

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.3.CASE.3>

CASE DESCRIPTION

УДК 616.831-005.1-056.7:577.113.3

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПАЦИЕНТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАНЕЕ НЕОПИСАННОЙ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬЮ С с.808T > C (p.TYR270HIS) ГЕНА GLBI (NM_000404.3, GMI-ГАНГЛИОЗИДОЗ 2 ТИПА) В ГЕТЕРОЗИГОТНОМ СОСТОЯНИИ

Н.В. Комиссарова^{1,2}, А.А. Малкова^{1,2}, О.П. Поторочина², А.А. Овчинникова¹, П.О. Иванина¹, Д.О. Баюшева¹¹Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия²Неврологическое отделение № 3 Республиканской клинической больницы, Ижевск, Россия

Резюме. На данном этапе развития медицины есть сложности с установлением этиологии инсульта у пациентов молодого возраста. Значимых факторов риска из группы метаболических наследственных заболеваний в развитии «молодых» инсультов в литературе описано немного. Это побуждает опубликовать наше наблюдение. Цель: описать уникальный клинический случай «молодого» ишемического инсульта у 27-летней женщины, у дочери которой был выявлен ганглиозидоз 2 типа. Для установления причины инсульта пациентке была проведена ДНК-диагностика, которая показала не описанную ранее нуклеотидную последовательность. Представлен клинический случай возникновения ишемического инсульта, обусловленный ранее не описанной нуклеотидной последовательностью.

Ключевые слова: мутации генов; наследственные заболевания; лизосомные болезни накопления; GM1 ганглиозидоз; ишемический инсульт.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Комиссарова Н.В., Малкова А.А., Поторочина О.П., Овчинникова А.А., Иванина П.О., Баюшева Д.О. Клинический случай ишемического инсульта пациентки молодого возраста с ранее неописанной нуклеотидной последовательностью с.808T > C (p.Tyr270His гена GLBI (NM_000404.3, GMI-ганглиозидоз 2 типа) в гетерозиготном состоянии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(3):122–126. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.3.CASE.3>

A CLINICAL CASE OF ISCHEMIC STROKE IN A YOUNG PATIENT WITH A PREVIOUSLY UNDESCRIBED NUCLEOTIDE SEQUENCE с.808T > C (p.TYR270HIS) OF THE GLBI GENE (NM_000404.3, GMI-GANGLIOSIDOSIS TYPE 2) IN A HETEROZYGOUS STATE

N.V. Komissarova^{1,2}, A.A. Malkova^{1,2}, O.P. Potorochina², A.A. Ovchinnikova¹, P.O. Ivanina¹, D.O. Bayusheva¹¹Izhevsk State Medical Academy, Russia²Neurological Department No. 3 of the Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russia

Abstract. At this stage in the development of medicine, there are difficulties in establishing the etiology of stroke in young patients. There are few significant risk factors from the group of metabolic hereditary diseases in the development of "young" strokes in the literature. This prompts the publication of our observation. Aim: to describe a unique clinical case of "young" ischemic stroke in a 27-year-old woman whose daughter was diagnosed with type 2 gangliosidosis. To determine the cause of the stroke, the patient underwent DNA diagnostics, which showed a previously undescribed nucleotide sequence. A clinical case of ischemic stroke caused by a previously undescribed nucleotide sequence is presented.

Key words: gene mutations; hereditary diseases; lysosomal storage diseases; GM1 gangliosidosis; ischemic stroke.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Komissarova N.V., Malkova A.A., Potorochina O.P., Ovchinnikova A.A., Ivanina P.O., Bayusheva D.O. A clinical case of ischemic stroke in a young patient with a previously undescribed nucleotide sequence с.808T > C (p.Tyr270His of the GLBI gene (NM_000404.3, GMI-gangliosidosis type 2) in a heterozygous state. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(3):122–126. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.3.CASE.3>

Введение

У 1/3 пациентов молодого возраста с инсультом не представляется возможным установить причину развития острой недостаточности мозгового кровообращения (ОНМК) и даже факторов риска, хотя в последние десятилетия выявлено более 50 новых потенциальных факторов риска развития инсульта у молодых и отмечен ряд факторов, обладающих наибольшим потенциалом и доказательной базой. Генетические предикторы: выявлено 4 гена, имеющих наибольшее значение в предрасположенности к инсульту (полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, фактора Лейдена, делеции в гене протромбина, полиморфизм гена метилтетрагидрофолатредуктазы, приводящей к гипергомоцистемии). Значимых факторов риска из группы метаболических наследственных заболеваний в развитии «молодых» инсультов в литературе описано немного.

Наследственные метаболические заболевания – огромный класс моногенных наследственных заболеваний, обусловленных мутациями генов, кодирующих ферменты, транспортные или сигнальные белки. На сегодняшний день к наследственным метаболическим заболеваниям относят более 500 нозологических форм, их количество постоянно увеличивается. Модификации может подвергаться β -галактозидаза (BGal). Это лизосомальный фермент, расщепляющий β -связь галактозы от ганглиозидов GM1 [1, 2]. Этот фермент кодируется геном GLB1, который расположен в 3p21.33 и состоит из 16 экзонов с 2 сайтами сплайсинга, которые дают начало двум различным белкам: BGal и эластин-связывающему белку (EBP) [1].

В лизосомах β -gal-дефицитных клеток накапливаются три патогенных и биохимически различных класса галактозосодержащих субстратов; Ганглиозиды GM1 и GA1, гликозаминогликан, кератансульфат (КС) и олигосахариды, полученные в результате метаболизма гликопротеинов (гликановые субстраты) [3–5].

Две патологии, непосредственно связанные с дефицитом Bgal, называются ганглиозидозом GM1 и болезнью Моркио В (или мукополисахаридозом IV B) [2, 6]. Хотя было описано несколько мутаций, некоторые авторы предполагают, что те, которые влияют на каталитический карман фермента, в основном связаны с GM1, в то время как мутации, расположенные на поверхности этого фермента, чаще обнаруживаются у пациентов с Моркио В [7–9].

Согласно фенотипическим проявлениям обоих этих заболеваний, фенотип GM1 является неврологически разрушительным и имеет низкую ожидаемую продолжительность жизни для детей, в то время как у Моркио В неврологическая приверженность отсутствует, а ожидаемая продолжительность жизни больше [2, 10].

Для всех мукополисахаридозов (МПС) характерна множественность поражения, одновременное вовлечение в патологический процесс многих органов и систем больного. Как правило, при рождении клинический диагноз не может быть поставлен. Проявления заболевания формируются постепенно в течение первых нескольких месяцев или даже лет жизни и в дальнейшем прогрессируют.

В клинической практике МПС часто делят на две группы – гурлероподобный и моркиоподобный фенотипы.

Мукополисахаридоз IVB типа (синдром Моркио, тип В) – аутосомно-рецессивное генетически гетерогенное заболевание, обусловленное мутациями в генах, кодирующих галактозо-6-сульфатазу (N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазу), которая участвует в метаболизме кератансульфата и хондроитинсульфата или в гене β -галактозидазы GLB1 [11].

Ганглиозидозы – наследственные лизосомные болезни накопления, при которых в нейронных мембранах накапливаются ганглиозиды – кислые гликофинголипиды, содержащие нейраминную кислоту. Определение активности фермента в лейкоцитах или фибробластах остается первым и надёжным методом диагностики [12, 13].

Поражаются нейроны коры больших полушарий, мозжечка, базальных ганглиев, ядер ствола и ганглиозные клетки сетчатки. Затем проявляются очаги демиелинизации, спонгиоза, глиоза. Основными признаками ганглиозидозов являются нарушения психического развития, генерализованные эпилептические припадки, нарушения зрения, в результате повреждения ганглиозных клеток сетчатки, при офтальмоскопии выявляется симптом «вишневой косточки», при котором жёлтое пятно представляется белесоватым, мутным, а его центральная ямка чётко выделяется своим темно-красным цветом. Это объясняется недостаточностью кровоснабжения сетчатки, её истончением, при котором в месте расположения центральной ямки просвечивается подлежащая сосудистая оболочка [12].

Ганглиозидоз GM-1, тип I, врождённый характеризуется тем, что уже при рождении у ребенка выявляются такие проявления этой болезни, как микроцефалия, гротескное лицо, слабый крик, затруднение сосания. В дальнейшем отмечается грубая задержка моторного и психического развития. Вскоре развиваются снижение зрения и симптом «вишневой косточки», децеребрационная ригидность. Выражены патологические изменения костей и внутренних органов: выступающие лобные бугры, дорсолюмбальный кифоз, деформации конечностей, гепатоспленомегалия. Такие дети погибают обычно на втором году жизни.

Ювенильный ганглиозидоз GM-1 типа II проявляется в возрасте 2–6 лет атаксией, нарушениями координации, косоглазием, дизартрией, прогрессирующим спастическим тетрапарезом, задержкой физического развития и деградацией психики, снижением зрения, однако симптом «вишневой косточки» при этой форме ганглиозидоза встречается редко. В дальнейшем возникают судорожные припадки, тетраплегия, децеребрационная ригидность [12].

Цель и задачи: описать уникальный клинический случай «молодого» ишемического инсульта 27-летней женщины, у дочери которой был выявлен ганглиозидоз 2 типа.

Клинический случай

Пациентка Н. 1994 г.р. (27 лет) поступила в Республиканский Сосудистый Центр (РСЦ) 1 РКБ УР г. Ижевска с жалобами на слабость в правых конечностях, трудности в подборе и проговаривании слов, сложности при письме. Заболела остро.

Анамнез жизни. Родилась в Ижевске. Образование среднее специальное, замужем, трое детей.

Наследственность: у бабушки, дедушки – острая недостаточность мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Объективное обследование: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы физиологической окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, тазовые функции контролирует. АД = 120/80 мм рт. ст., пульс – 80 в мин.

Неврологический статус: в сознании. Обращённую речь понимает, инструкции выполняет. Ориентирована верно. Менингеальных знаков нет. Зрачки равны, на свет реагируют. Слабость конвергенции с двух сторон. Горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Сглажена правая носогубная складка. Язык кончиком вправо. Выраженная моторная афазия. Тонус в конечностях нормальный. Рефлексы с конечностей живые, с акцентом справа. Патологических стопных знаков нет. Мышечная сила в правых конечностях: в руке (проксимальный отдел – 0 баллов, в кисти – минимальные движения), в ноге (проксимальный отдел – 3 балла, в стопе – минимальные движения). В левых конечностях – 5 баллов. Правосторонняя гемипарезия. Координаторные пробы справа не выполняет из-за пареза, слева – мимопопадание.

Диагноз при поступлении: инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий.

Лабораторные исследования

В анализе крови: увеличен С-реактивный белок (60,50 мг/л), снижен уровень гемоглобина (112 г/л), снижен средний объём эритроцита (70,10 фл), снижено среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах (21 пг), снижена концентрация гемоглобина в эритроците (30,40), повышена ширина распределения эритроцитов (18,80 %). Холестерин – 3,22 ммоль/л, ЛПВП – 1,59 ммоль/л, ЛПНП – 1,30 ммоль/л, триглицериды – 0,70 ммоль/л.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга при поступлении: острая фаза ишемии в бассейне нижних ветвей левой средней мозговой артерии. КТ ангиография брахиоцефальных артерий: изгиб С1 сегмента левой внутренней сонной артерии (ВСА) по типу «кинкинг». Извитость С4 правой ВСА. Мягкий пристеночный тромб в устье левой ВСА со стенозом просвета 40–45 %.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, транскраниальное дуплексное сканирование: эхографические признаки образования в области бифуркации устья левой внутренней сонной артерии, стеноз 55–60 % по диаметру. Малого диаметра правая позвоночная артерия (ПА) со снижением линейной скорости кровотока (ЛСК) и асимметрией кровотока (D < S). Снижение ЛСК по левой средней мозговой артерии (СМА) с асимметрией

кровотока (D > S). Находилась на лечении в РСЦ с диагнозом: «ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА, недифференцированный вариант в виде центрального правостороннего выраженного гемипареза, пареза мимической мускулатуры справа по центральному типу, умеренной моторной афазии».

Дочь пациентки Н., 2 года 3 месяца.

При осмотре: телосложение правильное, пропорциональное, голова долихоцефальной формы, сдавлена с боков, высокий лоб. Достаточного питания. Глазные щели симметричны, эпикант. Длинные ресницы, вздернутый короткий нос, сглажен фильтр, голову держит неуверенно, лежа на животе быстро устает. Дистония: в проксимальных отделах конечностей тонус снижен, в дистальных отделах тонус повышен. Тянет носок. Если поставить, стоит на «цыпочках», прогибается в коленях, тугоподвижность в голеностопных суставах. Сандалевидная щель на стопах. Произносит отдельные звуки. Принимает противосудорожную терапию.

Диагноз: неуточненное нейродегенеративное заболевание в виде выраженного смешанного тетрапареза, умеренно выраженного псевдобульбарного синдрома, ЗППР, неуточненная эпилепсия, больше данных за GM1-ганглиозидоз 2 типа (поздняя инфантильная форма).

26.08.21. Заключение энзимодиагностики: незначительное снижение активности сульфатазы А может быть результатом влияния внутригенных полиморфизмов. При дифференциальной диагностике обнаружено снижение активности бета-D-галактозидазы, которое может приводить к развитию GM1-ганглиозидоза, галактосиалидоза или мукополисахаридоза тип IVB. Для уточнения диагноза рекомендуется дополнительное исследование сиаловых кислот и гликозаминов в моче, затем исследование ДНК.

06.09.21. Результаты исследования очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦПЖК): концентрация ОДЦПЖК в плазме крови в пределах нормы.

22.09.21. Заключение энзимодиагностики: выявлено снижение активности бета-D-галактозидазы. Данные изменения могут наблюдаться при GM1-ганглиозидозе, мукополисахаридозе тип IVB. Для решения вопроса о проведении ДНК диагностики необходимо сопоставить клинические и лабораторные данные.

02.02.22. Методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена GLB1 (NM_000404.3, GM1-ганглиозидоз 1, 2, 3 типов, мукополисахаридоз 4B типа (OMIM*611458). Аутосомно-рецессивный тип наследования). Обнаружен неописанный ранее вариант нуклеотидной последовательности с.808T > C (p.Tyr270His) в гомозиготном состоянии. Рекомендовано исследовать ДНК родителей пациента для установления носительства данного варианта.

20.10.22. Пациентке Н. (матери пробанда) методом прямого автоматического секвенирования проведён анализ гена GLB1 (NM_000404.3. GM-ганглиозидоз 1, 2, 3 типов, мукополисахаридоз 4B типа (OMIM*611458), аутосомно-рецессивный тип наследования) на наличие семейной мутации с.807T > C (p.Tyr270His). Мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии.

Обсуждение

У пациентки Н. был диагностирован инсульт по ишемическому типу в бассейне левой СМА, недифференцированный вариант в виде центрального правостороннего выраженного гемипареза, пареза мимической мускулатуры справа по центральному типу, умеренной моторной афазии. Факторов риска не было выявлено, обращал внимание мягкий пристеночный тромб в устье левой ВСА со стенозом просвета 40–45 % (генез?) и нейродегенеративное заболевание у дочери пациентки (NM_000404.3. GM-ганглиозидоз 2 типа, с мутацией (обнаружен не описанный ранее вариант нуклеотидной последовательности с.808T > C

(p.Tyr270His) в гомозиготном состоянии). У нашей пациентки выявлена аналогичная мутация, только в гетерозиготном состоянии.

Выводы

У представленной пациентки выявлена мутация аналогичная мутации дочери, только в гетерозиготном состоянии. Неописанная ранее нуклеотидная последовательность с.808T > C (p.Tyr270His) гена GLBI (NM_000404.3, GM-ганглиозидоз 2 типа) в гетерозиготном состоянии вероятно и явилась причиной тяжёлого инсульта у молодой женщины.

Литература [References]

- Callahan JW. Molecular basis of GM1 gangliosidosis and Morquio disease, type B. Structure-function studies of lysosomal beta-galactosidase and the non-lysosomal beta-galactosidase-like protein. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1455(2-3):85–103.
- Sandhoff K, Harzer K. Gangliosides and gangliosidoses: principles of molecular and metabolic pathogenesis. *J Neurosci*. 2013;33(25):10195–10208. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0822-13.2013>
- Casado M., Altimira L., Montero R., Castejón E., Nascimento A., Pérez Duenas B., Ormazabal A., and Artuch R. A capillary electrophoresis procedure for the screening of oligosaccharides and related diseases. *Anal. Bioanal.* 2014;406(18):4337–43. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-7832-6>
- Lawrence R., Van Vleet J., Mangini L., Harris A., Martin N., Clark W., Chandriani S., LeBowitz J., Giugliani R., d'Azzo A., Yogalingam G. and Crawford, B. Characterization of glycan substrates accumulating in GM1 gangliosidosis. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2019;21:100524. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100524>
- Piraud M., Pettazzoni M., Menegaut L., Caillaud C., Nadjar Y., Vianey Saban C. and Froissart R. Development of a new tandem mass spectrometry method for urine and amniotic fluid screening of oligosaccharidoses. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2017;31: 951–963.
- Caciotti A, Garman SC, Rivera-Colón Y, et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(7):782–790. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.03.018>
- Bonten EJ, Annunziata I, d'Azzo A. Lysosomal multienzyme complex: pros and cons of working together. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(11):2017–2032. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1538-3>
- Ohto U, Usui K, Ochi T, Yuki K, Satow Y, Shimizu T. Crystal structure of human beta-galactosidase: structural basis of GM1 gangliosidosis and morquio B diseases. *J Biol Chem*. 2012;287(3):1801–1812. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.293795>
- Okumiyama T, Sakuraba H, Kase R, Sugiura T. Imbalanced substrate specificity of mutant beta-galactosidase in patients with Morquio B disease. *Mol Genet Metab*. 2003;78(1):51–58.
- Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab*. 2008; 94(4):391–396. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.04.012>
- Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления. Педиатр. 2021;12(2):73–83. [Gorbunova V.N. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):73–83. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17816/PED12273-83>
- А.С. Никифоров, М.Р. Гусева «Офтальмоневрология». М: ГЭОТАРМедиа 2014; 656. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):161–161. [A.S. Nikiforov, M.R. Guseva «Ophthalmoneurology». М 2014. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(12):161–161. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121161>
- Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018; 392 с. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Y. Hereditary neurometabolic diseases of youth and adulthood. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 392 p. (In Russ)].

Авторская справка Author's reference**Комиссарова Наталия Валерьевна**

Канд. мед. наук, врач-невролог, неврологическое отделение № 3, Республиканская клиническая больница, ул. Воткинское шоссе, д. 57, Ижевск, Россия, 426039.

ORCID 0000-0002-1319-9616; nvkomis@gmail.com

Вклад автора: руководство работой, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, диагностические исследования; анализ полученных данных.

Малкова Алла Аркадьевна

Канд. мед. наук, врач-невролог, неврологическое отделение № 3, Республиканская клиническая больница, ул. Воткинское шоссе, д. 57, Ижевск, Россия, 426039.

ORCID 0000-0002-6800-2593; alla2597@mail.ru

Вклад автора: руководство работой, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, диагностические исследования; анализ полученных данных.

Natalia V. Komissarova

Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Neurological Department No. 3, Republican Clinical Hospital, 57 Votkinskoe Highway str., Izhevsk, 426039, Russia.

ORCID 0000-0002-1319-9616; nvkomis@gmail.com

Author's contribution: work management, research concept and design, collection and processing of materials, diagnostic studies; analysis of the data obtained.

Alla A. Malkova

Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Neurological Department No. 3, Republican Clinical Hospital, 57 Votkinskoe Highway str., Izhevsk, 426039, Russia.

ORCID 0000-0002-6800-2593; alla2597@mail.ru

Author's contribution: work management, research concept and design, collection and processing of materials, diagnostic studies; analysis of the data obtained.

Поторочина Ольга Петровна

Врач-невролог, неврологическое отделение № 3 Республиканской клинической больницы, ул. Воткинское шоссе, д. 57, Ижевск, Россия, 426039.

ORCID 0000-0001-7773-1053; doll-henrietta@yandex.ru

Вклад автора: поиск и анализ литературы, интерпретация результатов исследования, их обработка.

Olga P. Potorochina

Neurologist, Neurological Department No. 3 of the Republican Clinical Hospital, 57 Votkinskoe Highway str., Izhevsk, 426039, Russia.

ORCID 0000-0001-7773-1053; doll-henrietta@yandex.ru

Author's contribution: search and analysis of literature, interpretation of research results, their processing.

Овчинникова Анастасия Анатольевна

Студентка, Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия, 426034.

ORCID 0000-0002-0064-838X; kushi1936@gmail.ru

Вклад автора: поиск и анализ литературы, редактирование текста.

Anastasia A. Ovchinnikova

Student, Izhevsk State Medical Academy,

281 Kommunarov str., Izhevsk, Russia, 426034.

ORCID 0000-0002-0064-838X; kushi1936@gmail.ru

Author's contribution: literature search and analysis, text editing.

Иванина Полина Олеговна

Студентка, Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия, 426034.

ORCID 0000-0001-5623-7726; vnnpln@yandex.ru

Вклад автора: поиск и анализ литературы, редактирование текста.

Polina O. Ivanina

Student, Izhevsk State Medical Academy,

281 Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia.

ORCID 0000-0001-5623-7726; vnnpln@yandex.ru

Author's contribution: literature search and analysis, text editing.

Баяшева Дарья Олеговна

Студентка, Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия, 426034.

ORCID 0000-0002-2137-8235; bausevad@gmail.com

Вклад автора: поиск и анализ литературы.

Darya O. Bayusheva

Student, Izhevsk State Medical Academy,

281 Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia.

ORCID 0000-0002-2137-8235; bausevad@gmail.com

Author's contribution: literature search and analysis.