/мл) зафиксировано в группе ПБВЧ (аутотрансплантат), что указывает на выраженный иммунный ответ. Аллотрансплантаты (ОЯ, перикард, ШФБ) не вызывали значительных изменений цитокинов, демонстрируя биоинертность. Уровень ТФР- α был максимальным при использовании ОЯ (16,96 пг/мл), что связано с активацией фибробластов. Однако корреляции между ТФР- α и фенотипом десны не выявлено.

Таким образом, аллотрансплантаты (оболочка яичка, перикард, широкая фасция бедра) и аутотрансплантаты с неба являются оптимальными для минимизации иммунных реакций. Уровень ТФР- α служит маркером регенерации, но не позволяет прогнозировать толщину десны. Полученные данные обосновывают персонализированный подход к выбору трансплантатов в клинической практике.

Цель исследования

Оценить влияния различных типов трансплантатов на уровни цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4) и ТФР- α в ротовой жидкости пациентов с тонким фенотипом десны через 6 месяцев после дентальной имплантации, а также определение оптимальных материалов для минимизации иммунных реакций и стимуляции регенерации.

Материалы и методы

В исследование включены 160 пациентов (средний возраст 45 ± 7 лет) с тонким фенотипом десны, разделенных на 8 групп по типу трансплантата:

- **Аутотрансплантаты:** ПБВЧ (бугор верхней челюсти, $n = 20$), ПНВЧ (небо, $n = 20$);
- **Аллотрансплантаты:** перикард ($n = 20$), ТМО (твёрдая мозговая оболочка, $n = 20$), ОЯ (оболочка яичка, $n = 20$), КМ (ксеногенная мембрана, $n = 20$), ШФБ (широкая фасция бедра, $n = 20$);
- **Группа сравнения** ($n = 20$) — пациенты без трансплантации.

Через 6 месяцев после операции проводился забор РЖ. Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4 и ТФР- α измерялись методом иммуноферментного анализа (ИФА, наборы R&D Systems). Статистическая обработка выполнена с использованием критерия Краскела-Уоллиса и пост-хос теста Данна (программное обеспечение SPSS 26.0). Уровень значимости — $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2)

- **Аутотрансплантаты:**
 - **ПБВЧ (бугор верхней челюсти):** Наибольшая концентрация ИЛ-2 $13,15 \pm 1,32$ пг/мл ($p < 0,05$ vs контроль).
 - **ПНЛ (небо):** Умеренное повышение $10,59 \pm 1,05$ пг/мл ($p > 0,05$ vs контроль).
- **Аллотрансплантаты:**
 - **ШФБ (широкая фасция бедра):** $12,63 \pm 1,15$ пг/мл,
 - **КМ (ксеногенная мембрана):** $12,03 \pm 0,98$ пг/мл,
 - **ОЯ (оболочка яичка):** $11,90 \pm 1,21$ пг/мл,
 - **Перикард:** $11,37 \pm 1,10$ пг/мл,
 - **ТМО (твёрдая мозговая оболочка):** Минимальное значение $9,62 \pm 0,87$ пг/мл ($p < 0,05$ vs ПБВЧ).
- **Группа сравнения:** $10,37 \pm 0,76$ пг/мл.
- **Уровень интерлейкина-4 (ИЛ-4)**
- **Аутотрансплантаты:**
 - **ПБВЧ:** Максимальная концентрация $9,12 \pm 1,45$ пг/мл (в 1,9 раза выше контроля, $p < 0,01$).
 - **ПНЛ:** $5,07 \pm 0,63$ пг/мл ($p > 0,05$ vs контроль).
- **Аллотрансплантаты:**
 - **ШФБ:** $8,01 \pm 1,12$ пг/мл ($p < 0,05$ vs ОЯ, ТМО),
 - **ОЯ:** $4,93 \pm 0,55$ пг/мл,
 - **Перикард:** $5,12 \pm 0,60$ пг/мл,
 - **ТМО:** $4,70 \pm 0,48$ пг/мл.
- **Группа сравнения:** $4,72 \pm 0,54$ пг/мл.
- Индекс ИЛ-2/ИЛ-4

Индекс отражает баланс между провоспалительными ($\text{Th}1$) и противовоспалительными ($\text{Th}2$) реакциями:

- **ПБВЧ:** 1,56 (преобладание $\text{Th}2$ -ответа),
- **ШФБ:** 1,53 (наибольший сдвиг в сторону $\text{Th}2$),
- **Аллотрансплантаты (ОЯ, перикард, ТМО):** 1,98–2,04 (близко к физиологической норме – 2,19 в контроле).

Уровень трансформирующего фактора роста альфа (ТФР α)

- Аутотрансплантаты:
 - ПБВЧ: $3,63 \pm 0,45$ пг/мл,
 - ПНЛ: $10,53 \pm 1,20$ пг/мл.
 - Аллотрансплантаты:
 - ОЯ: $16,96 \pm 2,11$ пг/мл (в 140 раз выше контроля, $p < 0,001$),
 - Перикард: $16,96 \pm 1,98$ пг/мл,
 - ТМО: $1,34 \pm 0,21$ пг/мл,
 - ШФБ: $3,39 \pm 0,40$ пг/мл.
- Группа сравнения: $0,1 \pm 0,02$ пг/мл.
- Корреляция с толщиной десны отсутствовала ($r = 0,12$; $p = 0,456$).

Статистическая значимость

- ИЛ-2: Значимые различия между группами ($N = 24,7$; $p < 0,001$).
- ИЛ-4: Группа ПБВЧ значимо отличалась от контроля ($p = 0,001$), ОЯ ($p = 0,02$), ТМО ($p = 0,004$).
- ТФР- α : Группы ОЯ и перикард значимо превышали контроль ($p < 0,001$) и ПБВЧ ($p = 0,002$).

Иммунный ответ на трансплантаты

Аутотрансплантат из бугра верхней челюсти (ПБВЧ) спровоцировал выраженный иммунный ответ, о чем свидетельствует гиперэкспрессия как ИЛ-2 (Th1), так и ИЛ-4 (Th2). Это согласуется с данными о том, что аутотрансплантаты, полученные из зон с высокой плотностью сосудов, чаще вызывают иммунный конфликт. Индекс ИЛ-2/ИЛ-4 (1,56) подтверждает смешанный Th1/Th2-профиль, характерный для хронического воспаления.

В отличие от этого, аллотрансплантаты (ОЯ, перикард, ТМО) продемонстрировали биоинертность. Их низкая антигенность, вероятно, связана с обработкой, снижающей экспрессию HLA-молекул. Исключением стала ШФБ, где повышение ИЛ-4 (8,01 пг/мл) может объясняться активацией M2-макрофагов, секретирующих противовоспалительные цитокины.

Роль ТФР- α в регенерации

Максимальный уровень ТФР- α в группах ОЯ и перикарда (16,96 пг/мл) указывает на активное ремоделирование соединительной ткани. ТФР- α стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез кол-

лагена, что критически важно для интеграции трансплантата. Однако отсутствие корреляции с толщиной десны ($p = 0,456$) свидетельствует, что этот параметр зависит не только от фибробластической активности, но и от биомеханических нагрузок, генетических факторов или ваккуляризации.

Клинические импликации

- Аутотрансплантаты из ПБВЧ не рекомендованы пациентам с тонким фенотипом десны из-за риска хронического воспаления.
- Аллотрансплантаты (ОЯ, перикард) — оптимальный выбор: они сочетают биоинертность (нормальный индекс ИЛ-2/ИЛ-4) и стимуляцию репарации (высокий ТФР- α).
- ШФБ требует дальнейшего изучения для уточнения механизмов парадоксального повышения ИЛ-4.

Ограничения исследования

1. Не учитывались индивидуальные иммуногенетические профили (например, полиморфизм генов цитокинов).
2. Отсутствие долгосрочных данных (свыше 6 месяцев) по стабильности трансплантатов.
3. Не проведена гистологическая оценка плотности коллагена и неоваскуляризации.

Перспективы

- Разработка алгоритмов персонализированного выбора трансплантатов на основе цитокинового профиля РЖ.
- Изучение роли микробиома полости рта в модуляции иммунного ответа.
- Сравнение эффективности аллотрансплантатов различного происхождения (например, перикард vs ШФБ).

Заключение

Результаты подтверждают гипотезу о том, что выбор трансплантата существенно влияет на иммунный ответ и регенеративный потенциал. Аллотрансплантаты (ОЯ, перикард) и аутотрансплантаты из неба (ПНЛ) являются предпочтительными для пациентов с тонким фенотипом десны, минимизируя риски осложнений. Мониторинг цитокинового профиля РЖ может стать инструментом для оптимизации клинических исходов.

Таблица 1

Содержание цитокинов и ТФР- α в ротовой жидкости

Table 1. Cytokine and TFR- α content in oral fluid

Группа	ИЛ-2 (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	Индекс ИЛ-2/ИЛ-4	ТФР- α (пг/мл)
ПБВЧ	$13,15^* \pm 1,32$	$9,12^* \pm 1,45$	1,56	$3,63 \pm 0,45$
ПНЛ	$10,59 \pm 1,05$	$5,07 \pm 0,63$	1,90	$10,53 \pm 1,20$
Перикард	$11,37 \pm 1,10$	$5,12 \pm 0,60$	2,02	$16,96^* \pm 1,98$
ОЯ	$11,90 \pm 1,21$	$4,93 \pm 0,55$	1,98	$14,21^* \pm 1,75$
Контроль	$10,37 \pm 0,76$	$4,72 \pm 0,54$	2,19	$0,1 \pm 0,02$

Примечание: * $p < 0,05$ vs контроль (критерий Данна). Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение

Выводы

1. Аутотрансплантаты из подслизистого бугра верхней челюсти (ПБВЧ) провоцируют выраженный иммунный ответ, характеризующийся гиперэкспрессией провоспалительного ИЛ-2 (13,15 пг/мл) и противовоспалительного ИЛ-4 (9,12 пг/мл). Это ограничивает их применение у пациентов с тонким фенотипом десны из-за риска хронического воспаления и осложнений.
2. Аллотрансплантаты (оболочка яичка, перикард, широкая фасция бедра) демонстрируют биоинертность, не вызывая значимых изменений уровня цитокинов (ИЛ-2: 9,62–12,63 пг/мл; ИЛ-4: 4,70–8,01 пг/мл). Их использование минимизирует иммунные реакции и рекомендовано для пациентов с тонкой десной.
3. Трансформирующий фактор роста альфа (ТФР- α) служит маркером репаративных процессов: его максимальная концентрация выявлена при использовании оболочки яичка (16,96 пг/мл) и перикарда (16,96 пг/мл). Однако уровень ТФР- α не коррелирует с толщиной десны ($p = 0,456$), что подчеркивает роль других факторов (биомеханических, генетических) в формировании фенотипа.
4. Персонализированный выбор трансплантата на основе цитокинового профиля ротовой жидкости

кости (например, индекс ИЛ-2/ИЛ-4) может улучшить клинические исходы. Аллотрансплантаты (оболочка яичка, перикард) и аутотрансплантаты из неба (ПНЛ) являются оптимальными для баланса между иммунной толерантностью и стимуляцией регенерации.

5. Дальнейшие исследования должны быть направлены на:
 - Изучение долгосрочной стабильности трансплантатов (свыше 6 месяцев),
 - Анализ роли микробиома полости рта в модуляции иммунного ответа,
 - Разработку алгоритмов выбора материалов на основе индивидуального цитокинового профиля.

Результаты подтверждают, что выбор трансплантата критически влияет на успех дентальной имплантации у пациентов с тонким фенотипом десны. Аллотрансплантаты (оболочка яичка, перикард) и небные аутотрансплантаты обеспечивают оптимальное сочетание биоинертности и регенеративного потенциала, снижая риски осложнений. Мониторинг цитокинового профиля ротовой жидкости может стать важным инструментом в персонализированной стоматологии.

Литература/References

1. Лепилин А.В., Захарова Н.Б., Шалина М.Ю., Фищев С.Б., Севастьянов А.В. Профилактика воспалительных осложнений при операции немедленной дентальной имплантации. Пародонтология. 2019;24(3):236-242. [Lepilin A.V., Zakhарова N.B., Shalina M.Y., Fishchev S.B., Sevastyanov A.V. Prophylaxis of inflammatory complications after an immediate dental implant surgery. Parodontologiya. 2019;24(3):236-242. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-3-236-242>
2. Лямина С.В., Малышев И.Ю., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. Фундаментальные исследования. 2014;(10-5):930-935. [Lyamina S.V., Malyshev I.Y. Macrophage polarization in the modern concept of immune response development. Medical Sciences. 2014;(10-5):930-935. (In Russ.)]. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35767>
3. Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю., Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Yang G. Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):343-353. [Mukhametov U.F., Lyulin S.V., Borzunov D.Y., Gareev I.F., Beylerli O.A., Yang G. Alloplastic and Implant Materials for Bone Grafting: a Literature Review. Creative surgery and oncology. 2021;11(4):343-353. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353>
4. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Черешнев В.А. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы. Вестник Российской фонда фундаментальных исследований. 2017;(S1):96-119. [Petrov R.V., Khaitov R.M., Chereshnev V.A. Physiology of the Immune System: Cellular and Molecular-Biological Mechanisms. RFBR Journal. 2017;(S1):96-119. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30715023>
5. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Роль цитокинов и иммуноглобулинов ротовой жидкости в генезе аутоиммунных заболеваний слизистой оболочки рта. Стоматология. 2019;98(6-2):42-45. [Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Abramova E.S. The role of cytokines and immunoglobulins of the oral fluid in the genesis of autoimmune diseases of the oral mucosa. Stomatologiya. 2019;98(6-2):42-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/stomat20199806242>
6. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гутцол Л.О. Воспаление – фундаментальный патологический процесс. Лекция 2 (клеточные реакции). Байкальский медицинский журнал. 2023;2(2):65-76. [Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh., Guzovskaya E.V., Gutsol L.O. Inflammation as a fundamental pathological process: lecture 2 (cellular component). Baikal Medical Journal. 2023;2(2):65-76. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.57256002F2949-0715-2023-2-65-76>
7. Шевела Е.Я., Сахно Л.В., Максимова А.А., Тихонова М.А., Останин А.А., Черных Е.Р. Экспрессия Arg1 и MerTK макрофагами человека, активированными M2-поляризующими стимулами, и их роль в детерминировании низкой аллостимуляторной активности. Иммунология. 2022;4(5):515-524. [Shevela E.Ya., Sakhno L.V., Maksimova A.A., Tikhonova M.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Expression of Arg1 and MerTK by human macrophages activated by M2-polarizing stimuli and their role in determining low allostimulatory activity. Immunologiya. 2022;43(5):515-24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-5-515-524>