

Ботулинотерапия постинсультной спастичности руки в сочетании с мультимодальной стимуляцией

Луцик В.Н.¹, Слюнькова Е.В.¹, Котов С.В.¹, Мисиков В.К.¹, Бирюкова Е.В.²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ²ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва
¹Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ²Россия, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 5А

Постинсультная спастичность (ПС) встречается у большинства пациентов, перенесших инсульт, и способствует формированию болевого синдрома, контрактур, что значительно ухудшает восстановление утраченных двигательных функций (ДФ) и качество жизни больного.

Цель исследования – оценить эффективность комбинации ботулинического токсина А (БТА) и мультимодальной стимуляции у больных с ПС руки.

Пациенты и методы. В исследование включено 84 пациента (от 18 до 85 лет) с ПС после ишемического инсульта давностью от 1 мес до 1 года. В основной группе (n=56) комплексному восстановительному лечению предшествовало применение БТА, тогда как в контрольной группе (n=28) мультимодальная реабилитационная терапия проводилась без использования БТА. Неврологический дефицит оценивали до и после лечения по шкалам Эшворта (mAS), Fugl–Meyer (FM), британской шкале оценки мышечной силы, шкале ARAT, индексу Бартел, модифицированной шкале Рэнкина.

Результаты и обсуждение. Выявлено статистически значимое уменьшение спастичности в основной группе по mAS на фоне применения БТА по сравнению с контрольной группой (медиана, Me 1 [1; 2] и 2 [2; 3] балла соответственно; p=0,0003). Отмечено улучшение ДФ руки по шкале FM в основной группе по сравнению с контрольной (Me 29,5 [20; 42] и 21 [13,5; 31,5] балл соответственно; p=0,008) и шкале ARAT в основной и контрольной группах (14,5 [7; 27] и 3 [0; 12] балла соответственно; p=0,0004).

Показано, что у пациентов с ПС верхней конечности применение БТА перед проведением курса реабилитации с использованием мультимодальной стимуляции было статистически значимо эффективнее, чем аналогичные курсы нейрореабилитации без предшествующей терапии БТА. Полученные результаты могут быть использованы в рутинной практике невролога при планировании реабилитации для более эффективного и обоснованного лечения пациентов с ПС руки.

Заключение. Установлена эффективность включения БТА в мультимодальную стимуляцию у пациентов с ПС.

Ключевые слова: постинсультная спастичность; ишемический инсульт; ботулинотерапия; комплексная реабилитация; мультимодальная стимуляция.

Контакты: Василий Николаевич Луцик; vasilius_2006@mail.ru

Для ссылки: Луцик ВН, Слюнькова ЕВ, Котов СВ и др. Ботулинотерапия постинсультной спастичности руки в сочетании с мультимодальной стимуляцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):19–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-19-23

Arm spasticity after stroke: botulinum toxin therapy in combination with multimodal stimulation

Lutsik V.N.¹, Slyunkova E.V.¹, Kotov S.V.¹, Misikov V.K.¹, Biryukova E.V.²

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow

¹61/2, Shchepkin St., Moscow 129110, Russia; ²5A, Butlerov St., Moscow 117485, Russia

Post-stroke spasticity (PS) occurs in most patients with stroke and contributes to the development of pain syndrome and contractures, which substantially impairs the restoration of lost motor functions (MFs) and the quality of life of the patient.

Objective: to evaluate the efficacy of a combination of botulinum toxin A (BTA) and multimodal stimulation in patients with arm PS.

Patients and methods. The investigation enrolled 84 patients aged 18 to 85 years with PS, who had experienced ischemic stroke (IS) 1 month to 1 year before. In the study group (n=56), complex rehabilitation treatment was preceded by the use of BTA, while in the control group (n=28), multimodal rehabilitation therapy was performed without using BTA. Before and after treatment, neurological deficit was evaluated using the modified Ashworth scale (MAS), the Fugl–Meyer (FM) assessment scale, the British muscle strength grading scale, the Action Research Arm Test (ARAT), the Barthel index, and the modified Rankin scale.

Results and discussion. According to MAS, there was a statistically significantly spasticity reduction after BTA use in the study group compared to the control one (median 1 [1; 2] and 2 [2; 3] scores, respectively; p=0.0003). According to the FM scale, an improvement in arm MFs was noted in the study group compared to the control one (median 29.5 [20; 42] and 21 [13.5; 31.5] scores, respectively; p=0.008) and according to the ARAT scale this was observed in the study and control groups (14.5 [7; 27] and 3 [0; 12] scores, respectively; p=0.0004).

In patients with upper limb PS, the use of BTA before a rehabilitation cycle using multimodal stimulation was shown to be statistically significantly more effective than the similar neurorehabilitation cycles without prior BTA therapy. The findings can be used in the routine practice of a neurologist when planning rehabilitation for more effective and well-founded treatment in patients with arm PS.

Conclusion. Incorporation of BTA into multimodal stimulation was ascertained to be effective in patients with PS.

Keywords: *post-stroke spasticity; ischemic stroke; botulinum toxin therapy; complex rehabilitation; multimodal stimulation.*

Contact: *Vasily Nikolaevich Lutsik; vasilus_2006@mail.ru*

For reference: *Lutsik VN, Slyunkova EV, Kotov SV, et al. Arm spasticity after stroke: botulinum toxin therapy in combination with multimodal stimulation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):19–23.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2020-3-19-23*

Инсульт остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире. В России заболеваемость инсультом составляет около 3 случаев на 1 тыс. населения в год, а летальность – примерно 34%; только 19–20% больных, выживших после инсульта, возвращаются к работе [1–3].

Последствиями перенесенного инсульта являются когнитивные расстройства, афазия, парезы, атаксия, депрессия, боль, постинсультная спастичность (ПС) и др. [3]. Степень пареза и выраженность ПС определяют тяжесть постинсультных двигательных нарушений. Как показано в ряде исследований, у 21–39% больных ПС имеет тенденцию к развитию через 2,5–12 мес. По данным ВОЗ, распространенность ПС в мире составляет от 2%, или 200 человек на 100 тыс. больных, т. е. примерно 12 млн [4]. Оптимальным фармакологическим методом коррекции ПС считается ботулинотерапия [5].

Цель исследования – оценка эффективности использования у больных с ПС комбинации ботулинического токсина А (БТА) и мультимодальной стимуляции.

Пациенты и методы. Исследование проведено на базе неврологического отделения Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНКИ). Протокол исследования был одобрен независимым комитетом по этике МОНКИ. Все участвовавшие в нем пациенты подписали информированное согласие.

Проводили общее клиническое обследование, оценку неврологического статуса и тестирование по специализированным шкалам и индексам: модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS) [6]; индексу Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index, BI) [7]; шкале Fugl-Meyer Assessment Scale (FM) [8]; шкале ARAT (Action Research Arm Test, ARAT) [9]; британской шкале оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale sums score, MRC-SS) [10]; модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, mAS) [11]. Для верификации патологического процесса, определения локализации и размеров очагов ишемии использовали магнитно-резонансную и компьютерную томографию головного мозга. Двигательную функцию (ДФ) руки, ПС и неврологический статус оценивали (в баллах) трижды: перед началом ботулинотерапии (1-й визит, день 0); после проведения ботулинотерапии перед мультимодальной стимуляцией (2-й визит, день 28) и после окончания мультимодальной стимуляции (3-й визит, день 56).

В исследование включено 84 пациента (28 женщин и 56 мужчин; медиана – Ме – возраста – 58 [38; 81] лет), перенесших инсульт в срок от 1 мес до 1 года (Ме 8 [1; 12] мес) и проходивших курс восстановительного лечения на базе неврологического отделения МОНКИ. Больные были рандомизированы методом конвертов в две группы: основную (n=56) и контрольную (n=28) в соотношении 2:1.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 85 лет; подтвержденный первичный инсульт давностью от 1 мес до 1 года; постинсультные двигательные

нарушения в руке различной степени тяжести (от грубого до легкого пареза по MRC-SS).

Критерии невключения: наличие периферического пареза в руке; наличие контрактур в паретичных конечностях; наличие соматического заболевания в состоянии суб- и декомпенсации; наличие афазии в степени, исключающей понимание пациентом инструкций; отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения: обострение соматического заболевания, не позволяющее пациенту продолжить исследование; повторный инсульт во время исследования; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Больные основной группы (n=56) получали комплексное восстановительное лечение, включавшее применение БТА, нейроинтерфейса «мозг – компьютер» (ИМК) + экзоскелет кисти (ЭК), лечебной физкультуры (ЛФК), физиотерапии, массажа. В контрольной группе (n=28) назначали комплексное восстановительное лечение без БТА.

Пациентам основной группы за 24–32 сут (в среднем 28 сут) до начала мультимодальной реабилитации вводили инкоботулотоксин типа А в целевые мышцы руки, участвующие в формировании спастического паттерна: *m. pectoralis major et minor, m. brachialis, m. brachioradialis, m. biceps brachii, m. pronator teres, m. flexor carpi radialis et ulnaris, m. flexor digitorum superficialis et profundus*. Препарат вводили однократно, под ультразвуковым контролем [12], в дозе 200–300 ЕД в зависимости от числа мышц, подлежащих инъекции. Безопасность БТА оценивали на основании сообщений о побочных явлениях, а осмотр на наличие дисфагии осуществляли при каждом визите.

Все данные исследований протоколировали и подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 10.0. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения определяли по значениям тестов Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и W-критерию Шапиро–Уилка. Поскольку в большинстве случаев распределение не соответствовало закону нормального распределения, данные представлены в виде количества наблюдений в группе, Ме [25-й; 75-й перцентили]. Статистическую значимость различий показателей в сравниваемых группах оценивали с использованием непараметрического критерия для независимых групп – рангового критерия Манна–Уитни, для зависимых групп – T-критерия Уилкоксона. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05, что соответствует критериям медико-биологических исследований.

Результаты. Степень выраженности ПС составила: в основной группе Ме – 3 [2; 3] балла, а в контрольной – 2 [2; 3] балла по mAS. Результаты лечения представлены в табл. 1. На момент 3-го визита выявлены статистически значимые различия (p=0,0003) между основной (на фоне применения БТА) и контрольной группой по уровню ПС (рис. 1).

Таблица 1. *Спастичность верхней конечности по mAS на фоне лечения*

Визит	Основная группа (n=56)	Контрольная группа (n=28)	основная – контрольная группы	р	основная группа
1-й (исходные данные)	3 [2; 3]	2 [2; 3]	0,088*		0,000001**
2-й (ботулинотерапия)	1,5 [1; 2]	2 [2; 3]	0,0004*		0,039***
3-й (реабилитация)	1 [1; 2]	2 [2; 2]	0,0003*		0,000000 (<0,001)****

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – значимость различий показателей между основной и контрольной группой соответственно на момент 1-го, 2-го и 3-го визитов; здесь и в табл. 2, 3: ** – значимость различий показателей в основной группе между 1-м и 2-м, *** – между 2-м и 3-м и **** – между 1-м и 3-м визитом.

ДФ руки в основной и контрольной группах исходно не имела значимых статистических различий, в результате лечения отмечены положительные сдвиги в основной группе (табл. 2). Оценка эффективности применения БТА для восстановления ДФ руки по шкале FM представлена на рис. 2. Динамика ДФ руки по шкале ARAT отражена в табл. 3. В основной группе наблюдалась отчетливая тенденция к улучшению движений в руке на протяжении всего исследования. Тогда как в контрольной группе такой динамики не прослеживалось (рис. 3). У пациентов основной группы удалось достигнуть достоверного улучшения ДФ руки по шкале ARAT при проведении мультимодальной реабилитации с предшествующей ботулинотерапией.

Обсуждение. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях получено достаточно данных, доказывающих эффективность и безопасность применения ботулотоксина при спастичности [13, 14]. Место ботулинотерапии в лечении взрослых больных со спастичностью было официально определено Европейским консенсусом по использованию БТА [5]. Препараты ботулотоксина имеют степень доказательности А для снижения спастичности и улучшения пассивной функции конечности [15]. Однако работ, описывающих применение БТА в составе мультимодальной реабилитации у пациентов с ПС руки, нет ни в зарубежной, ни в отечественной литературе.

В нашем исследовании после терапии БТА в основной группе выявлено статистически значимое снижение показателей спастичности по mAS, которое стало еще более выраженным после проведения мультимодальной реабилитации. Применение ботулинотерапии у больных основной группы позволило начать процесс реабилитации с более низкого уровня ПС руки по сравнению с группой контроля. Благодаря применению БТА у пациентов основной группы отмечалась также и более высокая степень ДФ руки к началу реабилитации.

Таблица 2. *Показатели ДФ руки по шкале FM (максимально 66 баллов)*

Визит	Основная группа (n=56)	Контрольная группа (n=28)	основная – контрольная группы	р	основная группа
1-й (исходные данные)	16,5 [12; 22]	17 [10,5; 23]	0,577*		0,000000 (<0,001)**
2-й (ботулинотерапия)	21 [15; 30]	17 [10,5; 23]	0,018*		0,000000 (<0,001)***
3-й (реабилитация)	29,5 [20; 42]	21 [13,5; 31,5]	0,008*		0,000000 (<0,001)****

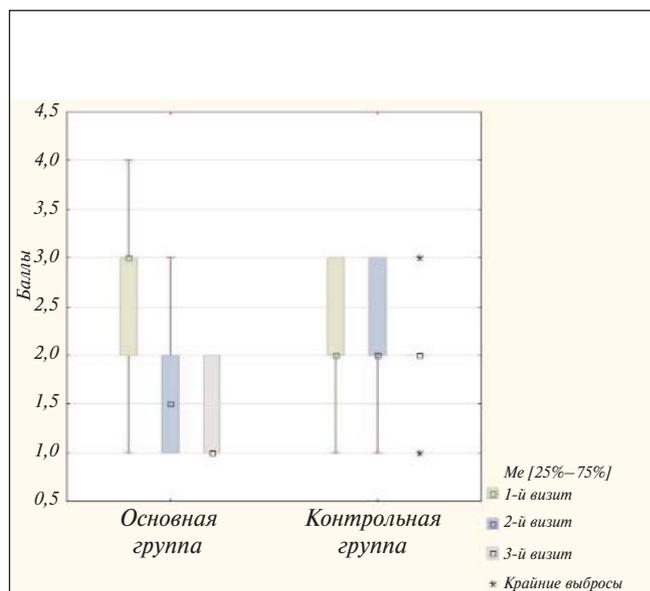


Рис. 1. *Оценка ПС руки по mAS*

Одной из современных тенденций в терапии инсульта является использование мультимодальной стимуляции. Восстановление ДФ руки должно проводиться неврологом в тесном сотрудничестве с другими специалистами – реабилитологами, психотерапевтами, врачами ЛФК, логопедами.

При отсутствии адекватной терапии и длительно сохраняющейся ПС в опорно-двигательном аппарате развиваются вторичные изменения (контрактуры, атрофия, фиброз, деформация суставов верхней конечности), формируется устойчивый болевой синдром и, как следствие, утрачиваются функции конечности [16]. ПС руки, в частности мышц кисти, значительно ограничивает ее функциональные возмож-

Таблица 3. Показатели ДФ руки по шкале ARAT

Визит	Основная группа (n=56)	Контрольная группа (n=28)	основная – контрольная группы	p	основная группа
1-й (исходные данные)	4 [1; 9]	2 [0; 7,5]	0,235#	0,00000 (<0,001)**	
2-й (ботулинотерапия)	6 [4; 18]	2 [0; 7,5]	0,0006##	0,00000 (<0,001)***	
3-й (реабилитация)	14,5 [7; 27]	3 [0; 12]	0,0004###	0,00000 (<0,001)****	

Примечание. Значимость различий показателей между основной и контрольной группой: # – на момент 1-го визита; ## – между значениями при 2-м визите в основной группе и 3-м визите в контрольной; ### – на момент 3-го визита.

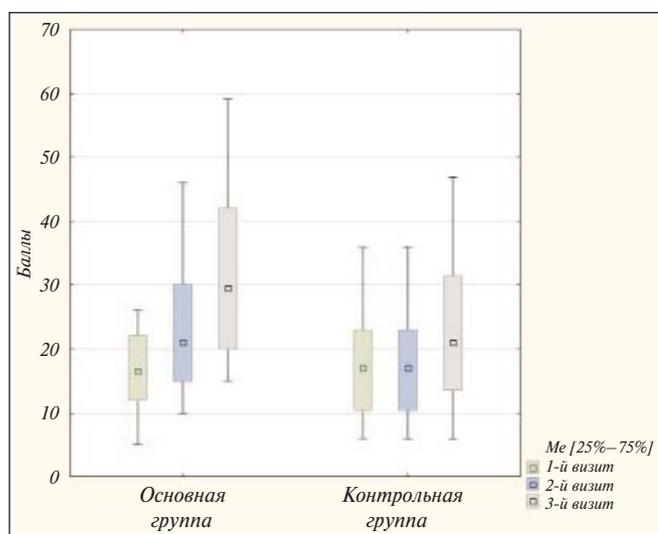


Рис. 2. Оценка ДФ руки по шкале FM

ности. У 15% больных, перенесших инсульт, данное состояние наблюдается в раннем восстановительном периоде и у 36% – в позднем [17]. К сожалению, несмотря на очевидную важность коррекции ПС руки, далеко не все специалисты амбулаторного профиля имеют представление о необходимости, возможностях и сроках разработки адекватной терапевтической тактики как значимой реабилитационной программы по восстановлению движений верхней конечности [18, 19]. Профилактика и снижение ПС руки позволяют улучшить ее функциональную активность, предупредить формирование контрактур и аномальных положений, которые ухудшают качество жизни больных, перенесших инсульт [20].

Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов с ПС верхней конечности применение БТА перед проведением курса реабилитации с использованием мультимодальной стимуляции, включающей ИМК + ЭС, оказалось статистически значимо эффективнее, чем аналогичные курсы нейрореабилитации без предшествующей терапии БТА. При этом у больных основной группы наблюдались статистически значимое снижение спастичности по mAS, а также улучшение показателей ДФ руки по шкалам FM и ARAT. Полученные нами результаты согласуются с

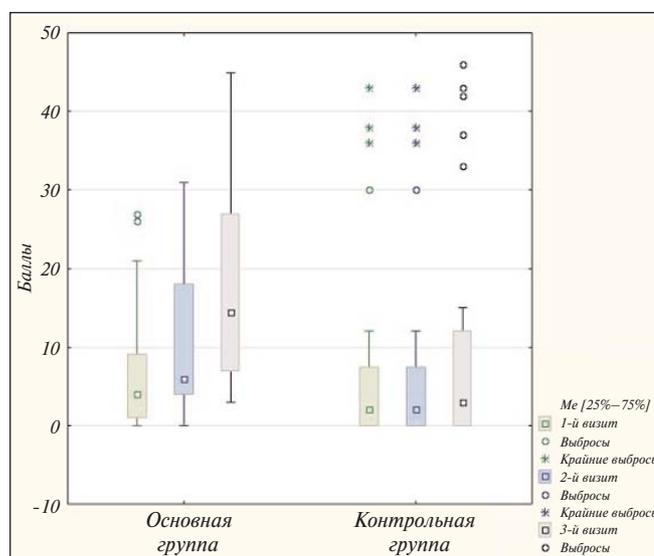


Рис. 3. Оценка ДФ руки по шкале ARAT

данными других открытых испытаний БТА при терапии ПС верхней конечности [21, 22] и могут быть использованы в рутинной практике невролога при планировании реабилитации для более эффективного и обоснованного лечения пациентов с ПС руки.

К ограничениям исследования можно отнести малую выборку пациентов в обеих группах, отсутствие повторных реабилитационных циклов, а также динамического наблюдения.

Заключение. Применение БТА на предварительном этапе позволило начать процесс реабилитации с более низкого уровня ПС руки у больных с инсультом, причем уменьшение спастичности паретичной руки повысило эффективность комплексной реабилитации. Анализ показателей по mAS в основной группе продемонстрировал статистически значимую эффективность снижения спастичности, удалось также достигнуть отчетливого улучшения ДФ руки по шкалам FM и ARAT благодаря проведению ботулинотерапии. Таким образом, уменьшение спастичности паретичной руки у больных после инсульта позволяет расширить окно реабилитационных возможностей и повысить эффективность нейрореабилитации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brainin M. Poststroke Spasticity: Treating to the disability. *Neurology*. 2013 Jan 15;80(3 Suppl 2): S1-4. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182762379.
- Клочихина ОА, Стаховская ЛВ. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013;(6-1): 63-9. [Klochikhina OA, Stakhovskaia LV. An analysis of epidemiological indices of stroke based on the data of a regional population register from 2009 to 2012. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;(6-1):63-9. (In Russ.)].
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
- Urban PP, Wolf T, Uebele M. Occurrence and cervical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke*. 2010 Sep;41(9):2016-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581991. Epub 2010 Aug 12.
- Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med*. 2009 Jan;41(1):13-25. doi: 10.2340/16501977-0303.
- Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957 May;2(5):200-15.
- Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965 Feb;14:61-5.
- Fugl-Meyer AR, Jä äskö L, Leyman I, et al. The poststroke hemiplegic patient. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7(1):13-31.
- Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res*. 1981; 4(4):483-92.
- John J. Grading of muscle power: comparison of MRC and analogue scales by physiotherapists. *Medical Research Council. Int J Rehabil Res*. 1984; 7(2):173-81.
- Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987 Feb;67(2):206-7.
- Котов СВ, Мисиков ВК, Коваленко АП и др. Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Верхняя конечность. Методическое руководство. Москва: Либрайт; 2015. [Kotov SV, Misikov VK, Kovalenko AP, et al. *Atlas ul'trazvukovoi vizualizatsii myshits dlya botulinoterapii. Verkhnyaya konechnost'. Metodicheskoe rukovodstvo* [Atlas of ultrasound imaging of muscles for botulinum therapy. Upper limb. Methodological guidance]. Moscow: Libright; 2015].
- Sarzynska-Dlugosz I, Szczepanska-Szerezaj A, Druzdz A, et al. Real-world effectiveness of abobotulinumtoxinA (Dysport®) in adults with upper limb spasticity in routine clinical practice: an observational study. *Neurol Neurochir Pol*. 2020; 54(1):90-99. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0004. Epub 2020 Jan 20.
- Li-Chun S, Rong C, Chuan F, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A for Limb Spasticity after Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2019 Apr 7;2019:8329306. doi: 10.1155/2019/8329306. eCollection 2019.
- Артемьев ДВ, Орлова ОР, Моренкова АЗ. Использование ботокса в медицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2000;(4):46-51. [Artemyev DV, Orlova OR, Morenkova AZ. Use of Botox in medical practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000;(4):46-51. (In Russ.)].
- Калдыков АС, Шахпаронова НВ. Спастика как проблема двигательной реабилитации: роль миорелаксантов. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология*. 2014;(1):56-9. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. Spasticity as a problem of motor rehabilitation: the role of miorelaxants. *Consilium Medicum. Neurologiya i revmatologiya*. 2014;(1):56-9. (In Russ.)].
- Ситнова МА, Есин ОР, Есин РГ. Постинсультная боль в области плеча: патогенез, принципы лечения. *Практическая медицина*. 2014;(2):53-7. [Sitnova MA, Esin OR, Esin RG. Post-stroke shoulder pain: pathogenesis, treatment principles. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;(2):53-7. (In Russ.)].
- Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: Botulinum toxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 May 6;70(19):1691-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000311391.00944.c4.
- Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(4):617-23. doi: 10.1007/s00702-007-0869-3. Epub 2008 Mar 6.
- Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.].
- Хасанова ДР, Агафонова НВ. Ботулинотерапия при ранней постинсультной спастичности руки. *Клиническая геронтология*. 2012; 18(11-12):25-31. [Khasanova DR, Agafonova NV. Botulinotherapy in early post-stroke spasticity hands. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2012;18(11-12):25-31. (In Russ.)].
- Хатькова СЕ. Современные тенденции в лечении постинсультной спастичности с использованием ботулинотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012;112(8):92-9. [Khat'kova SE. Current trends in the use of botulinum treatment in post-stroke spasticity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112(8):92-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.02.2020/28.03.2020/3.03.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование поддержано грантом Российской фонда фундаментальных исследований №19-015-00192, участие Е.В. Бирюковой поддержано финансированием Минобрнауки России, проект RFMEFI60519X0184. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study has been supported by Russian Foundation for Basic Research Grant No. 19-015-00192. E.V. Biryukova's participation was funded by the Ministry of Education and Science of Russia, Project RFMEFI60519X0184. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Луцки В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3403-3420>

Слюнькова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6933-5437>

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Мисиков В.К. <https://orcid.org/0000-0001-9765-0664>

Бирюкова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4142-6548>