

# РОЛЬ ТА ВАЖЛИВІСТЬ FeNO ТЕСТУ ПРИ РІЗНИХ ЕНДОТИПАХ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

В. В. Царик<sup>A,B,C,D\*</sup>, Н. С. Удовенко<sup>C,D,E</sup>, Н. О. Гуменюк<sup>D,E</sup>, А. І. Курченко<sup>A,F</sup>

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Резюме.** Бронхіальна астма (БА) є однією з найчастіших причин запалення дихальних шляхів і характеризується еозинофілією, підвищеною продукцією IgE та експресією цитокінів Th2 (Т-хелпери 2 типу). Незважаючи на розповсюджене використання спірометрії в діагностиці БА, визначення рівня оксиду азоту (NO) на основі дихального тесту FeNO є одним з чутливих маркерів еозинофільного запалення в ранній діагностиці астми. Патогенез алергічного запалення бронхів включає різні ендотипи, котрі є недостатньо вивчені.

**Метою нашого дослідження** була оцінка зв'язку між різними показниками алергічного запалення (еозинофілія, рівень IgE) та результатами FeNO-тесту у пацієнтів з алергічною астмою.

**Матеріали та методи.** У роботі проаналізовані рівні тесту FeNO NIOX<sup>®</sup>, рівні загального IgE в сироватці крові та еозинофілів у пацієнтів із вперше діагностованою БА до початку лікування. У дослідження включено 125 пацієнтів з БА та 20 здорових осіб контрольної групи. 1 групу (n = 67) становили пацієнти з БА та високим рівнем IgE (ендотип Th2), 2 групу (n = 58) — особи з БА та нормальним рівнем IgE, але підвищеною кількістю еозинофілів (еозинофільна астма). Рівень сироваткового IgE визначали за допомогою методу ELISA. Результати FeNO визначались аналізатором FeNO NIOX VERO<sup>®</sup>.

**Результати.** Сироваткові концентрації IgE були достовірно вищими відповідно у групі 1 (267,3 ± 57,6) МО/мл, у групі 2 вони склали (37,2 ± 14,7) МО/мл і не мали достовірної різниці порівняно зі здоровими пацієнтами контрольної групи (24,9 ± 7,7) МО/мл, p < 0,05. Показники еозинофілів були вищими у групі 2 (684 ± 228) клітин/мкл, ніж у групі 1 (456 ± 177) клітин/мкл та контролі (104 ± 53) клітин/мкл, p < 0,01. Також визначена позитивна сильна пряма кореляція між сироватковим рівнем IgE та еозинофілами крові у пацієнтів 1 групи (r = 0,823) і відсутність такої кореляції у 2 групі (r = 0,324). Результати FeNO були достовірно вищими (4,2 ± 6,4) ppb у пацієнтів з вищим рівнем IgE та високим рівнем еозинофілів (група 1), ніж у групі 2 (34,6 ± 5,9) ppb та здоровому контролю (12,4 ± 4,3) ppb, p < 0,05.

**Висновки.** Вищі результати FeNO були виявлені у пацієнтів з Th2 ендотипом астми, ніж у пацієнтів з еозинофільною астмою та низьким рівнем IgE. Отже, у пацієнтів, у яких еозинофілія зумовлена алергією, існує зв'язок між сироватковим рівнем IgE, еозинофілами крові та результатами FeNO. Натомість у пацієнтів з еозинофільною астмою та низьким рівнем IgE у сироватці крові спостерігається інший, не індукований Th2 механізм активації еозинофілів (рецидивні інфекції, можливий вплив гаптенів, непереносимість нестероїдних протизапальних засобів тощо). Можна припустити, що еозинофіли можуть кристалізуватися в бронхах у пацієнтів з еозинофільною астмою, спричиною іншими цитокінами, а не Th2. У цьому випадку активність FeNO залежить від вмісту еозинофілів, індукованих Th2 клітинами, і більш чутлива у хворих на алергічну екзогенну астму.

**Ключові слова:** ендотип, астма, оксид азоту, еозинофіл.

**Вступ.** Бронхіальна астма (БА) є однією з найчастіших причин запалення дихальних шляхів і характеризується еозинофілією, підвищеною продукцією IgE та експресією цитокінів Th2. Незважаючи на розповсюджене використання спірометрії в діагностиці БА, визначення рівня оксиду азоту (NO) на основі дихального тесту FeNO є одним з чутливих маркерів еозинофільного запалення в ранній діагностиці астми. Патогенез алергічного запалення бронхів включає різні ендотипи, котрі є недостатньо вивчені. Відомо, що астма — це гетерогенне захворювання, що характеризується наявністю різних фенотипів та ендотипів. До 10 % людей страждають від тяжкої астми і мають підвищений ризик захворюваності

та смертності. Фракційний оксид азоту у повітрі, що видихається, (FeNO) є економічно ефективним біомаркером, який використовується для виявлення запалення дихальних шляхів Th2 типу. Провідні клінічні настанови запропонували вимірювання FeNO як доповнення до діагностичної оцінки у осіб з підозрою на астму та для контролю запалення дихальних шляхів у відповідь на лікування топічними кортикостероїдами [4, 6].

Підвищений FeNO у поєднанні з еозинофілією крові є показовими ознаками запалення Th2 типу при астмі, що, в свою чергу, може використовуватись як персоналізований підхід до пацієнтів з астмою та відокремлення її ендотипів. Крім того, FeNO може використовуватись у якості критерія ефективності застосування топічних стероїдів пацієнтами, особливо коли показники спірометрії у них в межах норми [3].

Існує все більше доказів ролі оксиду азоту в імунній відповіді Th2 типу. Фракція видихуваного оксиду азоту (FeNO) є продуктом запалення дихальних шляхів, і вона збільшується у пацієнтів зі збільшенням тяжкості астми. З тих пір, як Густафсон опублікував першу статтю про цей біомаркер у 1990-х роках, інтерес до нього продовжував зростати. У порівнянні з іншими біомаркерами Th2 запалення, такими як кількість еозинофілів у крові, індуковане мокротиння або сироватковий периостин, FeNO має деякі важливі переваги, включаючи його неінвазивний характер, легку повторюваність та можливість виконання навіть у пацієнтів з тяжкою обструкцією дихальних шляхів. Важко визначити корисність показника оксиду азоту (NO) для початкової діагностики астми. При такому гетерогенному захворюванні як астма, одного параметра, ймовірно, було б недостатньо, щоб забезпечити повну картину запалення при цьому захворюванні. Існує також важлива варіативність поглядів авторів щодо значень медіани FeNO та відсотка його чутливості та специфічності для діагностики астми. Його висока специфічність вказує на потенційну роль менеджменту астми, однак його нижча чутливість може свідчити про меншу здатність використовуватись у якості скринінгу БА. З цієї причини, якщо розглядається діагноз астми, показник FeNO слід розцінювати разом з результатами інших тестів. Вимірювання FeNO може бути альтернативною процедурою для діагностики або виключення астми, а також прогностичним інструментом при астмі, що лікується кортикостероїдами [5].

Стосовно вікової категорії для вимірювання FeNO є певні обмеження, так як дані багатьох досліджень демонструють ефективність використання цього тесту лише у дітей починаючи з 5 років. Використання FeNO передбачало наявність загострення у пацієнтів, у котрих перед цим мали місце зниження дози або відміна інгаляційних кортикостероїдів. Дані 9 досліджень показали, що, хоча рівні FeNO у дітей у віці 0–4 років корелюють з прогностичним індексом астми та візингом, однак, очевидно, недостатньо доказів, щоб визначити, чи результати FeNO у віці 0–4 років можуть надійно передбачити майбутній діагноз астми [8, 9]. Також є дані що у багатьох підлітків без наявної клінічної картини астми відзначається підвищення рівня FeNO, що вказує на наявну гіперчутливість бронхів, пряму кореляцію з рівнем еозинофілів крові та може бути предиктором розвитку БА у майбутньому [2].

Стосовно оцінки взаємозв'язку між різними біомаркерами при БА, то подібні до наших дослідження проводилися Badar A, Salem AM et al. [1], що виявили позитивну кореляцію FeNO з рівнем еозинофілів крові та загального IgE. У пацієнтів з частково контрольованою астмою рівні еозинофілів периферичної крові та загального IgE показали однакову корисну точність у прогнозі atopічно-

го запалення дихальних шляхів. Однак вищі прогностичні значення були зареєстровані у пацієнтів, у котрих рівень FeNO був вищим за 50 ppb. Показник FeNO також позитивно корелював з рівнем еозинофілів периферичної крові, загального IgE, але не мав кореляції з концентрацією жодного із досліджуваних цитокінів.

**Метою нашого дослідження** була оцінка зв'язку між різними показниками алергічного запалення (еозинофілія, рівень IgE) та результатами FeNO-тесту у пацієнтів з алергічною астмою.

### Матеріали та методи

В дослідження включені пацієнти з анамнезом сезонної та цілорічної алергопатології, у яких була вперше діагностована БА і які ще не почали відповідне лікування. Групу дослідження склали 125 пацієнтів різних вікових груп: 18–34, 35–49 та >50 років, середній вік котрих складав ( $34,3 \pm 7,75$ ) роки. За статтю пацієнти розподілились наступним чином — 57 (46 %) чоловіків та 68 (54 %) жінок. Всім пацієнтам було проведено визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі FeNO на аналізаторі NIOX VERO®. Також всім пацієнтам було проведено загальний аналіз крові з визначенням рівня еозинофілів та виміряні сироваткові концентрації IgE методом ELISA. Контрольну групу склали 20 здорових осіб. В ході дослідження пацієнтів було розподілено на дві групи: групу 1 ( $n = 67$ ) становили пацієнти з БА та високим рівнем IgE (ендотип Th-2), 2 групу ( $n = 58$ ) — особи з БА з нормальним рівнем IgE, але підвищеною кількістю еозинофілів крові (еозинофільна астма). Критерієм виключення була наявність у пацієнтів тяжких супутніх соматичних захворювань, котрі можуть впливати на БА.

З метою достовірності оцінки рівнів сироваткового імуноглобуліну E, еозинофілів крові, рівня FeNO у обстежених використані непараметричні критерії Стьюдента. При визначенні кореляційного взаємозв'язку між різними показниками використані критерії кореляції Пірсона. При розподілі пацієнтів на групи за віком, статтю, тривалістю перебігу захворювання використаний довірчий інтервал (CI) за показниками достовірності Фішера.

### Результати та їх обговорення

Оцінюючи клінічні та демографічні особливості дослідної групи (табл. 1), можна зауважити, що всі пацієнти були рівномірно розподілені за статтю та віком — 68 (54 %) жінок та 57 (46 %) чоловіків. Рівень FeNO не мав достовірних відмінностей за статтю та в середньому складав ( $40,7 \pm 5,2$ ) ppb у чоловіків та ( $39,2 \pm 4,3$ ) ppb — у жінок. За віковим розподілом рівень FeNO був достовірно вищим у віковій групі старше 50 років ( $51,7 \pm 7,3$ ) ppb в порівнянні з пацієнтами молодого віку ( $42,3 \pm 5,9$ ) ppb та був достовірно вищим у пацієнтів з цілорічни-

Таблиця 1. Рівень FeNO в залежності від демографічних та клінічних характеристик пацієнтів

Показник		Кількість пацієнтів	FeNO, ppb	CI (довірчий інтервал вибірки), $p < 0,01$
Стать	ч	57 (46 %)	40,7 ± 5,2	
	ж	68 (54 %)	39,2 ± 4,3	
Вік	18–34	49 (39 %)	42,3 ± 5,9	95 % CI; 22,5–39,2 %
	35–49	45 (36 %)	44,1 ± 5,7	95 % CI; 16,3–29,4 %
	≥50	31 (25 %)	51,7 ± 7,3*	95 % CI; 19,1–42,2 %
Анамнез алергії	<5 р.	58 (46 %)	36,4 ± 4,9	95 % CI; 28,7–48,9 %
	5–10 р.	42 (34 %)	39,9 ± 5,3	95 % CI; 42,5–9,7 %
	>10 р.	25 (20 %)	47,8 ± 6,1*	95 % CI; 12,6–24,3 %
Алергічний риніт/кон'юнктивіт	Сезонний	73 (58 %)	46,6 ± 5,4*	95 % CI; 9,7–33,9 %
	Цілорічний	52 (42 %)	35,9 ± 6,1	95 % CI; 13,4–27,2 %

\* — достовірна різниця показників,  $p < 0,05$ .

ми загостреннями астми (46,6 ± 5,4) ppb, ніж у пацієнтів з сезонними загостреннями БА (35,9 ± 6,1) ppb,  $p < 0,05$ . В контрольній групі здорових пацієнтів рівень FeNO не перевищував допустиму граничну норму та складав (12,4 ± 4,3) ppb, що є достовірно нижчим, ніж у дослідній групі (39,9 ± 4,7) ppb,  $p < 0,01$ . Достовірно вищі значення результатів FeNO у пацієнтів з цілорічним характером загострень БА та у більш старшій віковій групі можна пояснити більш тривалим перебігом астми та, можливо, наявною полісенсibiliзацією до алергенів.

Наступним етапом нашого дослідження було розподілити пацієнтів дослідної когорти на дві групи: групу 1 ( $n = 67$ ) становили пацієнти з БА та високим рівнем IgE (ендотип Th2), 2 групу ( $n = 58$ ) — БА з нормальним рівнем IgE, але підвищеною кількістю еозинофілів крові (еозинофільна астма). Такий розподіл мав з'ясувати відмінності у результатах FeNO у пацієнтів з двома ендотипами астми Th2 типу, котрий супроводжувався підвищеним рівнем IgE та еозинофілією — з підвищеним рівнем еозинофілів крові та невисоким IgE. Для цього ми визначили у пацієнтів загальний рівні сироваткового IgE та еозинофілів крові (вимірювання проводилися лише один раз в день проведення FeNO тесту та до призначення лікування БА, за умови відміни антигістамінних препаратів в усіх пацієнтів за 7 днів до проведення обстеження).

Сироваткові концентрації IgE були вищими відповідно у групі 1 (267,3 ± 57,6) МО/мл ( $p < 0,01$  для обох наступних порівнянь), а у групі 2 складала (37,2 ± 14,7) МО/мл і не мали достовірної різниці порівняно зі здоровими пацієнтами контрольної групи (24,9 ± 7,7) МО/мл,  $p > 0,05$ . Показники еозинофілів були вищими у групі 2 (684 ± 228) клітин/мкл, ніж у групі 1 (456 ± 177) клітин/мкл та контролі (104 ± 53) клітин/мкл,  $p < 0,01$ . Також ми визначили позитивну сильну пряму кореляцію між сироватковим рівнем IgE та еозинофілами крові у пацієнтів 1 групи ( $r = 0,823$ ) і відсутність кореляції у 2 групі ( $r = 0,324$ ). Результати FeNO були достовірно вищими (47,2 ± 6,4) ppb у пацієнтів з вищим рівнем IgE та висо-

Таблиця 2. Розподіл біомаркерів астми у різних груп пацієнтів

Групи пацієнтів	Показники		
	FeNO, ppb	IgE, МО/мл	Еозинофіли, клітин/мкл
Група 1 ( $n = 67$ )	47,2 ± 6,4*	267,3 ± 57,6*	456 ± 177
Група 2 ( $n = 58$ )	34,6 ± 5,9	37,2 ± 14,7	684 ± 228*
Контрольна група ( $n = 20$ )	12,4 ± 4,3	24,9 ± 7,7	104 ± 53

\* — достовірна різниця показників,  $p < 0,05$ .

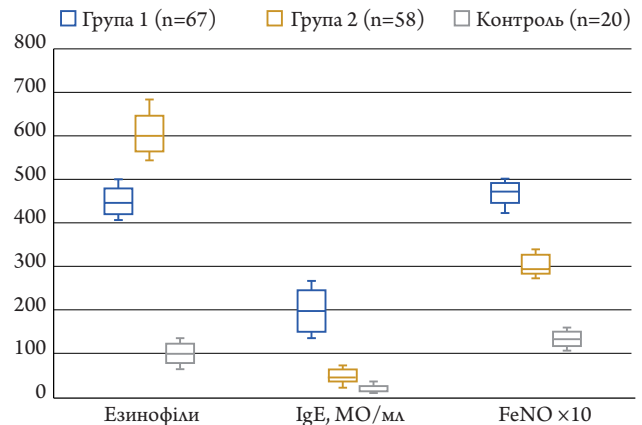


Рис. 1. Розподіл біомаркерів алергічного запалення у пацієнтів по групам.

ким рівнем еозинофілів (група 1), ніж у групі 2 (34,6 ± 5,9) ppb та здоровому контролі (12,4 ± 4,3) ppb,  $p < 0,05$  для обох випадків (табл. 2, рис. 1).

Аналізуючи одержані результати можна припустити, що більш чутливим визначення FeNO є у пацієнтів з Th2 ендотипом БА з високим рівнем імуноглобуліну E в поєднанні з еозинофілією, однак група з нормальним рівнем IgE та еозинофілією також в середньому має позитивні результати FeNO. Також можна припустити, що нижні результати FeNO пояснюються кристалізацією еозинофілів в бронхах (кристали Шарко-Лейдена), що в свою чергу зумовлює зменшення вивільнення оксиду азоту у повітрі, що видихається. Також сильна пряма кореляція показників FeNO з сироватковими рівнями IgE та еозинофілією пояснюється спільним механізмом індукції еозинофільного запалення у пацієнтів з різними ендотипами астми, що також було продемонстровано в інших дослідженнях [1, 7].

### Висновки

Таким чином, визначення на аналіз взаємозв'язку між різними біомаркерами астми відіграє важливу роль не лише в діагностиці, але й в оцінці відповіді на лікування топічними кортикостероїдами та у подальшому підборі імунобіологічної терапії пацієнту відповідно до ендотипу БА. Згідно з отриманими нами результатами можна зробити наступні висновки:

1. Вищі результати FeNO були виявлені у пацієнтів з Th2 ендотипом астми, ніж у пацієнтів з еозинофільною астмою та низьким рівнем IgE.
2. У пацієнтів, у яких еозинофілія зумовлена алергією, існує зв'язок між сироватковим рівнем IgE, еозинофілами крові та результатами FeNO. Натомість у пацієнтів з еозинофільною астмою та низьким рівнем IgE у сироватці крові спостерігається інший, не індукований Th2 механізм активації еозинофілів (рецидивні інфекції, можливий вплив гаптенів, непереносимість НПЗЗ тощо).
3. Можна припустити, що еозинофіли можуть кристалізуватися у пацієнтів з еозинофільною астмою, спричиненою іншими цитокінами, не Th2. У цьому випадку активність FeNO залежить від вмісту еозинофілів індукованих Th2, і більш чутлива у хворих на алергічну екзогенну астму.

#### ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Badar A, Salem AM, Bamosa AO, Qutub HO, Gupta RK, Siddiqui IA. Association Between FeNO, Total Blood IgE, Peripheral Blood Eosinophil and Inflammatory Cytokines in Partly Controlled Asthma. *J Asthma Allergy*. 2020;13:533-543. doi:10.2147/JAA.S274022.
2. Kalm-Stephens P, Malinowski A, Janson C, Venge P, Nordvall L, Alving K. Concurrence of elevated FeNO and airway hyperresponsiveness in nonasthmatic adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(3):571-579. doi:10.1002/ppul.24578.
3. Kuo CR, Spears M, Haughney J, et al. Scottish consensus statement on the role of FeNO in adult asthma. *Respir Med*. 2019;155:54-57. doi:10.1016/j.rmed.2019.07.010.
4. Loewenthal L, Menzies-Gow A. FeNO in Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43(5):635-645. doi:10.1055/s-0042-1743290.
5. Marcos MC, Cisneros Serrano C. What is the added value of FeNO as T2 biomarker? *Front Allergy*. 2022;3:957106. doi:10.3389/falgy.2022.957106.
6. Murugesan N, Saxena D, Dileep A, Adrish M, Hanania NA. Update on the Role of FeNO in Asthma Management. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(8):1428. doi:10.3390/diagnostics13081428.
7. Sánchez J, Morales E, Santamaria LC, et al. IgE, blood eosinophils and FeNO are not enough for choosing a monoclonal therapy among the approved options in patients with type 2 severe asthma. *World Allergy Organ J*. 2021;14(3):100520. doi:10.1016/j.waojou.2021.100520.
8. Schoos AM, Christiansen CF, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. FeNO and Exercise Testing in Children at Risk of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):855-862.e2. doi:10.1016/j.jaip.2017.10.014.
9. Wang Z, Pianosi P, Keogh K, et al. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); December 2017. Report No.: 17(18)-EHC030-EF. PMID: 29533572.

## THE ROLE AND SIGNIFICANCE OF THE FENO TEST IN DIFFERENT ASTHMA ENDOTYPES

V. V. Tsaryk, N. S. Udovenko, N. O. Gumeniuk, A. I. Kurchenko

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Abstract.** Bronchial asthma (BA) is one of the most frequent cause of inflammations of the airway and frequently characterized by eosinophilia, IgE production, and Th2 cytokine expression. Despite the wide prevalence of spirometry in BA diagnostic, the significance of FeNO test is the one of sensitive marker of eosinophilic inflammation in early asthma diagnosis. The pathogenesis of allergic inflammation has different endotypes which is poorly understood.

**The aim of our study** is to evaluate the relation between different allergic inflammation indicators (eosinophils and IgE levels) and rates of FeNO results in patients with BA.

**Materials and methods.** In this work we analyzed the basal levels of FeNO NIOX<sup>®</sup> test, serum IgE levels and eosinophils in patients with first diagnosed asthma before the treatment. In our study we included 125 patients with BA and 20 healthy control. Group 1 (n = 67) were the patients with BA and high IgE (Th-2 endotype), Group 2 (n = 58) — BA and normal IgE levels, but increased eosinophils (eosinophilic asthma). The levels of serum IgE was determined using ELISA. The FeNO results determined by NIOX VERO<sup>®</sup> analyzer.

**Results.** The serum concentrations of IgE was higher in Group 1 (267.3 ± 57.6) IU/ml, Group 2 (37.2 ± 14.7) IU/ml and had no significant difference than healthy control (24.9 ± 7.7) IU/ml, p < 0.05. Eosinophils were higher in Group 2 (684 ± 228) cells/mcl than in Group 1 (456 ± 177) cells/mcl and control (104 ± 53) cells/mcl, p < 0.01. Also we determined positive strong correlation between serum IgE and blood eosinophils in Group 1 patients (r = 0.823) and no correlation in Group 2 (r = 0.324). The results of FeNO were significantly higher (47.2 ± 6.4) ppb in patients with higher IgE and high eosinophils (Group 1) than in Group 2 (34.6 ± 5.9) ppb and healthy control (12.4 ± 4.3) ppb, p < 0.05.

**Conclusion.** The higher FeNO results were in patient with Th2 asthma endotype than in eosinophilic asthma. We could conclude that patients, which eosinophils induced by allergy, have association between serum IgE, blood eosinophils and FeNO results. Instead, patients with eosinophilic asthma and low serum IgE have other not Th2-induced mechanism of eosinophils activation (recurrent infections, haptens influence, non-steroidal anti-inflammatory drugs intolerance and ect.). We can assume that eosinophils can crystallize in the bronchi of the patients with eosinophilic asthma caused by other cytokines rather than Th2. In this case, FeNO activity depends on the Th2 eosinophils maintenance and more sensitive in patients with allergic exogenous asthma.

**Key words:** endotype, asthma, nitric oxide, eosinophil.

**Цитування:** Царик ВВ, Удовенко НС, Гуменюк НО, Курченко АІ. Роль та важливість FeNO тесту при різних ендотипах бронхіальної астми. Астма та алергія. 2024;1:41-45. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-1-41-45.

**Cited:** Tsaryk VV, Udovenko NS, Gumeniuk NO, Kurchenko AI. The role and significance of the FENO test in different asthma endotypes. *Asthma and allergy (Ukraine)*. 2024;1:41-45. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-1-41-45. Ukrainian.

## Відомості про авторів

**В. В. Царик\***

Кандидат мед. наук, доцент  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
13, бульвар Шевченка, м. Київ, 01024, Україна  
E-mail: tsarykv@gmail.com  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5658-9737>

**Н. С. Удовенко**

Кандидат мед. наук, асистент  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
13, бульвар Шевченка, м. Київ, 01024, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1165-8954>

**Н. О. Гуменюк**

Кандидат мед. наук, асистент  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
13, бульвар Шевченка, м. Київ, 01024, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2996-5653>

**А. І. Курченко**

Доктор мед. наук, професор  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
13, бульвар Шевченка, м. Київ, 01024, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-6858-2025>

## Information about authors

**V. V. Tsaryk**

PhD, Associate Professor  
Bogomolets National Medical University  
13, Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01024, Ukraine

**N. S. Udovenko**

PhD, Assistant Professor  
Bogomolets National Medical University  
13, Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01024, Ukraine

**N. O. Gumeniuk**

PhD, Assistant Professor  
Bogomolets National Medical University  
13, Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01024, Ukraine

**A. I. Kurchenko**

Dr. Med. Sci., Professor  
Bogomolets National Medical University  
13, Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01024, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 05.02.2024 р.

Прийнято до друку / Accepted: 15.02.2024 р.