



К вопросу о влиянии микробиоты кишечника на развитие болезни Альцгеймера

А.Ш. Асанова✉, Е.Н. Примышева, М.А. Аблаев, Л.З. Кокосадзе, Д.А. Горпинич, А.В. Лесик, Ф.Г. Сааб, З.С. Халилова

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

✉22_ashulashul@mail.ru

Аннотация

Деменция представляет собой важнейшую медико-социальную проблему, значимость которой с каждым годом растет в связи с увеличением доли пожилых лиц в населении. На сегодняшний день накапливаются данные как лабораторных, так и клинических исследований, которые доказывают влияние микробиоты кишечника на развитие нейродегенеративных заболеваний. В данной статье обобщены литературные данные о потенциальном влиянии нарушений функций кишечной микробиоты на развитие болезни Альцгеймера, а также описаны биомаркеры кишечной микробиоты и ее метаболитов, которые могут послужить надежным инструментом для ранней и надежной диагностики болезни Альцгеймера. Нами были проведены систематический поиск и анализ научных работ в базах данных PubMed и Google Scholar с использованием терминов «ось кишечник–мозг», «микробиота кишечника», «болезнь Альцгеймера», «деменция».

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, ось кишечник–мозг, микробиота кишечника, биомаркеры кишечной микробиоты.

Для цитирования: Асанова А.Ш., Примышева Е.Н., Аблаев М.А., Кокосадзе Л.З., Горпинич Д.А., Лесик А.В., Сааб Ф.Г., Халилова З.С. К вопросу о влиянии микробиоты кишечника на развитие болезни Альцгеймера. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (8): 18–21. DOI: 10.47407/kr2025.6.8.00653

To the question of the influence of gut microbiota in the development of Alzheimer's disease

Ashime Sh. Asanova✉, Elena N. Primysheva, Marlen A. Ablav, Lilia Z. Kokosadze, Daria A. Gorpnich, Anna V. Lesik, Fouad G. Saab, Zeinep S. Khalilova

Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

✉22_ashulashul@mail.ru

Abstract

Dementia is a major medical and social problem, the significance of which is growing every year due to the increase in the proportion of elderly people in the population. To date, data from both laboratory and clinical studies are accumulating, which prove the influence of intestinal microbiota on the development of neurodegenerative diseases. This article summarizes the literature data on the potential impact of intestinal microbiota dysfunction on the development of Alzheimer's disease, and describes biomarkers of intestinal microbiota and its metabolites, which can serve as a reliable tool for early and reliable diagnosis of Alzheimer's disease. We conducted a systematic search and analysis of scientific papers in the PubMed and Google Scholar databases using the terms "gut-brain axis", "intestinal microbiota", "Alzheimer's disease", "dementia".

Keywords: Alzheimer's disease, gut-brain axis, gut microbiota, gut microbiota biomarkers.

For citation: Asanova A.Sh., Primysheva E.N., Ablav M.A., Kokosadze L.Z., Gorpnich D.A., Lesik A.V., Saab F.G., Khalilova Z.S. To the question of the influence of gut microbiota in the development of Alzheimer's disease. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (8): 18–21 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.8.00653

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся образованием внеклеточных отложений бета-амилоида (Аβ), обладающего нейротоксическим действием. Эти отложения формируют сенильные бляшки в паренхиме мозга и стенках сосудов, приводя к необратимой дегенерации нейронов. По данным Всемирной организации здравоохранения, на 2023 г. около 55 млн человек в мире страдают деменцией, причем большинство из них проживают в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. В России число пациентов с БА колеблется от 1,2 до 1,4 млн человек. Прогнозируется, что к 2035 г. число больных деменцией в России может достигнуть 2–3,6 млн человек [2].

Важно отметить, что БА, как правило, дебютирует после 65 лет (в 95% случаев), но может проявляться и в более молодом возрасте (в 5% случаев), причем в очень

редких случаях (1–2%) она обусловлена наследственными факторами и наследуется аутосомно-доминантно [3, 4]. На сегодняшний день накапливаются данные как лабораторных, так и клинических исследований, которые свидетельствуют о влиянии микрофлоры кишечника на развитие психических, неврологических и нейродегенеративных заболеваний. Благодаря своим полезным функциям, которые обеспечивают гомеостаз в организме хозяина, микробиота кишечника является важным элементом в патогенетических механизмах нейродегенеративных расстройств, таких как БА. Долгое время считалось, что мозг является полностью изолированным органом, однако последние данные доказывают, что микробиота кишечника находится в центре двунаправленной связи между кишечником и мозгом – так называемой оси микробиота–кишечник–мозг [5, 6]. Это взаимодействие включает центральную, ав-

тономную, энтеральную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Однако, несмотря на научные исследования, в которых рассматривались возможные методы лечения на основе микробиоты, всеобъемлющего представления о диагностических и терапевтических подходах на основе микробиоты кишечника все еще нет. Нацеливание на микробиоту может представлять собой новую диагностическую и терапевтическую стратегию при БА и других нейродегенеративных заболеваниях.

Основная роль микробиоты заключается в мониторинге и интеграции кишечных функций, а также в связывании посредством иммунных и нейроэндокринных медиаторов эмоциональных и когнитивных центров мозга с периферическими кишечными механизмами, такими как иммунная активация, кишечная проницаемость, гастроэнтеральный рефлекс и энтероэндокринная сигнализация [6]. В этой коммуникационной сети мозг влияет на двигательную, сенсорную и секреторную функции кишечника, а сигналы из кишечника, в свою очередь, влияют на функцию мозга.

Были предложены различные пути связи между микробиотой кишечника и головным мозгом:

1. Через входящие и исходящие ветви блуждающего нерва.

2. Через генерацию метаболитов и биоактивных пептидов, а также модуляцию транмиттеров (например, серотонина и ацетилхолина) микробиотой [7].

3. Через секрецию кортизола в случае стресса, что может повлиять на моторику кишечника, целостность и выработку слизи, приводя к изменениям в составе микробиоты кишечника. Это, в свою очередь, может повлиять на центральную нервную систему через модуляцию гормонов стресса [8].

4. Через провоспалительные цитокины и хемокины [9]. Критически важную роль играет также иммунитет. В частности, Toll-подобные рецепторы (TLR) и пептидогликаны опосредуют иммунный ответ на микробы, действуя как рецепторы микробных компонентов [10].

Старение оказывает негативное влияние на состав микробиоты кишечника, способствуя развитию провоспалительных бактерий (таких как *Bacillus fragilis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* и *Bacteroides fragilis*) в ущерб противовоспалительным бактериям. Это вызывает локальное системное воспаление, затем приводит к повышенной проницаемости желудочно-кишечного тракта и нарушению гематоэнцефалического барьера, в конечном итоге способствуя нейровоспалению. Также сообщалось, что амилоиды, полученные из бактерий, являются причинными факторами агрегации пептида Аβ при БА. Например, было показано, что амилоиды, продуцируемые такими бактериями, как *curl* (*Escherichia coli*), *TasA* (*Bacillus subtilis*), *CsgA* (*Salmonella typhimurium*), *FapC* (*Pseudomonas fluorescens*), фенолрастворимые модулины (*Staphylococcus aureus*) и т.д., способствуют развитию патологии БА, в частности образованию олигомеров и фибрилл Аβ. В ходе исследования,

проведенного S. Chen и соавт., было установлено воздействие бактерий *E. coli*, производящих внеклеточный амилоидный белок *curl*, на пожилых крыс и трансгенных нематод *Caenorhabditis elegans*. Несмотря на различие в первичной структуре между бактериальными амилоидами и амилоидами центральной нервной системы, их третичная структура обладает схожими чертами. Исследование показало, что у крыс усиливалось производство α-синуклеина в кишечнике с последующей агрегацией в мозге, что вело к активации микроглии и астроглии. Кроме того, наблюдалось увеличение экспрессии толл-подобного рецептора-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α в головном мозге этих животных [11].

Помимо амилоидов, полученных из бактерий, другие компоненты способствуют возникновению и патогенезу БА. Например, липополисахариды из бактерий, инокулированных экспериментальным животным в четвертый желудочек мозга, вызвали симптоматику, очень похожую на БА [12]. Помимо этого, инъекция липополисахаридов мышам спровоцировала повышение уровня Аβ в области гиппокампа, вызывая дефекты познавательных способностей, тем самым подтверждая роль липополисахаридов в фибриллогенезе амилоида [13].

Биомаркеры БА на основе микробиома кишечника

Система АТ(N) была предложена Национальным институтом по проблемам старения и Ассоциацией Альцгеймера в 2018 г. и направлена на диагностику БА с помощью биомаркеров *in vivo*. В рамках этой системы выделяют три категории:

1. Категория А включает в себя обнаружение агрегатов Аβ или ассоциированные патологические состояния: например, соотношение Аβ₄₂/Аβ₄₀ или амилоидное ПЭТ-сканирование.

2. Категория Т включает обнаружение агрегатов Тау-белка (нейрофибрилярные клубки) или ассоциированные патологические состояния: p-Тау в цереброспинальной жидкости или Тау-ПЭТ-сканирование.

3. Категория N – маркеры нейродегенеративного или нейронального повреждения: магнитно-резонансная томография, ПЭТ с фтордезоксиглюкозой, t-Тау в цереброспинальной жидкости.

Однако данные биомаркеры характеризуют уже возникший патологический процесс в головном мозге, а многие фармакологические методы лечения, направленные на патологические изменения Аβ и Тау-белка, оказались неэффективными [14]. Поэтому необходимы очень ранние и надежные диагностические биомаркеры. Недавнее исследование показало, что изменения в глиальных клетках предшествуют развитию ключевых патологических признаков БА [15].

В исследовании, проведенном M. Feng и соавт., изучали биомаркеры кишечной микробиоты для ранней диагностики БА [16]. Было обнаружено, что у мышей APP/PS1 *Bacillus firmus*, *Rikenellaceae*, *Clostridium* spp. и дезоксиуридин могут быть важными биомаркерами БА.

В исследовании N. Vogt и соавт. выявили снижение количества *Firmicutes* и *Actinobacteria* и увеличение количества *Bacteroidetes* у пациентов с БА [17]. В исследовании Y. Xia и соавт. *B. fragilis* и их метаболиты – 12-гидрокси-гептадекатриеновая кислота и простагландин E₂ – активировали микроглию и индуцировали патогенез БА у нейрональных C/EBPβ трансгенных мышей [18].

A. Cattaneo и соавт. сообщают, что у пациентов с БА наблюдаются увеличение провоспалительных видов эндобактерий *Escherichia/Shigella* и уменьшение противовоспалительного таксона *Eubacterium rectale*, и данное изменение микробиоты связывают с амилоидозом и периферическим воспалением [19].

Влияние микробиоты кишечника на развитие БА побудило исследователей изучить потенциал метаболитов кишечных микроорганизмов в качестве биомаркеров. Метаболит *Ruminococcaceae* изоамиламин распознавал и связывал область промотора рекомбинантного S100 кальций-связывающего белка A8 и способствовал гибели нейронов, что приводило к снижению когнитивных функций у мышей [20]. Помимо этого, триметиламин оксид возглавил список из 56 микробных метаболитов, которые считаются биомаркерами БА. Данное исследование выявляло связь между БА и микробными метаболитами с помощью веб-алгоритма, успешно предсказывающего изменения в памяти и когнитивных способностях у людей пожилого возраста [21].

Теория дисфункции NMDA-рецепторов предполагает, что нарушения в работе данных рецепторов играют ключевую роль в развитии БА. В этом контексте одной из перспективных областей исследования является изучение влияния кишечной микробиоты на метаболизм глутамата – нейромедиатора, непосредственно связанного с функционированием NMDA-рецепторов. Например, *Bacteroides vulgatus* и *Campylobacter jejuni*, часто обнаруживаемые в кишечнике пациентов с когнитивными нарушениями, влияют на метаболизм глутамата, приводя к снижению концентрации его метаболита 2-кетоглутарата. Кроме того, *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium lactofermentum* и *Brevibacterium avium* способны преобразовывать L-глутамат (естественную форму глутамата) в D-глутамат (его стереоизомер). Хотя роль D-глутамата в развитии БА до конца не ясна, изменение соотношения L- и D-изомеров может нарушать нормальное функционирование глутаматергической системы, что, в свою очередь, может усугублять когнитивный дефицит. Интересно, что некоторые пробиотические штаммы *Lacto-*

bacillus, наоборот, способны синтезировать глутамат, что открывает возможности для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию кишечной микробиоты и коррекцию глутаматного обмена [22]. Анализ образцов кала пациентов с различной степенью когнитивных нарушений показал, что концентрация D-глутамата может служить потенциальным биомаркером для оценки тяжести заболевания при умеренных когнитивных нарушениях и БА [23]. Это открывает новые перспективы для ранней диагностики и мониторинга эффективности лечения БА.

Выявление биомаркеров БА в слюне

В последнем номере журнала MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute) были представлены итоги систематического обзора и метаанализа, направленного на изучение слюны как источника биомаркеров БА. В рамках каждого исследования были определены референсные значения для ключевых биомаркеров, ассоциированных с БА, а также оценены специфичность и чувствительность тестов, средние показатели которых превышали 70%.

Анализ совокупности данных выявил, что у пациентов с подтвержденным диагнозом БА наблюдались повышенные концентрации Aβ42 и p-Tau в слюне по сравнению с контрольной группой. Уровень t-Tau и лактоферрина также был выше у участников с БА, хотя эти значения находились на грани статистической значимости. Наиболее точное определение наличия БА по анализу слюны обеспечивали Aβ и лактоферрин на основании показателя AUC. Авторы делают вывод, что лактоферрин, Aβ42 и Tau-белок могут служить биомаркерами для диагностики БА на основе анализа слюны. Предполагается, что применение данного неинвазивного метода позволит выявлять нейродегенеративные заболевания на более ранних этапах [24].

Заключение

Полученные результаты служат ценным ориентиром для использования кишечной микробиоты и ее метаболитов в качестве диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней в ранней диагностике и терапии БА. Влияние нарушений микробиоты кишечника на развитие БА по иммуноопосредованному механизму является перспективной и актуальной темой и заслуживает дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Левин О.С., Васенина Е.Е. 25 лет амилоидной гипотезе происхождения болезни Альцгеймера: достижения, неудачи и новые перспективы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Неврология и психиатрия пожилого возраста (Прил.)*. 2016;116(6):3-12.
Levin O.S., Vasenina E.E. 25 years of the amyloid hypothesis of the origin of Alzheimer's disease: achievements, failures and new perspectives. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Neurology and Psychiatry of the Elderly (Suppl.)*. 2016;116(6):3-12 (in Russian).
2. Гериатрия. Под ред. О.Н. Ткачевой, Е.В. Фроловой, Н.Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
Geriatrics. Edited by O. N. Tkacheva, E. V. Frolova, N. N. Yakhno. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).
3. Rice DP, Fillit HM, Max W et al. Prevalence, costs, and treatment of Alzheimer's disease and related dementia: a managed care perspective. *Am J Managed Care* 2001;7(8):809-18.
4. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell* 2019;179(2):312-39. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.001

5. Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2019;(25):48-60. DOI: 10.5056/jnm18087
6. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The Gut-Brain Axis: Interactions between Enteric Microbiota, Central and Enteric Nervous Systems. *Ann Gastroenterol* 2015;(28):203-9.
7. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterol* 2021;(160):1486-501. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.066
8. Heijtz RD, Wang S, Anuar F et al. Normal Gut Microbiota Modulates Brain Development and Behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;(108):3047-52. DOI: 10.1073/pnas.1010529108
9. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome: A Key Regulator of Stress and Neuroinflammation. *Neurobiol Stress* 2016;(4):23-33. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.03.001
10. Dichter GS, Damiano CA, Allen JA. Reward Circuitry Dysfunction in Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders and Genetic Syndromes: Animal Models and Clinical Findings. *J Neurodev Disord* 2012;(4):19. DOI: 10.1186/1866-1955-4-19
11. Chen S, Stribinskis V, Rane M et al. Exposure to the Functional Bacterial Amyloid Protein Curli Enhances Alpha-Synuclein Aggregation in Aged Fischer 344 Rats and Caenorhabditis elegans. *Sci Rep* 2016;(6):34477. DOI: 10.1038/srep34477
12. Hauss-Wegrzyniak B, Vraniak PD, Wenk GL. LPS-Induced Neuroinflammatory Effects Do Not Recover with Time. *Neuroreport* 2000;(11):1759-63. DOI: 10.1097/00001756-200006050-00032
13. Kahn MS, Kranjac D, Alonzo CA et al. Prolonged Elevation in Hippocampal A β and Cognitive Deficits Following Repeated Endotoxin Exposure in the Mouse. *Behav Brain Res* 2012;(229):176-84. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.01.010
14. Mahaman YAR, Embaye KS, Huang F et al. Biomarkers used in Alzheimer's disease diagnosis, treatment, and prevention. *Ageing Res Rev* 2022;(74):101544. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101544
15. Chen C, Zhou Y, Wang H et al. Gut inflammation triggers C/EBP β /8-secretase-dependent gut-to-brain propagation of A β and tau fibrils in Alzheimer's disease. *EMBO J* 2021;(40):e106320. DOI: 10.15252/embj.2020106320
16. Feng M, Hou T, Zhou M et al. Gut microbiota may be involved in Alzheimer's disease pathology by dysregulating pyrimidine metabolism in APP/PS1 mice. *Front Aging Neurosci* 2022;(14):967747. DOI: 10.3389/fnagi.2022.967747
17. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017;(7):13537.
18. Xia Y, Xiao Y, Wang ZH et al. Bacteroides Fragilis in the gut microbiomes of Alzheimer's disease activates microglia and triggers pathogenesis in neuronal C/EBP β transgenic mice. *Nat Commun* 2023;14(1):5471. DOI: 10.1038/s41467-023-41283-w
19. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S et al. Association of Brain Amyloidosis with Pro-Inflammatory Gut Bacterial Taxa and Peripheral Inflammation Markers in Cognitively Impaired Elderly. *Neurobiol Aging* 2017;(49):60-8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019
20. Teng Y, Mu J, Xu F et al. Gut bacterial isoamylamine promotes age-related cognitive dysfunction by promoting microglial cell death. *Cell Host Microbe* 2022;(30):944-960.e8. DOI: 10.1016/j.chom.2022.05.005
21. Xu R, Wang Q. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease. *BMC Syst Biol* 2016;(10):63. DOI: 10.1186/s12918-016-0307-y
22. Chang C-H, Lin C-H, Lane H-Y. D-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2020;(21):2676.
23. Madeira C, Vargas-Lopes C, Brandão CO et al. Elevated Glutamate and Glutamine Levels in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Probable Alzheimer's Disease and Depression. *Front Psychiatry* 2018;(9):561.
24. Nijakowski K, Owecki W, Jankowski J, Surdacka A. Salivary biomarkers for Alzheimer's disease: a systematic review with Meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2024;(25):1168. DOI: 10.3390/ijms25021168

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Асанова Ашиме Шевкетовна – ординатор каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: 22_ashulashul@mail.ru

Примышева Елена Николаевна – канд. мед. наук, асс. каф. психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: primysheva.helen@gmail.com

Аблаев Марлен Алимович – студент 1-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: marlen.ablayev1@inbox.ru

Кокосадзе Лилия Зурабовна – студентка 1-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: lilya.kokosadze@mail.ru

Горпинич Дарья Александровна – студентка 1-го медицинского фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: dariagorpinich@gmail.com

Лесик Анна Витальевна – студентка стоматологического фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: annalesik3@mail.ru

Сааб Фуад Гассанович – студент стоматологического фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: fouadsaab61@gmail.com

Халилова Зейнеп Сервер кызы – студентка стоматологического фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: zeynep.khalilova@gmail.com

Поступила в редакцию: 14.04.2025

Поступила после рецензирования: 29.04.2025

Принята к публикации: 15.05.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ashime Sh. Asanova – Resident, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: 22_ashulashul@mail.ru

Elena N. Primysheva – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: primysheva.helen@gmail.com

Marlen A. Ablayev – Student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: marlen.ablayev1@inbox.ru

Lilia Z. Kokosadze – Student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: lilya.kokosadze@mail.ru

Daria A. Gorpnich – Student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: dariagorpinich@gmail.com

Anna V. Lesik – Student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: annalesik3@mail.ru

Fouad G. Saab – Student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: fouadsaab61@gmail.com

Zeynep S. Khalilova – Student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: zeynep.khalilova@gmail.com

Received: 14.04.2025

Revised: 29.04.2025

Accepted: 15.05.2025