

Комментарии к статье «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии»

Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Приводятся комментарии к статье, посвященной вопросу ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), опубликованной в №6 журнала «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» за 2022 г. Основные комментарии касаются вопросов ведения пациентов с ЗСОНМ, не имеющих антител к аквапорино-4, и методов выявления этих антител.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; антитела к аквапорино-4; ведение пациентов.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН. Комментарии к статье «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(1):119–122.

DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-119-122

Comments on the article “Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy”

Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Institute of Clinical Neurology,

Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Comments were provided on the article on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases (NMOSD), published in the journal "Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics" No. 6 for 2022. The main comments relate to the management of patients with NMOSD who do not have antibodies to aquaporin-4 (AQP4-Ab), and methods for detecting these antibodies.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum diseases; antibodies to aquaporin-4; management of patients.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN. Comments on the article “Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy”. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(1):119–122. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2023-1-119-122

Публикация В.С. Краснова и соавт. [1] является важным этапом в разработке Клинических рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), чаще называемых «оптиконевромиелит» (ОНМ). Ранее известное как болезнь Девика [2, 3], это заболевание долгое время считалось тяжелым «азиатским» вариантом рассеянного склероза (РС) с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга [4]. В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) ОНМ кодируется как G36 (в МКБ-11 – 8A43). В 2007 г., после того как были описаны различные формы клинической картины заболевания, помимо оптических невритов и миелитов, был введен термин «ЗСОНМ» [5],

а в 2015 г. опубликованы новые критерии диагностики [6]. В настоящее время отмечается увеличение количества случаев ЗСОНМ во всем мире [7, 8], в том числе на территории Российской Федерации и соседних стран [9, 10], что может быть связано с совершенствованием методов диагностики [6], хотя нельзя исключить и истинное увеличение заболеваемости в связи с общим увеличением числа случаев аутоиммунной патологии [11]. Подготовка клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЗСОНМ имеет большое значение для практической неврологии на современном этапе.

Открытие в 2004 г. патогенного IgG-антитела (АТ), нацеленного на аквапорин-4 (АКВ4, или AQP4; мембранный белок водных каналов), как маркера специфического

аутоиммунного процесса при ОНМ стало важной вехой в дифференциации ОНМ от РС [12]. АКВ4 в центральной нервной системе (ЦНС) в высокой степени сконцентрирован на концевых ножках астроцитов, имеющих большое значение в формировании гематоэнцефалического барьера, поддержании метаболизма нейронов и олигодендроцитов, врожденном иммунитете и т. д. [13, 14]. Критерии диагностики ЗСОНМ 2015 г. [6] используются и в настоящее время [15]. Основные клинические проявления ЗСОНМ включают оптические невриты (часто тяжелые двусторонние), острый миелит (захватывающий более трех сегментов спинного мозга, в том числе тяжелые варианты поперечного миелита и длинного продольного миелита), синдром *area postrema* (синдромы постремной области, включающие икоту, тошноту и рвоту), острый синдром поражения ствола головного мозга, симптоматическую нарколепсию, острый диэнцефальный клинический синдром и, реже, острый рассеянный энцефаломиелит [6; 16; 17, т. 1, с. 527–33]. По критериям 2015 г. допускается наличие серонегативных по АКВ4-АТ пациентов с ЗСОНМ. Часть из них представляют подгруппу АКВ4-АТ-негативных пациентов с фенотипом ЗСОНМ и АТ к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) [18]. МОГ экспрессируется на поверхностях олигодендроцитов и миелиновых оболочках, повреждающее действие МОГ-АТ не связано с поражением астроцитов [18]. Высказываются аргументы в пользу того, что обусловленная МОГ-АТ патология ЦНС является отдельным заболеванием, иммунопатогенетически отличным как от РС, так и от ЗСОНМ [19, 20]. Не исключается возможность патологического влияния АТ к другим белкам ЦНС, приводящего к развитию клинической картины ЗСОНМ [21]. Для пациентов с наличием АКВ4-АТ (серопозитивных) обнаружения по крайней мере одного основного клинического проявления достаточно для диагностики ЗСОНМ, в то время как серонегативным пациентам требуется два клинических проявления, включая оптический неврит, миелит или синдром *area postrema* [6]. Лечение ЗСОНМ разделяют на лечение обострений, с развитием которых связана инвалидизация, патогенетическое лечение, направленное на предупреждение повторных обострений, и индивидуально подобранное симптоматическое лечение и реабилитацию [17, т. 2, с. 485–502; 22].

Большое внимание к своевременной диагностике ЗСОНМ связано с принципиальными различиями патогенеза и методов патогенетического лечения ЗСОНМ и РС. При ранней диагностике ЗСОНМ возможно раннее назначение специфического лечения, отличающегося от лечения РС и существенно улучшающего прогноз при ЗСОНМ [23]. Это очень важно с практической точки зрения, так как использование многих препаратов патогенетического лечения РС может вызвать катастрофическое ухудшение состояния пациентов с ЗСОНМ [17, т. 2, с. 485–502; 22–27]. При анализе первых данных, относящихся к российской популяции, у 28% пациентов с ЗСОНМ был первоначально диагностирован РС, лечение которого привело к ухудшению состояния пациентов во всех случаях [28].

Несмотря на большое значение опубликованного консенсусного мнения, представленный в статье материал нуждается в ряде комментариев с точки зрения подготовки и обсуждения клинических рекомендаций по ЗСОНМ. Это касается в первую очередь методов выявления АКВ4-АТ.

Авторы статьи аргументированно сконцентрировали свое внимание только на случаях ЗСОНМ, при которых выявляются АКВ4-АТ (серопозитивных), хотя это и не нашло отражения в названии статьи. В инструкции для препаратов специфического лечения ЗСОНМ (экулизумаба и сатрализумаба) включены показания именно для серопозитивных случаев [29–31]. В исследования сатрализумаба включались и серонегативные пациенты, но клинические результаты были существенно лучше у серопозитивных больных [30, 31]. В то же время, как уже отмечалось, по существующим на данный момент диагностическим критериям возможна постановка диагноза ЗСОНМ без выявления этих АТ [6]. В таких случаях не исключается патогенетическое значение других АТ (например, МОГ-АТ, АТ к другим белкам ЦНС), а также наличие полностью серонегативных на момент обследования случаев.

Доступность тестирования образцов крови на АКВ4-АТ и МОГ-АТ пока ограничена в большинстве неврологических клиник России, что является большой проблемой, которую необходимо преодолевать. Частота и достоверность выявления АКВ4-АТ во многом определяются методом, с помощью которого выявляются эти АТ. В настоящее время в нашей стране определение АКВ4-АТ в подавляющем большинстве случаев если и осуществляется, то только иммуноферментным анализом (ИФА или ELISA, с использованием соответствующих наборов), проводится в коммерческих лабораториях и не входит в номенклатуру медицинских услуг и государственных гарантий. Убедительно показано, что наиболее информативен метод выявления АКВ4-АТ на трансгенной культуре клеток (*cell-based assay*) [16, 28, 32]. Чувствительность этого метода составляет от 55,6 до 96,7%, специфичность – от 96,6 до 99,8%, его предлагается выполнять при наличии любого характерного для ЗСОНМ клинического признака [32–36]. Исследование проводится с использованием метода непрямой иммунофлюоресценции на трансгенной культуре клеток (производства Euroimmune, Германия, и др.). Используемый коммерческими лабораториями в России метод ИФА имеет более низкую чувствительность и является потенциальной причиной ложноотрицательных результатов [32]. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование ЗСОНМ в Российской Федерации показало, что при постановке диагноза ЗСОНМ определение титра АКВ4-АТ вообще не проводилось в 65% случаев [9]. На результаты ИФА большое влияние могут оказывать время забора крови, предшествующее лечению, характеристики используемых наборов для тестирования и другие причины. В 28% случаев, когда российские неврологи ставили диагноз ЗСОНМ по клиническим критериям, результаты исследования на АКВ4-АТ были негативными [9].

Оказание специализированной помощи при демиелинизирующих заболеваниях в Российской Федерации имеет ряд особенностей [37], которые необходимо учитывать при подготовке клинических рекомендаций. Учитывая основную цель клинических рекомендаций – создание единой методологии для диагностики и лечения заболеваний человека, которая может быть использована во всех регионах нашей страны, – включение в них АКВ4-АТ-негативных случаев ЗСОНМ представляется очень важным. Пока нет однозначных рекомендаций, когда надо проводить исследование крови на АКВ4-АТ. Клиническая практика показывает,

что часто неврологи начинают планировать это исследование после проведения пульсового курса глюкокортикоидов или плазмафереза для ургентного лечения обострения, после чего исследование уровня АТ малоинформативно. В этих случаях высока вероятность ложноотрицательных результатов, постановки диагноза РС и начала лечения, которое не

улучшает, а потенциально ухудшает прогноз при ЗСОНМ [17, т. 2, с. 485–502; 22–27].

Эти комментарии не снижают значение представленного в статье консенсусного мнения, но должны учитываться при подготовке клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЗСОНМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдосенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):139–48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 [Krasnov VS, Bakhtiyarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):139–48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 (In Russ.)].
2. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107–14. doi: 10.1212/WNL.53.5.1107
3. Журавлёв МН, Сиверцева СА, Молокова МЮ и др. Оптикомиелит или болезнь Девика — патогенез, клиника, диагностика и опыт лечения с использованием бетаферона и митоксантрона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(Спец. выпуск «Рассеянный склероз» 4):106–12. [Zhuravlev MN, Sivertseva SA, Molokova MYu, et al. Opticomyelitis or Devik's disease — pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment experience using betaferon and mitoxantrone. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007;107(S1.4):106–12 (In Russ.)].
4. Kira J. Neuromyelitis optica and asian phenotype of multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Oct;1142:58–71. doi: 10.1196/annals.1444.002
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805–15. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8
6. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett J, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177–89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
7. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 2020 Jun 26;11:501. doi: 10.3389/fneur.2020.00501
8. Шерман МА, Бойко АН. Эпидемиология заболеваний спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7-2):5–12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 [Sherman MA, Boyko AN. Epidemiology of diseases of the spectrum of opticoneuromyelitis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7-2):5–12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 (In Russ.)].
9. Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Абрамов СИ и др. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(1):130–41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 [Starodubov VI, Zelenova OV, Abramov SI, et al. The first observational epidemiological study to determine the incidence and prevalence of diseases of the spectrum of opticoneuromyelitis (opticoneuromyelitis, Devik's disease) on the territory of the Russian Federation. *Sovremennye problem zdoravookhraneniya i meditsinskoj statistiki* = *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(1):130–41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 (In Russ.)].
10. Хайбуллин ТН, Кириллова ЕВ, Бикбаев РМ, Бойко АН. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза и оптиконевромиелита в Центральной Азии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2-2):12–7. doi: 10.17116/jnevro20191192212 [Khaibullin TN, Kirillova EV, Bikbaev RM, Boyko AN. Clinical-epidemiological characteristics of multiple sclerosis and neurooptomyelitis in the Central Asia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(2-2):12–7. doi: 10.17116/jnevro20191192212 (In Russ.)].
11. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369–95. doi: 10.1111/joim.12395
12. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106–12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X
13. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):535–44. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70133-3
14. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):663–79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014
15. Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелита-ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116 (2-2):32–40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 [Belova AN, Boyko AN, Belova EM. Diagnostic criteria of opticomyelitis-associated disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(2-2):32–40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 (In Russ.)].
16. Симанив ТО, Васильев АВ, Аскарова ЛШ, Захарова МН. Оптиконевромиелит и заболевания спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):35–48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 [Simaniv TO, Vasiliev AV, Askarova LSh, Zakharova MN. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):35–48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 (In Russ.)].
17. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство. В 2-х т. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2020. Т. 1. 608 с.; Т. 2. 572 с. [Gusev EI, Boyko AN. *Rasseyannyi skleroz. Nauchno-prakticheskoye rukovodstvo* [Multiple sclerosis. Scientific and practical guide]. In 2 volumes. Moscow: ROOI "Human Health"; 2020. Vol. 1. 608 p.; Vol. 2. 572 p. (In Russ.)].
18. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-MOG syndromes. *Biomedicine*. 2019;7:42. doi: 10.3390/biomedicine7020042
19. Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: International recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflamm*. 2018;15:134. doi: 10.1186/s12974-018-1144-2
20. Carnero Contentti E, Marrodan M, Correale J. Emerging drugs for the treatment of adult MOG-IgG-associated diseases. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021;26(2):75–8. doi: 10.1080/14728214.2021.1919082

21. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:85. doi: 10.1038/s41572-020-0214-9
22. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflamm*. 2021;18(1):208. doi: 10.1186/s12974-021-02249-1
23. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, et al. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102869. doi: 10.1016/j.msard.2021.102869
24. Popiel M, Psujek M, Bartosik-Psujek H. Severe disease exacerbation in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder during treatment with dimethyl fumarate. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;26:204-6. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.011
25. Lee DH, Laemmer AB, Waschbisch A, et al. Neuromyelitis optica presenting with relapses under treatment with natalizumab: a case report. *J Med Case Rep*. 2014;8:155. doi: 10.1186/1752-1947-8-155
26. Yamout BI, Beaini S, Zeineddine MM, Akkawi N. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2017;23(9):1297-300. doi: 10.1177/1352458517694086
27. Kira JJ. Unexpected exacerbations following initiation of disease-modifying drugs in neuromyelitis optica spectrum disorder: Which factor is responsible, anti-aquaporin 4 antibodies, B cells, Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells, or others? *Mult Scler*. 2017;23(9):1300-2. doi: 10.1177/1352458517703803
28. Краснов ВС, Тотолян НА, Назаров ВД и др. Актуальные вопросы диагностики заболеваний спектра оптиконеуромиелита при определении антител к аквапорину-4 в сыворотке крови. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 [Krasnov VS, Totolyan NA, Nazarov VD, et al. Actual issues of serum aquaporin-4 autoantibodies evaluation in the diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 (In Russ.)].
29. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866
30. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
31. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):402-12. doi: 10.1016/S1473-4422(20)30078-8
32. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*. 2012;78:665-71. doi: 10.1212/WNL.0b013e318248dec1
33. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol*. 2013;23(6):661-83. doi: 10.1111/bpa.12084
34. Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2013;80:2210-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296ea08
35. Waters P, Pittock SJ, Bennett JL, et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014;5(3):290-303. doi: 10.1111/cen3.12107
36. Pittock SJ, Lennon VA, Bashir N, et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014;71(11):1433-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1581
37. Boyko A, Fernandez O, Alifirova V, et al. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis in Russian Federation in comparison to European data. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55:103201. doi: 10.1016/j.msard.2021.103201. Epub 2021 Aug 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.12.2022/29.12.2022/30.12.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>