Комплексная диагностика © ВУ 4.0 цервикальной дистонии и эффективность длительной (трехлетней) ботулинотерапии

Толмачева В.А.1, Петелин Д.С.2, Волель Б.А.2

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва ^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Цервикальная дистония (ЦД) часто встречается в амбулаторной практике, однако во многих случаях диагностируется на поздних стадиях; эффективность длительной ботулинотерапии (БТ) при ЦД мало изучена.

Цель исследования — анализ типичной практики ведения пациентов с ЦД и эффективность длительной (трехлетней) БТ.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 63 пациента (43 женщины и 20 мужчин) с диагнозом ЦД (средний возраст — 51,0 [42,0; 63,0] года). Проводился анализ типичной практики ведения пациентов с ЦД до начала БТ. Средняя продолжительность заболевания на момент обращения — 6 [4; 10] лет. Пациенты получали повторные введения БТ с интервалом 10—20 нед, БТ осуществлялась под электромиографическим контролем и ульразуковой навигацией. Тяжесть ЦД оценивали при помощи Шкалы спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWRSTW), качество жизни — на основании опросника EuroQol-5D (EQ-5D), уровень тревоги — по шкале Опросника генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7). Состояние пациентов оценивали на момент первичного осмотра, через 1 мес после проведения БТ и через 3 года на фоне регулярной БТ. Тяжесть заболевания до БТ составила 36,71±3,6 балла. Группу контроля составили 46 здоровых лиц (39 женщин и 7 мужчин, средний возраст — 53,8±12,3 года).

Результаты. Диагноз ЦД устанавливался в среднем через $2,3\pm1,1$ года с момента появления первых симптомов, БТ начиналась в среднем через $5,0\pm2,6$ года после постановки диагноза. При первом обращении к врачу ЦД была установлена лишь в 32% случаев. В группе ЦД наблюдались повышение выраженности тревоги до $9,93\pm4,7$ балла (в контрольной группе $-4,28\pm3,5$ балла; $p\leqslant0,05$) и снижение качества жизни до $62,53\pm12,1$ балла (в контроле $-86,38\pm6,4$ балла; $p\leqslant0,05$). Через 1 мес после БТ отмечено существенное снижение тяжести заболевания - с $36,7\pm13,6$ до $13,3\pm10,8$ балла ($p\leqslant0,05$). Через три года регулярной БТ тяжесть заболевания уменьшилась до $12,7\pm10,5$ балла ($p\leqslant0,05$), уровень тревоги снизился до $5,2\pm3,7$ балла ($p\leqslant0,05$), качество жизни пациентов повысилось до $77,93\pm8,4$ балла ($p\leqslant0,05$).

Заключение. Диагностика ЦД сохраняется на низком уровне, применение БТ начинается лишь спустя несколько лет после дебюта заболевания. Регулярное длительное применение БТ не только уменьшает выраженность ЦД, но и снижает уровень тревожных расстройств, а также повышает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: цервикальная дистония; ботулинотерапия; качество жизни.

Контакты: Виолетта Александровна Толмачева; vtolmacheva@yandex.ru

Для ссылки: Толмачева ВА, Петелин ДС, Волель БА. Комплексная диагностика цервикальной дистонии и эффективность длительной (трехлетней) ботулинотерапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):35—38. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2023-5-35-38

Comprehensive diagnosis of cervical dystonia and the efficacy of long-term (three-year) botulinum therapy Tolmacheva V.A.¹, Petelin D.S.², Volel B.A.²

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery and ²Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Cervical dystonia (CD) is common in outpatient practice but in many cases is diagnosed at late stages. The efficacy of long-term botulinum therapy (BT) in CD has been poorly studied.

Objective: to analyse the typical practice of treating patients with CD and the efficacy of long-term BT therapy (three years).

Material and methods. Sixty-three patients (43 women and 20 men) diagnosed with CD (mean age 51 [42; 63] years) participated in the study. We performed an analysis of typical practice of managing patients with CD before starting BT. The mean duration of disease at the time of referral was 6 [4; 10] years. Patients received repeated injections of BT at 10–20 week intervals; BT was administered under electromyographic control and ultrasound navigation. The severity of CD was assessed using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWRSTW), quality of life using the EuroQol-5D questionnaire (EQ-5D) questionnaire, and anxiety level using the Generalized Anxiety Disorder Questionnaire scale-7, GAD-7). Patients' condition was assessed at baseline, 1 month after BT, and after 3 years against the background of regular BT. The severity of the disease before BT was 36.71±3.6 points. The control group consisted of 46 healthy subjects (39 women and 7 men, mean age 53.8±12.3 years).

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):35-38

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Results. The diagnosis of CD was made on average 2.3 ± 1.1 years after the onset of the first symptoms, BT was started on average 5 ± 2.6 years after diagnosis. At the first visit to the physician, CD was detected in only 32% of cases. In the CD group there was an increase in the severity of anxiety up to 9.93 ± 4.7 points (in the control group -4.28 ± 3.5 points; $p\leqslant0.05$) and a decrease in quality of life down to 62.53 ± 12.1 points (in the control group -86.38 ± 6.4 points; $p\leqslant0.05$). One month after BT, a significant decrease in the severity of the disease was observed - from 36.7 ± 13.6 to 13.3 ± 10.8 points ($p\leqslant0.05$). After three years of regular BT the severity of the disease decreased to 12.7 ± 10.5 points ($p\leqslant0.05$), the level of anxiety decreased to 5.2 ± 3.7 points ($p\leqslant0.05$), the patients' quality of life increased up to 77.93 ± 8.4 points ($p\leqslant0.05$).

Conclusion. CD is still underdiagnosed in practice, and BT is not prescribed until several years after the onset of the disease. Regular and long-term use of BT not only reduces the severity of CD, but also reduces the severity of anxiety disorders and improves patients' quality of life.

Keywords: cervical dystonia; botulinum therapy; quality of life.

Contact: Violetta Aleksandrovna Tolmacheva; vtolmacheva@yandex.ru

For reference: Tolmacheva VA, Petelin DS, Volel BA. Comprehensive diagnosis of cervical dystonia and the efficacy of long-term (three-year) botulinum therapy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(5):35–38. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-35-38

Цервикальная дистония (ЦД) является самой частой формой мышечной дистонии [1]. Она характеризуется непроизвольными мышечными сокращениями, приводящими к аномальным движениям и позам головы/шеи и плеч, которые могут сопровождаться тремором и болью [1, 2]. Заболевание носит хронический характер и даже при невыраженном двигательном проявлении может значительно инвалидизировать пациента. Дебют заболевания приходится на наиболее работоспособный возраст – 40–50 лет, клинические проявления обусловлены многообразием вариантов наклона и поворота головы в сочетании с немоторными проявлениями, среди которых боль является наиболее значимым симптомом, ухудшающим качество жизни пациентов [1, 2]. Диагностика ЦД занимает длительный период [1]; имеется мало данных о сроках диагностики ЦД в нашей стране после появления первых симптомов

Методом выбора в лечении дистонии является ботулинотерапия (БТ), которая, по современным представлениям, не только обладает симптоматическим эффектом, но и оказывает патогенетическое воздействие, влияя на процесс нейропластичности [3]. Через 2—3 нед после проведения БТ у пациентов отмечается выраженное улучшение состояния в виде уменьшения двигательных расстройств, которое сохраняется в среднем в течение 3 мес, в дальнейшем требуются повторные курсы БТ с частотой 4—6 раз в год [3, 4]. Эффективность длительной БТ малоизученна.

Целью исследования был анализ типичной практики ведения пациентов с ЦД и эффективности БТ в течение 3 лет.

Материал и методы. Набор пациентов проводился в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета. В исследование были включены 63 пациента с диагнозом ЦД в соответствии с критериями 2013 г. [4]. Среди обследуемых было 43 женщины, 20 мужчин. Средний возраст пациентов составил 51,0 [42,0; 63,0] года, средняя продолжительность заболевания — 6 [4; 10] лет. Большинство пациентов продолжали работать — 46 (73%), на пенсии были 14 (22%). Инвалидности по неврологическому заболеванию не было ни у одного пациента.

Проводился анализ анамнеза, клинической картины и тактики ведения пациентов с ЦД.

Все пациенты получали БТ с интервалом 10–20 нед под электромиографическим контролем и ульразуковой на-

вигацией. Оценка тяжести ЦД осуществлялась при помощи Шкалы спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWRSTW), качество жизни оценивали на основании опросника EuroQol-5D (EQ-5D), уровень тревоги — по шкале Опросника генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7). При наличии выраженных эмоциональных расстройств пациенты консультировались психиатром. Состояние пациентов оценивали на момент первичного осмотра, через 1 мес после проведения БТ, а также через 3 года на фоне регулярной БТ.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием математического пакета программы SPSS Statistics 23.0 for Windows. Значимыми считались различия на уровне p<0,05. Анализ и обработку данных проводили в соответствии с письменным добровольным информированным согласием.

Результаты. Установление диагноза происходило в среднем через $2,3\pm1,1$ года с момента появления первых симптомов. Лечение ЦД начиналось через $5,0\pm2,6$ года после постановки диагноза.

Первоначально при появлении жалоб пациенты обращались к неврологу -10 (16%), терапевту -23 (36%), мануальному терапевту или остеопату -30 (48%). При первичном обращении чаще всего ставились диагнозы, связанные с проявлениями дегенеративных изменений позвоночника (табл. 1).

В группе пациентов с ЦД до начала БТ тяжесть заболевания составила 36,7±13,6 балла, наблюдались повышение

Таблица 1. Диагнозы пациентов с ЦД при первичном обращении к врачу

Table 1. Diagnoses of patients with CD at initial consultation by a physician

Диагноз	Число пациентов, n (%)		
Цервикальная дистония	20 (32)		
Миофасциальный болевой синдром	19 (30)		
Остеохондроз позвоночника	13 (20)		
Эссенциальный тремор	8 (13)		
Психическое расстройство	3 (5)		

выраженности тревоги до $9,93\pm4,7$ балла (контроль — $4,28\pm3,5$ балла; р \leqslant 0,05) и снижение качества жизни до $62,53\pm12,1$ балла (контроль — $86,38\pm6,4$ балла; р \leqslant 0,05).

При проведении корреляционного анализа не было выявлено зависимости тяжести моторных симптомов ЦД от уровня тревоги (r=0,1) и качества жизни (r=0,3) пациентов.

Результаты лечения через 1 мес после БТ и через 3 года представлены в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, существенное улучшение состояния пациентов с ЦД отмечено через 1 мес после БТ; этот положительный эффект сохранялся в течение 3 лет регулярной БТ.

Обсуждение. При первичном обращении пациентов с симптомами ЦД правильный диагноз выставляется далеко не всегда сразу (по данным нашего исследования — в трети случаев). Время от момента появления жалоб до постановки диагноза составляет более 2 лет. Наиболее частыми ошибочными диагнозами являются заболевания, связанные с костно-мышечными изменениями в шейном отделе позвоночника. Несвоевременную постановку диагноза и ее нежелательные последствия отмечают и другие исследователи [5, 6].

Поздняя диагностика ЦД может объясняться разными факторами. Часто заболевание начинается с болевого синдрома и незначительного изменения позы головы, на которое врач не обращает внимания или связывает его с вынужденным положением. Рентгенографическая картина у взрослых пациентов в подавляющем большинстве случаев демонстрирует дегенеративные изменения, с которыми и связывают болевые ощущения. Более того, у пациентов с ЦД при длительном и тяжелом течении в результате грубого изменения позы могут отмечаться выраженные структурные нарушения не только в шейном отделе позвоночника, но и в нижележащих отделах, сопровождающиеся миелопатическим синдромом [7].

Немаловажен факт низкой информированности врачей в отношении этого заболевания, а также его плохая узнаваемость, связанная с многообразием клинического образа. Несмотря на наличие общепринятого консенсуса по диагностике ЦД [3], недавно проведенный обзор показал отсутствие единообразия критериев отбора при ЦД во всех клинических исследованиях, что демонстрирует сложность унификации даже для исследователей [8].

Задержка диагностики отдаляет пациента от назначения эффективного лечения. Учитывая значимое улучшение качества жизни при лечении БТ, важно, чтобы врачи были насторожены в отношении пациентов с болью и спазмом

мышц шеи. Большинство наших пациентов обращались самостоятельно или были направлены к мануальным терапевтам, тогда как в случае ЦД манипуляции на шейном отделе противопоказаны в связи с высоким риском осложнений.

Тревожные расстройства и низкое качество жизни, отмеченные в нашем исследовании до начала лечения БТ, согласуются с данными других исследований [9—15]. Широко обсуждается вопрос о том, изменяют ли кумулятивные эффекты длительного лече-

ния БТ естественное течение ЦД или стабилизируют на более низком уровне [16].

По данным ряда исследователей, отмечается высокая эффективность повторных циклов инъекций ботулотоксина в отношении симптомов ЦД [17]. Однако имеется мало данных о динамике тревожных расстройств при длительном адекватном лечении. По данным нашего наблюдения, через 3 года на фоне проведения БТ тревожность уменьшалась или оставалась на прежнем уровне.

В одном из недавно проведенных исследований авторы отмечают связь инвалидности вследствие ЦД и возникновения депрессии и тревоги [18]. Другие авторы, напротив, отмечают отсутствие корреляции между двигательными и недвигательными проявлениями ЦД [13, 19]. По нашим данным, непосредственно тяжесть моторных симптомов дистонии не была определяющим фактором в развитии тревоги и снижения качества жизни.

БТ является методом первой линии лечения ЦД и используется уже в течение многих лет. Несмотря на высокий уровень эффективности БТ, данные рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность повторных циклов инъекций, отсутствуют, из-за чего затруднительно сделать окончательные выводы об оптимальных интервалах лечения и дозах, полезности методов инъекций, влиянии на качество жизни или продолжительности эффекта лечения [20]. Проведенное нами наблюдательное исследование является первым в России, в котором оценивалось состояние пациентов в течение 3 лет. Полученные данные демонстрируют эффективность длительной БТ у пациентов с ЦД.

Заключение. Таким образом, в нашей стране ЦД диагностируется спустя много лет после появления симптомов, и только через длительный период после установления верного диагноза пациенты получают БТ, что отражает плохую информированность врачей о ЦД и возможностях ее эффективного лечения в нашей стране. Проведенное нами исследование показывает, что регулярное длительное применение БТ не только уменьшает выраженность ЦД, но и снижает уровень тревожных расстройств и повышает качество жизни пациентов. Перспективным представляется проведение плацебоконтролируемых исследований с группой контроля и в комбинации использования БТ и других методов лечения, в частности кинезиотерапии и психотерапии, для более эффективной помощи пациентам, страдающим ЦД и имеющим тревожное расстройство.

Таблица 2. Клинические показатели пациентов с ЦД до и через 1 мес после BT, а также через 3 года регулярной BT, $M\pm\sigma$ Table 2. Clinical indicators of patients with CD before BT, and after 1 month and 3 years of regular BT, $M\pm\sigma$

Клиинческие показатели	До лечения	Через 1 мес	Через 3 года
Тяжесть заболевания (TWSTRS, баллы)	36,69±13,6	13,25±10,8*	12,7±10,5*
Тревожность (GAD-7, баллы)	9,9±4,7	4,8±3,5*	5,2±3,7*
Качество жизни (EQ-5D, баллы)	62,53	79,1*	77,9*

Примечание. * - p < 0.05 (в сравнении с показателями до лечения).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2013 Nov 4;3:tre-03-193-4374-2. doi: 10.7916/D80C4TGJ
- 2. Jankovic J, Tsui J, Bergeron C. Prevalence of cervical dystonia and spasmodic torticollis in the United States general population. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Oct;13(7):411-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.02.005. Epub 2007 Apr 17.
- 3. Hok P, Veverka T, Hlustik P, et al. The Central Effects of Botulinum Toxin in Dystonia and Spasticity. *Toxins (Basel)*. 2021 Feb 17;13(2):155. doi: 10.3390/toxins13020155
- 4. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):863-73. doi: 10.1002/mds.25475. Epub 2013 May 6.
- 5. Jog M, Chouinard S, Hobson D, et al. Causes for treatment delays in dystonia and hemifacial spasm: a Canadian survey. *Can J Neurol Sci.* 2011 Sep;38(5):704-11. doi: 10.1017/s0317167100012270
- 6. Abdo WF, van de Warrenburg BP, Burn DJ, et al. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol.* 2010 Jan;6(1):29-37. doi: 10.1038/nrneurol.2009.196
- 7. Neeraja K, Prasad S, Surisetti BK, et al. Cervical Myeloradiculopathy and Atlantoaxial Instability in Cervical Dystonia. *World Neurosurg.* 2021 Feb;146:e1287-e1292. doi: 10.1016/j.wneu.2020.11.153. Epub 2020 Dec 4.
- 8. Vergallo A, Cocco A, De Santis T, et al. Eligibility criteria in clinical trials for cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022 Nov;104:110-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.10.003. Epub 2022 Oct 7.
- 9. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):851-8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9

- 10. Liu X, Cao H, Zhu H, et al. Association of chronic diseases with depression, anxiety and stress in Chinese general population: The CHCN-BTH cohort study. *J Affect Disord*. 2021 Mar 1;282:1278-87. doi: 10.1016/j.jad.2021.01.040. Epub 2021 Jan 14.
- 11. Салоухина НИ, Нодель МР, Толмачева ВА. Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(9):98-105. doi: 10.17116/jnevro201811809198 [Salouchina NI, Nodel' MR, Tolmacheva VA. Non-motor disorders in patients with muscular dystonia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(9):98-105. doi: 10.17116/jnevro201811809198 (In Russ.)].
- 12. Medina Escobar A, Martino D, Goodarzi Z. The prevalence of anxiety in adult-onset isolated dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021 Dec;28(12):4238-50. doi: 10.1111/ene.15050. Epub 2021 Aug 16.
- 13. Нодель МР, Салоухина НИ, Толмачева ВА. Влияние недвигательных расстройств на качество жизни пациентов с цервикальной мышечной дистонией. *Неврология*, *нейропсихиатрия*, *психосоматика*. 2022;14(3):19-25. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-19-25

[Nodel MR, Salouhina NI, Tolmacheva VA. The impact of non-motor disorders on the quality of life of patients with cervical muscular dystonia. *Nevrologiya*, *neyropsikhiatriya*, *psikhosomatika* = *Neurology*, *Neuropsychiatry*, *Psychosomatics*. 2022;14(3):19-25. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-19-25 (In Russ.)].

14. Толмачева ВА, Юзбашян ПГ, Петелин ДС и др. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при цервикальной дистонии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):38-43. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-38-43 [Tolmacheva VA, Yuzbashyan PG, Petelin DS, et al. Anxiety-depressive spectrum disorders

- in cervical dystonia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(4):38-43. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-38-43 (In Russ.)].
- 15. Дружинина ОА, Жукова НГ, Шперлинг ЛП, Новотный ДА. Цервикальная дистония: немоторные аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосомати-ка.* 2020;12(3):69-74. [Druzhinina OA, Zhukova NG, Shperling LP, Novotnyi DA. Cervical dystonia: non-motor aspects. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(3):69-74. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-69-74
- 16. Colosimo C, Tiple D, Berardelli A. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review. *Neurotox Res.* 2012 Nov;22(4):265-73. doi: 10.1007/s12640-012-9314-y. Epub 2012 Feb 23

(In Russ.)1.

- 17. Colosimo C, Charles D, Misra VP, et al; INTEREST IN CD2 study group. Cumulative effects of long-term treatment with abobotulinumtoxinA in cervical dystonia: Findings from a prospective, observational study. *J Neurol Sci.* 2020 Sep 15;416:117015. doi: 10.1016/j.jns.2020.117015. Epub 2020 Jul 9. 18. Tomic S, Petkovic I, Pucic T, et al. Cervical
- dystonia and quality of life. *Acta Neurol Belg.* 2016 Dec;116(4):589-92. doi: 10.1007/s13760-016-0634-1. Epub 2016 May 2.
- 19. Novaretti N, Cunha ALN, Bezerra TC, et al. The Prevalence and Correlation of Non-motor Symptoms in Adult Patients with Idiopathic Focal or Segmental Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019 Feb 4;9:596. doi: 10.7916/fhnv-v355
- 20. Rodrigues FB, Duarte GS, Marques RE, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Nov 12;11(11):CD003633. doi: 10.1002/14651858.CD003633.pub4

Поступила/отрецензирована/принята к печати Received/Reviewed/Accepted 05.07.2023/26.09.2023/28.09.2023

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.

Толмачева В.А. https://orcid.org/0000-0002-8115-2668 Петелин Д.С. https://orcid.org/0000-0002-2228-6316 Волель Б.А. https://orcid.org/0000-0003-1667-5355