

## ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

# Характеристика поствакцинального иммунитета у студентов, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни

О. В. ШАМШЕВА<sup>1</sup>, Е. О. КОЧЕТОВА<sup>1</sup>, И. В. ПОЛЕСКО<sup>1</sup>, О. А. МАЙОРОВА<sup>2</sup>, В. В. БЕЛЯКОВА<sup>2</sup>, В. А. КОНЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, РФ

Большинство исследователей сходятся во мнении о снижении уровня протективных anti-HBs с возрастом после 3-х кратной иммунизации на первом году жизни, что требует введения бустерной дозы минимум через 5–7 лет после законченной вакцинации. Необходимо продолжать наблюдения за вакцинированными против гепатита В на первом году жизни, в т.ч. из групп профессионального риска. Цель: оценить частоту и уровень анти-HBs через 18 и более лет после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни и определить группы риска, нуждающиеся в ревакцинации.

Результаты. Из 116 студентов-доноров г. Москвы через 18–22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме, проведенной на первом году жизни, в 42,3% случаев титр специфических антител определялся ниже протективного уровня (< 10 мМЕ/мл). При этом среди студентов-медиков доля серонегативных лиц была выше (52,8%). Из 116 студентов-доноров в 38,8% случаев титр протективных антител определялся в низких (10–100 мМЕ/мл) и лишь у 13,8% — в высоких (100–1000 мМЕ/мл) и у 5,2% — очень высоких (>1000 мМЕ/мл) значениях. Маркеры инфицирования ДНК ВГВ, HBsAg и анти-HBcor не были обнаружены ни в одном случае. Студенты-медики в первую очередь нуждаются в ревакцинации против гепатита В без предварительного исследования исходных титров специфических антител.

**Ключевые слова:** вакцинация, гепатит В, группы риска, студенты-доноры

## Characteristics of post-vaccination immunity in students vaccinated against hepatitis B in the first year of life

O. V. Shamsheva<sup>1</sup>, E. O. Kochetova<sup>1</sup>, I. V. Polesko<sup>1</sup>, O. A. Mayorova<sup>2</sup>, V. V. Belyakova<sup>2</sup>, V. A. Konev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>O. K. Gavrillov Blood Center, Russian Federation, Moscow

Most researchers agree that the level of protective anti-HBs decreases with age after 3-fold immunization in the first year of life, which requires the introduction of a booster dose at least 5–7 years after the completed vaccination. It is necessary to continue monitoring those vaccinated against hepatitis B in the first year of life, including those from occupational risk groups.

Objective: to assess the frequency and level of anti-HBs 18 or more years after the completed course of vaccination against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life and to identify risk groups that need revaccination.

Of 116 donor students in Moscow, 18–22 years after the completed course of vaccination against hepatitis B according to the standard scheme carried out in the first year of life, in 42.3% of cases, the titer of specific antibodies was determined below the protective level (< 10 mME/ml). At the same time, the share of seronegative individuals among medical students was higher (52.8%). Of 116 donor students, in 38.8% of cases, the titer of protective antibodies was determined in low (10–100 mME/ml) and only in 13.8% — in high (100–1000 mME/ml) and in 5.2% — very high (> 1000 mME/ml) values. Markers of DNA HBV, HBsAg, and anti-HBcor were not detected in any cases. Medical students primarily need a revaccination against hepatitis B without a preliminary study of the initial titers of specific antibodies.

**Keywords:** vaccination, hepatitis B, risk groups, donor students

**Для цитирования:** О. В. Шамшева, Е. О. Кочетова, И. В. Полеско, О. А. Майорова, В. В. Белякова, В. А. Конев. Характеристика поствакцинального иммунитета у студентов, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни. Детские инфекции. 2021; 20(3):29-32. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-29-32

**For citation:** O. V. Shamsheva, E. O. Kochetova, I. V. Polesko, O. A. Mayorova, V. V. Belyakova, V. A. Konev. Characteristics of post-vaccination immunity in students vaccinated against hepatitis B in the first year of life. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(3):29-32. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-29-32

### Информация об авторах:

**Шамшева Ольга Васильевна (Olga Shamsheva, MD, Professor)**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; [ch-infection@mail.ru](mailto:ch-infection@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

**Кочетова Екатерина Олеговна (Ekaterina Kochetova)**, аспирант кафедры инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; [katerina.v1@mail.ru](mailto:katerina.v1@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1657-6429>

**Полеско Ирина Васильевна (Irina Polesko, MD, Professor)**, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; [irinapolesko@yandex.ru](mailto:irinapolesko@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6041-717X>

**Майорова Ольга Андреевна (Olga Mayorova, MD, Professor)**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, главный врач ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, Россия; [olgama@mail.ru](mailto:olgama@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8589-7122>

**Белякова Вера Владимировна (Vera Belyakova, PhD, Associate Professor)**, к.б.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии имени академик И.А. Кассирского и А.И. Воробьева, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, зав. Централизованной клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, Россия; [BelyakovaVV@zdrav.mos.ru](mailto:BelyakovaVV@zdrav.mos.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8954-1281>

**Конев Владимир Александрович (Vladimir Konev, PhD, Associate Professor)**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, Российский

национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; Россия; konev60@mail.ru;  
<https://orcid.org/0000-0002-1566-1771>

Массовая вакцинация против гепатита В (ГВ), проводимая регулярно в общемировом масштабе, стала одним из крупнейших достижений в области здравоохранения и способствовала снижению числа случаев заражения вирусом гепатита В (ВГВ), в первую очередь среди детей. К концу 2019 г. трехкратная вакцинация против гепатита В детей на первом году жизни была введена в национальные календари профилактических прививок 189 стран, из них 109 стран проводят иммунизацию новорожденных в течение первых 24 часов жизни. Однако эти показатели являются неоднородными и, если охват прививками против гепатита В в Регионе ВОЗ Западной части Тихого океана составляет 84%, то в Африканском регионе ВОЗ — лишь 6% [1]. Тем не менее, в результате проводимой планомерной политики ВОЗ в рамках Целей в области устойчивого развития была решена главная задача — уменьшить с 5% до 1% долю детей в возрасте до пяти лет, страдающих хроническим гепатитом В.

Однако, если проблема хронического гепатита В среди детей успешно решается, то среди взрослого населения вирусный гепатит В остается серьезной проблемой общественного здравоохранения [1]. Так, согласно последним данным, представленным в «Глобальном докладе ВОЗ о гепатите 2020 г.», предположительно 325 миллионов человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В или С и 900 000 тысяч человек ежегодно умирают от вирусного гепатита В. О своем серологическом статусе знают лишь 10% инфицированных гепатитом В и 19% инфицированных гепатитом С лиц.

Студенты медицинских ВУЗов, врачи-ординаторы, медицинские работники подвергаются риску заражения гепатитом В. По оценкам ВОЗ, около 59 миллионов медицинских работников ежедневно подвергаются многочисленным профессиональным рискам, наиболее распространенными из которых являются контакт с инфицированными пациентами и/или биологическими средами, включая жидкости организма, загрязненные медицинские инструменты и оборудование, поверхности окружающей среды или воздух. В России в течение последнего десятилетия наблюдается ежегодное снижение роста заболеваемости острым ГВ: 1271, 993, 839, 516 случаев в 2017, 2018, 2019, 2020 годах соответственно. В 2020 году всего 5 детей в возрасте до 17 лет заболели острым ГВ [2]. Данный факт связан не только с применением вакцины против гепатита В и включением ее в национальный календарь прививок, но и с огромными достижениями в усовершенствовании лабораторных методов выявления вирусных маркеров (прежде всего ДНК ВГВ и HBsAg) в донорской крови. Однако, несмотря на достигнутые успехи, ежегодно регистрируются впервые установленные случаи хронического вирусного гепатита В: 14 073, 13 615, 12 762, 6 374 случаев в 2017, 2018, 2019, 2020 гг. соответственно.

Известно, что полный курс вакцинации против ГВ вызывает повышение уровня защитных антител более, чем

у 95% младенцев, детей и молодых людей. Наличие анти-HBsAg-специфической памяти после вакцинации против ГВ на популяционном уровне подтверждается рядом эпидемиологических исследований, показывающих отсутствие заболеваний у вакцинированных групп, появление высоких титров анти-HBs после трехкратной вакцинации по стандартной схеме, что по данным некоторых зарубежных авторов, не требует введения бустерной дозы [3]. Однако, по заключению других исследователей, иммунологическая память может обеспечивать защиту организма от ГВ от 10—12 до 18 лет [4]. Это утверждение относится только к тем вакцинированным, у которых уровень анти-HBs составил более 100 МЕ/л после проведения вакцинации по стандартной схеме (0—1—6 мес.). Шилова И.В. с соавт. указывает на влияние возраста на титры антител, формируемых после вакцинации. Выявлено, что высокие титры антител (более 100 мМЕ/мл) чаще наблюдались у детей в первые 3 года после вакцинации (68,2%). С течением времени протективные уровни антител снижались и через 5 лет сохранялись у 84,5% пациентов. Данное исследование выявило необходимость проведения ревакцинации, по мнению авторов, через 5 лет после законченного курса вакцинации на первом году жизни [5]. Из 1167 привитых против ГВ на первом году жизни по стандартной схеме детей и подростков республики Саха (Якутия), защитный титр антител имели всего 656 детей и подростков, что составило 56,2% [6].

Исследование показателей специфического иммунного ответа у 520 студентов медицинского университета, проведенное в Италии, выявило, что через 20 лет после законченного курса иммунизации на первом году жизни титр анти-HBs ниже протективного уровня (< 10 мМЕ/мл) наблюдался в 68,3% случаев, в то время как у вакцинированных в подростковом возрасте — только в 31% случаев. Частично это объясняется незрелостью иммунной системы на момент первичной вакцинации в младенчестве, а также более низкой дозой неонатальной вакцины [7]. Тем не менее, через месяц после введения бустерной дозы защитный уровень анти-HBs составил 94,1% и 92,3% соответственно. Данное исследование подтверждает, что первичная вакцинация против гепатита В в подростковом возрасте может определять более высокую долгосрочную персистенцию титров анти-HBs  $\geq 10$  мМЕ/мл, а также тот факт, что бустеризация может повышать уровень анти-HBs в течение относительно короткого периода, в том числе у лиц, которые были вакцинированы в младенчестве. Аналогичные результаты получены А. Stefanietall [8]. После бустеризации доля лиц, у которых был анамнестический ответ, оказалась выше у тех, кто был вакцинирован в подростковом возрасте, а не в младенчестве (94,1% против 77,8%). Авторы делают вывод о том, что лица с повышенным риском инфицирования вирусом ГВ должны находиться под наблюдением и им необходимо вводить бустерную дозу, если титр анти-HBs снижается < 10 мМЕ/мл. В то же время полное отсутствие заболевания острым гепатитом В в течение 20 и более лет у вакцинированных лиц свидетельствует о том,

что у них сохраняется клеточная иммунная память, даже при отсутствии протективного уровня антител [9].

По результатам исследования, проведенном в Саудовской Аравии, 51% студентов-медиков в возрасте 22–23 лет, вакцинированные на первом году жизни, были подвержены риску заражения ВГВ, так как уровень анти-НВs был <10 мМЕ/мл. Уровень анти-НВs был выше у женщин, чем у студентов-мужчин ( $P < 0,001$ ). Кроме того, студентки показали более сильный гуморальный иммунный ответ на бустерную вакцину, чем студенты мужского пола ( $P < 0,001$ ). Результаты также показали сильную корреляцию между уровнями анти-НВs до и после бустеризации в группе с предшествующими титрами антител  $\geq 10$  мМЕ/мл ( $r^2 = 0,52$ ,  $P < 0,001$ ), но не в группе < 10 мМЕ/мл ( $r^2 = 0,003$ ,  $P = 0,53$ ) [10].

Таким образом, большинство исследователей сходятся во мнении о снижении уровня протективных антител с возрастом, что требует введения бустерной дозы минимум через 5–7 лет после законченной вакцинации. Необходимо продолжать наблюдения за вакцинированными против гепатита В на первом году жизни, в т.ч. из групп профессионального риска.

**Цель** настоящего исследования: оценить частоту и уровень анти-НВs через 18 и более лет после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни и определить группы риска, нуждающиеся в ревакцинации.

#### Материалы и методы исследования

Было проведено исследование напряженности поствакцинального иммунитета среди 116 студентов-доноров разных вузов г. Москвы 1998–2002 года рождения (18–22 года), вакцинированных против гепатита В по стандартной схеме (0–1–6 мес.) на первом году жизни, с отсутствием ревакцинации против гепатита В. Мужчин и женщин было 52 и 64 соответственно. Письменное информированное согласие было получено от всех испытуемых. Из них 59 (50,9%) человек были здоровы, 57 (49,1%) человек имели хронические заболевания, в т.ч. заболевания ЛОР-органов (6), миопию (51), заболевания мочевыделительной системы (3), заболевания желудочно-кишечного тракта (2), аллергические заболевания (11). Проводились оперативные вмешательства, в т.ч. аппендэктомия (3), коррекция зрения (1), ринопластика (2), аденоидэктомия (3), тонзилэктомия (1), гинекологические операции (2), операции костно-мышечной системы (4), а также пирсинг (7) и татуировки (3).

Для каждого студента-донора заполнялась стандартизированная медицинская карта, включающая социально-демографические факторы (возраст, пол, страна происхождения), клиническую информацию (болезни родственников и личные отдаленные и ближайшие патологии), а также предыдущую вакцинацию против ГВ. Кроме того, каждому студенту был проведен медицинский осмотр и забор крови.

Вакцинация против гепатита В проводилась на первом году жизни генно-инженерными вакцинами, содержащими очищенный основной поверхностный антиген вируса гепатита В — НВsAg, полученный с помощью тех-

**Таблица 1.** Показатели специфического иммунитета у студентов-доноров через 18–22 года после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни ( $n = 116$ )

**Table 1.** Indicators of specific immunity in donor students 18–22 years after 3-fold immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life ( $n = 116$ )

Уровни Anti-НВs антител (мМЕ/мл)	n	%
> 10, в т.ч.:	67	57,7
100–1000	16	13,8
10–100	45	38,8
Более 1000	6	5,2
< 10	49	42,3
Всего	116	100

нологии рекомбинантной ДНК и адсорбированный на алюминия гидроксиде. Антиген продуцируется культурой дрожжевых клеток, полученных методом генной инженерии и имеющих ген, кодирующий основной поверхностный антиген вируса гепатита В (ВГВ). Синтезируемый дрожжами НВsAg подвергается очистке от дрожжевых белков.

В лаборатории Центра крови имени О.К. Гаврилова в образцах крови студентов определяли серологические маркеры ВГВ: анти-НВsAg и уровень анти-НВs методом иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе ARCHITECT. Кроме того, в плазме крови молекулярно-биологическими методами (ПЦР или ТМА) тестировали ДНК ВГВ.

#### Результаты и их обсуждение

Из 116 студентов-доноров, доля студентов медицинских ВУЗов оставила 53 (45,7%), студентов не-медицинских ВУЗов — 63 (54,3%) человека. Мужчин и женщин было 52 и 64 человека соответственно. Письменное информированное согласие получено от всех испытуемых. Показатели специфического иммунитета у студентов-доноров через 18–22 года после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы, через 18 и более лет 49 из 116 студентов имели титр ниже протективных значений (<10 мМЕ/мл), что составило 42,3%. У остальных студентов (67/57,7%) титр антител определялся в протективных значениях, в т.ч. доля лиц с низкой концентрацией антител (10–100 мМЕ/мл) составила 45/38,8%, с высокой (100–1000 мМЕ/мл) — 16/13,8% и очень высокой (>1000 мМЕ/мл) — 6/5,2%. Маркеры инфицирования ДНК ВГВ, НВsAg и анти-НВsAg не обнаружены ни в одном случае.

Из 116 студентов нами была выделена группа студентов медицинских ВУЗов — 53 человека. Показатели специфического иммунитета у студентов-медиков через 18–22 года после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, более половины студентов-медиков (28/52,8%) имели титр специфических антител ниже

**Таблица 2.** Показатели специфического иммунитета у студентов-медиков через 18–22 года после 3-кратной иммунизации против гепатита В на первом году жизни (n = 53)

**Table 2.** Indicators of specific immunity in medical students 18–22 years after 3-fold immunization against hepatitis B in the first year of life (n = 53)

Уровни Anti-HBs антител (мМЕ/мл)	n	%
> 10, в т.ч.:	25	47,2%
10–100	18	33,9
100–1000	6	11,3
Более 1000	1	2,0
Менее 10	28	52,8
Всего	53	100

протективного уровня (<10 мМЕ/мл) и лишь у 25/47,2% титр определялся в протективных значениях (>10 мМЕ/мл). Доля лиц с низкой концентрацией антител (10–100 мМЕ/мл) составила 18/33,9%, с высокой (100–1000 мМЕ/мл) — 6/11,3%, и очень высокой (1000 мМЕ/мл) — 1/2% студент.

Таким образом, наши исследования показали, что через 18–22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме, проведенной на первом году жизни, у 42,3% студентов-доноров титр специфических антител определялся ниже протективного уровня (<10 мМЕ/л). При этом среди студентов-медиков доля серонегативных лиц была выше (52,8%). Из 116 студентов-доноров в 38,8% случаев титр протективных антител определялся в низких (10–100 мМЕ/мл) и лишь у 13,8% — в высоких (100–1000 мМЕ/мл) и у 5,2% — очень высоких (>1000 мМЕ/мл) значениях. Маркеры инфицирования ДНК ВГВ, HBsAg и анти-HBсog не были обнаружены ни в одном случае.

Остается открытым вопрос о необходимости и сроках проведения ревакцинации. Данный вопрос по-прежнему является дискуссионным, считается, что решение о введении бустерной дозы основывается на теоретической возможности инфицирования ВГВ и развития заболевания на фоне снижения протективного уровня антител <10 мМЕ/мл. Кроме того, остается открытым вопрос о коллективном проведении вакцинации или индивидуальном подходе к бустеризации. Несомненно, что для студентов-медиков предпочтительным является первый вариант при поступлении в медицинский ВУЗ. Тот факт, что среди студентов-медиков через 18–22 года после законченного курса вакцинации на первом году жизни более половины оказались серонегативными, говорит о необходимости проведения им ревакцинации без предварительного исследования исходных титров антител.

### Выводы

■ Через 18–22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни 42,3% студентов теряют специфические антитела (<10 мМЕ/мл). Среди студентов-медиков доля серонегативных была выше и составила 52,8%.

■ Из числа серопозитивных студентов-доноров доля лиц с низкой концентрацией антител (10–100 мМЕ/мл) составила 38,8%, высокой (100–1000 мМЕ/мл) — 13,8%, и очень высокой (>1000 мМЕ/мл) — 5,2%.

■ Студенты-медики в первую очередь нуждаются в ревакцинации против гепатита В без предварительного исследования исходных титров специфических антител.

### Литература/References:

1. Информационный бюллетень ВОЗ. Гепатит В. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> [Дата обращения 19.07.2021]
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2018 г. в РФ. Детские инфекции, 2019; 18(1):5. [Information on infectious and parasitic diseases for January–December 2018 in the Russian Federation. *Detskie Infektsii=Children's Infections*, 2019; 18(1):5. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1>
3. Pierre Van Damme. Persistence of HBsAg Hepatitis B vaccines. WHO position paper. *J Viral Hepat.*, July 2017/7 JULY 2017. 92th YEAR/No 27, 2017; 92:369–392.
4. Гражданцева А.А. и др. Изучение показателей иммунитета при вакцинации против гепатита В. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2008; 5(42). [Grazhdantseva A.A. et al. Study of immunity indicators during vaccination against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2008; 5 (42). (In Russ.)]
5. Шилова И.В., Л.Г. Горячева, С.М. Харит, А.С. Драп. Оценка долгосрочной эффективности иммунизации против гепатита В в рамках Национального календаря прививок. Детские инфекции; 2017; 16(4):49–51. [Shilova I.V., L.G. Goryacheva, S.M. Harit, A.S. Drap. Evaluation of the long-term effectiveness of immunization against hepatitis B within the National Vaccination Calendar. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16(4):49–51. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-49-51>
6. Дмитриева Т.Г., Острелина А.О. Изучение напряженности поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей и подростков республики Саха (Якутия). Детская медицина Северо-запада; 2018; 7(1):106. [Dmitrieva T.G., Ostrelina A.O. Study of the intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B in children and adolescents of the Republic of Sakha (Yakutia). *Children's Medicine of the North-West*; 2018; 7(1):106. (In Russ.)]
7. Maria G. Verso. C. Costantino, F. Vitale, E. Amodio /Immunization against Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) in a Cohort of Nursing Students Two Decades after Vaccination: Surprising Feedback. *Journal List Vaccines* (Basel); 2020 Mar. 8(1).
8. Stefanati A., N. Bolognesi, F. Sandri. Long-term persistency of hepatitis B immunity: an observational cross-sectional study on medical students and resident doctors. *JPREVMEHDYG*, 2019; 60: E184–E190.
9. Luca Coppeta, Andrea Pompei. Persistence of Immunity for Hepatitis B Virus among Healthcare Workers and Italian Medical Students 20 Years after Vaccination. *Int. J. Environ. Res. PublicHealth*, 2019; 16:1515.
10. Mahallawi W. Persistence of hepatitis B surface antibody and immune memory to hepatitis B vaccine among medical college students in Madinah. *AnnSaudiMed* 2018; 38(6): 413–419. DOI: 10.5144/0256-4947.2018.413.

Статья поступила 23.08.2021

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.  
Conflict of interest: The author confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.