

УДК 616.43

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.15 EDN: MXGYO

**ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**© Быков Ю.В.<sup>1,2</sup>, Батурин В.А.<sup>1</sup>, Воробьева А. П.<sup>2</sup>, Вартанян А.А.<sup>1</sup><sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310<sup>2</sup> Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, 355002, Россия, Ставрополь,

ул. Пономарева, 5

*Резюме*

**Цель.** Изучение показателей оксидативного стресса (ОС) на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА) у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1 типа.

**Методика.** Обследовано 74 ребенка: 50 детей с ДКА (группа исследования) и 24 условно здоровых ребенка (контрольная группа). Группа исследования была разделена на две подгруппы: 1 подгруппа – 27 детей с ДКА на фоне дебюта заболевания и 2 подгруппа – 23 ребенка с ДКА со стажем заболевания. Оценивались маркеры ОС в плазме крови методом иммуноферментного анализа: 8-изопростан (8-ИП), 8-дезоксигуанозин (8-ДГ), малоновый диальдегид (МДА), продукты окисления протеинов (ПОП). Для оценки различия средних величин применялись критерий Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса.

**Результаты.** Показано увеличение средних показателей 8-ИП – 91,645 [80,17-139,32] Pg/ml и 8-ДГ – 512,41 [413,72-586,08] Pg/ml у пациентов с ДКА, по сравнению с условно здоровыми детьми: 78,495 [66,68-92,03] Pg/ml и 404,1 [285,5-455,25] Pg/ml соответственно. Средние значения МДА и ПОП не отличались от показателей условной нормы. Выявлено максимальное увеличение показателей 8-ИП и 8-ДГ у детей с ДКА со стажем заболевания, по сравнению с пациентами с ДКА на фоне дебюта заболевания.

**Заключение.** Обнаружены признаки ОС на фоне ДКА у детей и подростков с СД 1 типа. Проявления ОС при ДКА нарастают по ходу течения заболевания. Своевременная диагностика ОС при данной патологии может улучшить терапевтические результаты при ДКА, за счет дополнительного назначения антиоксидантов.

*Ключевые слова:* диабетический кетоацидоз, оксидативный стресс, дети и подростки

**MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**Bykov Yu.V.<sup>1,2</sup>, Baturin V.A.<sup>1</sup>, Vorobieva A.P.<sup>2</sup>, Vartanyan A.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Stavropol State Medical University, 310, Mira St., 355017, Stavropol, Russia<sup>2</sup>City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippovskogo, 5, Ponomareva St., 355002, Stavropol, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the markers of oxidative stress (OS) in the setting of diabetic ketoacidosis (DKA) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM).

**Method.** A total of 74 children took part in the study: 50 children with DKA (study group) and 24 apparently healthy children (control group). The study group was split into two subgroups: subgroup 1 – 27 children with DKA in the setting of new-onset DM, and subgroup 2 – 23 children with DKA in the setting of chronic DM. The following OS markers were measured in plasma using ELISA: 8-isoprostane (8-IP), 8-deoxyguanosine (8-DG), malondialdehyde (MDA) and protein oxidation products (POP). To assess differences between the mean values, the Mann-Whitney test and the Kruskal-Wallis test were used.

**Results.** In patients with DKA, the mean values were higher for 8-IP at 91.645 [80.17-139.32] Pg/ml and 8-DG at 512.41 [413.72-586.08] Pg/ml, compared with 78.495 [66.68-92.03] Pg/ml and 404.1 [285.5-

455.25] Pg/ml respectively in apparently healthy children. The mean values of MDA and POP did not differ from the apparent normal values. The highest increases in values were seen for 8-IP and 8-DG in children with DKA in the setting of chronic disease, compared with patients with DKA in the setting of new-onset disease.

**Conclusion.** Signs of OS in the setting of DKA were discovered in children and adolescents with type 1 DM. The manifestations of OS in DKA grow more pronounced with time. Timely diagnosis of OS in patients with this pathology may improve therapeutic outcomes in DKA by prompting the prescription of antioxidants as an add-on treatment.

*Keywords:* diabetic ketoacidosis, oxidative stress, children and adolescents

## Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа одна из распространённых эндокринопатий в детском и подростковом возрасте [3]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) является наиболее частым и тяжелым осложнением СД 1 типа, с высоким процентом госпитализаций и смертностью [1]. Показано, что гиперкетонемия и неконтролируемая гипергликемия на фоне ДКА может запускать процессы оксидативного стресса (ОС), который утяжеляет течение ДКА [8]. Диагностика ОС при различных патологических состояниях является актуальным направлением современной медицины, в том числе и при СД, однако исследования в педиатрической практике по этому направлению, являются ограниченными [4]. В настоящее время известно более 20 активных маркеров ОС, среди которых наиболее известными является малоновый диальдегид (МДА), один из основных продуктов перекисного окисления липида (ПОЛ) [5]. Другими маркерами ПОЛ на фоне ОС служат изопростаны - группа простагландиноподобных соединений, активных продуктов арахидоновой кислоты, среди которых, одним из значимых является 8-изопростан (8-ИП) [9]. Другим полезным биомаркером ОС рассматривается 8-дезоксигуанозин (8-ДГ), наиболее распространенный окислительный продукт клеточной ДНК [11]. Продукты окисления протеинов (ПОП) – еще один из распространенных маркеров ОС, активно использующийся при диагностике данного патологического состояния [10]. Учитывая ограниченное количество работ в области диагностики маркеров ОС при СД 1 типа в детском возрасте, а также практически полное отсутствие исследований по оценке ОС при ДКА, нам представилось интересным провести анализ некоторых маркеров ОС у данного контингента пациентов.

Цель исследования – изучить показатели ОС на фоне ДКА у детей и подростков с СД 1 типа.

## Методика

В открытое контролируемое исследование было включено 74 ребенка (38 мальчиков и 36 девочек, средний возраст  $10,06 \pm 0,38$  лет), из них 50 детей составили пациенты с СД 1 типа (группа исследования) и 24 условно здоровых детей (группа контроля). Из группы исследования и контрольной группы исключались дети имеющие любую сопутствующую острую или хроническую (в стадии обострения) патологию. Группу исследования составили 26 мальчиков и 24 девочки (средний возраст –  $10,89 \pm 0,74$  лет), группу контроля – 12 мальчиков и 12 девочек (средний возраст –  $10,69 \pm 0,9$  лет). Группа исследования была разделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа – 27 детей (54%), куда были включены 13 мальчиков и 14 девочек (средний возраст  $10,77 \pm 0,49$  лет) с ДКА на фоне дебюта СД 1 типа (впервые выявленная форма) и 2 подгруппа: 23 ребёнка (46%), куда вошли 13 мальчиков и 10 девочек (средний возраст  $10,97 \pm 0,65$  лет) с ДКА со стажем заболевания. Общая длительность заболевания СД 1 типа у детей из 2 подгруппы составила  $5,04 \pm 0,69$  лет. Таким образом, по возрастно-половым характеристикам и отсутствию хронических заболеваний, группа исследования и контрольная группа – были однородны.

На момент исследования, все пациенты с СД 1 типа, были экстренно госпитализированы в палаты реанимации и интенсивной терапии детской городской больницы, с проявлениями ДКА. Клиническая симптоматика включала в себя: тахипноэ, сухость кожных покровов, тошноту и рвоту, боли в животе, запах ацетона изо рта, нарушение уровня сознания до оглушения. Средний уровень гипергликемии составил  $15,8 \pm 0,87$  ммоль/л, уровень кетоновых тел в моче –  $14,2 \pm 1,02$

ммоль/л. При поступлении все дети получали лечение, направленное на купирование ДКА: инфузионная терапия (0,9% NaCl, 10% глюкоза) из расчета суточной физиологической потребности +20-50 мл/кг/сут исходя из степени дегидратации; 4% KCl в/в капельно в рамках инфузионной терапии, в дозе 3-6 мэкв/кг/сут; инсулины короткого действия (Актрапид) – 1 ЕД/кг/сут в/через инфузomat, энтеросгель 15 г × 4 раза в сутки, щелочное питье, щелочные клизмы. Все дети из группы исследования были проконсультированы эндокринологом, педиатром, неврологом и окулистом. В контрольную группу были включены дети, которые были госпитализированы в хирургическое отделение, по поводу планового грыжесечения (условно здоровые дети).

Пробы венозной крови на концентрацию маркеров ОС брали всем детям непосредственно при поступлении в стационар. Детям из группы исследования (пациенты с СД 1 типа) забор крови проводился в круглосуточном режиме, пациентам из контрольной группы – в утренние часы, в день планового поступления в стационар. Оценку биомаркеров ОС проводили анализом показателей уровней в плазме крови: 8-ДГ (Pg/ml); 8-ИП (Pg/ml); МДА (Ng/ml) и ПОП (Ng/ml). Анализ показателей проводился при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов компании Cloud - Clone Corp. USA. 8-ИП отдельно определяли ИФА тест-системой компании BLUEGENE Biotech, China. Исследования проводились на базе лаборатории ООО «Центра клинической фармакологии и фармакотерапии» (научный руководитель проф. Батурин В.А). При определении концентрации маркеров в плазме крови применялись общепринятые методы, которые были основаны на конкурентном ИФА с моноклональными антителами, специфичными к определяемым антигенам [6]. За показатели «условной нормы» принимались средние показатели маркеров ОС у детей из контрольной группы (условно здоровые дети).

Родители или официальные представители детей оформляли добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Соответствие международному исследованию (в том числе Хельсинкской декларации в редакции 2013 г.) и российскому законодательству о правовых и этических принципах проведения научных исследований с участием человека, было подтверждено решением локального этического комитета Ставропольского Государственного медицинского Университета (протокол № 100 от 17.06.2021). Исследование выполнялось по международным правилам работы с биоматериалом людей.

Обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета STATISTICA (StatSoftInc., США) 10.0. С помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова оценивали нормальность распределения. В зависимости от распределения, средние данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ( $M \pm m$ ) или в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me$  25-75%). Для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки средних величин трех выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса. Уровень статистической значимости ( $p$ -value) был принят за  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Выявлено достоверное увеличение некоторых показателей ОС у пациентов с СД 1 типа, при сравнении с условно здоровыми детьми (табл. 1).

Таблица 1. Показатели ОС у пациентов с ДКА и условно здоровых детей

Группы детей	8-дезоксигуанозин (Pg/ml)	8-изопрастан (Pg/ml)	Малоновый диальдегид (Ng/ml)	Продукты окисления протеинов (Ng/ml)
Группа исследования (n=50)	512,41 [413,72-586,08] <sup>A</sup>	91,645 [80,17-139,32] <sup>B</sup>	692,33 [640,21-719,34]	194578 [186137-199934]
Контрольная группа (n=24)	404,1 [285,5-455,25]	78,495 [66,68-92,03]	699,45 [664,4-721,15]	191075 [184485-194445]

Примечание: достоверные различия по критерию Манна-Уитни между двумя группами исследования: А –  $p=0,04$  (8-ДГ); Б –  $p=0,0003$  (8-ИП)

Например, средние значения 8-ДГ и 8-ИП были значительно выше у детей на фоне ДКА, по отношению к значениям «условной нормы» у детей из контрольной группы. Интересно, но средние показатели МДА и ПОП у пациентов, из группы исследования, практически не отличались от значений этих же маркеров ОС у условно здоровых детей. Таким образом, зафиксировано повышение 2-х из 4-х исследуемых показателей ОС у детей с СД 1 типа на фоне ДКА.

После разделения пациентов с ДКА, на две подгруппы, в зависимости от длительности течения СД 1 типа, также были обнаружены различия в средних показателях некоторых маркеров ОС, по сравнению с детьми из контрольной группы (табл. 2). Так, максимальные средние показатели 8-ДГ, были зафиксированы именно в 2 подгруппе пациентов с ДКА (дети со стажем заболевания). У детей с ДКА с впервые выявленной формой данного заболевания, средние значения 8-ДГ имели уже меньшие значения, но все равно, достоверно большие, по сравнению со значениями этого маркера ОС у условно здоровых детей.

Таблица 2. Показатели ОС у пациентов с ДКА в зависимости от длительности заболевания СД 1 типа и у условно здоровых детей

Группы детей	8-дезоксигуанозин (Pg/ml)	8-изопрантан (Pg/ml)	Малоновый диальдегид (Ng/ml)	Продукты окисления протеинов (Ng/ml)
Дети с дебютом СД 1 типа (1, подгруппа; n=27)	440,6 [387,2-563,7] <sup>А</sup>	87,12 [80,67-99,07] <sup>Б</sup>	685,1 [625,25-717,35]	192456 [184300-201495]
Дети со стажем заболевания СД 1 типа (2 подгруппа; n=23)	486,14 [420,4-597,3]	92,56 [85,41-146,8]	693,23 [645,1-725,34]	197571 [188154-199756]
Контрольная группа (n=24)	404,1 [285,5-455,25]	78,495 [66,68-92,03]	699,45 [664,4-721,15]	191075 [184485-194445]

Примечание: суммарные достоверные различия по критерию Краскела-Уоллиса между 1 и 2 подгруппами и контрольной группой: А –  $p=0,0000$  (8-ДГ); Б –  $p = 0,004$  (8-ИП)

Сходная картина наблюдалась и для средних показателей 8-ИП: максимальные значения у детей с ДКА со стажем заболевания СД 1 типа (2 подгруппа); уменьшение значений у детей с ДКА при дебюте заболевания (1 подгруппа) и минимальные показатели у детей из контрольной группы. Интересно, но средние значения МДА и ПОП даже имели незначительное снижение, особенно у детей с ДКА на фоне впервые выявленной формы СД 1 типа, но достоверно показатели маркеров ОС не отличались от значений МДА и ПОП у детей из контрольной группы (таблица 2). Следовательно, у детей с СД 1 типа было зафиксировано достоверное увеличение только двух из четырех исследуемых маркеров: причем максимальные значения 8-ДГ и 8-ИП были выявлены именно у пациентов с ДКА со стажем заболевания.

## Обсуждение результатов исследования

Зафиксированные нами результаты исследования, могут интерпретироваться в пользу выраженных проявлений ОС на фоне ДКА у детей и подростков с СД 1 типа. Учитывая практически полное отсутствие работ по оценке ОС при ДКА в педиатрической практике, полученные данные при СД 1 типа, по-видимому, отмечены нами впервые. Некоторыми авторами приводятся данные о повышении 8-ИП у детей с СД 1 типа, однако повышение этого маркера ОС, отмечено ими при терапевтической ремиссии этого заболевания [9]. Оценка 8-ДГ у детей и подростков при СД 1 типа, не проводилась вовсе, а лишь оценивалась динамика 8-ДГ у взрослых с СД 2 типа, где было отмечено повышение этого маркера [11]. МДА попадал в поле зрения исследования у детей с СД 1 типа, с демонстрацией данного маркера по ходу течения заболевания, но без фокусировки на периоды ДКА [5]. Оценка ПОП у детей и подростков с СД 1 типа

прицельно не проводилась, но приводятся данные о повышенных значениях ПОП при СД 2 типа во взрослой популяции [10].

Важно отметить, что нами диагностировано повышение именно 2-х из 4-х маркеров ОС, а именно 8-ИП (активного продукта арахидоновой кислоты) и 8-ДГ (окислительного продукта клеточной ДНК). Повышение 8-ИП может быть обусловлено нарушением синтеза арахидоновой кислоты, которое было отмечено при СД, протекавшим с эпизодами неконтролируемой гипергликемии (ДКА) [7]. Высокие значения 8-ДГ можно объяснить нарушением восстановления ДНК из-за изменений генетической информации, а также связанных с ними мутагенеза и клеточного апоптоза, которые часто отмечаются на фоне СД [12]. Таким образом, увеличение исследуемых нами показателей 8-ИП и 8-ДГ, подтверждают наличие ОС на фоне ДКА при СД 1 типа у детей и подростков. Отсутствие повышения значений МДА и ПОП при данной патологии, может быть обусловлено наличием или отсутствием дополнительных и специфических факторов (например, тяжесть и длительность течения ДКА, количество декомпенсаций заболевания в анамнезе, наследственная отягощенность и др.), оценка и анализ которых может служить целью в последующих клинических исследованиях. Для более полной диагностической картины, необходимо в будущем расширить арсенал маркеров ОС для оценки выраженности данного патологического состояния в рамках ДКА у детей и подростков.

Немаловажным является тот факт, что обнаруженные нами результаты, показывают на значительное утяжеление проявлений ОС по ходу хронификации СД 1 типа, которое было отмечено и другими авторами, прицельно исследовавших данный вопрос [4]. В нашем же случае, на это указывают более выраженные проявления ОС у детей с ДКА на фоне длительного течения СД 1 типа, по сравнению с пациентами, у которых ДКА был диагностирован в рамках впервые выявленной формы данного заболевания (дебют СД 1 типа).

Можно заключить, что полученные данные в целом подтверждают наличие ОС у детей и подростков с СД 1 типа, который может не только утяжелять течение данного заболевания и его осложнений, но и являться одним из патофизиологических механизмов развития этой эндокринопатии [2]. Изученные показатели ОС (особенно, 8-ИП и 8-ДГ) могут являться полезными и чувствительными биомаркерами для диагностики данного патологического состояния в рамках течения СД 1 типа в педиатрической практике, в том числе и на фоне ДКА. Оценка маркеров ОС при ДКА позволит вовремя диагностировать проявления ОС, что позволит улучшить качество оказания неотложной помощи при этом остром осложнении СД 1 типа.

## Заключение

У детей и подростков с СД 1 имеются признаки ОС на фоне ДКА. Не исключено, что проявления ОС могут утяжелять течение ДКА. Своевременная диагностика ОС при ДКА может иметь важное практическое значение в области детской эндокринологии. Следует рекомендовать определение 8-ИП и 8 ДГ у детей с данной патологией с целью выявления проявлений ОС. Повышение этих маркеров ОС, может служить основанием для назначения антиоксидантной терапии, что может ускорить терапевтический ответ при медикаментозном купировании данного патологического состояния. Выводы данного исследования имеют предварительный характер. Выполненная работа имела определенные ограничения: открытый дизайн исследования и отсутствия методик рандомизации. Необходимы дальнейшие исследования в данной области с применением более строгих критериев доказательной медицины.

## Литература (references)

1. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – №2. – С. 85-95. [Bykov Yu.V. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. Zabaikalsky Medical Bulletin. – 2021. – N2. – P. 85-95. (in Russian)]
2. Быков Ю.В., Батурин В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа // Патогенез. – 2022. – № 4. – С. 35-39. [Bykov Yu.V., Baturin V.A. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2022. – N4. – P. 35-39. (in Russian)]

3. Демяненко А.Н., Агеев А.В., Безрученкова А.В., Иголкина М.В. Впервые выявленный сахарный диабет 1 типа у детей и подростков в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации, вызванной дельта-штаммом COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – №1. – С. 61-67. [Demyanenko A.N., Ageev A.V., Bezruchenkova A.V., Igolkina M.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – N1. – P. 61-67. (in Russian)]
4. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2021. – V.171, N2. – P. 179-189.
5. Erciyas F., Taneli F., Arslan B., Uslu Y. Glycemic control, oxidative stress, and lipid profile in children with type 1 diabetes mellitus // Archives of Medical Research. – 2004. – V.35, N21. – P. 34-40.
6. Kueakhai P., Chaithirayanon K., Chaiwichien A., Samrit T., Osotprasit S., Suksomboon P., Jaikua W., Sobhon P., Changklungmoa N. Monoclonal antibody against *Fasciola gigantica* glutathione peroxidase and their immunodiagnosis potential for fasciolosis // Veterinary Parasitology. – 2019. – N276. – P.108979.
7. Metz S.A. Altered arachidonic acid synthesis and lipid peroxidation in diabetes mellitus: Possible roles in leukocyte dysfunction and other cellular defects // Med Hypotheses. – 1983. – V.12, N4. P. 341-57.
8. Otal Y., Kahraman F.A., Haydar F.G., Erel O. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as oxidative stress marker in diabetic ketoacidosis // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2021. – V.51, N2. – P.743-748.
9. Răchișan A.L., Hrușcă A., Căinaș S., Pop T.L., Andreica M., Miu N., Samașca G. The activity of 8-isoprostaglandin F2alpha as an oxidative stress marker in vivo in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus and associated autoimmunities // Clinical Laboratory. – 2014. – V. 60, N.2. – P. 253-259.
10. Taylor E.L., Armstrong K.R., Perrett D., Hattersley A.T., Winyard P.G. Optimisation of an Advanced Oxidation Protein Products Assay: Its Application to Studies of Oxidative Stress in Diabetes Mellitus // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2015. – N2015. – P. 496271.
11. Thomas M.C., Woodward M., Li Q., Pickering R., Tikellis C., Poulter N., Cooper M.E., Marre M., Zoungas S., Chalmers J., ADVANCE Collaborative Group. Relationship Between Plasma 8-OH-Deoxyguanosine and Cardiovascular Disease and Survival in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the ADVANCE Trial // Journal of the American Heart Association. – 2018. – V.7, N13. – P. e008226.
12. Urbaniak S.K., Boguszewska K., Szewczuk M., Kaźmierczak-Barańska J., Karwowski B.T. 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Potential Biomarker for Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Development // Molecules. – 2020. – V.25, N1. – P. 202.

### Информация об авторах

*Быков Юрий Витальевич* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета. E-mail: yubykov@gmail.com

*Батурин Владимир Александрович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета. E-mail: prof.baturin@gmail.com

*Воробьева Анна Павловна* – врач анестезиолог-реаниматолог Ставропольской детской городской клинической больницы им. Г.К. Филиппского. E-mail: a.v.955@yandex.ru

*Вартанян Альберт Ашотович* – врач-ординатор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии Ставропольского государственного медицинского университета. E-mail: albert.vartanyan.1998@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.