

Эволюция представлений о риске развития тираминового синдрома при терапии необратимыми неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (к 70-летию начала использования этой группы антидепрессантов)

Данилов Д.С.¹, Бровко М.Ю.²

¹Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова и ²Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5

Описана история изучения проблемы тираминового синдрома при терапии антидепрессантами — необратимыми неселективными ингибиторами моноаминоксидазы. Представлены данные о клинических наблюдениях. Рассмотрены ранние гипотезы патогенеза. Обрисован период открытия взаимосвязи между повышением артериального давления и употреблением пищевых продуктов, содержащих тирамин. Продемонстрирована трансформация терминологии. Охарактеризованы события, связанные с ограничением использования терапии. Проанализировано становление мнения о преувеличении риска развития тираминового синдрома. Приведены данные о вовлеченности в обсуждение проблемы тираминового синдрома общества в целом.

Ключевые слова: ингибиторы моноаминоксидазы; сырная реакция; тираминовый синдром; гипертонический криз; фенелзин; транилципромин; изокарбоксазид; тирамин.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов ДС, Бровко МЮ. Эволюция представлений о риске развития тираминового синдрома при терапии необратимыми неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (к 70-летию начала использования этой группы антидепрессантов). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-4-12

Evolution of ideas about the risk of tyramine syndrome developing during therapy with irreversible non-selective monoamine oxidase inhibitors (to the 70th anniversary of the first use of this group of antidepressants)

Danilov D.S.¹, Brovko M.Yu.²

¹S.S. Korsakov Psychiatry Clinic and ²E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology and Occupational Pathology, University Clinical Hospital №3, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 5, Moscow 119021, Russia

We describe the history of studying of the problem of tyramine syndrome during the treatment with antidepressants, irreversible non-selective monoamine oxidase inhibitors. Data on clinical observations are presented. Early hypotheses of pathogenesis are considered. The period of discovery of the relationship between increased blood pressure and the use of foods containing tyramine is outlined. The transformation of terminology is demonstrated. The events associated with the restriction of the use of therapy are characterized. The formation of the opinion about the exaggeration of the risk of developing tyramine syndrome is analyzed. Data on the involvement in the discussion of the problem of tyramine syndrome of society as a whole are given.

Keywords: monoamine oxidase inhibitors; cheese reaction; tyramine syndrome; hypertensive crisis; phenelzine; tranylcypromine; isocarboxazid; tyramine.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov; clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov DS, Brovko MYu. Evolution of ideas about the risk of tyramine syndrome developing during therapy with irreversible non-selective monoamine oxidase inhibitors (to the 70th anniversary of the first use of this group of antidepressants). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(5):4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-4-12

Необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО¹) — первый класс антидепрессантов, появившийся в арсенале врачей (табл. 1). Эффективность такой терапии объяснялась и до сих пор связывается с ингибированием моноаминоксидазы (МАО) — фермента, отвечающего за дезактивацию серотонина, норадреналина, дофамина и некоторых других аминов. Первые попытки лечения психически больных ИМАО были предприняты в 1953 г. Вскоре была доказана эффективность такой терапии при депрессии, а позже — при некоторых других психических расстройствах.

История ИМАО пережила несколько этапов: широкое использование во всем мире у пациентов с разными формами депрессии; ограничение их применения в ряде стран в связи с описанием грозных осложнений лечения; возвращение в практику в связи с появлением данных о высокой эффективности терапии при атипичной и/или резистентной депрессии и некоторых других состояниях. Основной ареной этих событий стали страны Северной Америки и Западной Европы. В нашей стране ИМАО использовались в период с конца 50-х по 90-е гг. XX в. Затем их применение было прекращено. В ряде стран, например в США и Великобритании, некоторые ИМАО применяются до сих пор, продолжается изучение их действия и даже разрабатываются их новые представители — вот факты, малоизвестные российской аудитории психиатров. Клинические эффекты такой терапии до сих пор остаются предметом бурных дискуссий специалистов и общества в целом.

Настоящий исторический экскурс, посвященный основным вехам изучения проблемы тираминового синдрома при терапии ИМАО, продолжает серию аналитических исследований, систематизирующих историю антидепрессантов. Ранее нами были представлены данные из истории трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, мультимодальных серотонинергических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, стимуляторов высвобождения норадреналина и серотонина². Автор надеется, что настоящий экскурс будет интересен специалистам так же, как предыдущие истории.

**Первые клинические наблюдения
гипертонических кризов и первые
гипотезы о механизмах их развития
(1953 г. — начало 60-х гг. XX в.)**

В середине 50-х гг. прошлого века стали появляться сообщения о том, что у больных, принимающих разные ИМАО, наблюдаются случаи внезапного выраженного повышения артериального давления (АД) по типу гипертонических кризов. Вероятно, впервые это явление было описа-

¹Далее в тексте необратимые неселективные ИМАО для краткости обозначены аббревиатурой «ИМАО», хотя в общепринятом понимании «ИМАО» — широкая группа, в которую, кроме необратимых неселективных ИМАО, входят ИМАО, ингибирующие МАО обратимо и/или селективно.

²Подробнее см.: «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» (2015, №1; 2018, №4; 2020, №2), «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» (2017, №9; 2019, №12; 2021, №4), «Социальная и клиническая психиатрия» (2018, №2; 2019, №2), «Психиатрия и психофармакотерапия» (2015, №5–6).

но в 1953 г. психиатром из США J.A. Smith в процессе лечения ипрониазидом 11 психически больных [4]. Один из его пациентов перенес эпизод головной боли и головокружения, хотя АД больному, видимо, не измерялось. Несколько лет спустя британский исследователь С.М. Ogilvie наблюдал повышение АД, сопровождавшееся головной болью, у больных туберкулезом (первоначально ИМАО использовались при этом заболевании), лечившихся изониазидом и ипрониазидом [5].

По мере увеличения частоты использования ИМАО случаи необъяснимого внезапного повышения АД наблюдались все чаще. В 1959–1962 гг. они были описаны при лечении больных депрессией ниаламидом, транилципромином (особенно много наблюдений), фенелзином и другими ИМАО. В середине 60-х гг. британский психиатр В. Blackwell обобщил полученные к тому времени данные и сообщил, что число наблюдений повышения АД при терапии ИМАО убывало в ряду: транилципромин (было описано почти 200 наблюдений) → фенелзин (30 наблюдений) → ниаламид (9 наблюдений) → ипрониазид (7 наблюдений) → изокарбоксазид и мебаназид (единичные наблюдения) [6]. Врачи пытались выяснить, в чем заключается причина подобных различий. Обсуждалось значение частоты использования тех или иных ИМАО. Анализировалось значение величины их доз. Оценивалась взаимосвязь с силой ингибирования МАО в кишечнике (см. далее). Рассматривалось значение прямого амфетаминоподобного эффекта, которым, как тогда считалось, обладают некоторые (но не все) ИМАО.

Природа внезапного повышения АД при лечении ИМАО оставалась неизвестной в течение 10 лет. В 50-х — начале 60-х гг. это явление считалась «необычной реакцией» на терапию или идиосинক্রазией [7, 8]. Допускали, что причина повышения АД — реакция не на ИМАО, а на другие лекарственные средства, например амфетамины, которые по назначению врача принимали некоторые больные депрессией [9]. Считали, что АД может повышаться из-за прямого амфетаминоподобного эффекта [10], «эрготропного действия» [11] и «прямой симпатомиметической активности» [12] некоторых ИМАО. Этими тремя эффектами (по сути, вариациями одного и того же действия) объяснялись случаи повышения АД у больных, лечившихся транилципромином, фенелзином и фенипразином, которые не принимали дополнительной лекарственной терапии и не нарушали диетические ограничения (см. далее).

В начале 60-х гг. частота повышения АД при лечении ИМАО оценивалась на уровне 8–10% (от 0,3 до 20% в разных исследованиях). В это время уже было описано грозное осложнение, развивающееся на фоне повышения АД у принимавших ИМАО больных, — кровоизлияние в мозг. После появления таких наблюдений при регистрации повышения АД стала применяться тактика одномоментной отмены терапии [8, 13]. Интересно, что гораздо позже, уже в XXI в., первопроходец в изучении проблемы повышения АД при лечении ИМАО — В. Blackwell — вспоминал, что большинство гипертонических кризов, которые наблюдались в начале 60-х гг., быстро разрешались сами по себе без каких-либо серьезных последствий для здоровья больных [14].

Таблица 1. *Хронология создания и введения в практику антидепрессантов – ИМАО*
Table 1. *Chronology of the creation and introduction into practice of antidepressants – MAO inhibitors*

МНН (экспериментальное название)	Страна и фармацевтическая компания – создатель	Год первого упоминания в широкой научной периодической печати ¹	Год одобрения для применения или начала использования	Год присвоения МНН ВОЗ
Ипрониазид (RO 2-4572/3)	США, Hoffmann-La Roche (американское подразделение ?)	1953	1953	1953
Фенипразин (JB 516)	США, Lakeside Laboratories	1958	США – 1959 ?, Европа – ?	1961
Изокарбосазид (Ro 5-0831/1 или Ro 5-0831)	США, Hoffmann-La Roche ² (американское подразделение ?)	1959	США – 1959, Европа – ?	1961
Ниаламид (P-1133)	США, Pfizer ³	1959	США – 1959, Европа – ?	1962
Фенелзин (W-1554-A)	США, Warner ⁴	1959	США – 1961, Европа – 1962	1968
Транилципромин (SKF 385)	Великобритания и США, Smith Kline and French	1959 ⁵	США – 1961, Европа – 1960	1961
Пивгидразин (Ro 4-1634)	США, Hoffmann-La Roche (американское подразделение ?)	1960	?	?
Ипроклозид (P.C. 603)	Бельгия, Pharmethic	1961	?	1963
Феноксипропазин (?)	Великобритания, Smith and Nephew	1963	США – 1961 ?, Европа ⁶ – ?	1962
Мебазин (?)	Великобритания, Imperial Chemical Industries – ICI	1964	США – 1963 ?, Европа – ?	1966
Сафразин ⁷ (?)	Япония, Ono	1963	Япония ⁸ – 1964	? ⁶
Ветразин ⁷ (ТАС-28)	СССР, химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	1963	СССР ⁹ – 1967	? ⁶
Октамоксин (?)	Франция ? Страны Бенилюкса ?, ?	1964	?	1966
Бенмоксин (?)	Франция ? Страны Бенилюкса ?, ?	1968	?	1968

Примечания. Таблица составлена автором статьи. ? – информацию найти не удалось или она требует уточнения.

¹ Имеется в виду упоминание об использовании в качестве психотропного средства; возможно, существуют более ранние упоминания, но их найти не удалось.

² По одним современным данным, маркетинг изокарбосазида в США изначально осуществляла фармацевтическая компания Validus Pharms [1]; по другим современным данным, Validus Pharms начала маркетинг изокарбосазида только после того, как в 1994 г. его производство прекратила компания Hoffmann-La Roche [2].

³ Вероятно, в производстве ниаламида принимала участие фармацевтическая компания Harvey – подразделение компании Pfizer [3].

⁴ По некоторым современным данным, после одобрения применения фенелзина в США его маркетинг осуществляла фармацевтическая компания Parke-Davis [1].

⁵ Транилципромин был синтезирован в 1949 г., но изучение его антидепрессивной активности началось в 1959 г.

⁶ Из европейских стран феноксипропазин был доступен, видимо, только в Великобритании.

⁷ Названия «сафразин» и «ветразин» не являются МНН; эти названия использовались в отношении действующего вещества в тех странах, в которых эти ИМАО были синтезированы; МНН им, видимо, не присваивались.

⁸ Сафразин в США и Европе не применялся.

⁹ Ветразин применялся в СССР и некоторых странах Восточной Европы.

Установление взаимосвязи между развитием гипертонических кризов и употреблением сыра, появление представления о повышении АД в связи с увеличением концентрации тирамина в организме, спор о первенстве в установлении этой взаимосвязи (начало 60-х гг. XX в.)

В 1963 г. В. Blackwell изучил рацион 12 больных, лечившихся транилципромином или фенелзином, у которых наблюдались эпизоды повышения АД. Он выяснил, что в течение нескольких часов до развития гипертонического криза большинство пациентов ели сыр чеддер [15]. В это время уже было известно, что в сыре содержится биологически активное вещество тирамин, обладающее способностью повышать АД, и что снижение активности кишечной и печеночной MAO приводит к увеличению концентрации в организме тирамина, поступающего с пищей. В дальнейшем

В. Blackwell продолжил исследование проблемы гипертонических кризов при лечении ИМАО и в 1966 г. защитил докторскую диссертацию «Взаимодействие между ингибиторами моноаминоксидазы и тираминсодержащими продуктами» [6]. Он объяснил, что повышение АД при одновременном приеме ИМАО и употреблении продуктов, содержащих тирамин, происходит потому, что физиологическая активность тирамина проявляется стимулированием высвобождения катехоламинов из окончаний симпатической нервной системы (этот нейрохимический эффект тирамина был известен и прежде) и что при «накоплении» тирамина в организме, в случае блокирования MAO, развивается состояние выраженной симпатикотонии [16]. Примечательно, что повышение АД после употребления сыра было зарегистрировано у некоторых больных, лечившихся изониазидом [17], хотя строгих данных о том, что это средство ингибирует MAO, до сих пор не существует.

В. Blackwell не был первым, кто предположил наличие взаимосвязи между употреблением в пищу сыра и повышением АД при лечении ИМАО. До него британский фармацевт G.E.F. Rowe несколько раз наблюдал повышение АД у своей жены, лечившейся тринилципромином, после того как она съедала сыр. Он поделился этим наблюдением с В. Blackwell, который позже целенаправленно изучил рацион больных и опубликовал результаты своего исследования. В дальнейшем G.E.F. Rowe предъявил претензию, что В. Blackwell не упомянул его имя в своих первых работах. После этого В. Blackwell публично признал, что его исследование было инициировано наблюдением G.E.F. Rowe. Таким образом, заслуга G.E.F. Rowe заключалась в том, что он первым высказал идею о взаимосвязи между приемом ИМАО, употреблением сыра и повышением АД, а заслуга В. Blackwell состояла в том, что он первым прицельно изучил рацион больных, лечившихся ИМАО, у которых развились гипертонические кризы.

В начале 60-х гг., примерно одновременно с В. Blackwell, некоторые психиатры также обратили внимание на то, что «гипертонические кризы» при лечении ИМАО (в основном, тринилципромином) развивались после употребления больными сыра. Однако, в отличие от В. Blackwell, они описали единичные случаи и не провели специальных исследований. Такие клинические наблюдения (обычно в виде писем) были опубликованы в изданиях *Lancet* и *British Medical Journal* в конце 1963 г. под одним и тем же заголовком — «Тринилципромин и сыр» [18–20 и др.]. Другие специалисты делились своими наблюдениями с коллегами только устно или в личной переписке. Позже они публично жаловались на то, что более прозорливые психиатры воспользовались их наблюдениями и вошли в историю как первооткрыватели факта несовместимости терапии ИМАО и употребления сыра, а их имена в этой истории упомянуты не были.

Изучение вопросов о содержании тирамина в сыре, его влиянии на АД и исследование его метаболизма (1903 г. – 30-е и 60-е гг. XX в.)

Факт содержания тирамина в сыре впервые был установлен в 1903 г. американскими исследователями L.L. van Slyke и E.B. Hart [21]. В течение следующих пяти десятилетий этот вопрос продолжал изучаться научными коллективами из разных стран. В частности, было показано, что тирамин образуется в сыре из тирозина под влиянием бактерий. В конце первого десятилетия XX в. британские физиологи Н.Н. Dale и W.E. Dixon открыли гипертензивную активность тирамина [22]. В 30-е гг. было обнаружено, что тирамин метаболизируется МАО [23].

Начиная с первой половины 60-х гг. — после описания гипертонических кризов при употреблении в пищу сыра больными, лечившимися ИМАО, — вопрос о содержании тирамина в сыре стал активно обсуждаться медицинским сообществом, а не только специалистами пищевой промышленности. В частности, в 1963 г. британский специалист А.М. Asatoor и его коллеги установили, в каких сортах сыра и в каком количестве содержатся тирамин и некоторые другие следовые амины [20]. Годом позже D. Horwitz и другие американские ученые продемонстрировали, что для развития гипертонического криза при лечении ИМАО больному достаточно съесть 20 г сыра [24].

Описание случаев развития гипертонических кризов после употребления различных тираминсодержащих пищевых продуктов (за исключением сыра) и ряда лекарств (60-е гг. – конец XX в.)

В середине 60-х гг. появились сообщения о том, что эпизоды повышения АД у больных, принимающих ИМАО, развиваются после употребления не только сыра, но и других пищевых продуктов: бобовых культур, маринованной сельди, печени животных, шоколада, кофе, напитков колы, некоторых видов алкоголя, дрожжевого продукта «мармалит» и т. д. Оказалось, что эти продукты так же, как сыр, содержат тирамин. В тот период был составлен их список, который с течением времени расширялся [12, 25, 26]. Например, в начале 80-х гг. впервые в истории был описан гипертонический криз, который объяснили употреблением в пищу авокадо [27]. В настоящее время этот список насчитывает более 50 наименований и может впечатлить и больного, которому назначается терапия, и врача, который ее назначает. Однако начиная с конца XX в. специалисты стали акцентировать внимание на том, что риск повышения АД при лечении ИМАО связан не с фактом наличия тирамина в продукте питания, а с его концентрацией в этом продукте (см. далее).

В первой половине 60-х гг. появились данные о том, что гипертонические кризы, в том числе со смертельным исходом, развиваются у больных, которые одновременно с ИМАО принимали некоторые лекарства (даже в низких дозах) с симпатомиметической активностью. Основное число таких наблюдений касалось одновременного приема ИМАО и официальных препаратов психостимуляторов — не прямых симпатомиметиков: эфедрина и его производных, метилфенидата, петидина, кокаина, амфетаминов [15, 25, 28]. Высказывались предостережения по поводу назначения пациентам, принимающим ИМАО, препаратов некоторых катехоламинов и их прекурсоров: адреналина и леводопы; так, в 60-е гг. при обсуждении причин развития гипертонических кризов у больных, принимающих ИМАО, указывалось на то, что леводопа, наряду с тирамином, содержится в плодах ряда бобовых культур; современные авторы также обращают внимание на значение этого фактора [29]. Рекомендовалось избегать сочетания ИМАО с резерпином и антигипертензивным средством метилдолой, поскольку считалось, что они стимулируют высвобождение моноаминов в синаптическую щель [25]. В дальнейшем мнение о высокой опасности сочетания ИМАО и симпатомиметиков, особенно непрямого действия, прочно укоренилось среди специалистов. Понятно, что патогенез повышения АД при комбинации перечисленных лекарств и ИМАО не связан с повышением концентрации тирамина в организме. Однако, по сути, в обоих случаях механизм повышения АД един и обусловлен активизацией катехоламинергической системы.

Изменения терминологии, описывающей повышение АД, и появление представления о связи головной боли с повышением уровня гистамина (60-е гг. XX в. – настоящее время)

Первоначально эпизоды повышения АД при приеме ИМАО обозначались разными терминами — «гипертонические кризы», «головная боль, сопровождающаяся тран-

зиторным повышением АД», «гипертонические реакции», «транилципроминовая цефалгия» [8, 10, 15]. Начиная с середины 60-х гг., после того как было обнаружено, что эпизоды повышения АД связаны с употреблением в пищу сыра, стал широко использоваться термин «сырная реакция» [25]. Позже, когда было установлено, что АД может повышаться после употребления различных продуктов питания, содержащих тирамин, стали использоваться понятия «тираминовый синдром» или «тираминовый гипертонический криз» [30, 31]. Однако термин «сырная реакция» прочно вошел в обиход и до сих пор употребляется шире, чем более правильные с каузальной позиции термины. Некоторые авторы используют термин «гиперадренергический криз», наиболее точно описывающий патогенез этого осложнения [32].

В 60-е гг. появилась точка зрения о том, что некоторые случаи головной боли (но без повышения АД) при лечении ИМАО связаны с увеличением концентрации в организме не тирамина, а гистамина [25]. Еще до этого момента было установлено, что ряд ИМАО ингибируют диаминооксидазу — фермент, разрушающий гистамин [33]. В дальнейшем такое мнение поддерживалось и продолжает высказываться до сих пор [12, 34]. Однако, в отличие от тираминового синдрома, исследователи и практики не придавали большого значения «гистаминовой» головной боли, поскольку она не угрожала жизни больных.

Введение ограничений использования терапии, возвращение в клиническую практику и случаи судебных разбирательств (1964 г. – 70-е гг. XX в.)

Случаи тяжелых гипертонических кризов, в том числе со смертельным исходом, привели к временному ограничению широкого использования некоторых ИМАО. В начале 1964 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) запретило использование транилципромина в США [35, 36]. Примерно в это же время по инициативе Food and Drug Directorate (FDD) это событие произошло в Канаде [37]. В Европе государственные регуляторы фармацевтического рынка оказались более лояльными. В европейских странах, по крайней мере в Великобритании, подобные ограничения введены не были.

Компания Smith Kline and French — производитель транилципромина — не согласилась с запрещением использования ее продукта и потребовала проведения публичных слушаний по этому вопросу, а некоторые психиатры называли «кампанию против применения транилципромина» «ненужной истерикой, смутившей врачей и пациентов» [36]. Были представлены данные о том, что состояние некоторых больных улучшается только при лечении этим ИМАО [38]. Не дожидаясь публичных разбирательств, в середине 1964 г. FDA и FDD отозвали запрет на использование транилципромина, но с оговоркой необходимости соблюдения предосторожностей при лечении. Были сформулированы следующие ограничения: 1) терапия может проводиться только у пациентов с депрессией средней и тяжелой степени; 2) терапия не должна проводиться у пациентов с цереброваскулярной и кардиоваскулярной патологией; 3) терапию нельзя проводить у пациентов

с феохромоцитомой; 4) больные должны соблюдать бессоленную диету; 5) больные не должны одновременно принимать другие антидепрессанты; 6) больным следует проводить мониторинг АД, а при его повышении терапия должна отменяться [37].

На протяжении истории применения ИМАО снижение частоты их использования было связано не только с ограничениями, наложенными государственными органами — регуляторами фармацевтического рынка и с прекращением производства фармацевтическими компаниями. Врачи сами стали сознательно избегать назначения терапии, опасаясь судебных разбирательств. В частности, в 1970 г. такой иск был подан на врача в США [39]. По мнению родственника умершей пациентки, которая лечилась транилципромином, психиатр не предупредил ее о необходимости соблюдения пищевых ограничений. Хотя судебные инстанции признали иск необоснованным, после таких прецедентов с широкой оглаской не каждый врач осмеливался назначать терапию ИМАО даже в тех случаях, в которых ей не существовало достойной индивидуальной альтернативы. Это стало одной из причин, почему в 60–70-е гг. по всему миру ИМАО уступили свои позиции другим антидепрессантам, прежде всего трициклическим антидепрессантам (ТЦА).

Попытки создания «органоспецифичных» средств и первые данные о преувеличении риска развития тираминового синдрома (конец 50-х – 90-е гг. XX в.)

Начиная с конца 50-х гг. специалисты стали обсуждать возможность создания «органоспецифичных» ИМАО [40]. Идея состояла в том, что они должны были влиять на органы, в отношении которых проявляется лечебное действие, например головной мозг или сердце (ИМАО использовались при стенокардии), и быть индифферентными к органам, при воздействии на которые развиваются побочные и токсические эффекты, например кишечник и печень (гепатотоксичность). Хотя довольно быстро стало очевидным, что попытки создания таких ИМАО безуспешны, даже в 80-е гг. исследователи размышляли о том, что «селективность ИМАО к мозгу преодолела бы» проблему развития тираминовых гипертонических кризов [41].

В 80-е гг. родилось представление о том, что применение ИМАО не так опасно, как это считалось в 60–70-е гг. Популяризации этого мнения способствовало появление нового опыта терапии. Оказалось, что в 80-е гг., т. е. в период довольно строгого контроля за соблюдением диеты, тираминовый синдром развивался у 1–2% больных [42], тогда как в 60-е гг. этот показатель составлял около 8–10% [16]. Ретроспективная оценка, проведенная в 80–90-е гг., показала, что частота развития тираминового синдрома, приведшего в 70-е гг. к смерти больных или к их инвалидизации, была невысока и составила от 0,0004 до 0,007% [43, 44].

В конце 80-х — в 90-е гг. была проведена ревизия списка продуктов, содержащих тирамин, которая установила, что из рациона питания при приеме ИМАО должны быть строго исключены только сыры, концентрированные экстракты дрожжей, некоторые бобовые культуры, квашеная

капуста, «выдержанное» или вяленое мясо, испорченное мясо и рыба, разливное пиво, соевый соус и приправы на основе соевых бобов [45, 46]. Точка зрения о том, что при соблюдении определенных предосторожностей (следование диетическим ограничениям, избегание одновременного использования ИМАО и некоторых лекарств, мониторинг соматического состояния) терапия ИМАО «сравнительно безопасна», «так же безопасна, как лечение гетероциклическими антидепрессантами», или «в целом хорошо переносится», была отражена в фундаментальных руководствах по психофармакотерапии, изданных в 80–90-е гг. [47–49].

Современное отношение некоторых специалистов к опасности терапии (первые десятилетия XXI в.)

В XXI в. некоторые (но далеко не все) психиатры пошли еще дальше в переосмыслении вопроса о степени опасности применения ИМАО, назвав общепринятые рекомендации соблюдения строгих ограничений в диете «дико раздутыми» и даже «архаизмами» или «мифами», а общепринятое отношение к ограничению применения ИМАО «устаревшим» и даже «вводящим в заблуждение» [29, 50, 51]. После обновления данных о концентрации тирамина в современной пище (с учетом изменения технологии ее производства и способов ее хранения, а также совершенствования лабораторных методов измерения в ней уровня тирамина) список продуктов питания, несовместимых с применением ИМАО, в XXI в. был значительно сужен. Появилось мнение, что содержание тирамина в «современной пище» ниже, чем в продуктах питания, производимых в начале второй половины XX в. [34, 52].

Высказывается точка зрения о том, что в наши дни употребление в пищу 100 г сыра совершенно безопасно для больного, принимающего ИМАО. В начале XXI в. известный североамериканский психофармакотерапевт S. Stahl акцентировал внимание на том, что ограничения в диете для больных, принимающих ИМАО, должны касаться только выдержанных созревших сыров, «живого» пива и домашнего вина, так как относительно молодые сорта сыра, пастеризованное пиво и бутилированное вино не содержат такого количества тирамина, которое необходимо для развития тираминового синдрома [29]. Автор иронично предостерег от употребления в течение вечера 25–100 кусков пищи, 25–100 бокалов вина и 25–100 банок пива. Он привел величины содержания тирамина (в миллиграммах на порцию) в различных сортах сыра (пармезан, стилтон и др.), пище разных производителей (Domino's Pizza, Pizza Hut и др.) и различных видах вина (кьянти, чинзано, вермут и др.). Психиатры также акцентировали внимание на том, что в случае развития тираминового синдрома современные электронные приборы позволяют быстро зафиксировать факт повышения АД без участия медицинских работников и, таким образом, быстро диагностировать это осложнение.

Кроме изменения отношения к рекомендации строгого соблюдения диетических ограничений, в настоящее время некоторые специалисты указывают на необходимость пересмотра значения риска сочетания ИМАО и других лекарств. Например, в XX в. было распространено мнение о недопустимости комбинированной терапии

ИМАО и любыми ТЦА. В настоящее время известный австралийский психиатр Р.К. Gillman считает, что сочетание ИМАО и ТЦА преимущественно норадреналинергического действия (амитриптилин, нортриптилин, дезипрамин) относительно безопасно [34]. Обращаясь к результатам исследований, проведенных в 60–90-е гг., в частности, к статье «Предотвращает ли амитриптилин сырную реакцию, вызванную ингибиторами моноаминоксидазы» [53], Р.К. Gillman пишет, что применение лекарственных средств, обладающих способностью ингибировать обратный захват норадреналина (ТЦА, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина), препятствует возможности проникновения в пресинаптическое окончание тирамина и, таким образом, снижает риск развития тираминового синдрома [54].

Отношение современного общества к терапии и описания пациентами собственного опыта лечения (первые десятилетия XXI в.)

В XXI в. известный американский журналист, писатель и редактор S. Stossel выпустил научно-популярную книгу «Мой век тревожности», которая была переведена на многие языки и стала бестселлером [55]. В ней он так описал собственный опыт лечения фенелзином в 80-е гг.: «...тревога не снизилась, но зато прибавилось беспокойство, не умру ли я от сложных побочных эффектов... а это значит, что ИМАО плохо подходит тем, кто, как я, склонен к ипохондрии и беспокойству о здоровье». Это самонаблюдение иллюстрирует факт того, как растражированное мнение о серьезных осложнениях терапии ИМАО ухудшает психическое состояние некоторых пациентов, несмотря на появление у врачей оптимизма в отношении безопасности такого лечения. С другой стороны, результаты опросов, проведенных в XXI в., показали, что многие больные довольно благосклонно относятся к терапии ИМАО, в том числе около 90% пациентов соблюдают бес-тираминовую диету без особых психологических затруднений [52].

В XXI в. эффекты терапии ИМАО обсуждались широкой общественностью в связи с успешным опытом лечения или, напротив, трагическими событиями. Известность получила судьба американского писателя D.F. Wallace. Страдая психическим расстройством, в течение жизни он принимал различные антидепрессанты и отмечал, что наиболее эффективной в его случае оказалась терапия ИМАО. В 2007 г. ее пришлось отменить из-за развития тираминового синдрома, а через год писатель покончил с собой. Этот случай широко освещался средствами массовой информации (The New Yorker, The Atlantic и др.) [56–59] как иллюстрация влияния депрессии на жизненный путь человека, последствий прекращения лечения пациентом, характера взаимоотношения больного и психиатрической службы, различия взглядов психиатров на природу депрессии и описывался в популярных книжных изданиях как пример отсутствия достойной альтернативы ИМАО при лечении некоторых пациентов.

В 2016 г. на сайте научного издательского дома Elsevier американский писатель D. Levine описал собственный опыт приема ИМАО, который затем активно об-

Таблица 2. *Хронология событий, связанных с изучением тираминового синдрома при терапии антидепрессантами — ИМАО*

Table 2. *Chronology of events associated with the study of tyramine syndrome in antidepressant therapy — MAO inhibitors*

Этап	Период	Событие
I	Начало 50-х — начало 60-х гг. XX в.	Описание первых наблюдений гипертонических кризов и появление первых гипотез о механизмах их развития
II	Начало 60-х гг. XX в.	Открытие взаимосвязи между развитием гипертонических кризов и употреблением сыра, появление представления о повышении АД в связи с увеличением концентрации в организме тирамина
III	Середина 60-х гг. XX в.	Запрещение терапии, ее повторное разрешение и введение ограничений использования
IV	60-е гг. — конец XX в.	Описание случаев развития гипертонических кризов после употребления различных пищевых продуктов, содержащих тирамин
V	80–90-е гг. XX в.	Появление первых данных о преувеличении значения риска развития тираминового синдрома
VI	Первые десятилетия XXI в.	Распространение мнения о преувеличении риска развития тираминового синдрома

Примечание. Таблица составлена автором статьи.

суждался пользователями этого интернет-ресурса [60]. Он озаглавил свою заметку «Ингибиторы МАО — забытые антидепрессанты, которые спасли мне жизнь». Автор писал, что начал принимать ИМАО в 80-е гг. для ослабления проявлений панического расстройства после более чем десятилетней неудачной терапии другими средствами и продолжал принимать ИМАО на момент публикации заметки. Писатель отметил, что, принимая ИМАО, он соблюдал ограничения в диете, носил с собой бирку, содержащую информацию о том, что он лечится ИМАО, постоянно имел при себе лекарства на случай развития тираминового синдрома. Он обратил внимание на то, что, несмотря на определенные сложности выполнения этих ограничений, будет придерживаться их впредь, чтобы вновь не испытать то душевное состояние, в котором он находился в 70–80-е гг.

Заключение

В современных российских руководствах по психиатрии указывается на то, что «потенцирование прессорных эффектов тирамина... привело к отказу от применения»

антидепрессантов — ИМАО [61]. Однако анализ истории свидетельствует, что это утверждение верно только для нашей страны, и то лишь отчасти. Некоторые представители ИМАО продолжают использоваться во многих странах Европы и Америки (фенелзин, транилиципромин, изокарбосазид) [62, 63]. В последние десятилетия высказывается точка зрения о завышении степени риска развития тираминового синдрома при лечении ИМАО (табл. 2). Существует мнение о незаменимости терапии ИМАО в некоторых клинических ситуациях («атипичная депрессия») [29, 64]. В доступных первоисточниках не удалось найти указаний на то, что ИМАО были выведены из отечественной клинической практики именно из-за риска развития тираминового синдрома, а не из-за вероятности развития других осложнений (например, гепатотоксическое действие некоторых представителей) или по экономическим причинам. В условиях глобализации современного общества и современной медицины игнорирование этих фактов при освещении информации об антидепрессантах — ИМАО в российской литературе представляется необоснованным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stolberg VB. ADHD medications: history, science, and issues. Santa Barbara: Greenwood; 2017. 275 p.
2. Phelps J, Carlat D. Four “new” antidepressants. Or are they? *Tablet*. 2011;12(3):2-9. doi: 10.1037/e625792012-002
3. Wright V, Walker WC, Wood EA. Nialamide as a “Steroid Sparing” agent in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1963;22(5):348-53. doi: 10.1136/ard.22.5.348
4. Smith JA. The use of the isopropyl derivative of isonicotinylhydrazine (marsilid) in the treatment of mental disease: A preliminary report. *Am Pract Dig Treat*. 1953 Aug;4(8):519-20.
5. Ogilvie CM. The treatment of pulmonary tuberculosis with iproniazid (1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine) and isoniazid (isonicotinyl hydrazine). *Q J Med*. 1955 Apr;24(94):175-89.
6. Blackwell B. Interactions between monoamine oxidase inhibitors and tyramine containing foods. M.D. Thesis (pharmacology and medicine). Cambridge University Press; 1966.
7. Brown DD, Waldron DH. An unusual reaction to tranylcypromine. *Practitioner*. 1962 Jul;189:83-6.
8. Womack AM. Sudden death during treatment with tranylcypromine. *Br Med J*. 1963 Aug 10;2(5353):366. doi: 10.1136/bmj.2.5353.366
9. Zeck P. The dangers of some antidepressant drugs. *Med J Aust*. 1961;2(15):607-8. doi: 10.5694/j.1326-5377.1961.tb69844.x
10. Mann AM, Laing WA. Tranylcypromine cephalgia. *Can Med Assoc J*. 1963 Nov 30;89(22):1115-8.
11. Bikadoroff S. Tranylcypromine cephalgia. *Can Med Assoc J*. 1964 Feb 1;90(5):381-2.
12. Лоуренс ДР, Бенитт ПН. Клиническая фармакология: Пер. с англ. Ред. ВИ Метелитса. Т. 2. Москва: Медицина; 1993. 672 с. [Lawrence DR, Benitt PN. *Klinicheskaya farmakologiya* [Clinical pharmacology]; Transl. from Engl. Ed. VI Metelitsa. Vol. 2. Moscow: Medicine; 1993. 672 p. (In Russ.)].

13. Dorrell W. Tranylcypromine and intracranial bleeding. *Lancet*. 1963;282(7302):414. doi: 10.1016/S0140-6736(63)93106-4
14. Blackwell B. Adumbration: A history lesson. 2014. Available from: <http://inhn.org/contraversies/barry-blackwell-adumbration-a-history-lesson.html>
15. Blackwell B. Hypertensive crisis due to monoamine-oxidase inhibitors. *Lancet*. 1963 Oct 26;2(7313):849-50. doi: 10.1016/s0140-6736(63)92743-0
16. Blackwell B, Marley E, Price J, Taylor D. Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuffs. *Br J Psychiatry*. 1967 Apr;113(497):349-65. doi: 10.1192/bjp.113.497.349
17. Robinson DS, Lovenberg W, Keiser H, Sjoerdsma A. Effects of drugs on human blood platelet and plasma amine oxidase activity *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Pharmacol*. 1968 Jan;17(1):109-19. doi: 10.1016/0006-2952(68)90163-9
18. Foster AR, Read AEA, Arora B, Weber JCP. Tranylcypromine and cheese (letter). *Lancet*. 1963;282(7307):587. doi: 10.1016/s0140-6736(63)92679-5
19. Maan SS. Tranylcypromine and cheese (letter). *Lancet*. 1963;282(7308):639. doi: 10.1016/S0140-6736(63)90428-8
20. Asatoor AM, Levi AJ, Milne MD. Tranylcypromine and cheese. *Lancet*. 1963 Oct 5;2(7310):733-4. doi: 10.1016/s0140-6736(63)90368-4
21. Van Slyke LL, Hart EB. The relation of carbon dioxide to proteolysis in the ripening of cheddar cheese. *NY State Agr Expt Sta Bull*. 1903;231:19-41.
22. Dale HH, Dixon WE. Action of pressor amines produced by putrefaction. *J Physiol (London)*. 1909;39(1):25-44. doi: 10.1113/jphysiol.1909.sp001325
23. Mann PJ, Quastel JH. Benzadrine (beta-phenylisopropylamine) and brain metabolism. *Biochem J*. 1940;34(3):414-31. doi: 10.1042/bj0340414
24. Horwitz D, Lovenberg W, Engelman K, Sjoerdsma A. Monoamine oxidase inhibitors, tyramine, and cheese. *JAMA*. 1964 Jun 29;188:1108-10. doi: 10.1001/jama.1964.03060390010002
25. Sjöqvist F. Psychotropic drugs (2). Interaction between monoamine oxidase (MAO) inhibitors and other substances. *Proc R Soc Med*. 1965 Nov;58(11 Part 2):967-78. doi: 10.1177/003591576505811p206
26. No authors. Foods potentially harmful to patients taking MAO inhibitors. *Med Lett Drugs Ther*. 1976 Mar 26;18(7):32.
27. Generali JA, Hogan LC, McFarlane M, et al. Hypertensive crisis resulting from avocados and a MAO inhibitor. *Drug Intell Clin Pharm*. 1981 Nov;15(11):904-6. doi: 10.1177/106002808101501110
28. Lehmann HE. The pharmacotherapy of the depressive syndrome. *Can Med Assoc J*. 1965 Apr 10;92(15):821-8.
29. Stahl SM, Felker A. Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants. *CNS Spectr*. 2008 Oct;13(10):855-70. doi: 10.1017/s1092852900016965
30. Mann JJ, Aarons SF, Wilner PJ, et al. A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (-)-deprenyl. A selective monoamine oxidase inhibitor. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Jan;46(1):45-50. doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810010047007
31. Cooper AJ. Tyramine and irreversible monoamine oxidase inhibitors in clinical practice. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989 Oct;(6):38-45. doi: 10.1192/s000712500029747x
32. Арана Дж, Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств: Пер. с англ. Ред. СН Мосолов. Москва: Бином; 2004. 416 с. [Arana J, Rosenbaum J. *Farmakoterapija psikhicheskikh rasstroystv* [Pharmacotherapy of mental disorders]: Transl. from Engl. Ed. SN Mosolov. Moscow: Binom; 2004. 416 p. (In Russ.)].
33. Schayer RW. The metabolism of histamine in various species. *Br J Pharmacol Chemother*. 1956 Dec;11(4):472-3. doi: 10.1111/j.1476-5381.1956.tb00020.x
34. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, dietary tyramine and drug interactions. *PsychoTropical Comment*. 2020;1:1-70.
35. Atchley DW. Reevaluation of tranylcypromine sulfate. *JAMA*. 1964 Sep 7;189:763-4. doi: 10.1001/jama.1964.03070100057011
36. Beahrs OH, Caldarola VT, Harrison EG Jr. Tranylcypromine sulfate. *JAMA*. 1964 Sep 7;189:766-7. doi: 10.1001/jama.1964.03070100060013
37. Taube HN. The return of tranylcypromine. *Can Med Assoc J*. 1964 Sep 5;91(10):567-8.
38. Sadusk JF Jr. The physician and the food and drug administration. *JAMA*. 1964;190:907-9. doi: 10.1001/jama.1964.03070230043011
39. No authors. Cheese and tranylcypromine. *Br Med J*. 1970 Aug 8;3(5718):354.
40. Zeller P, Pletscher A, Gey KF, et al. Amino acid and fatty acid hydrazides: chemistry and action on monoamine oxidase. *Ann N Y Acad Sci*. 1959;80(3):555-67. doi: 10.1111/j.1749-6632.1959.tb49234.x
41. Palfreyman MG, McDonald IA, Bey P, et al. Design and early clinical evaluation of selective inhibitors of monoamine oxidase. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1988;12(6):967-87. doi: 10.1016/0278-5846(88)90092-9
42. Robinson DS, Kurtz NM. Monoamine oxidase inhibiting drugs: pharmacologic and therapeutic issues. In: *Psychopharmacology: The third generation of progress* Ed. HY Meltzer. New York: Raven press; 1987. P. 1297-304.
43. Pare CM. The present status of monoamine oxidase inhibitors. *Br J Psychiatry*. 1985 Jun;146:576-84. doi: 10.1192/bjp.146.6.576
44. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. Eds JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon, AG Gilman. New York: McGraw-Hill; 1996. P. 431-59.
45. Shulman KI, Walker SE, MacKenzie S, Knowles S. Dietary restriction, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(6):397-402. doi: 10.1097/00004714-198912000-00002
46. Gardner DM, Shulman KI, Walker SE, Taylor SA. The making of a user friendly MAOI diet. *J Clin Psychiatry*. 1996 Mar;57(3):99-104.
47. Каплан ГИ, Сэдок БДж. Клиническая психиатрия. Пер. с англ. Т. 2. Москва: Медицина; 1994. 528 с. [Kaplan GI, Sadok BJ. *Klinicheskaya psikhia-triya* [Clinical Psychiatry]. Transl. from Engl. Vol. 2. Moscow: Medicine; 1994. 528 p. (In Russ.)].
48. Яничак ФДж, Дэвис ДМ, Прескорн ШХ, Айд ФДж. Принципы и практика психофармакотерапии. Пер. с англ. Киев: Ника-Центр; 1999. 728 с. [Janiczak FJ, Davis DM, Preskorn SH, Ide FJ. *Printsipy i praktika psikhofarmakoterapii* [Principles and practice of psychopharmacotherapy]. Transl. from Engl. Kyiv: Nika-Center; 1999. 728 p. (In Russ.)].
49. Шнейдер Р, редактор. Психиатрия. Пер. с англ. Москва: Практика; 1998. 485 с. [Schneider R, editor. *Psikhiatriya* [Psychiatry]. Transl. from Engl. Moscow: Practice; 1998. 485 p. (In Russ.)].
50. Cole JO, Bodkin JA. MAO inhibitors: an option worth trying in treatment-resistant cases. *Curr Psychiatry*. 2002;1(6):40-7.
51. Gillman PK. A reassessment of the safety profile of monoamine oxidase inhibitors: elucidating tired old tyramine myths. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Nov;125(11):1707-17. doi: 10.1007/s00702-018-1932-y. Epub 2018 Sep 25.
52. Ricken R, Ulrich S, Schlattmann P, Adli M. Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(8):714-31. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.04.003
53. Pare CM, Hallstrom C, Kline N, Cooper TB. Will amitriptyline prevent the «cheese» reaction of monoamine-oxidase inhibitors? *Lancet*. 1982 Jul 24;2(8291):183-6. doi: 10.1016/s0140-6736(82)91030-3
54. Gillman PK. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;31(1):66-74. doi: 10.1097/JCP.0b013e31820469ea
55. Стоссел С. Век тревожности. Страхи, надежды, неврозы и поиски душевного покоя. Пер. с англ. Москва: Альпина нон-фикшн; 2016. 464 с.

[Stossel S. *Vek trevozhnosti. Strakhi, nadezhdy, nevrozy i poiski dushevnogo pokoya* [Age of anxiety. Fears, hopes, neuroses and the search for peace of mind]. Transl. from Engl. Moscow: Alpina non-fiction; 2016. 464 p. (In Russ.)].

56. Max DT. David Foster Wallace's struggle to surpass "Infinite Jest". *The New Yorker*. 2009, Mar 9.

57. Wildhood M. David Foster Wallace: suicide and the death of agency. *Mad in America*. 2018, Sept 18.

58. White K. Suicide is not an act of cowardice. *Atlantic*. 2020, Jan 7.

59. Krasinski V. The temptation of certainty: David Foster Wallace, suicide and psychiatric drug withdrawal. *Mad in America*. 2013, Sept 6.

60. Levine D. MAO inhibitors: the forgotten antidepressant that saved my life. Available from: www.elsevier.com. 2016, April 7.

61. Александровский ЮА, Незнанов НГ. Психиатрия: национальное руководство. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1008 с. [Aleksandrovskiy YuA, Neznakov NG. *Psikhiatriya: natsional'noye rukovodstvo* [Psychiatry: a national guide]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1008 p. (In Russ.)].

62. Thase ME. The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry*. 2012;73 Suppl 1:10-6. doi: 10.4088/JCP.11096su1c.02

63. Antosik-Wojcinska AZ, Bzinkowska D, Chojnacka M, et al. "Addiction" to phenelzine — case report (article in Polish). *Psychiatr Pol*. 2013 Jan-Feb;47(1):127-34.

64. Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs*. 2013 Oct;27(10):789-97. doi: 10.1007/s40263-013-0097-3

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.04.2022/05.09.2022/06.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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 investigation has not been sponsored. 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.

Данилов Д.С. <http://orcid.org/0000-0002-9589-3707>

Бровко М.Ю. <http://orcid.org/0000-0003-0023-2701>