

УДК: 612.017.1:616.5-003.871

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

Аюбова Н.М., Азизов Б.С., Исмаилова А.А.
Ташкентский государственный стоматологический институт,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. IL-4, IL-10 va TNF-alfa kabi asosiy immun tizimining sitokinlarining aktinik keratozalarda (AK) rolini o'rganish.

Materiallar va tadqiqot usullari. Mualliflar AK ning klinik diagnostikasi va terapiyasining eng muhim jihatlarini analitik qidiruv, tahlil qilish va tizimlashtirishni amalga oshirdilar. Qon zardobidagi sitokinlarni tashhislash uchun IFA testining asosiy usullari keltirilgan.

Natijalar va uning muhokamasi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, asosiy sitokinlarni o'rganish nafaqat kasallik tashhisini qo'yishda muhim ahamiyatga ega, balki o'rganilgan immunologik jihatlar kasallikning rivojlanishining markerlari bo'lib xizmat qilishi va kelajakda xuddi shu markerlar kasallik terapiyasi uchun nishonga aylanishi mumkin. AK bilan og'riq bemorlarda og'ir autoimmunizatsiya va immunitetni susaytirish aniqlandi, bu terapiyani optimallashtirish uchun asos bo'lib xizmat qiladi.

Xulosa. Sitokinlarda aniqlangan o'zgarishlar diagnostik va prognostik xususiyatga ega bo'lib, keyinchalik maqsadli terapiyani tanlash imkoniyati mavjud. AK bilan og'riq bemorlar TNF-alfa 5,7 marta, IL-4 normaga nisbatan 2,9 marta va IL-10 miqdorining 7,3 barobar ortishi bilan tavsiflanadi. Binobarin, aniq suppressiv sitokin bo'lgan IL-10 ning ko'payishi tufayli aniq immunosuppressiya mavjud.

Kalit so'zlar: immunitet, sitokinlar, aktinik keratoz, immunodiagnostika, interleykinlar, yallig'lanish.

Актинический кератоз традиционно относят к предопухолевым новообразованиям кожи, однако рядом авторов он рассматривается как ранняя стадия плоскоклеточного рака кожи *in situ* с последующим прогрессирующим течением и трансформацией в инвазивный процесс с формированием регионарных и отдаленных метастазов [1,2,6,8,13]. Хотя воздействие УФ-излучения действительно оказывает определенное благотворное воздействие на кожу, чрезмерное воздействие УФ-излучения индуцирует множественные каскады молекулярных сигнальных событий на клеточном уровне, которые вызывают воспаление, иммуносупрессию, нарушение апоптоза и абер-

SUMMARY

The aim of the study. To investigate the role of major immune system cytokines such as IL-4, IL-10 and TNF-alpha in actinic keratoses (AK).

Material and research methods. The authors conducted an analytical search, analysis and systematization of the most important aspects in the clinical diagnosis and therapy of AK. The main methods of ELISA testing for the diagnosis of cytokines in blood serum are presented.

Results and its discussion. The results of the study show that the study of the main cytokines is important not only in diagnosing the disease, but the studied immunological aspects can serve as markers of disease progression and in the future these same markers can become targets for disease therapy. Severe autoimmunization and immune suppression in patients with AK were revealed, which will serve as the basis for optimizing therapy.

Conclusions. The identified changes in cytokines are of a diagnostic and prognostic nature with the further possibility of selecting targeted therapy. Patients with AK are characterized by an increase in the content of TNF-alpha by 5.7 times, the content of IL-4 by 2.9 times relative to the norm, and the content of IL-10 by 7.3 times. Consequently, there is pronounced immunosuppression due to the increase in IL-10, which is a pronounced suppressive cytokine.

Keywords: immunity, cytokines, actinic keratosis, immunodiagnosics, interleukins, inflammation.

рантную дифференцировку [6,8]. В совокупности эти действия приводят к мутагенезу и, в конечном итоге, к канцерогенезу. Поскольку воздействие УФ-излучения на кожу сложное, еще не до конца ясно, как взаимосвязаны все медиаторы прогрессирования АК. Тем не менее, некоторые из них представляют собой потенциальные диагностические, прогностические и самое главное терапевтические цели, поскольку ясно, что направление терапии на воздействие УФ-излучения на различных уровнях может прервать и, возможно, обратить вспять механизмы, ведущие к злокачественной трансформации. В настоящее время не вызывает сомнений, что в возникновении актини-

ческого кератоза ведущую роль играет хроническое воздействие солнечного излучения, в особенности ультрафиолетовых лучей, обладающих повреждающим действием на ДНК кератиноцитов [3,4,5,10,17].

Эффект фотоповреждения кожи определяется кумулятивной дозой облучения, то есть суммарной дозой облучения, которую пациент получил в течение своей жизни. Ультрафиолетовое излучение индуцирует мутации в гене TP53 (tumor protein 53), подавляющем опухолевый рост. Белок p53, который кодируется этим геном, регулирует клеточный цикл, выполняя функцию супрессора злокачественных опухолей. Активация белка происходит при накоплении повреждений ДНК, в результате чего запускается программа апоптоза поврежденных клеток. Ультрафиолетовое излучение вызывает замену нуклеотида цитидина на тимидин в гене TP53, что приводит к инактивации этого гена. Потеря функции гена p53 приводит к развитию неконтролируемой пролиферации кератиноцитов и формированию очагов актинического кератоза [9,11,12,14].

Следовательно, с учетом вышесказанного и малого количества научной публикации по исследованию роли иммунной системы в патогенезе данной патологии, мы поставили цель исследовать роль основных цитокинов иммунной системы, таких как ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО-альфа при данной патологии.

Известно, что к основным молекулярным изменениям, происходящим после воздействия ультрафиолетового излучения, относят: димеризацию пиримидиновых оснований, мутации гена, кодирующего белок p53, повышение синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и нарушение синтеза меланина [4,8,13,15]. Так, благодаря современным успехам в области фундаментальной и прикладной иммунологии, а также молекулярной биологии, в настоящее время появилась уникальная возможность изучения и понимания иммунопатогенеза многих патологических процессов, понимание которых было ранее невозможным. Мы уверены, что фактом является то, что эти маркеры внесут огромный вклад в диагностику, лечение и в прогнозирование заболеваний, а также помогут в создании иммунотропной терапии, может быть таргетной терапии. Поэтому, в последние годы большое внимание уделяют не просто изучению клеточных и гуморальных факторов иммунитета, а именно изучению цитокинов, то есть, медиаторов воспаления и иммуносупрессии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной статье будут представлены результаты исследования основных цитокинов иммунной системы, которые имеют важное значение в иммунопатогенезе и течении АК. Следует отметить, что представленные показатели являются неспецифическими факторами иммунитета, т.е. универсальными значениями, изучение которых на фоне конкретной нозологии и сопоставление полученных результатов с клиническими проявлениями заболевания имеют

определенно важное, специфическое значение, т.к. именно эти представленные цитокины иммунной системы сопровождают все процессы патогенеза, развития заболевания, ее прогрессирования и исход.

Так, ниже нами представлены цитокины, обеспечивающие функции межклеточных коопераций, позитивную и негативную иммунорегуляцию защитных функций организма. Также регулирующие процессы амплитуды и продолжительности воспалительного, иммунного ответов и иммуносупрессии [10,11].

Были обследованы пациенты на базе кафедры терапевтических направленных предметов №1 и 4 Ташкентского государственного стоматологического института, в Республиканской клинической кожно-венерологической больнице, в Ташкентском городском онкологическом диспансере, в частных Косметологических и Эстетических клиниках мужского и женского пола. Были представлены пациенты с разными формами актинического кератоза, выбраны на основании данных объективного обследования. Для установки диагноза АК проводились клинические, дерматоскопические и морфологические исследования для подтверждения диагноза.

Иммунологические исследования проведены в лаборатории фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз на основании научного договора о сотрудничестве. Исследования включали изучение содержания основных цитокинов иммунной системы для оценки иммунореактивности пациентов при тяжелых формах заболевания. Были изучены сывороточные концентрации цитокинов в сыворотке периферической крови больных. Для исследования были использованы наборы Вектор-Бест, Россия для ИФА исследований.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что важным фактором данной патологии является иммунодефицитное состояние, которое лежит в основе патогенеза заболевания. Так, несмотря на значительное углубление в последнее десятилетие представлений в этиологии, иммунопатогенезе, течении и прогрессировании многих заболеваний, вопросы, касающиеся механизмов развития патологического процесса и его прогрессирования, остаются открытыми. Одним из важных направлений современной медицины, работающей на стыке с молекулярной биологией, является исследование роли цитокинов и интерферонов в патогенезе развития и прогрессирования заболеваний, особенно склонных к онкопатологиям. В мире освещаются многогранные аспекты изучения цитокинов при иммунодефицитных состояниях, особенно вторичных иммунодефицитах. Ниже описаны основные цитокины иммунной системы, значения которых имеет важное значение в развитии АК. Так, нами изучены основные про- и противовоспалительные цитокины ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-10 при АК, которые являются по своей природе

провоспалительными и противовоспалительными медиаторами. Анализ представлен ниже в таблице. Сравнительный анализ позволил выявить достоверное повышение выраженного провоспалительного цитокина ФНО-альфа по сравнению с контрольными нормативными значениями. Так, уровень ФНО-альфа в сыворотке периферической крови был повышен в

5,7 раз по отношению к нормативным значениям ($P < 0,001$). Это достаточно очень высокая разница с нормой. Известно, что ФНО-альфа является выраженным провоспалительным цитокином, поддерживающим воспаление за счет продукции клетками врожденного иммунитета.

Сравнительная характеристика цитокинов при АК, $M \pm m$, пг/мл

Группы	ФНО- α	ИЛ-4	ИЛ-10
Пациенты АК	25,82 \pm 3,34*	9,54 \pm 1,42*	23,18 \pm 1,54*
Контроль	4,54 \pm 0,62	3,27 \pm 0,42	3,18 \pm 0,63

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы.

Известно из литературы, что повышение провоспалительных цитокинов часто оказывает повреждающий эффект в ткани и в органе. В данном случае это участок, поврежденной кожи.

Далее нами проведен анализ уровня ИЛ-4 в сыворотке крови больных АК. Анализ показал, что уровень содержания ИЛ-4 в крови был также повышен в 2,9 раза по отношению к нормативным значениям. Отсюда следует, что мы наблюдаем не только повышение провоспалительного цитокина, но и противовоспалительного, изучение которого имеет важное диагностическое и прогностическое значение.

Что касается противовоспалительных цитокинов, следует сказать, что нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе ТХ1- и ТХ2-лимфоцитов. Так вот, ТХ2-лимфоциты секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и др. цитокины, стимулирующие преимущественно гуморальное звено иммунитета [5,9]. В свою очередь ИЛ-4 участвует в дифференцировке Т-хелперов и под действием ИЛ-4 происходит переключение В-лимфоцитов на синтез иммуноглобулинов [5,7]. Так, ИЛ-4 усиливает дифференцировку в цитотоксические Т-клетки, активирует макрофаги, усиливая их цитотоксический потенциал, индуцирует пролиферацию ЕКК, что имеет важное значение в патогенезе АК. Известно, что основными продуцентами ИЛ-4 являются CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты, В-лимфоциты и макрофаги. Следовательно, ИЛ-4 является главным продуктом ТХ2-клеток, стимулирует их дифференцировку. Он обуславливает пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов, влияет на развитие кроветворных клеток, на макрофаги, ЕКК-клетки, базофилы, являясь функциональным двойником или антагонистом цитокинов, продуцируемых ТХ1-клетками.

ИЛ-10 продуцируется также ТХ2, моноцитами, макрофагами и имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессорным эффектом [4,8]. По литературным данным, противовоспалительная активность ИЛ-10 проявляется способностью подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, усиливать продукцию антагониста рецептора ИЛ-1 и уменьшать адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. Также, как и ИЛ-4, ИЛ-10 способствует раз-

витию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая иммуносупрессорную реактивность организма [8]. ИЛ-10 служит важнейшим регулятором иммунного ответа, подавляющим активность макрофагов и ТХ1-клеток и обеспечивающим реализацию некоторых биологических эффектов ТХ2. Что касается ИЛ-10, то мы также видим достоверное повышение данного цитокина в сыворотке периферической крови больных в 7,3 раза при сравнении с данными контрольной группы. Так, видно из таблицы, что ИЛ-10 также был значительно повышен, что еще раз подтверждает патогенез и природу данной патологии. Мы уверенно можем говорить об аутоиммунитации, которая наблюдается при АК. Конечно наблюдаемая активация воспалительного процесса свидетельствует о длительности патологического процесса и истощении провоспалительного потенциала, что влечет за собой запуск механизма аутоиммунитации.

Известно, что цитокин ФНО- α имеет клеточное происхождение, то есть продуцируется в основном клетками иммунной системы и является продуктом моноцитов/макрофагов, в особых случаях - активированных Т-лимфоцитов. Следовательно, последние являются основными продуцентами ФНО-альфа [8]. Очевидно, что ФНО- α участвует в реализации цитотоксического действия естественно-киллерных клеток, которые оказывают важную роль в противоопухолевой защите [7]. Однако, порой такая картина сама может способствовать переходу от воспаления к канцерогенезу. ФНО-альфа представляют собой цитокин, который по свойствам и спектру биологического действия является продуктом макрофагов самих же Т-лимфоцитов. Повышенные значения ФНО-альфа способствуют подавлению клеточных параметров иммунитета и поддержанию воспалительного процесса. Таким образом, полученные нами данные по изучению ФНО-альфа, ИЛ-4 и ИЛ-10 указывают на важное диагностическое значение определения изученных цитокинов при АК. Нарушение баланса продукции цитокинов влечет за собой важное значение в иммунопатогенезе хронизации и прогрессировании воспалительного процесса. Все вышесказанное и выявленные результаты при исследовании указывают на явный дисбаланс в состоянии иммунной системы.

Хотя ФНО- α является одним из самых известных и широко изученных провоспалительных цитокинов, но несмотря на это полученные нами данные являются первоочередными в данной области, потому в литературе практически отсутствуют такого рода исследования. Еще важно, следует сказать, что избыточное содержание провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α способствует поддержанию длительного воспалительного процесса в ткани и может способствовать усилению повреждения.

Далее мы посмотрели соотношения цитокинов, имеющих важное диагностическое значение. Так, в норме соотношение ФНО-альфа/ИЛ-4 составило 1,4, а соотношение ФНО-альфа/ИЛ-10 – 1,4. А при патологическом процессе АК: ФНО-альфа/ИЛ-4 – составил 2,7, а ФНО-альфа/ИЛ-10 – 1,1. Видно из полученных данных, что соотношение ФНО-альфа к ИЛ-4 при АК было повышено почти в 2 раза, что указывает на активацию и выраженное воспаление на фоне иммуносупрессии, то есть, выраженного иммунодефицита. Что касается соотношения ФНО-альфа к ИЛ-10, то в норме 1,4, а при патологии АК – 1,1, то есть, соотношение снижается, что указывает на аутоиммунизацию организма. Отсюда следует, что благодаря анализу соотношений, мы можем интерпретировать тот факт, что, наблюдается выраженная аутоиммунизация и иммуносупрессия при АК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты исследования показывают, что исследование основных цитокинов имеет важное значение не просто в диагностике заболевания, а изученные нами иммунологические аспекты могут служить маркерами прогрессирования заболевания и в дальнейшем эти же маркеры могут стать мишенями терапии болезни. Так, выявлена выраженная аутоиммунизация и супрессия иммунитета у больных АК, что послужит основанием для оптимизации терапии. Следовательно, выявленные нами изменения в содержании цитокинов носят диагностический характер с дальнейшей возможностью подбора таргетной терапии.

В заключении, для пациентов с АК характерно повышение содержания ФНО-альфа в сыворотке периферической крови в 5,7 раз по отношению к нормативным значениям, содержания ИЛ-4 в крови в 2,9 раза по отношению к норме и содержания ИЛ-10 в крови больных в 7,3 раза при сравнении с данными контроля. Следовательно, нами наблюдается выраженная иммуносупрессия организма за счет повышения ИЛ-10, который является выраженным супрессирующим цитокином.

ВЫВОДЫ

Выявленные изменения цитокинов носят диагностический и прогностический характер с дальнейшей возможностью подбора таргетной терапии. Для пациентов с АК характерно повышение содержания ФНО-альфа в 5,7, содержания ИЛ-4 в 2,9 раза по отношению к норме и содержания ИЛ-10 в 7,3 раза.

Следовательно, наблюдается выраженная иммуносупрессия за счет повышения ИЛ-10, который является выраженным супрессирующим цитокином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee KC, Lew R, Weinstock MA. Improvement in precision of counting actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2014; 170:188–91.
2. Halpern AC, Hanson LJ. Awareness of, knowledge of and attitudes to nonmelanoma skin cancer (NMSC) and actinic keratosis (AK) among physicians. *Int J Dermatol* 2004; 43:638–42.
3. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF et al. Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Cancer* 2009; 115:2523–30.
4. Lambert SR, Mladkova N, Gulati A et al. Key differences identified between actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma by transcriptome profiling. *Br J Cancer* 2014; 110:520–9.
5. Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T € et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007; 156:8–12.
6. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:S2–9.
7. Ulrich M, Krueger-Corcoran D, Roewert-Huber J et al. Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses. *Dermatology* 2010; 220:15–24.
8. Kaur RR, Alikhan A, Maibach HI. Comparison of topical 5-fluorouracil formulations in actinic keratosis treatment. *J Dermatol Treat* 2010; 21:267–71.
9. Kopera D, Kerl H. Visualization and treatment of subclinical actinic keratosis with topical imiquimod 5% cream: an observational study. *BioMed Res Int* 2014; 2014:135916.
10. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:8–10.
11. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol* 2007; 46:895–904.
12. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol* 2000; 115:273–7.
13. Marks R, Foley P, Goodman G. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986; 115:649–55.
14. Venna S, Lee D. Clinical recognition of actinic keratoses in a high risk population: how good are we? *Arch Dermatol* 2005; 141:507–9.
15. Neidecker MV, Davis-Ajami ML, Balkrishnan R, Feldman SR. Pharmacoeconomic considerations in treating actinic keratosis. *Pharmacoeconomics* 2009; 27:451–64.
16. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic

keratosis: ultravioletdependent keratinocyte proliferation. J Am Acad Dermatol 2012; 68: S11–19.

17. Weinstock MA, Lee KC, Chren MM, Marcolivio K; VATTC Trial Group. Quality of life in the ac-

tinic neoplasia syndrome: the VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTC) Trial. J Am Acad Dermatol 2009; 6:207–15.

УДК: 616.351-002.4-036.22:616.079

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРАПРОКТИТЕ

Жуманкулов Г.А.¹, Камалов З.С.², Зиядуллаев Ш.Х.², Арипова Т.У.², Ибрагимов Х.И.¹

¹Самаркандский Государственный медицинский университет,

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Ушбу тадқиқотнинг мақсади сурункали парапроктит билан оғриган беморларда яллигланишга хос интерлейкинлар ва ўсиш омилларини синтез қилиш хусусиятларини ўрганишдан иборат эди.

Материал ва услублар. Тадқиқотга сурункали парапроктит билан оғриган 58 бемор ва деярли соғлом 26 эркак ва аёллардан иборат назорат гуруҳи киритилган. ИЛ-1β, ИЛ-8, VEGF-A ва bFGF концентрацияси периферик қон зардобиди ИФА усулида АО «Вектор-Бест» (Россия) ва «БиохимМак» (Россия) тест тизимларидан фойдаланиб, ишлаб чиқарувчи тавсияларига мувофиқ аниқланди.

Олинган натижалар сурункали парапроктит билан оғриган беморлар гуруҳида ИЛ-1β, ИЛ-8 зардобидаги миқдори сезиларли даражада ошганини ва VEGF-A миқдори бироз ошганини, шунингдек bFGF нисбатан камайганини кўрсатди, бу эса иммун жавобдаги дисбаланс мавжудлигини билдиради, бу эса ўз навбатида парапроктитни даволаш ва уни сурункалашувига таъсир қилиши мумкин.

Калит сўзлар: парапроктит, иммунитет, эркаклар, қон томир эндотелий ўсиш омилли, фибробластлар ўсиш омилли, тўғри ичак, интерлейкин, зардоб, фистула, дисбаланс.

Иммунная система играет одну из ключевых ролей в предотвращении развития парапроктита, состояния, характеризующегося воспалением тканей вокруг прямой кишки [6, 4]. Снижение иммунитета ухудшает способность организма защищаться от патогенных микроорганизмов, включая вирусы и бактерии, тем самым увеличивая вероятность инфекционных и воспалительных заболеваний. В контексте парапроктита, ослабленный иммунный ответ может не только способствовать первичному проникновению инфекции, но и облегчить её распространение в тканях, окружающих прямую кишку [2,10].

Механизмы иммунной защиты включают как врожденный, так и адаптивный иммунитет, которые в совокупности формируют сложную сеть защитных

SUMMARY

The objective of this study was to investigate the characteristics of pro-inflammatory interleukin and growth factor synthesis in patients with chronic paraproctitis.

Materials and methods. The study included 58 patients with chronic paraproctitis, with a control group consisting of 26 practically healthy men and women. The concentrations of IL-1β, IL-8, VEGF-A, and bFGF in peripheral blood serum were determined using ELISA method.

Results. The study revealed a significant increase in serum IL-1β and IL-8 levels in patients with chronic paraproctitis, along with a slight increase in VEGF-A levels and a relative deficiency in bFGF. This indicates an imbalance in the immune response, which may influence the progression and chronicity of paraproctitis.

Keywords: paraproctitis, immunity, men, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, rectum, interleukin, serum, fistula, imbalance.

реакций [3]. Врожденный иммунитет обеспечивает немедленную, но неспецифическую защиту, в то время как адаптивный иммунитет развивается специфически против встретившихся ранее антигенов и обеспечивает долгосрочную защиту. Нарушение функции любого из этих компонентов может привести к снижению общей эффективности иммунной системы и, как следствие, к увеличению риска развития парапроктита [4, 8].

Безусловно, показатели врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с хроническим парапроктитом имеют не только важное прогностическое значение, но и служат ключевым инструментом для разработки индивидуализированных подходов к лечению и процесса их реабилитации. Глубокое пони-