

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 61.616-092.19:616.921.8

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).247-255

ГРНТИ 76.03.55+76.29.50

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

КОКЛЮШ: АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ

Ершевская А. Б., Иванова А. А., Антропова Г. А., Тойиров Ж. А.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Коклюш – острая антропонозная инфекция, протекающая с поражением дыхательного тракта и характеризующаяся приступами спастического кашля. Несмотря на возможность специфической профилактики, остается важной причиной детской заболеваемости и смертности. В статье проведен анализ литературных данных о механизмах патогенеза инфекции, освещены аспекты иммунизации и работы иммунной системы после введения коклюшной вакцины. Приведены примеры собственных наблюдений детей разного возраста с диагнозом коклюш, имеющих разный прививочный анамнез. Получены выводы, что вакцинация не гарантирует полноценность иммунного ответа и риск заражения коклюшем остается даже у привитых детей, но в таких случаях инфекция имеет легкое течение. В то же время отсутствие иммунизации повышает риск заражения инфекцией, способствует ее затяжному течению и формирует риск развития осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем.

Ключевые слова: коклюш, дети, патогенез, цельноклеточная и бесклеточная вакцина, иммунитет

Для цитирования: Ершевская А. Б., Иванова А. А., Антропова Г. А., Тойиров Ж. А. Коклюш: аспекты патогенеза и поствакцинального иммунитета у детей // Вестник НовГУ. 2024. 2 (136). 247-255. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).247-255

Research Article

PERTUSSIS: ASPECTS OF PATHOGENESIS AND POST-VACCINATION IMMUNITY IN CHILDREN

Ershevskaya A. B., Ivanova A. A., Antropova G. A., Toyirov Y. A.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract Pertussis is an acute anthropous infection that occurs with damage to the respiratory tract and it causes attacks of spastic cough. Despite specific prevention, it remains an important cause of childhood illness and mortality. The article analyzes the literature data on the mechanisms of infection pathogenesis, highlights aspects of immunization and the work of the immune system after the introduction of pertussis vaccine. Examples of own observations of children diagnosed with pertussis are given. It was concluded that vaccination does not guarantee the full-fledged immune response and the risk of pertussis infection remains even in vaccinated children, but in such cases, the infection proceeds in an atypical form. At the same time, a child unvaccinated with the anti-pertussis vaccine has a higher risk of contracting the infection with a prolonged course and the possibility of developing complications from the respiratory, cardiovascular and nervous systems.

Keywords: pertussis, children, pathogenesis, whole-cell and acellular vaccine, immunity

For citation: Ershevskaya A. B., Ivanova A. A., Antropova G. A., Toyirov Y. A. Pertussis: aspects of pathogenesis and post-vaccination Immunity in children // Vestnik NovSU. 2024. 2 (136). 247-255. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).247-255

Введение

К известным факторам, способствующим распространению коклюшной инфекции, относятся: отсутствие трансплацентарного иммунитета у ребенка после рождения, отказ родителей и необоснованные медицинские отводы от вакцинации, длительность постvakцинального иммунитета. Кроме этого, адаптация возбудителя к условиям циркуляции и его изменчивость являются триггерами, провоцирующими рост числа заболевших пациентов, инфицирование резидентными штаммами возбудителя приводит к пролонгированному течению болезни и риску развития тяжёлых осложнений [1]. В Российской Федерации высокая заболеваемость коклюшем регистрируется в крупных городах, где предположительно определяющее значение имеет скученность населения, наличие возможности проведения диагностических манипуляций и настороженность практических врачей в отношении данной инфекции. По данным Роспотребнадзора, при уровне охвата 95% и более своевременными прививками против коклюша подлежащего контингента, с учетом многолетней цикличности эпидемического процесса, заболеваемость коклюшем сохранится на уровне 3-5 на 100 000 населения [2].

Коклюш не является инвазивной инфекцией. Заболевание инициируется действием токсинов палочки Борде-Жонгу (*Bordetella pertussis*, далее *B. pertussis*) на эпителий дыхательных путей. Адгезия возбудителя к эпителиальным клеткам является первым шагом в патогенезе коклюшной инфекции и опосредуется рядом адгезинов. К ним относятся: филаментозный (нитевидный) гемагглютинин, фимбрии трех типов, коклюшный токсин (фактор, способствующий лимфоцитозу), липополисахарид и пертактин. Последний активирует избыточное сцепление с эндотелием. Исследования вакцин указывают на пертактин как на наиболее важный антиген с точки зрения защиты организма [3, 4].

Второму этапу патогенеза способствует коклюшный токсин, который блокирует миграцию лимфоцитов и макрофагов в очаг инфекции. За счет взаимодействия филаментозного гемагглютинина с рецептором CR3 и галактозосодержащим гликаном, *B. pertussis* взаимодействует с альвеолярными макрофагами, нейтрофилами, моноцитами, натуральными киллерами. Этот патогенетический механизм защищает микробную клетку от распознавания иммунной системой и фагоцитоза [5].

Местное повреждение мерцательного эпителия дыхательных путей опосредуется трахеальным цитотоксином. Его действие угнетает работу ресниччатого аппарата эпителия, нарушая работу мукоцилиарного клиренса, что ведет к накоплению слизи, вследствие чего запускается кашлевой рефлекс [5].

Единственным надежным средством специфической профилактики коклюша является вакцинация. На практике применяются два типа вакцин против коклюшной инфекции – цельноклеточные и бесклеточные. Цельноклеточные вакцины

представляют собой убитые бактерии *B. pertussis*. Они могут иметь разный антигенный состав, в зависимости от использования в производстве антигенных штаммов микроорганизма и методов их обезвреживания. Бесклеточные вакцины содержат очищенные отдельные антигены палочки Борде-Жонгу. Все они ассоциированы с дифтерийным, столбнячным анатоксинами и антигенами других возбудителей.

Поствакцинальный иммунный ответ на цельноклеточные вакцины направлен против массива бактериальных антигенов. Трёхразовая вакцинация детей грудного возраста цельноклеточной вакциной эффективна против коклюшной инфекции до 5 лет жизни [6].

Бесклеточные вакцины содержат один или более очищенных антигенов возбудителя коклюша: коклюшный токсин (PT), филаментозный гемагглютинин (FHA), пертактин (PRN) и фимбрии (FIM) типов 2 и 3. Вакцины разделяют по числу компонентов: 1 (только PT), 2 (PT и FHA), 3 (PT, FHA и PRN) или 5 (PT, FHA, PRN, FIM типов 2 и 3), а также по типу бактериального штамма, способа и метода очистки и детоксикации, используемым консервантам и адьювантам [7].

Недостаточная эффективность бесклеточной вакцины считается одной из ведущих причин высокой заболеваемости коклюшем в настоящее время. Исследования J.Leko показали [8], что дети, привитые только бесклеточной вакциной, в сравнении с детьми, которые были вакцинированы хотя бы одной дозой цельноклеточной вакцины, имеют относительный риск заболеть коклюшной инфекцией. При законченном курсе вакцинации и одной ревакцинации цельноклеточной вакцины поствакцинальный иммунитет снижается на половину и более в течение 6 лет. При учете того, что коклюш часто встречается у привитых детей, ряд авторов оценивает эффективность вакцинации ниже 50% [9].

Эффект вакцинации может быть снижен вследствие изменения антигенной структуры *B. pertussis*. Имеются данные о том, что использование вакцин привело к генетическим изменениям со стороны PT, FIM и PRN. Современная клональная структура штаммов *B. pertussis* отличается от таковой у вакцинных штаммов, что существенно влияет на эффективность вакцинации [10].

Цель работы – проанализировать длительность и особенности течения инфекции у детей разного возраста, имеющих разный прививочный анамнез.

Собственные наблюдения

Приводим собственное наблюдение течения коклюша у подростка 14 лет, получившего вакцинацию против инфекции в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и ребенка в возрасте 14 месяцев, не вакцинированного против коклюша.

Клинический пример №1

Ребенок 14 лет поступил на стационарное лечение с жалобами на редкий грубый непродуктивный кашель, не купирующийся в ответ на длительную терапию.

Анамнез жизни: ранний анамнез не отягощен. Привит не полностью по причине отказа родителей, в 14 лет не проведена третья ревакцинация против дифтерии и столбняка, остальные прививки проведены в срок. Наследственность отягощена: у матери бронхиальная астма. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, ОРЗ до 6 раз в год, острый бронхит, кишечные инфекции, ветряная оспа, поллиноз.

Анамнез заболевания: в течение 1,5 месяцев, беспокоит частый грубый непродуктивный кашель. Заболел остро, на фоне полного здоровья, отмечалась заложенность носа, грубый, сухой кашель, температура 37,2°C. Выставлен диагноз: ОРВИ, острый трахеит. Получал симптоматическую терапию в течение 14 дней, без положительного эффекта. В динамике заболевания отмечался бронхобструктивный синдром, без явлений дыхательной недостаточности. Начата ингаляционная терапия глюокортикоидами, бронхолитики, антигистаминные препараты. На фоне лечения отмечалась умеренная положительная динамика, бронхобструктивный синдром купирован, самочувствие ребенка с улучшением, но приступообразный кашель сохранялся без динамики. Родителям предложено дообследование ребенка на коклюшную инфекцию. Ввиду отсутствия эпидемиологического анамнеза, наличия вакцинации у подростка, родители от обследования отказались. Ребенок направлен на госпитализацию в стационар с целью исключения дебюта аллергической патологии и подбора терапии.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, зев умеренно гиперемирован, явления фарингита, в остальном по органам и системам без особенностей, ЧДД 18/мин, ЧСС/89 в минуту. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных обследований: общий анализ крови: RBC 4,49*10¹²/л; НСТ 132 г/л; Ht 39,3; PLT 336*10⁹/л; СОЭ 7 мм/ч; WBC 6,4*10⁹/л; BAS 0,5%; EOS 2,2%; Neut 36,4%; LYM 52%; MON 8,9%. Биохимический анализ крови: IgE общий 328,0; глюкоза 5,5 ммоль/л; общий белок 77 г/л; общий билирубин 60 ммоль/л; креатинин 61,3 ммоль/л; холестерин 5,8 ммоль/л; мочевина 5,2 ммоль/л; АСТ 35 ммоль/л; АЛТ 15 ммоль/л; ЩФ 625 МЕ/л; триглицериды 0,5 ммоль/л; кальций общий 3,34 ммоль/л; фосфор 1,35 ммоль/л. Копограмма, соскоб на энтеробиоз: без патологии. Обнаружены иммуноглобулины G и M к возбудителям коклюша: B. pertussis. ФВД: нарушение бронхиальной проходимости не выявлено.

Выставлен клинический диагноз: коклюш, вызванный B. pertussis, стертая, легкая форма. Сопутствующая патология: поллиноз.

Начата терапия препаратами бутамирата в возрастной дозировке, отвлекающая терапия с положительным эффектом. Длительность кашля у подростка составила 2,5 месяца с последующим полным выздоровлением.

Таким образом, у ребенка имела место стертая, легкая форма коклюша, вызванного *B. pertussis*. Заболевание протекало под маской фарингита и острого трахеита. С учетом отягощенного аллергологического анамнеза и отказом родителей от обследования ребенка по причине отсутствия отягощенного эпидемиологического анамнеза, затяжное течение кашля расценивалось, как проявление иммунопатологического процесса.

У невакцинированных детей коклюш сохраняет все характерные клинические и лабораторные особенности. У детей грудного возраста на фоне коклюша могут развиваться серьезные осложнения по типу пневмонии, сегментарных и долевых ателектазов, легочной гипертензии, энцефалопатии, субдурального и субарахноидального кровоизлияния [11].

Клинический пример №2

Ребенок 14 месяцев, обратился амбулаторно с жалобами на редкий сухой кашель, заложенность носа, температуру 37,2°C.

Из анамнеза известно, что ребенок от 3 беременности, 3 срочных родов, без патологии, с весом 3040 гр, ростом 54 см. Период ранней новорожденности с физиологической желтухой, в остальном без особенностей. Родился и развивался по возрасту. С первых месяцев жизни отмечалась нейтропения $0,86 \times 10/9/\text{л}$, в связи с чем ребенок не привит в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ 2 раза в год. Наследственность отягощена по аллергическому риниту. Ребенок не организован. Эпидемиологический анамнез со слов матери не отягощен.

Анамнез заболевания: заболел остро, получал симптоматическое лечение по поводу ОРВИ. На 7 сутки от начала заболевания отмечалось ухудшение самочувствия, кашель усилился, появилась одышка, беспокойство ребенка. Обратились за медицинской помощью.

Объективно: состояние средней степени тяжести, кожа бледная, чистая, зев гиперемирован, явления фарингита, гипертрофия небных миндалин, отмечались явления дыхательной недостаточности, обструктивный синдром при аусcultации легких. ЧДД 40/мин, ЧСС 139/в мин. Аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушенны, систолический шум. Живот вздут, пальпаторно безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отравления в норме.

Начата ингаляционная терапия глюкокортикоидами и бронхолитиками со слабой положительной динамикой. На 10-12 день заболевания кашель усилился, максимум проявлений в ночное время, ребенок просыпается, беспокоится, кашель сопровождается шумным вдохом, репризой, рвотой. Отмечается до 3-4 приступов кашля в ночное время, до 10 приступов днем. Аускультативно в легких сохраняется бронхобструктивный синдром. Явления ДН купированы.

Данные лабораторных, инструментальных исследований: молекулярная диагностика методом ПЦР мазок из зева: обнаружена ДНК *Bordetella pertussis*; общий анализ крови: RBC 5,0 *10¹²/л; НСТ 125 г/л; Ht 40; PLT 280*10⁹/л; СОЭ 15 мм/ч; WBC 11*10⁹/л; BAS 2%; EOS 2%; Neut 30%; LYM 58%; MON 2%; общий анализ мочи: цвет – соломенно-желтый, прозрачность полная, белок - 0,03 г/л, сахар – отр., удельный вес 1015, pH = 5,0, лейкоциты 0-2 в п.з., эпителий плоский 0-2 в п.з., соли – отр., бактерии - отр., копрограмма, соскоб на энтеробиоз: без патологии. СРБ крови -20,4. Рентгенограмма грудной клетки: в верхнем отделе справа определяется перибронхиальная инфильтрация; легочной рисунок прикорневых отделов усилен, сгущен, в периферических отделах обычной структуры; корни лёгких обычного расположения, справа инфильтрирован, слева перекрыт срединной тенью. Заключение: рентгенологическая картина соответствует правосторонней бронхопневмонии в верхней доле.

Выставлен клинический диагноз: Коклюш, вызванный *B. pertussis*, типичное течение, среднетяжелая форма, осложнения: очаговая пневмония правосторонняя в верхней доле, ДН 1 степени. Получал лечение: антибактериальный препарат группы макролидов курсом 10 дней, далее группа цефалоспоринов 10 дней, ингаляционную терапию глюкокортикоидами, бронхолитиками курсом 3 недели, препараты бутамирата курсом 14 дней, массаж грудной клетки, отвлекающую терапию, симптоматическое лечение. Продолжительность заболевания у ребенка составила 3 месяца, выписан с выздоровлением.

Таким образом, у ребенка 14 месяцев по причине отсутствия иммунизации против коклюша имело место типичное течение инфекции с развитием осложнений в виде очаговой пневмонии, что требовало длительной терапии и динамического наблюдения ребенка. При этом медицинский отвод от вакцинации у ребенка первого года жизни был необоснованным, т.к. нейтропения средней степени тяжести может являться поводом для отсрочки введения живых вакцин, но не является противопоказанием для введения современных инактивированных вакцин [12].

Заключение

Несмотря на то, что специфический иммунитет к коклюшу после вакцинации не исключает возможности заражения инфекцией, при контакте с *B. pertussis* иммунный ответ обеспечивает защиту организма, благодаря чему имеет место более легкое течение болезни без развития осложнений. Защита детей первого года жизни от коклюша зависит, в основном, от скорости выработки ими поствакцинального иммунитета, а также от циркуляции возбудителя среди окружения семьи, постоянно контактирующего с ребенком, поэтому в этой группе детей жизненно важно проводить вакцинацию своевременно, в соответствии с рекомендациями современного национального календаря профилактических прививок [1].

Список литературы

1. Таточенко В. К. Коклюш – недоуправляемая инфекция // Вопросы современной педиатрии. 2014. 13(2). 78-82. DOI: 10.15690/vsp.v13i2.975
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / под редакцией Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 1104 с. (Серия «Национальные руководства»). DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104
3. Литусов Н. В. Возбудители коклюша и паракоклюша: иллюстрированное учебно-методическое пособие. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2013. 32 с.
4. Mattoo S., Cherry J. D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies // Clinical Microbiology Reviews. 2005. 18(2). 326-382. DOI: 10.1128/CMR.18.2.326-382.2005
5. Cherry J. D., Heininger U. Pertussis and other *Bordetella* infections // Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases / editors R. D. Feigin, J. D. Cherry, G. J. Demmler-Harrison, S. L. Kaplan. 6th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2009. P. 1683-1706.
6. Mueller J., Koutangni T., Guiso N., Soarez-Weiser K., Fine P., Henao Restrapo A.M., Rivera Baltos X. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunization against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. Part 2: Whole-cell pertussis vaccine. 2014. 128 p. URL: https://territory.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Apr2015/10_session_pertussis/Apr2015_session10_Part2_whole-cell_pertussis_comparative.pdf (Accessed: 30.03.2024).
7. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines. Text: electronic // World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-third report. Geneva, World Health Organization, 2013. N 979 P. 187-260. URL: <https://media.ellinikahoaxes.gr/uploads/2023/02/WHO.pdf> (Accessed: 30.03.2024).
8. Liko J., Steve G., Robison B.S. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine // The New-England Medical Review and Journal. 2013. 368(6). 581-582. DOI: 10.1056/NEJMc1212006
9. Cherry J. D. Why do pertussis vaccines fail? // Pediatrics 2012. 129(5). 968-970. DOI: 10.1542/peds.2011-2594
10. Борисова О. Ю., Мазурова И. К., Ивашинникова Г. А., Гадуя Н. Т., Рудакова И. А., Салова Н. Я., Абасова Ф. М., Требунских И. П., Наретя Н. Д., Алексеева Л. А., Якунина О. Ю., Муи Ф., Алёшкина В. А. Генетическая характеристика штаммов *Bordetella pertussis*, выделенных от больных коклюшем в России // Медицинский альманах. 2012. 2(12). 30-34.
11. Pertussis epidemic - Washington, 2012 // Centers for Disease Control and Prevention (CDC): official website. 2012. 61(28). 517-522. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6128a1.htm> (Accessed: 30.03.2024).
12. Русова Т. В., Ратманова Г. А., Фадеева О. Ю., Козлова О. Б., Частухина Т. В., Коллеров Э. Ю., Заводин М. В., Фокин В. Н., Субботина В. Г. Амбулаторно-поликлиническая помощь детям с нейтропенией // Земский врач. 2012. 5(16). 21-24.

References

1. Tatochenko V. K. Koklyush – nedoupravlyayemaya infekciya. [Pertussis – infection not under complete control] // Current Pediatrics (Voprosy sovremennoj pediatrii) 2014. 13(2). 78-82.
2. Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N. D. Yushchuka, Yu. Ya. Vengerova [Infectious diseases: national guidance / edited by N. D. Yushchuk, Yu. Ya. Vengerov]. 3rd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 1104 p. (Seriya «Nacional'nye rukovodstva»). DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104
3. Litusov N. V. Vozbuditeli koklyusha i parakoklyusha. Illyustrirovannoe uchebno-metodicheskoe posobie [Pathogens of pertussis and parapertussis: an illustrated educational manual]. Ekaterinburg: Izd-vo UGMA, 2013. 32 p.
4. Mattoo S., Cherry J. D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies // Clinical Microbiology Reviews. 2005. 18(2). 326-382. DOI: 10.1128/CMR.18.2.326-382.2005
5. Cherry J. D., Heininger U. Pertussis and other *Bordetella* infections // Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases / editors R. D. Feigin, J. D. Cherry, G. J. Demmler-Harrison, S. L. Kaplan. 6th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2009. P. 1683-1706.
6. Mueller J., Koutangni T., Guiso N., Soarez-Weiser K., Fine P., Henao Restrapo A. M., Rivera Baltos X. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunization against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. Part 2: Whole-cell pertussis vaccine. 2014. 128 p. URL: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Apr2015/10_session_pertussis/Apr2015_session10_Part2_whole-cell_pertussis_comparative.pdf (Accessed: 30.03.2024).
7. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines. Text: electronic // World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-third report. Geneva, World Health Organization, 2013. N 979 P. 187-260. URL: <https://media.ellinikahoaxes.gr/uploads/2023/02/WHO.pdf> (Accessed: 30.03.2024).
8. Liko J., Steve G., Robison B.S. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine // The New-England Medical Review and Journal. 2013. 368(6). 581-582. DOI: 10.1056/NEJMc1212006
9. Cherry J. D. Why do pertussis vaccines fail? // Pediatrics 2012. 129(5). 968-970. DOI: 10.1542/peds.2011-2594
10. Borisova O. Yu., Mazurova I. K., Ivashinnikova G. A., Ivashinnikova G.A., et al. Geneticheskaya harakteristika shtammov *Bordetella pertussis*, vydelennyh ot bol'nyh koklyushem v Rossii [The genetic characteristic of the stock *Bordetella pertussis*, secreted from the Russian patients with whooping cough]. Medicinskij al'manah 2012.2(12). 30-34.
11. Pertussis epidemic - Washington, 2012 // Centers for Disease Control and Prevention (CDC): official website. 2012. 61(28). 517-522. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6128a1.htm> (Accessed: 30.03.2024).
12. Rusova T. V., Ratmanova G. A., Fadeeva O. Yu., Kozlova O. B., Chastuhina T. V. Ambulatorno-poliklinicheskaya pomoshch' detyam s neytropeniyej [Outpatient care for children with neutropenia] // Zemskij vrach. 2012. 5(16). 21-24.

Информация об авторах

Ершевская Александра Болеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0383-1331, aleksandra71@yandex.ru

Иванова Александра Алексеевна – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0001-7824-0392, s243974@std.novsu.ru

Антропова Галина Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-1317-7513, ime-farm@yandex.ru

Тойиров Жамолхон Абдуманон Угли – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0007-6720-0639, s245877@std.novsu.ru