

12-летний опыт применения инъекций инкоботулотоксина А в неврологической практике



Киреева Н.В.^{1,2}, Букреева Е.Г.¹, Киреев Д.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов;

²ГУЗ «Саратовский областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Саратов

¹Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ²Россия, 410002, Саратов, ул. Соборная, зд. 22, стр. 2

Ботулинотерапия в настоящее время показала себя как один из доказанных эффективных и современных методов лечения пациентов с неврологическими заболеваниями. Инкоботулотоксин А — очищенный от вспомогательных белков ботулинический токсин типа А, широко применяющийся в детской и взрослой практике препарат с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Данных реальной клинической практики длительного применения инкоботулотоксина А при неврологических заболеваниях в нашей стране пока мало, что послужило основанием для проведения данного ретроспективного исследования.

Цель исследования — проведение ретроспективного анализа данных 12-летней практики применения инкоботулотоксина А на клинических базах кафедры неврологии Саратовского государственного медицинского университета.

Материал и методы. Наблюдались 312 пациентов неврологического профиля, лечившихся с применением инкоботулотоксина А, за период с 2013 по 2024 г. Анализировались нозологические формы, число пациентов и процедур ботулинотерапии, средняя доза, нежелательные явления (НЯ).

Результаты. Ботулинотерапия наиболее часто использовалась при постинсультной спастичности ($n=81$), цервикальной дистонии (ЦД; $n=62$) и блефароспазме ($n=57$). Наибольшее число процедур (263) проведено по поводу ЦД. Средняя доза инкоботулотоксина А составила 200 ЕД. В 68 случаях (6,4%) отмечены НЯ, которые не оказывали отрицательного влияния на эффективность лечения. Не было выявлено ни одного серьезного НЯ, равно как и признаков вторичной неэффективности лечения. Применение инкоботулотоксина А в сочетании с электронейромиографическим и ультразвуковым контролем позволяло обеспечить большую точность выполнения инъекций, а также безопасность проведения процедуры.

Заключение. Проведенный ретроспективный анализ показал, что инкоботулотоксин А наиболее часто использовался при постинсультной спастичности, ЦД и блефароспазме. Отмечены низкая частота и обратимый характер НЯ, а также отсутствие вторичной резистентности к терапии при применении препарата.

Ключевые слова: ботулинотерапия; инкоботулотоксин А; ретроспективный анализ; безопасность; вторичная неэффективность.

Контакты: Наталья Владимировна Киреева; kireeva-nv@rambler.ru

Для ссылки: Киреева НВ, Букреева ЕГ, Киреев ДС. 12-летний опыт применения инъекций инкоботулотоксина А в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):44–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-44-48

12-year experience of incobotulinumtoxinA use in neurological practice

Kireeva N.V.^{1,2}, Bukreeva E.G.¹, Kireev D.S.¹

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov; ²Saratov Regional Clinical Hospital, Saratov

¹112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia; ²22, Sobornaya St., Build. 2, Saratov 410002, Russia

Botulinumtoxin type A (BoNT-A) has been shown to be an effective proven modern method of treating various neurological conditions. IncobotulinumtoxinA is a purified BoNT-A, free from complexing proteins, a widely used in pediatric and adult practice with proven efficacy and a favorable safety profile. There is little real-world data of long-term use of incobotulinumtoxinA with documented outcomes in our country, which predisposed the current retrospective study.

Objective: to analyze the 12-year routine use of incobotulinumtoxinA in clinical hospitals of the Department of Neurology of the Saratov State Medical University.

Material and methods. Retrospective data of 312 patients with neurological conditions, treated with incobotulinumtoxinA during the period from 2013 to 2024 was analyzed. We analyzed nosological entities, the number of patients and injection cycles, average dosage, number, and types of adverse events (AEs) and reported cases of secondary nonresponse.

Results. BoNT-A therapy was most used for post-stroke spasticity ($n=81$), cervical dystonia (CD; $n=62$), and blepharospasm ($n=57$). The largest number of injections cycles was 263 in patients with CD. The average dose of incobotulinumtoxinA was 200 U. AEs were observed in 68 cases (6.4%) and did not affect treatment outcomes. There were neither serious AEs nor cases of secondary nonresponse reported. BoNT-A injections with electroneuromyography and ultrasound guidance made injections technique more accurate and safer.

Conclusion. Retrospective analysis has shown that incobotulinumtoxinA was most used for post-stroke spasticity, CD and blepharospasm. The low frequency of AEs and no signs of secondary treatment failure were noted.

Keywords: botulinum toxin; incobotulinumtoxinA; retrospective analysis; safety; secondary nonresponse.

Contact: Natalia Vladimirovna Kireeva; kireeva-nv@rambler.ru

For reference: Kireeva NV, Bukreeva EG, Kireev DS. 12-year experience of incobotulinumtoxinA use in neurological practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):44–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-44-48

Ботулинотерапия в настоящее время заняла заслуженное место в арсенале современных методов лечения пациентов неврологического профиля [1–9]. Эффективность и безопасность применения ботулинического токсина А подтверждена множеством исследований, соответствующих принципам доказательной медицины [6, 8]. Этот метод лечения нашел отражение в зарубежных и российских исследованиях как эффективный подход к коррекции двигательных нарушений различной этиологии и патогенеза [1–9]. Включение с 2008 г. ботулинического токсина А в «Перечень дополнительного лекарственного обеспечения» значительно повысило доступность ботулинотерапии для пациентов, нуждающихся в регулярной коррекции двигательных нарушений [2]. Несмотря на высокую эффективность коррекции патологического мышечно-тонического паттерна, существуют ограничения, препятствующие расширению использования инъекций ботулинического токсина. Одним из таких факторов, наряду с относительно высокой стоимостью препаратов и ограниченностью их льготного обеспечения, служит риск возникновения нежелательных явлений (НЯ) [10]. В обзоре литературы по данному вопросу проведен подробный качественный и количественный анализ, отражающий широкий диапазон частоты и клинической значимости последних [10]. В соответствии с этими критериями фокус внимания исследователей был сосредоточен на возникновении вторичной иммунологической резистентности, ятрогенной декомпенсации опорно-двигательной функции и вегетативной регуляции. Отдельное внимание исследователи обращают на дисфагию и слабость мышц шеи, частота которых составляла от 2 до 39% и от 2 до 58% соответственно [11]. Широкие диапазоны значений этих показателей были обусловлены включением в исследование четырех различных фармакологических препаратов ботулинического токсина А, каждый из которых применялся в средней и максимальной дозе. Соблюдение протоколов выполнения процедур ботулинотерапии и дополнительных методов контроля положения иглы позволяет избежать серьезных осложнений [10, 12]. Уменьшение риска и частоты НЯ было достигнуто путем совершенствования препаратов ботулинического токсина А. Снизить риск развития иммунологической резистентности, использовать персонализированный подход к коррекции сложных мышечно-тонических паттернов на основе применения гибких интервалов введения, упростить условия хранения и транспортировки позволило внедрение в клиническую практику инкоботулотоксина А [13–18]. В основе указанных позитивных эффектов этого препарата ботулинического токсина лежат уникальные свойства молекулы, свободной от вспомогательных белков, что снижает иммуно-

генный потенциал препарата и способствует сохранению долгосрочной эффективности терапии [13–18]. Повышению доступности ботулинотерапии способствует увеличение числа специалистов, владеющих этим методом лечения, а также числа медицинских учреждений, на базе которых он реализуется. Актуальность анализа клинико-статистических данных по опыту применения ботулинотерапии обусловлена важностью этой информации для организационно-методической работы профильных неврологических отделений и центров [2]. Такие данные отражают региональные особенности клинической практики, зависящей от распространенности тематической патологии, информированности пациентов, эффективности льготного лекарственного обеспечения, степени внедрения ботулинотерапии в работу стационарных и амбулаторных лечебных учреждений.

Цель исследования – проведение анализа 12-летней практики применения ботулинотерапии на клинических базах кафедры неврологии Саратовского государственного медицинского университета (СГМУ).

Материал и методы. Проведен анализ применения ботулинотерапии у 312 пациентов неврологического профиля, лечившихся на клинических базах кафедры неврологии им. К.Н. Третьякова СГМУ за период с 2013 по 2024 г. Источниками информации послужили истории болезни (n=571) и амбулаторные карты (n=497), общее количество которых соответствовало числу проведенных процедур ботулинотерапии. Количество источников первичной медицинской документации, отражающих лечение каждого из пациентов, варьировало в диапазоне от 1 до 22.

Основным критерием включения в анализ служило использование инкоботулотоксина А в качестве фармакологического обеспечения процедур ботулинотерапии. Из анализа были исключены пациенты, в медицинской документации которых отсутствовали сведения о результатах обязательного повторного осмотра через 2 нед после инъекции инкоботулотоксина А, а также было подтверждение последующего применения других препаратов ботулинического токсина А. Применение этих препаратов в период, предшествующий началу лечения пациентов, включенных в наше исследование, не рассматривалось в качестве критерия исключения из анализа. Оказывали консультативную помощь пациентам и выполняли инъекции ботулинического токсина сотрудники кафедры и Саратовского областного клинического госпиталя для ветеранов войн, прошедшие обучение на соответствующих курсах тематического усовершенствования и мастер-классах ведущих российских ботулинотерапевтов. Во всех случаях применяли электронейромиографический и ультра-

звуковой контроль. Для этого использовали миографический инъектор-стимулятор-тренажер «МИСТ» («Нейротех», Россия) и беспроводной мобильный ультразвуковой сканер UProbe-5C (Китай). Персональные данные пациентов не использовались в рамках настоящего исследования. Для достижения указанной цели нами был использован клинико-статистический метод исследования. К анализируемым показателям относились: нозологические формы патологии, число пациентов и процедур ботулинотерапии, длительность интервалов между процедурами, средняя доза инкоботулоксина А, качественные и количественные характеристики возникновения НЯ. Качественные и средние показатели рассчитывали с учетом хронологии ежегодно и в целом за 12-летний период.

Результаты. Ежегодные и итоговые показатели за 12-летний период, характеризующие опыт применения ботулинотерапии в рамках оказания стационарной и амбулаторной помощи на базе многопрофильных медицинских учреждений, представлены в табл. 1.

Среднее ежегодное число пациентов и процедур ботулинотерапии составило соответственно 26 и 89. В течение последних двух лет из анализируемого периода ботулинотерапия была выполнена 96 пациентам (30,8%), получившим 295 процедур (27,6%). С учетом средней дозы, использованной в пересчете на одну процедуру, для лекарственного

обеспечения пациентов за эти два года потребовалось 59 000 ЕД инкоботулоксина А (500 флаконов по 100 ЕД и 180 флаконов по 50 ЕД). Следует отметить, что у одного пациента, в течение 12 лет регулярно получавшего лечение по поводу постинсультного спастического тетрапареза, средняя доза препарата составила 750 ЕД.

Показатели, характеризующие особенности применения ботулинотерапии за 12-летний период в соответствии с нозологией двигательных нарушений, представлены в табл. 2.

Среди нозологических причин двигательных нарушений наиболее значимое фармакологическое обеспечение ботулинотерапии (26,8% от общего количества ЕД использованного инкоботулоксина А) потребовалось пациентам с постинсультной спастичностью. Этот показатель был незначительно меньшим (24,6%) у пациентов с цервикальной дистонией (ЦД). На условном третьем месте оказались пациенты с блефароспазмом, которые получили 10,8% инкоботулоксина А.

Наиболее короткий средний интервал между процедурами (3,5 мес) совпадал у пациентов с ЦД и блефароспазмом. В то же время этот показатель имел значимую индивидуальную вариабельность. У трех пациентов с ЦД были отмечены периоды продолжительной ремиссии длительно-стью около 1 года. В одном случае стойкая ремиссия клини-

Таблица 1. *Клинико-статистические данные применения ботулинотерапии на клинических базах кафедры неврологии СГМУ за период с 2013 по 2024 г.*

Table 1. *Clinical and statistical data on the use of BoT in the clinical centers of the Department of Neurology of Saratov State Medical University during the period from 2013 to 2024*

Год	Число пациентов	Число процедур	Средняя доза инкоботулоксина А, ЕД
2013	17	62	150
2014	21	76	150
2015	20	73	200
2016	24	81	200
2017	23	78	200
2018	26	94	200
2019	28	109	200
2020	13	46	200
2021	20	73	200
2022	24	81	200
2023	50	157	200
2024	46	138	200
Всего...	312	1068	200

Таблица 2. *Клинико-статистические данные применения ботулинотерапии при различных нозологических формах на клинических базах кафедры неврологии СГМУ с 2013 по 2024 г.*

Table 2. *Clinical and statistical data on the use of BoT in various nosological entities in the clinical centers of the Department of Neurology of Saratov State Medical University during the period from 2013 to 2024*

Нозологические формы	Число пациентов	Число процедур	Средняя доза инкоботулоксина А, ЕД
Цервикальная дистония	62	263	200
Блефароспазм	57	230	100
Постинсультный спастический гемипарез	81	229	250
Мигрень и головная боль напряжения	35	98	150
Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма	23	45	150
Прочие	54	223	150
Всего...	312	1068	200

Примечание. К прочим нозологическим формам отнесены: поражение лицевого нерва, гемифациальный спазм, синдром Мейжа, ларингеальная дистония, миелопатия со спастическим парапарезом, мышечно-тонические болевые синдромы, гипергидроз, бруксизм, постгерпетические невралгии.

ческих проявлений ЦД была подтверждена результатами трехлетнего катамнеза. В четырех случаях у пациентов с блефароспазмом была отмечена ремиссия длительностью 6 мес. Кроме этого, в 13 случаях у пациентов с ЦД интервал между процедурами ботулинотерапии составил 3–4 нед. Необходимость этого была обусловлена сложным характером мышечно-тонического паттерна, проявившегося возникновением первично не актуального клинически значимого гипертонуса мышц.

В группе прочих нозологических форм 16 пациентам ботулинотерапия была выполнена вне клинических показаний (в рамках off-label). У большинства из них (n=12) имелись выраженные мышечно-тонические болевые синдромы. В пяти случаях гипертонус мышц плечевого пояса и плеча возник после выполнения мастэктомии. Болезненная миогенная контрактура на фоне коксо-вертебрального (hip-spine) синдрома явилась показанием для применения ботулинотерапии у семи пациентов.

Общее число НЯ, возникших после проведения ботулинотерапии, у пациентов, включенных в наше исследование, составило 68 (6,4%). К ним относились катаральные явления и парестезии в местах инъекции, длительность которых не превышала 5–8 дней. Не отмечено ни одного серьезного НЯ, ни одному из пациентов не потребовалась госпитализация. Не наблюдалось негативного влияния НЯ на эффективность лечения, ни в одном случае не было отмечено признаков развития вторичной неэффективности лечения.

Обсуждение. Актуальность проведения исследований, направленных на анализ применения ботулинотерапии в клинической практике, обусловлена необходимостью использования этих данных в том числе для разработки региональных планов и целевых программ специализированной медицинской помощи и лекарственного обеспечения [2]. Высокая эффективность данного метода лечения, направленного на коррекцию двигательных нарушений, подтверждена результатами многочисленных исследований [1–9].

Результаты проведенного наблюдательного исследования показали тенденцию к ежегодному увеличению числа процедур ботулинотерапии и пациентов, в комплексном лечении которых она применялась. Такая динамика была связана с организационно-методическими аспектами планирования стационарной специализированной помощи, а также с повышением информированности пациентов и врачей амбулаторного звена. Исключение составили 2020 и 2021 гг., когда снижение обсуждаемых показателей было связано с пандемией новой коронавирусной инфекции. Негативное влияние коронавирусной пандемии на доступность ботулинотерапии было отражено в публикациях других авторов [17, 18]. Наиболее часто ботулинотерапия проводилась по следующим показаниям: постинсультная спа-

стичность, ЦД и блефароспазм. Аналогичные относительные показатели опыта применения ботулинотерапии были отражены в других исследованиях [2, 5, 6]. При этом наибольшее среднее число процедур ботулинотерапии (4,2 на одного пациента) было выполнено при ЦД. Аналогичная частота применения ботулинотерапии для коррекции двигательных нарушений, вызванных ЦД, приведена другими исследователями [1, 3, 5, 10, 12]. Наряду с относительно коротким периодом клинической ремиссии, объективной причиной высокой частоты выполнения инъекций ботулинотоксина является сложность и изменчивость мышечно-тонического паттерна при данной форме фокальной дистонии. Эффективным подходом к решению отмеченной проблемы является использованный в рамках нашего исследования метод более коротких («гибких») интервалов, возможность и эффективность которого были обоснованы ранее [13, 14]. Следует отметить, что указанный вариант проведения ботулинотерапии стал возможен после внедрения в клиническую практику усовершенствованной фармакологической формы – инкоботулотоксина А. Свойства последнего позволили повысить профиль иммунологической безопасности и упростить условия хранения и транспортировки [13–16].

Частота возникновения НЯ при проведении ботулинотерапии составила 6,4% что соответствует высокой степени безопасности. Тем не менее, по данным литературы, НЯ после инъекций инкоботулотоксина А возникают в 7–18% случаев [11]. Значительное увеличение частоты НЯ (до 39–56%) было отмечено при использовании максимальных доз других препаратов ботулинического токсина [11]. Наиболее клинически значимым (по частоте и выраженности клинических проявлений) НЯ является дисфагия, возникающая после инъекций ботулинического токсина в мышцы шеи [10, 11]. Отсутствие этого осложнения и низкая частота других НЯ в проанализированной нами клинической практике могут быть обусловлены рядом факторов. По нашему мнению, профилактике НЯ ботулинотерапии способствуют: использование электронейромиографического и ультразвукового контроля; избегание максимальных рекомендуемых доз ботулинического токсина при его введении в кивательную и лестничные мышцы; применение инкоботулотоксина А, преимущества которого подтверждены данными литературы [13–17].

Заключение. В неврологической практике ботулинотерапия наиболее часто используется при постинсультной спастичности, ЦД и блефароспазме. Отмечены низкая частота и обратимый характер НЯ ботулинотерапии при неврологических заболеваниях. Применение инкоботулотоксина А в сочетании с электронейромиографическим и ультразвуковым контролем снижает частоту НЯ при проведении ботулинотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тимербаева СЛ, редактор. Азбука ботулинотерапии. Москва: Практическая медицина; 2018. 416 с. ISBN: 978-5-98811-312-6 [Timerbaeva SL, editor. ABC of Botulinum Therapy. Moscow: Practical medicine; 2018. 416 p. ISBN: 978-5-98811-312-6 (In Russ.)].

2. Залялова ЗА, Хасанова ДМ, Калашникова ОС. Опыт применения ботулинического токсина в неврологической практике в республике Татарстан. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(4):675-7.

[Zalyalova ZA, Khasanova DM, Kalashnikova OS. The experience of using botulinum toxin in neurological practice in the Republic of Tatarstan. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2012;93(4):675-7 (In Russ.)].

3. Дорофеев АЛ, Коренева ПВ, Сорголь АЕ, Шульга ТВ. Практические аспекты ботулинотерапии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;2(2):179-84. [Dorofeev AL, Koreneva PV, Sorgol AE, Shulga TV. Botulin Therapy in clinical practice. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2017;2(2):179-84 (In Russ.)].
4. Bach K, Simman R. The Multispecialty Toxin: A Literature Review of Botulinum Toxin. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Apr 6;10(4):e4228. doi: 10.1097/GOX.0000000000004228
5. Dressler D, Adib Saberi F, Rosales RL. Botulinum toxin therapy of dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021 Apr;128(4):531-7. doi: 10.1007/s00702-020-02266-z. Epub 2020 Oct 30.
6. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Mov Disord*. 2017 Aug;32(8):1131-8. doi: 10.1002/mds.27072. Epub 2017 Jun 22.
7. Datta Gupta A, Edwards S, Smith J, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy of Botulinum Toxin A for Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)*. 2022 Jan 3;14(1):36. doi: 10.3390/toxins14010036
8. Rasetti-Escargueil C, Palea S. Embracing the Versatility of Botulinum Neurotoxins in Conventional and New Therapeutic Applications. *Toxins (Basel)*. 2024 Jun 4;16(6):261. doi: 10.3390/toxins16060261
9. Bellows S, Jankovic J. Treatment of dystonia and tics. *Clin Park Relat Disord*. 2019 Dec 4;2:12-9. doi: 10.1016/j.prdoa.2019.11.005
10. Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. *Pharmacology*. 2015;95(1-2):65-9. doi: 10.1159/000370245. Epub 2015 Jan 21.
11. Dashtipour K, Lee HS, Ellenbogen A, et al. Dysphagia and Muscle Weakness Secondary to Botulinum Toxin Type A Treatment of Cervical Dystonia: A Drug Class Analysis of Prescribing Information. *Toxins (Basel)*. 2024 Oct 15;16(10):442. doi: 10.3390/toxins16100442
12. Kreisler A, Simonin C, Degardin A, et al. Anatomy-guided injections of botulinum neurotoxin in neck muscles: how accurate is needle placement? *Eur J Neurol*. 2020 Nov;27(11):2142-6. doi: 10.1111/ene.14415. Epub 2020 Jul 19.
13. Hefter H, Hartmann CJ, Kahlen U, et al. Clinical Improvement After Treatment With IncobotulinumtoxinA (XEOMIN®) in Patients With Cervical Dystonia Resistant to Botulinum Toxin Preparations Containing Complexing Proteins. *Front Neurol*. 2021 Feb 9;12:636590. doi: 10.3389/fneur.2021.636590
14. Hefter H, Ürer B, Brauns R, et al. Significant Long-Lasting Improvement after Switch to Incobotulinum Toxin in Cervical Dystonia Patients with Secondary Treatment Failure. *Toxins (Basel)*. 2022 Jan 6;14(1):44. doi: 10.3390/toxins14010044
15. Samadzadeh S, Ürer B, Brauns R, et al. Clinical Implications of Difference in Antigenicity of Different Botulinum Neurotoxin Type A Preparations: Clinical Take-Home Messages from Our Research Pool and Literature. *Toxins (Basel)*. 2020 Aug 4;12(8):499. doi: 10.3390/toxins12080499
16. Jost WH, Kanovsky P, Hast MA, et al. Pooled Safety Analysis of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Neurological Disorders in Adults. *Toxins (Basel)*. 2023 May 23;15(6):353. doi: 10.3390/toxins15060353
17. Cordero-Garcia C, Saenz De Tejada Sanchez MDM. Benefit and safety of Incobotulinumtoxin A for early management of post-stroke spasticity in a patient with SARS-COV-2: a case report. *J Rehabil Med Clin Commun*. 2021;4:1000065. doi: 10.2340/20030711-1000065
18. Baricich A, Santamato A, Picelli A, et al. Spasticity Treatment During COVID-19 Pandemic: Clinical Recommendations. *Front Neurol*. 2020 Jun 23;11:719. doi: 10.3389/fneur.2020.00719

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

22.01.2025 / 04.03.2025 / 05.03.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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 article is sponsored by Merz. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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.

Киреева Н.В. <https://orcid.org/0009-0000-9822-0674>

Букреева Е.Г. <https://orcid.org/0009-0003-1303-0823>

Киреев Д.С. <https://orcid.org/0009-0007-4972-1860>