

# Интерфероны I типа, потребность в глюкокортикоидах и сопутствующие заболевания у больных системной красной волчанкой

Шерзод Бахадирович Мурадов  
Давлатшоҳ Усманович Нумонов  
Самаркандский государственный медицинский университет

**Аннотация:** Сопутствующие заболевания являются одним из факторов, существенно снижающих продолжительность и качество жизни больных системной красной волчанкой (СКВ). Интерферон (ИФН) - молекула, изменение концентрации которой способствует развитию активных клинических проявлений СКВ и увеличивает риск развития и тяжесть сопутствующих заболеваний. Участие IFN- $\alpha$  в развитии сопутствующих заболеваний может различаться у взрослых пациентов с СКВ, впервые выявленных в детстве и во взрослом возрасте, и требует уточнения. В неинтервенционное исследование были включены пациенты с СКВ, не получавшие генетически модифицированные биологические препараты (n=71) (критерии SLICC (2012) / EULAR (2019)): 43 (60%) больных СКВ моложе 18 лет Группа взрослых с СКВ (jSLE) Двадцать- были включены восемь (40%) пациентов с СКВ с началом в возрасте 18 лет и старше. Активность заболевания оценивали в ходе исследования путем расчета индекса SLEDAI-2K. Уровни IFN- $\alpha$  в сыворотке определяли иммуноферментным анализом. Коморбидность оценивалась с использованием индекса коморбидности Charlson и CIRS-G.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, интерферон, анифролумаб, глюкокортикостероиды, коморбидность

## Type I interferons, need for glucocorticoids and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus

Sherzod Baxadirovich Muradov  
Davlatshox Usmanovich Numonov  
Samarkand State Medical University

**Abstract:** Concomitant diseases are one of the factors that significantly reduce the duration and quality of life of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Interferon (IFN) is a molecule whose concentration changes contribute to the development of active clinical manifestations of SLE and increase the risk of

development and severity of concomitant diseases. The involvement of IFN- $\alpha$  in the development of comorbidities may differ between adult SLE patients first diagnosed in childhood and adulthood and needs to be clarified. The non-interventional study included SLE patients who did not receive genetically modified biologics (n=71) (SLICC (2012) / EULAR (2019) criteria): 43 (60%) SLE patients under 18 years old SLE adult group (jSLE) Twenty-eight (40%) SLE patients with onset aged 18 years or older were included. Disease activity was assessed during the study by calculating the SLEDAI-2K index. Serum IFN- $\alpha$  levels were determined by enzyme immunoassay. Comorbidity was assessed using the Charlson Comorbidity Index and CIRS-G.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, interferon, anifrolumab, glucocorticosteroids, comorbidity

### *Введение*

Системная красная волчанка (СКВ) - термин, используемый для описания аутоиммунных заболеваний с неизвестной этиологией, заметной клинической гетерогенностью и поражением органов, которое может накапливаться с течением времени и приводить к дополнительному поражению органов и тканей, а также к возникновению сопутствующих заболеваний. Интерфероны (ИФН) I типа (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ ) играют существенную роль в патогенезе СКВ на данный момент, несмотря на появление новых случаев выявления заболевания и выявление существующих случаев выявления.

По данным исследований, патогенез СКВ характеризуется наследственно высоким уровнем ИФН- $\alpha$ . IFN- $\alpha$  также является маркером тяжелой СКВ с поражением жизненно важных органов. По данным MG Tektonidou и соавт., которые изучали выживаемость пациентов с ювенильной и взрослой СКВ, выживаемость пациентов увеличилась с 1950 по 1990 год. Это подтверждается антинуклеарными антителами против SSA и против SSB. Несмотря на разработку новых подходов к диагностике и лечению СКВ. Чтобы лечить СКВ, ищите новые методы лечения, направленные на вмешательство в процесс заболевания, вызванный интерфероном.

Поскольку ранее было обнаружено, что при первом проявлении заболевания до 18 лет уровень ИФН не повышался, а эффективность антиинтерфероновой терапии была ниже, важно было оценить решающую роль ИФН- в выявлении коморбидных источников. в том числе с разновозрастным дебютом. Профиль пациентов, которые будут иметь наибольшее значение при блокаде IFN, можно лучше понять, исследуя роль IFN при различных типах СКВ.

Цель исследования: проанализировать взаимосвязь между уровнем ИФН- $\alpha$  и потребностью в глюкокортикоидах (ГКС) и частотой сопутствующей патологии у взрослых пациентов с разным возрастом дебюта СКВ.

### *Материал и методы*

В неинтервенционном исследовании приняли участие 71 пациент, находившийся на лечении в городской больнице № 1 г. Самарканд. Критериями включения в исследование являлись подтвержденный диагноз СКВ, соответствующий критериям SLICC (2012)/EULAR (2019), а также согласие пациента на участие в исследовании.

Из исследования исключали пациентов, у которых клинический или лабораторный профиль мог быть изменен наличием сопутствующих заболеваний или лечением этих заболеваний (инфекции, опухоли, препараты интерферона и др.

В соответствии с возрастом, в котором впервые появились клинические проявления СКВ, больные были разделены на две группы: ювенильная СКВ, от которой пострадали 43 (60%) от общего числа больных, и взрослая СКВ, от которой пострадали 28 (40%) всего пациентов.

Вычисляя индекс SLEDAI-2K, активность заболевания определяли на момент обследования. Тяжесть и результаты СКВ оценивались с использованием индекса повреждения SLICC/DI (SDI).

Мы использовали индексы сопутствующих заболеваний Charlson и CIRS-G для измерения сопутствующих заболеваний.

Для сбора информации о сопутствующих заболеваниях использовались истории болезни и данные обследования городской больницы №1 в Самарканде.

Для измерения уровня IFN- $\alpha$  в сыворотке использовали иммуноферментный анализ, выполненный на аппарате Hitachi с реагентами Biotech в соответствии с методикой, рекомендованной производителем. Чувствительность метода определяла не менее 20 пг/мл.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США). Характер распределения данных оценивали с помощью графического метода и теста Шапиро-Уилка. Показатели, соответствующие нормальному распределению, представляли как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для сравнения показателей использовали критерий  $\chi^2$  и критерий Фишера. Силу корреляции оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Различия и взаимосвязи считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### *Результаты исследования*

В таблице 1 перечислены демографические данные участников исследования.

Пациенты с юСКВ и сСКВ имеют естественные отличия друг от друга. Напротив, среди пациентов с ремиссией и низким уровнем активности СКВ было больше лиц, у которых дебют заболевания произошёл после 18 лет, и больше

пациентов с индексом активности SLEDAI-2K  $\geq 5$  Индекс повреждения ИСД достоверно не различался у пациентов с разным дебютом СКВ ( $p \geq 0,05$ ), но была выявлена сильная корреляция между уровнем ИФН- $\alpha$  индексом повреждения ИСД ( $r=0,39$ ,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Демографические данные, индексы активности и повреждения у пациентов с юСКВ и вСКВ  
**Table 1.** Demographic data, activity and damage indices in patients with JSLE and aSLE

Показатель Indicator	Все пациенты All patients (n=71)	Пациенты с юСКВ Patients with JSLE (n=43)	Пациенты с вСКВ Patients with aSLE (n=28)	p-критерий для различий юСКВ и вСКВ p-value for JSLE and aSLE differences
Женщины / Women, n (%)	65 (92)	39 (90)	26 (92)	0,96
Возраст, годы / Age, years, M $\pm$ SD	34,1 $\pm$ 8,63	31,09 $\pm$ 8,57	38,89 $\pm$ 6,11	0,0001
Длительность заболевания, годы Duration of the disease, years, M $\pm$ SD	6,15 $\pm$ 6,65	7,02 $\pm$ 7,18	4,82 $\pm$ 5,62	$\approx 0,05$
SLEDAI-2K, у.е. / SLEDAI-2K, score, M $\pm$ SD	4,81 $\pm$ 3,58	5,58 $\pm$ 3,66	3,64 $\pm$ 3,35	0,01
Число лиц с низкой активностью СКВ (SLEDAI-2K 0-4 у.е.) / Number of persons with low SLE activity SLEDAI-2K 0-4 scores), n (%)	38 (53)	17 (45)	21 (55)	0,037
Число лиц с умеренной или высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K 5-19 у.е.) / Number of persons with moderate SLE activity SLEDAI-2K 5-19 scores), n (%)	33 (47)	26 (79)	7 (21)	0,004
Индекс повреждения SDI, у.е. Slicc damage index (SDI) score, M $\pm$ SD	1,4 $\pm$ 1,27	1,48 $\pm$ 1,40	1,28 $\pm$ 1,05	$\approx 0,05$

Ранее мы обнаружили, что пациенты с ВСКЛК, никогда не получавшие ИФН- $\alpha$ , имели более высокие уровни ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови, чем пациенты с АОЛК, что подтвердилось в данном исследовании ( $p=0,0009$ ) [9]. Пациентам с ВСКЛК с активной SLE требовались более высокие дозы ГКС, чем пациентам с USS ( $15,19 \pm 8,24$  мг/день и  $25,7 \pm 11,33$  мг/день, соответственно,  $p=0,04$ ), но независимо от активности заболевания средняя доза ГКС существенно не отличалась между пациентами с различными презентациями SLE (табл. 2).

**Таблица 2.** Уровень ИФН- $\alpha$  и дозы ГКС у пациентов с СКВ в зависимости от возраста дебюта и активности заболевания (M $\pm$ SD)

**Table 2.** IFN- $\alpha$  levels and GC doses in SLE patients depending on the age of onset and disease activity (M $\pm$ SD)

Показатель Indicator	Пациенты с юСКВ Patients with JSLE (n=43)	Пациенты с вСКВ Patients with aSLE (n=28)	p
Уровень сывороточного ИФН- $\alpha$ , пг/мл / Serum IFN- $\alpha$ level, pg/ml	7,98 $\pm$ 8,05	16,19 $\pm$ 16,41	0,0009
Средняя доза ГКС в преднизолоновом эквиваленте, мг Mean GC dose in prednisone equivalent, mg			
в дебюте заболевания / at disease onset	48,85 $\pm$ 30,25	38,39 $\pm$ 25,20	0,11
в процессе лечения / during treatment	12,2 $\pm$ 7,91	13,83 $\pm$ 9,58	0,65
у пациентов с умеренной и высокой активностью in patients with moderate and high activity (SLEDAI-2K $\geq 5$ )	15,19 $\pm$ 8,24	25,7 $\pm$ 11,33	0,04

В таблице 3 представлены индексы коморбидности Charlson и CIRS-G, которые были статистически значимо выше у пациентов с ВСКВ, чем у пациентов с УСКВ ( $p=0,017$  и  $p=0,036$ , соответственно). Примечательно также, что индекс осложнений CIRS-G прямо коррелировал с дозой ГКС, принимаемой в начале заболевания у пациентов с ВСКВ ( $r=0,44$ ,  $p < 0,05$ ). Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки чаще встречались у пациентов с ВСКЛК, чем у

пациентов без ВСКЛК (14 и 0% соответственно,  $p=0,021$ ), а у 27% женщин в той же когорте наблюдались ЯБЖ ( $p=0,005$ ) (см. табл. 3). Не было разницы в частоте лечения циклофосфамидом между пациентами с ВСКЛ и без ВСКЛ (46% и 44% соответственно,  $p=0,8$ ). Пациенты с ВСКЛ и без ВСКЛ существенно не отличались по частоте ЦП, но пациенты с ВСКЛ коррелировали с индексом коморбидности CIRS-G ( $r=0.50$ ,  $p<0.05$ ).

**Таблица 3.** Индексы коморбидности и структура коморбидных заболеваний у пациентов с разным дебютом СКВ  
**Table 3.** Comorbidity indices and structure of comorbid diseases in patients with SLE onset at different ages

Показатель Indicator	Пациенты с юСКВ Patients with JSLE (n=43)	Пациенты с вСКВ Patients with aSLE (n=28)	p
Индекс Чарлеон, баллы / Charlson comorbidity index, scores, M $\pm$ SD	1,51 $\pm$ 0,98	1,89 $\pm$ 1,03	0,017*
Индекс CIRS-G, баллы / CIRS-G, scores, M $\pm$ SD	5,14 $\pm$ 1,73	6,46 $\pm$ 2,66	0,036*
<b>Сопутствующие заболевания / Comorbid diseases, n (%)</b>			
ХСН I-III ФК / HF, FC I-III	0	1 (3,5)	0,39**
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	9 (21)	6 (21)	1,0**
ОНМК / ACVA	2 (5)	0	0,51**
Мигрень / Migraine	6 (14)	6 (21)	0,52**
Бронхиальная астма / Asthma	0	1 (3,5)	0,39**
Тромбозы в анамнезе / Thromboses in medical history	3 (7)	2 (7)	1,0**
Анемия / Anemia	15 (35)	10 (35)	1,0**
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	2 (5)	1 (3,5)	1,0**
Ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> ) / Obesity (BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	4 (9)	4 (14)	0,7**
Гипотиреоз / Hypothyroidism	6 (14)	5 (17,5)	0,74**
Хронический пиелонефрит / Chronic pyelonephritis	1 (2)	1 (3,5)	1,0**
Мочекаменная болезнь / Urolithiasis	1 (2)	0	1,0**
ХБП C1-C4 стадия / CRD, C1-C4 stage	10 (23)	8 (28)	0,78**
Хронический гастрит / Chronic gastritis	4 (9)	1 (3,5)	0,64**
Язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки Peptic (stomach/duodenal) ulcer	0	4 (14)	0,021**
ЖНАБ / NAFLD	3 (7)	2 (7)	1,0**
НМЦ / MD	1/39 (2)	7/26 (27)	0,005**.

**Примечание.** Анализ выполнен с аджастментом по возрасту. ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек, ЖНАБ — жировая неалкогольная болезнь печени, НМЦ — нарушение менструального цикла, \* — исключены пациенты в постменопаузе. \* — использован критерий  $\chi^2$ , \*\* — использован точный критерий Фишера.

**Note.** The analysis is made with age adjustment. HF — heart failure, FC — functional class, ACVA — acute cerebrovascular accident, CRD — chronic renal disease, NAFLD — nonalcoholic fatty liver disease, MD — menstrual disorders, \* — menopausal patients are excluded. \* —  $\chi^2$  criterion is used, \*\* — Fischer's exact test is used.

### Обсуждение

В 1969 г. были опубликованы первые гипотезы относительно потенциальной роли IFN- $\alpha$  в патогенезе СКВ.

Было продемонстрировано, что введение мышам ИФН повышало их способность вырабатывать аутоантитела, в том числе антитела к ДНК.

Работа М. Петри и соавт. демонстрирует корреляцию между экспрессией гена IFN и количеством антител к ДНК. По данным нашего исследования, повышение экспрессии гена IFN у больных СКВ достоверно коррелировало с

иммунологическим феноменом, приводящим к повышению уровня ДНК-антител и агрессивному течению заболевания.

Мы впервые продемонстрировали, что люди юСКВ, у которых она впервые развилась во взрослом возрасте, имеют более высокие уровни IFN- $\alpha$ , чем люди с юSLE, и другую потребность в терапии глюкокортикоидами, особенно в назначении высоких доз кортикостероидов людям, которые не получают лечение с помощью генетически модифицированные препараты.

Наши результаты согласуются с результатами исследования TULIP, которые продемонстрировали, что анифролумаб более эффективно снижал активность IFN-активности при СКВ, чем при сСКВ.

Кроме того, пациентам с юСКВ в начале заболевания назначали более высокие дозы кортикостероидов, что указывает на то, что интерфероновый механизм развития СКВ присутствует при юСКВ и вСКВ в разной степени.

Коморбидный профиль взрослых пациентов, заболевших до и после 18 лет, различен, что и определяет разную активность СКВ с разным возрастным дебютом.

В результате установлено, что коморбидность выше у больных с вСКВ, в структуре заболеваний преобладают язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), НМК у женщин.

Следовательно, мы связываем эти результаты с более высокой стероидной нагрузкой в этой когорте пациентов.

Интерфероновое звено у взрослых больных при такой нагрузке активируется в большей степени.

Поскольку в литературе отсутствуют сведения о прямом влиянии ИФН на женские гормональные нарушения и желудочно-кишечные расстройства, можно предположить, что эти состояния связаны с кортикостероидной терапией, при которой используются высокие дозы препарата.

Несмотря на противоречивую связь между уровнем IFN- $\alpha$  и активностью СКВ, которая была показана в многочисленных исследованиях, в том числе в исследовании Н. Авторами являются Enoosson и другие., показавшие обратную зависимость между активностью заболевания и уровнем ИФН- $\alpha$ , а также в наших более ранних исследованиях, мы считаем, что уровень ИФН- $\alpha$  определяет активное течение заболевания у больных с вСКВ что обуславливает необходимость назначения высоких доз кортикостероидов, увеличивая общее бремя сопутствующих заболеваний и возникновение специфических сопутствующих заболеваний в этой популяции. Пациенты, у которых развивается СКВ после 18 лет, с большей вероятностью нуждаются в лечении ингибитором IFN, поскольку у них высокий уровень IFN- и высокая потребность

в кортикостероидах. Об этом свидетельствуют результаты исследований по применению анифролумаба при лечении резистентных форм СКВ.

К ограничениям исследования относятся отсутствие данных об уровне ИФН у больных СКВ в момент дебюта заболевания (в его безмедикаментозной фазе), экспрессии генов, ответственных за продукцию ИФН, и данных проспективного наблюдения за пациентами с анализ выявленных взаимосвязей во времени. В результате эта работа будет продолжена: будет исследована экспрессия генов, продуцирующих ИФН (также известная как «интерфероновая сигнатура»), и будет продолжено проспективное наблюдение за пациентами.

### *Выводы*

1. По сравнению со взрослыми пациентами, у которых СКВ развивается в возрасте до 18 лет, у тех, у кого заболевание развивается после этого возраста, наблюдается более высокий уровень IFN- $\alpha$ , большая потребность в кортикостероидах во время лечения, более высокие индексы коморбидности Charlson и CIRS-G и более высокая частота язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и НМК.

2. Использование антиинтерфероновых препаратов для снижения уровня IFN представляется многообещающей стратегией лечения стероидной зависимости и сопутствующих заболеваний.

### **Использованная литература**

1. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. Под ред. Мазурова В.И. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Е-нот; 2021. [Clinical rheumatology. Guide for doctors. Mazurov V.I., ed. 3rd ed., revised. M.: E-noto; 2021 (in Russ.)].

2. Kuo C.F., Chou I.J., Rees F. et al. Temporal relationships between systemic lupus erythematosus and comorbidities. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):840–848. DOI: 10.1093/rheumatology/key335.

3. Bengtsson A.A., Sturfelt G., Truedsson L. et al. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus*. 2000;9(9):664–671. DOI: 10.1191/096120300674499064.

4. Niewold T.B., Hua J., Lehman T.J. et al. High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2007;8(6):492–502. DOI: 10.1038/sj.gene.6364408.

5. Baechler E.C., Batliwalla F.M., Karypis G. et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2610–2615. DOI: 10.1073/pnas.0337679100.

6. Oke V., Gunnarsson I., Dorschner J. et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic

lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):107. DOI: 10.1186/s13075-019-1878-y.

7. Tektonidou M.G., Lewandowski L.B., Hu J. et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2009–2016. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211663. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):472.

8. Morand E.F., Furie R., Tanaka Y. et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211–221. DOI: 10.1056/NEJMoa1912196.

9. Алиев Д.Б., Гайдукова И.З. Интерферон- $\alpha$  и особенности системной красной волчанки у пациентов с ювенильным и взрослым началом заболевания. *РМЖ.* 2022;6:3–6. [Aliyev D.B., Gaydukova I.Z. Interferon- $\alpha$  and patterns of systemic lupus erythematosus in patients with juvenile and adult disease onset. *RMJ.* 2022;6:3–6 (in Russ.)].

10. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288–291. PMID: 11838846.

11. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

12. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992;41(3):237–248. DOI: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.

13. Steinberg A.D., Baron S., Talal N. The pathogenesis of autoimmunity in New Zealand mice, I. Induction of antinucleic acid antibodies by polyinosinic-polycytidylic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1969;63(4):1102–1107. DOI: 10.1073/pnas.63.4.1102.

14. Petri M., Fu W., Ranger A. et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Med Genomics.* 2019;12(1):4. DOI: 10.1186/s12920-018-0468-1.

15. Vital E.M., Merrill J.T., Morand E.F. et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(7):951–961. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221425.

16. Fayed A., El Menyawi M.M., Ghanema M. et al. Measurement of serum interferon alpha in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus and evaluation of its effect on disease activity: a case-control study. *Reumatismo.* 2020;72(3):145–153. DOI: 10.4081/reumatismo.2020.1308.



17. Enocsson H., Wetterö J., Eloranta M.L. et al. Comparison of Surrogate Markers of the Type I Interferon Response and Their Ability to Mirror Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2021;12:688753. DOI: 10.3389/fimmu.2021.688753.

18. Лейнеман Я.А., Бессалова А.Ю., Алиев Д.Б. и др. Опыт применения ингибитора интерферона I типа при системной красной волчанке. *Современная ревматология.* 2022;16(4):69–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-69-73. [Leineman Ya.A., Bessalova A.Yu., Aliev D.B. et al. Experience with type I interferon inhibitor in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):69–73 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-69-73.

19. Ermasova S.A., Sokolov I.M., Shvarts Yu.G. Symptomatic hypotensive episodes in patients with hypertension. Relationship with blood pressure self-monitoring parameters. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(2S):4440. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4440>

20. Почерников, Д. Г., Постовойтенко, Н. Т., Гетьман, В. В., & Галкина, И. С. (2020). Диагностическая значимость выявления *Lactobacillus spp.* в эякуляте. *Вестник Российского государственного медицинского университета*, (3), 42-48.