DOI: 10.47407/kr2025.6.11.00709

Анализ влияния изотретиноина на преждевременное закрытие эпифизарных зон роста у детей

В.Б. Калиберденко, И.А. Яцков, Э.Р. Загидуллина✉, В.С. Погорелец, Т.Е. Щедрина, А.Р. Джалялова, Е.Ю. Яковлева, А.И. Бондаренко, Н.В. Самсонова

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия
✉*m.igarasi@yandex.ru*

Аннотация
Цель. Анализ нежелательных реакций в виде преждевременного закрытия эпифизарных зон роста у детей, связанных с применением изотретиноина.
Материалы и методы. Литературный обзор включает в себя анализ научных работ из баз данных PubMed, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Web of Science, CNKI и MEDLINE.
Результаты. Большинство случаев задержки роста связано с длительным приемом высоких доз изотретиноина и обычно наблюдается при лечении нейробластомы. В одном исследовании у трех из 216 детей с нейробластомой после приема изотретиноина развилось преждевременное закрытие эпифиза, что составило 1,4% В двух других отчетах о пациентах, проходивших лечение от акне, односторонние эпифизарные деформации коленного сустава были связаны с терапией изотретиноином в дозах 0,5 и 0,75 мг/кг в день в течение 6 мес у 16-летнего и 14-летнего пациентов соответственно. Сообщалось об остановке роста в костях при приеме доз от 0,5 до 3,6 мг/кг в день в течение периода от 6 мес до нескольких лет.
Выводы. Преждевременное сращение зон роста, вызванное изотретиноином, по-видимому, связано с различными дозами и продолжительностью лечения от нескольких месяцев до нескольких лет. Сообщалось о случаях преждевременного закрытия эпифизарных зон роста у людей, получавших терапевтические дозы изотретиноина для лечения акне, которые намного ниже высоких доз, применяемых при нейробластоме. Изотретиноин может воздействовать на зоны роста как в проксимальном отделе большеберцовой кости, так и в дистальном отделе бедренной кости. Это исследование повышает осведомленность врачей первичного звена о потенциально опасных побочных эффектах изотретиноина, в том числе о преждевременном закрытии эпифизарных зон роста у детей. Это помогает врачам лучше информировать пациентов о рисках и преимуществах терапии изотретиноином, чтобы они могли принимать взвешенные решения. Для оценки развития зон роста у детей при терапии изотретиноином необходимы дальнейшие клинические исследования.
Ключевые слова: нейробластома, закрытие зон роста, изотретиноин.
Для цитирования: Калиберденко В.Б., Яцков И.А., Загидуллина Э.Р., Погорелец В.С., Щедрина Т.Е., Джалялова А.Р., Яковлева Е.Ю., Бондаренко А.И., Самсонова Н.В. Анализ влияния изотретиноина на преждевременное закрытие эпифизарных зон роста у детей. *Клинический разбор в общей медицине.* 2025; 6 (11): 38–42. DOI: 10.47407/kr2025.6.11.00709

Analysis of the effect of isotretinoin on premature closure of epiphyseal growth zones in children

Vitaly B. Kaliberdenko, Igor A. Yatskov, Emiliya R. Zagidullina✉, Vlada S. Pogorelets, Tatyana E. Shchedrina, Aliye R. Dzhalyalova, Elizaveta Yu. Yakovleva, Anna I. Bondarenko, Nadezhda V. Samsonova

Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
✉*m.igarasi@yandex.ru*

Abstract
Objective. To analyze the adverse reactions in the form of premature closure of epiphyseal growth zones in children associated with the use of isotretinoin.
Materials and methods. The literature review includes an analysis of scientific papers from the databases PubMed, Embase, eLibrary, CyberLeninka and Web of Science, CNKI and MEDLINE.
Results. Most cases of growth retardation are associated with prolonged use of high doses of isotretinoin and are usually observed in the treatment of neuroblastoma. In one study, three of 216 children with neuroblastoma developed premature closure of the pineal gland after taking isotretinoin, which was 1.4%. In two other reports on patients treated for acne, unilateral epiphyseal deformities of the knee joint were associated with isotretinoin therapy at doses of 0.5 and 0.75 mg/kg/day for 6 months in 16-year-old and 14-year-old patients, respectively. Bone growth arrest has been reported at doses ranging from 0.5 to 3.6 mg/kg/day for a period of 6 months to several years.
Conclusions. Premature fusion of growth zones caused by isotretinoin appears to be associated with different doses and duration of treatment, ranging from several months to several years. Cases of premature closure of epiphyseal growth zones have been reported in people receiving therapeutic doses of isotretinoin for acne treatment, which are much lower than the high doses used for neuroblastoma. Isotretinoin can affect the growth zones in both the proximal tibia and the distal femur. This study raises the awareness of primary care physicians about the potentially dangerous side effects of isotretinoin, including premature closure of epiphyseal growth zones in children. This helps doctors to better inform patients about the risks and benefits of isotretinoin therapy so that they can make informed decisions. Further clinical studies are needed to assess the development of growth zones in children with isotretinoin therapy.
Keywords: neuroblastoma, closure of growth zones, isotretinoin.
For citation: Kaliberdenko V.B., Yatskov I.A., Zagidullina E.R., Pogorelets V.S., Shchedrina T.E., Dzhalyalova A.R., Yakovleva E.Yu., Bondarenko A.I., Samsonova N.V. Analysis of the effect of isotretinoin on premature closure of epiphyseal growth zones in children. *Clinical review for general practice.* 2025; 6 (11): 38–42 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.11.00709

Введение

Изотретиноин, более известный под торговой маркой Аккутан, представляет собой производное витамина А, которое в основном используется для лечения акне как у взрослых, так и у детей [1]. Он подавляет работу сальных желез. Для детей старше 12 лет рекомендуемая доза для лечения тяжелых и умеренных форм акне, не поддающихся другим методам лечения, составляет 0,5 мг/кг в день в течение 4 нед. Затем дозу можно увеличить до 1 мг/кг в день при хорошей переносимости, но общая кумулятивная доза не должна превышать 120 мг/кг [2]. Пероральный изотретиноин назначается в более высоких дозах – 160 мг в день в течение 14 дней подряд – детям с нейробластомой, опухолью надпочечников, которая чаще всего поражает детей в возрасте до 5 лет. В зависимости от результатов обследования опухоли может потребоваться несколько циклов по 6–8 доз [3]. Кроме того, изотретиноин в дозах 0,5–4 мг/кг в день используется для лечения эпидермолитического гиперкератоза. Нейробластома и эпидермолитический гиперкератоз встречаются редко, в то время как вульгарные угри распространены среди детей. Ретиноиды также можно использовать для профилактики плоскоклеточного рака и лечения Т-клеточной лимфомы [4, 5].

Побочные эффекты изотретиноина

Помимо случаев преждевременного закрытия эпифиза, существуют и другие побочные эффекты применения изотретиноина, включая кожно-слизистые проявления хейлита (потрескавшиеся губы) и ксероза (сухость кожи), которые относятся к числу наиболее распространенных побочных эффектов. Другие кожно-слизистые побочные эффекты включают носовое кровотечение, шелушение кожи, зуд и светочувствительность. Глазные проявления изотретиноина включают сухость, раздражение и конъюнктивит. Также часто встречаются такие побочные эффекты, как артралгия, миалгия и боли в спине. Существует также возможная связь между приемом изотретиноина и депрессией, а также суицидальными наклонностями. К другим, менее распространенным побочным эффектам относятся потеря минеральной плотности костной ткани, потеря слуха, псевдоопухоль головного мозга, панкреатит, анафилаксия и гематурия [6]. Кроме того, изотретиноин обладает тератогенным действием и может вызывать серьезные врожденные дефекты и самопроизвольный аборт [7]. Женщины репродуктивного возраста, принимающие изотретиноин, должны соблюдать программу iPLEDGE – программу по предотвращению беременности для пациенток, принимающих изотретиноин [8].

Для отслеживания симптомов и побочных эффектов, связанных с пероральным приемом изотретиноина, включая возможное повышение уровня печеночных ферментов, гиперлипидемию, сухость глаз и носовые кровотечения, рекомендуется проводить лабораторные исследования и клинические измерения. На протяжении всего курса лечения также следует контролировать уровень печеночных трансаминаз и липидов в крови пациентов [9]. Пациенты также регулярно проходят скрининг на наличие депрессии и суицидальных мыслей [2]. Однако скрининг роста у подростков не рекомендуется проводить в рамках клинического исследования пациентов, принимающих терапевтические дозы изотретиноина для лечения акне [2].

Закрытие зон роста

Физиологическое сращение зон роста у мужчин и женщин происходит в разном возрасте. Зоны роста были исследованы с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 968 добровольцев в возрасте от 14 до 21,5 года (481 женщина и 477 мужчин). В ходе исследования было установлено, что у 50 и 90% женщин зоны роста срослись в возрасте 14–17 и 15–18 лет соответственно. С другой стороны, у 50 и 90% мужчин зоны роста закрылись в возрасте 15–18 и 17–20 лет соответственно [10]. Важно отметить, что закрытие зон роста в силу нормальной физиологии происходит в разном возрасте у обоих полов. Таким образом, развивающиеся зоны роста у подростков могут быть подвержены деформациям, связанным с приемом изотретиноина, в разном возрасте. Период полового созревания и подростковый возраст также совпадают с появлением акне. По этой причине многим подросткам могут назначать изотретиноин, пока их зоны роста еще развиваются, что повышает риск преждевременного закрытия эпифизарных зон роста.

Зона роста – это хрящевая часть длинных костей, состоящая из хондроцитов, находящихся в коллагеновой матрице. Процесс энхондрального окостенения координируется различными гуморальными факторами, в том числе гормоном роста, паратиреоидным гормоном, эстрогеном, цитокинами и различными сигнальными путями [11]. Исследование T. Morales и соавт. показало, что ретиноевая кислота может влиять на закрытие зон роста за счет деградации компонентов матрикса хряща. In vitro ретиноевая кислота, добавленная в культуру хряща теленка, продемонстрировала снижение синтеза матрикса хряща и усиление катаболизма протеогликанов хряща [12]. С другой стороны, дозировка системных ретиноидов может играть важную роль в определении судьбы эпифизарной пластинки. В исследовании на морских свинках, получавших различные дозы витамина А, было обнаружено, что при более высоких дозах витамина А частота нарушения роста эпифизарной пластинки увеличивается [13].

При анализе шести отчетов о клинических случаях и одной серии клинических случаев было обнаружено, что у девяти пациентов наблюдались аномалии зон роста, связанные с терапией изотретиноином. У трех из 216 детей с нейробластомой после приема изотретиноина развилось необратимое преждевременное закрытие эпифиза, что составило 1,4%. Визуализация этих трех пациентов в возрасте 9, 10 и 11 лет выявила преждевременное закрытие эпифизарных зон в обоих коленных суставах после приема изотретиноина в дозе 160 мг/м^2 с переменными циклами [14].

В случае, описанном M. Matsuoka и соавт., у 10-летней девочки произошла необратимая остановка роста бедренной и большеберцовой костей после приема изотретиноина в средней дозе 40 мг в день в течение 9,8 года для лечения нейробластомы [15]. W. Park и соавт. описали случай преждевременного закрытия эпифизарных пластин в коленных суставах у 10-летнего мальчика, вероятно, связанный с терапией изотретиноином при нейробластоме [16]. Согласно статье L. Milstone и соавт., частичное эпифизарное сращение правой большеберцовой кости было связано с терапией изотретиноином в средней дозе 3,5 мг/кг в день в течение нескольких лет у 10-летнего мальчика с эпидермолитическим гиперкератозом в анамнезе [17]. J. Marini и соавт. сообщали об обратимых аномалиях зон роста в коленных суставах у 9-летнего мальчика с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, который принимал изотретиноин в дозе 5 мг/кг в день в течение 5 мес [18]. В двух других отчетах о пациентах, проходивших лечение от акне, односторонние эпифизарные деформации коленного сустава были связаны с терапией изотретиноином в дозах 0,5 и 0,75 мг/кг в день в течение 6 мес у 16-летнего и 14-летнего пациентов соответственно [19, 20]. Сообщалось об остановке роста в костях при приеме доз от 0,5 до 3,6 мг/кг в день в течение периода от 6 мес до нескольких лет [7–17].

Большинство случаев задержки роста связано с длительным приемом высоких доз изотретиноина и обычно наблюдается при лечении нейробластомы. Например, в описанном исследовании A. Duvalyan и соавт. с участием 216 детей с нейробластомой после приема изотретиноина у 1,4% развилось преждевременное закрытие эпифиза. Использовалась доза 160 мг в день в течение 2 нед приема препарата и 2 нед перерыва в приеме препарата в течение 6–8 циклов [14].

В другом клиническом случае у 10-летней девочки на фоне терапии изотретиноином развился эпифизарный синостоз. В анамнезе была метастатическая нейробластома, не затронувшая зоны роста, и диагноз был поставлен в возрасте 3 мес. Сначала она несколько месяцев проходила химиотерапию, а затем получала только системный ретиноид в дозе 40 мг в день. Общий период лечения составил 9,8 года, начиная с 1 года. Хирурги-ортопеды обследовали ее на предмет боли в колене и деформации, вызванной сращением зон роста большеберцовой и бедренной костей. Диагноз был подтвержден рентгеновскими снимками и результатами патологоанатомического исследования. Гистопатологический анализ зоны роста бедренной кости пациента показал деградацию хрящевого матрикса без признаков апоптоза в зонах роста. Необратимая деградация хрящевого матрикса, скорее всего, была вызвана изотретиноином [15].

В случае, описанном W. Park и соавт., преждевременное закрытие эпифизарных зон роста в коленных суставах у 10-летнего мальчика, вероятно, было связано с терапией изотретиноином при лечении нейробластомы. В возрасте 6 лет у пациента была диагностирована метастатическая нейробластома левой проксимальной части плечевой кости, в связи с чем он прошел курс химиотерапии и облучения. После завершения лечения мальчик начал принимать изотретиноин в дозе 60 мг в день в течение 1 года. Компьютерная томография коленей ребенка показала склеротические изменения, подтверждающие диагноз преждевременного закрытия эпифиза. Кроме того, МРТ показала очаговое закрытие зоны роста левой плечевой кости, где находилась метастатическая нейробластома и куда была направлена лучевая терапия. Авторы сообщили, что закрытие зоны роста левой плечевой кости, вероятно, было вызвано целенаправленной лучевой терапией этой области. Однако колени не подвергались лучевой терапии, и патология, скорее всего, связана с приемом изотретиноина [16].

Во всех отчетах о пациентах с нейробластомой в анамнезе говорится, что они прошли курс химиотерапии и лучевой терапии, которые также могут способствовать деформации скелета [14–16]. Оба вида терапии могут влиять на рост, а лучевая терапия может вызывать преждевременное закрытие эпифизарных зон [16]. Эти методы лечения могут усиливать негативное воздействие изотретиноина на зоны роста. Кроме того, у некоторых пациентов в анамнезе была метастатическая нейробластома костей с сохранением зоны роста, что могло способствовать токсическому воздействию на скелет. Метастазы в других органах могут косвенно влиять на развитие зон роста.

Для лечения дерматологических заболеваний, связанных с кератинизацией, в том числе эпидермолитического гиперкератоза, могут применяться производные ретиноевой кислоты. Так, в случае, описанном L. Milstone и соавт., девочка с эпидермолитическим гиперкератозом принимала 13-цис-ретиноевую кислоту в течение 4,5 года и в 10 лет у нее было диагностировано частичное закрытие эпифиза большеберцовой кости. Пациентка начала лечение в возрасте 6 лет в дозе от 0,5 до 4,5 мг/кг в сутки в течение первых 2 лет лечения. Затем дозу скорректировали в среднем до 3,5 мг/кг в сутки в течение последних 2 лет лечения. Продолжительность лечения составляла 6-месячный курс приема препарата, разделенный 4-недельными перерывами. У пациентки периодически возникала боль в правом колене, из-за чего через 42 мес после лечения ей сделали рентгенографию коленных суставов. На снимке была видна диффузная деминерализация с частичным сращением проксимальной эпифизарной пластинки правой большеберцовой кости [17].

Другим примером скелетной токсичности, связанной с системным применением ретиноидов, стал случай 9-летнего мальчика, которого лечили изотретиноином от прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. Позже у него развились изменения в эпифизарных пластинках. Пациенту давали изотретиноин в течение 5 мес в дозе 5 мг/кг в день. Позже ребенок пожаловался на боль в колене и ему сделали рентгенографию нижних конечностей, которая пока-

зала задержку роста и утолщение метафизарных полос, которых не было на снимках до начала лечения. Также отслеживался его рост, и в течение 5 мес лечения он не прибавил в росте. В результате ему отменили изотретиноин. Через 3 мес после отмены ретиноида рентгенография показала снижение плотности метафизарных полос и возобновление роста. В статье подчеркивается важность частого измерения роста при последующем наблюдении за пациентами, получающими высокие дозы ретиноидов или принимающими их в течение длительного времени [18]. При недостаточном росте следует провести рентгенографию длинных костей. Изотретиноин влияет на различные центры роста, и некоторые повреждения зон роста могут быть обратимыми, в то время как другие – необратимыми [21]. В этом исследовании не удалось определить, на каком этапе после приема изотретиноина происходят необратимые изменения в зоне роста, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

В период с 1985 по 2021 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) получило 41 сообщение по всему миру о преждевременном закрытии эпифиза, связанном с применением изотретиноина у пациентов младше 18 лет, без каких-либо ссылок на литературу [6]. Однако в случаях, о которых сообщалось в FDA, отсутствовала соответствующая информация о пациентах, включая историю болезни и то, как был поставлен диагноз преждевременного закрытия эпифиза. Таким образом, уровень доказательств того, был ли изотретиноин связан с этими сообщениями, невелик.

Из 41 отчета FDA 22 сообщения о преждевременном сращивании эпифизов были связаны с применением изотретиноина для лечения акне [6]. В одном исследовании было обнаружено, что акне поражает 78% женщин в возрасте от 8 до 12 лет [22]. В другом исследовании среднее начало появления акне у мужчин составило 14,3 года [23]. Поскольку акне часто встречается у подростков, а изотретиноин является наиболее эффективным средством для лечения акне, в период полового созревания подросткам стали чаще назначать системные ретиноиды. По данным исследования, в котором изучалась норвежская база данных рецептов, с 2005 по 2015 г. 32 085 из 144 220 человек (~22%) в возрастной группе от 14 до 24 лет получали изотретиноин для лечения акне [24].

Кроме того, F. Luthi и соавт. [19] и R. Steele и соавт. [20] сообщали о случаях преждевременного закрытия эпифиза у пациентов с акне, получавших низкие дозы изотретиноина. В одном из таких отчетов описан 16-летний пациент из Швейцарии, который в течение как минимум 6 мес принимал изотретиноин в дозе 0,5 мг/кг в день для лечения акне. Он жаловался на боль в колене, из-за чего ему сделали МРТ и рентген обоих колен. Рентген показал норму, но МРТ выявила эпифизеозис и разрушение зоны роста, а также деформацию эпифизарного хряща и связанный с этим отек. В результате был поставлен диагноз «эпифизеозис, вызванный приемом ретиноидов» [19].

У другого пациента, проходившего лечение от угревой сыпи, после 6-месячного курса лечения витамином А произошло нарушение роста эпифизарных пластин. У этого 14-летнего подростка из Австралии в анамнезе были не поддающиеся лечению кистозные угри, и он принимал изотретиноин в дозе 0,75 мг/кг в день в течение 6 мес. Через 12 мес после лечения пациенту сделали рентгенографию костей голени после растяжения связок колена во время матча по регби. Визуализация показала закрытие правого латерального эпифиза бедренной кости, что привело к вальгусной деформации правого колена. Остальные зоны роста выглядели нормально. Токсическое воздействие низких доз изотретиноина на костную систему может быть связано с генетическими особенностями метаболизма препарата и изменением его фармакодинамики [20].

В обоих случаях, описанных F. Luthi и соавт. и R. Steele и соавт., пациентам была проведена визуализация суставов, чтобы исключить спортивную травму [19, 20]. Преждевременное закрытие эпифизарных зон роста было обнаружено случайно у обоих пациентов, которым делали МРТ из-за спортивных травм. Таким образом, частота случаев сращения зон роста из-за приема изотретиноина может быть недооценена у пациентов, которые не занимаются спортом и реже проходят обследования. С другой стороны, изотретиноин очень эффективен при лечении акне и предотвращает риск образования рубцов. Потенциальный риск необратимой остановки роста необходимо сопоставлять с преимуществами его применения.

Заключение

Преждевременное сращение зон роста, вызванное изотретиноином, по-видимому, связано с различными дозами и продолжительностью лечения – от нескольких месяцев до нескольких лет. Сообщалось о случаях преждевременного закрытия эпифизарных зон роста у людей, получавших терапевтические дозы изотретиноина для лечения акне, которые намного ниже высоких доз, применяемых при нейробластоме. Изотретиноин может воздействовать на зоны роста как в проксимальном отделе большеберцовой кости, так и в дистальном отделе бедренной кости. Исследование повышает осведомленность врачей первичного звена о потенциально опасных побочных эффектах изотретиноина, в том числе о преждевременном закрытии эпифизарных зон роста у детей. Это помогает врачам лучше информировать пациентов о рисках и преимуществах терапии изотретиноином, чтобы они могли принимать взвешенные решения. Для оценки развития зон роста у детей при терапии изотретиноином необходимы дальнейшие клинические исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы доступен на сайте журнала https://klin-razbor.ru/

The list of references is available on the journal's website https://klin-razbor.ru/

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Калиберденко Виталий Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

Яцков Игорь Анатольевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: egermd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5486-7262

Загидуллина Эмилия Рафилевна – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Погорелец Влада Сергеевна – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: vlada_pogorelec24@mail.ru; ORCID: 0009-0008-9710-3263

Щедрина Татьяна Евгеньевна – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: tasya.shchedrina@mail.ru; ORCID: 0009-0003-4783-3894

Джалялова Алие Римзеевна – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: ajse1640@gmail.com; ORCID: 0009-0004-4161-6378

Яковлева Елизавета Юрьевна – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: elizaveta.yakovleva2002@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-9060-4140

Бондаренко Анна Игоревна – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: abondarenko_87@mail.ru; ORCID: 0009-0005-4715-145X

Самсонова Надежда Владимировна – студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: samsonovanadia000@mail.ru; ORCID: 0009-0002-5943-1254

Поступила в редакцию: 22.07.2025
Поступила после рецензирования: 05.08.2025
Принята к публикации: 07.08.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy B. Kaliberdenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

Igor A. Yatskov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: egermd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5486-7262

Emiliya R. Zagidullina – student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Vlada S. Pogorelets – student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vlada_pogorelec24@mail.ru; ORCID: 0009-0008-9710-3263

Tatyana E. Shchedrina – student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: tasya.shchedrina@mail.ru; ORCID: 0009-0003-4783-3894

Aliye R. Dzhalyalova – student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: ajse1640@gmail.com; ORCID: 0009-0004-4161-6378

Elizaveta Yu. Yakovleva – student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: elizaveta.yakovleva2002@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-9060-4140

Anna I. Bondarenko – student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: abondarenko_87@mail.ru; ORCID: 0009-0005-4715-145X

Nadezhda V. Samsonova – student, Georgievsky Medical Institute of Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: samsonovanadia000@mail.ru; ORCID: 0009-0002-5943-1254

Received: 22.07.2025
Revised: 05.08.2025
Accepted: 07.08.2025