



Оригинальное исследование
УДК 618.11-616-006.04:615.277.3
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-4-6>

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЯИЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Артём Олегович Козлов¹, Юлия Владимировна Козлова^{2✉}, Наталья Владимировна Симонова³

¹⁻³Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

¹kozlovartem1994@inbox.ru

^{2✉}gr-ul@mail.ru

³simonova.agma@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6805-2577>

Аннотация. На базе Амурского областного онкологического диспансера (Благовещенск) под наблюдением находилось 30 пациенток с раком яичников III стадии, у которых оценивали параметры качества жизни в процессе адъювантной химиотерапии с использованием препаратов платины (цисплатин, карбоплатин). До химиотерапии, через 1 и 3 месяца химиотерапии анализировали физическое функционирование (Physical Functioning – PF), ролевое физическое функционирование (Role-Physical Functioning – RP), интенсивность боли (Bodily pain – BP), общее здоровье (General Health – GH), жизненную активность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), ролевое эмоциональное функционирование (Role-Emotional – RE), психическое здоровье (Mental Health – MH) с использованием неспецифического опросника SF-36 «Health Status Survey». Результаты исследования свидетельствовали о негативном влиянии препаратов платины на качество жизни пациенток с раком яичников после хирургического лечения. Наиболее выраженные изменения регистрировались снижением параметров «Жизненная активность» (VT) и «Социальное функционирование» (SF) через 1 месяц от первого дня первого курса химиотерапии на 30 % и 14,3 % соответственно ($p < 0,05$), с последующим через 3 месяца понижением медианы VT и сохранением значения медианы SF на фоне увеличения интерквартильного размаха в сторону уменьшения нижнего квартиля SF ($p < 0,05$). Результаты составляющих шкал, позволяющих оценить физический компонент здоровья (PH), свидетельствовали о снижении медианы через 1 месяц на 15,5 %, через 3 месяца – на 20 % ($p < 0,05$), психологический компонент здоровья (MH) уменьшался соответственно на 23,4 % и 28,4 % ($p < 0,05$). Таким образом, проведение адъювантной химиотерапии рака яичников сопровождается отрицательной динамикой физического и психологического состояния больных, находящейся в прямой зависимости от длительности проводимого курсового лечения, что предопределяет назначение фармакокорректоров, обладающих протекторной активностью в отношении функционального статуса пациенток.

Ключевые слова: рак яичников, адъювантная химиотерапия, препараты платины, качество жизни, физический и психологический компоненты здоровья, пациентки

Для цитирования: Козлов А.О. Анализ качества жизни пациенток с раком яичников в процессе химиотерапии / А.О. Козлов, Ю.В. Козлова, Н.В. Симонова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 4. – С. 35-39. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-4-6>.

ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER DURING CHEMOTHERAPY

Artyom O. Kozlov¹, Yulia V. Kozlova^{2✉}, Natalya V. Simonova³

¹⁻³Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

¹kozlovartem1994@inbox.ru

^{2✉}gr-ul@mail.ru

³simonova.agma@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6805-2577>

Abstract. At the basis of the Amur Regional Oncological Dispensary (Blagoveshchensk), 30 patients with stage III ovarian cancer were under observation. The quality of life parameters were assessed during adjuvant chemotherapy using platinum preparations (cisplatin, carboplatin). Before chemotherapy, after 1 and 3 months of chemotherapy, Physical Functioning (PF), Role-Physical Functioning (RP), Bodily pain (BP), General Health (GH), Vitality (VT), Social Functioning (SF), Role-Emotional (RE), Mental Health (MH) using the non-specific questionnaire SF-36 «Health Status Survey». The results of the study revealed the negative impact of platinum preparations on the quality of life of



patients with ovarian cancer after surgical treatment. The most pronounced changes were recorded by a decrease in the parameters «Vital activity» (VT) and «Social functioning» (SF) after 1 month from the first day of the first course of chemotherapy by 30 % and 14,3 %, respectively ($p < 0,05$), followed by 3 months by a decrease in the median VT and the preservation of the value of the median SF against the background of an increase in the interquartile range towards a decrease in the lower quartile SF ($p < 0,05$). The results of the component scales that allow assessing the physical component of health (PH) indicated a decrease in the median after 1 month by 15,5 %, after 3 months – by 20 % ($p < 0,05$), the psychological component of health (MH) decreased, respectively, by 23,4 % and 28,4 % ($p < 0,05$). Thus, the conduct of adjuvant chemotherapy for ovarian cancer is accompanied by a negative dynamics of the physical and psychological state of patients, that is directly dependent on the duration of the ongoing course of treatment, which predetermines the appointment of pharmacocorrectors that have protective activity in relation to the functional status of patients.

Keywords: ovarian cancer, adjuvant chemotherapy, platinum drugs, quality of life, physical and psychological components of health, patients

For citation: Kozlov A.O. Analysis of the quality of life of patients with ovarian cancer during chemotherapy / A.O. Kozlov, Yu.V. Kozlova, N.V. Simonova // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 4. – P. 35-39. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-4-6>.

Успехи и достижения в разработке методов комбинированного лечения рака яичников (РЯ) и оптимизация схем химиотерапии (ХТ) определили возможность пролонгирования жизни пациенток, однако осложнения и побочные эффекты ХТ негативно сказываются на физическом и психологическом состоянии больных, качестве жизни, снижая комплаентность пациенток и, как следствие, ухудшая прогноз [4, 5, 8, 10, 11, 12]. Учитывая, что приоритетную позицию в ХТ РЯ закрепили за собой препараты платины [1, 6, 9], а прове-

денными нами ранее наблюдениями обозначен спектр нежелательных эффектов платиносодержащей ХТ [2, 3, 7], ранняя диагностика изменений нейропсихологического статуса и оценка параметров качества жизни пациенток позволит своевременно обозначить комплекс мероприятий, в том числе фармакокоррекцию, направленных на нормализацию функционального статуса больных РЯ и улучшение качества жизни.

Цель исследования – проанализировать качество жизни пациенток с РЯ в процессе химиотерапии.

Материалы и методы

В соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского союза, утвержденными решением Евразийской экономической комиссии (№ 79 от 03.11.2016), с положениями Хельсинкской декларации и руководства по надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use), с разрешения Локального Этического Комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России проведено проспективное открытое исследование с участием 30 пациенток, находящихся на лечении в химиотерапевтическом отделении (ХТО) ГАУЗ АО «Амурский областной онкологический диспансер» (ГАУЗ АО АООД). Критерии включения в исследование: женщины старше 18 лет; рак яичников III стадии (С56 по МКБ-10), верифицированный процесс (доказанный морфологически); отсутствие значимой сопутствующей патологии, препятствующей назначению стандартного лечения; проведение лечения в соответствии с рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO, 2018); добровольное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: острые инфекции, в том числе гепатит В и С, ВИЧ; прогрессирование заболевания на фоне специального лечения; клинически значимые

неконтролируемые нарушения: инфаркт миокарда, инсульт, или транзиторная ишемическая атака.

Основные клинико-морфологические характеристики заболевания у пациенток, включенных в исследование, представлены в таблице 1. У всех пациенток, включенных в исследование, первичное лечение РЯ проводилось с выполнением хирургического этапа с последующей ХТ препаратами платины (цисплатин, карбоплатин) по стандартной схеме [15]: карбоплатин АУС 6 в/в в 1-й день каждые 21 день, или цисплатин 75 мг/м² в/в + паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день каждые 21 день.

Согласно опубликованным нами ранее результатам исследований, в процессе платиносодержащей химиотерапии раньше всего пациентки с РЯ предъявляют жалобы на тошноту и рвоту (в течение 1-й недели), слабость (через 3 недели от начала ХТ), изменения в показателях крови регистрировались с 3-й недели (анемия), 5-й (лейкопения) и 6-й (тромбоцитопения). В связи с этим всем пациенткам во время химиотерапии назначалась сопроводительная терапия, включающая назначение следующих препаратов: селективный блокатор серотониновых 5-НТ₃-рецепторов ондансетрон, селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокинина 1 (NK₁) субстанции Р апрепитант, гепатопротекторное средство инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота (ремаксол), дезинтоксикационное средство меглюмина натрия сукцинат (реамберин). Всем пациенткам,



получавшим паклитаксел, была проведена премедикация с помощью дексаметазона. В целом, переносимость химиотерапии была хорошей, регистрировались единичные случаи отклонений от референсных значений печеночных трансаминаз и количественных показателей клеточного состава крови, нивелируемых сукцинатсодержащими препаратами.

Таблица 1 – Основные клиничко-морфологические характеристики заболевания у пациенток, включенных в исследование (n=30)

| Показатели | Количество пациенток (%) |
|----------------------------------|--------------------------|
| Стадия заболевания: | |
| I | 0 |
| II | 0 |
| III | 30 (100 %) |
| IV | 0 |
| Гистотип опухоли: | |
| серозная карцинома | 24 (80 %) |
| серозно-папиллярная карцинома | 6 (20 %) |
| Циторедукция: | |
| первичная | 30 (100 %) |
| Объем циторедукции: | |
| полная | 8 (23 %) |
| оптимальная | 18 (60 %) |
| субоптимальная | 5 (17 %) |
| Химиотерапия: | |
| неoadьювантная | 0 |
| стандартная адьювантная | 30 (100 %) |
| Активность по шкале Карновского: | |
| 100 % | 0 |
| 90 % | 12 (40 %) |
| 80 % | 12 (40 %) |
| 70 % | 6 (20 %) |
| 60 % | 0 |
| Общее состояние по шкале ECOG: | |
| 0 баллов | 12 (40 %) |
| 1 балл | 18 (60 %) |
| 2 балла | 0 |

Для оценки качества жизни (КЖ) использовали неспецифический опросник SF-36 «Health Status Survey», переведенный на русский язык и апробированный Институтом клиничко-фармакологических исследований (Санкт-Петербург). Обработку данных, полученных с помощью опросника SF-36, проводили согласно инструкции, подготовленной компанией Эвиденс – Клиничко-фармакологические исследования: 36 пунктов опросника, сгруппированные в восемь шкал, позволяют оценить физическое функционирование (Physical Functioning – PF), ролевое физическое функционирование (Role-Physical Functioning – RP), интенсивность боли (Bodily pain – BP), общее здоровье (General Health – GH), жизненную активность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), ролевое эмоциональное функционирование (Role-Emotional – RE), психическое здоровье (Mental Health – MH). Интерпретация полученных при ответах баллов, пересчитанных по соответствующему ключу, зависит от варибельности полученного суммарного балла, находящегося в диапазоне от 0 до 100, при этом более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Для оценки физического компонента здоровья (Physical health – PH) учитывали результаты составляющих шкал PF, RP, BP и GH, психологического компонента здоровья (Mental Health – MH) – VT, SF, RE, MH. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. При проведении сравнений внутри группы использовали парный критерий Вилкоксона, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в процессе платиносодержащей ХТ РЯ параметр «Физическое функционирование» (PF) оставался неизменным (Me) в течение 3 месяцев терапии, однако нижний квартиль сместился в сторону более низких значений на 2,5 % (табл. 2). Медиана показателя «Ролевое физическое функционирование» (RP) через 3 мес. от первого дня первого курса ХТ снизилась вдвое ($p < 0,05$), причем изменения нижнего квартиля в сторону более низких значений регистрировались уже через 1 мес. ХТ. По параметру «Интенсивность боли» (BP) на всех этапах исследования регистрировались максимально возможные 100 баллов, что свидетельствует о достаточной эффективности хирургического лечения. Медиана показателя «Общее здоровье» (GH) в течение 3 месяцев наблюдения осталась без изменений, однако снижение нижнего (на 7 %) и верхнего (на 8,2 %) квартилей позволяют констатировать тенденцию к ухудшению GH в процессе ХТ. Важно отметить, что параметры «Жизненная активность» (VT) и «Социальное функционирование» (SF) достоверно снижались уже через 1 мес. от первого дня первого курса ХТ на 30 % и 14,3 %

соответственно ($p < 0,05$), с последующим через 3 мес. понижением медианы VT и сохранением значения медианы SF на фоне увеличения интерквартильного размаха в сторону уменьшения нижнего квартиля SF ($p < 0,05$). Достоверное увеличение медианы показателя «Ролевое эмоциональное функционирование» (RE) на 12,5 % через 1 мес. свидетельствует об относительной устойчивости к негативному влиянию платиносодержащей ХТ после первого курса с последующим через 3 мес. понижением медианы RE до исходного значения и показателей нижнего и верхнего квартилей на 25 % и 27,1 % соответственно. Оценка «Психического здоровья» (MH) пациенток в течение периода наблюдений позволила констатировать тенденцию к снижению на 9,1 % (Me), 10 % (Q1) и 6,4 % (Q3) относительно аналогичных показателей до проведения ХТ. Результаты составляющих шкал (рис. 1), позволяющих оценить физический компонент здоровья (PH), свидетельствовали о снижении медианы через 1 мес. на 15,5 %, через 3 мес. – на 20 % ($p < 0,05$), психологический компонент здоровья (MH) уменьшался соответственно на 23,4 % и 28,4 % ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Показатели качества жизни в динамике по результатам опросника SF-36 в процессе платиносодержащей химиотерапии после хирургического лечения рака яичников (в баллах, Ме [Q1; Q3])

| Шкалы SF-36 | Этапы исследования | | |
|---|----------------------|--|--|
| | до химиотерапии (ХТ) | через 1 мес. от первого дня первого курса ХТ | через 3 мес. от первого дня первого курса ХТ |
| Физическое функционирование (PF) | 75 [70; 85] | 75 [70; 82,5] | 75 [68,25; 85] |
| Роль физического функционирования (RP) | 50 [25; 75] | 50 [12,5; 75] | 25 [6,25; 50]* |
| Интенсивность боли (BP) | 100 [100; 100] | 100 [100; 100] | 100 [100; 100] |
| Общее здоровье (GH) | 50 [32,25; 70,75] | 50 [30; 66,25] | 50 [30; 65] |
| Жизненная активность (VT) | 50 [40; 55] | 35 [30; 45]* | 30 [25; 40]* |
| Социальное функционирование (SF) | 87,5 [75; 100] | 75 [62,5; 75]* | 75 [50; 75]* |
| Роль эмоционального функционирования (RE) | 40 [32,5; 52,5] | 45 [40; 58,25]* | 40 [30; 42,5] |
| Психическое здоровье (MH) | 55 [50; 62,5] | 50 [46; 55] | 50 [45; 58,5] |

Примечание. Здесь и на рисунке 1: * – значимые изменения относительно показателей до химиотерапии ($p < 0,05$).

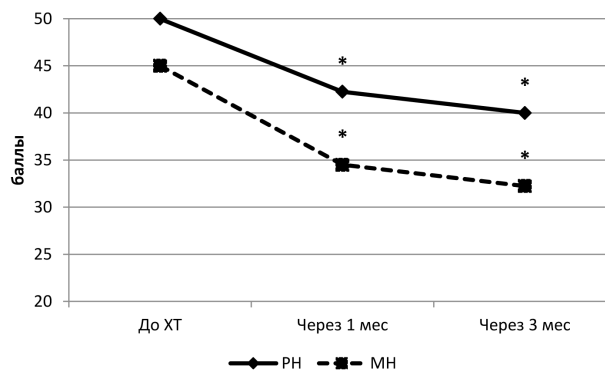


Рис. 1. Динамика физического (PH) и психологического (MH) компонентов здоровья у пациенток с раком яичников в процессе химиотерапии

Таким образом, анализ качества жизни пациенток с раком яичников, получавших адъювантную ХТ, свидетельствует о неблагоприятном влиянии препаратов платины на динамику физического и психологического состояния больных, находящейся в прямой зависимости от длительности проводимого курсового лечения, что предопределяет назначение фармакокорректоров, нивелирующих негативное действие ХТ после хирургического этапа терапии рака яичников и обладающих протекторной активностью в отношении функционального статуса пациенток.

Выводы

1. Адъювантная платиносодержащая химиотерапия рака яичников приводит к изменениям качества жизни пациенток: снижению параметра «Жизненная активность» на 30 % и 40 % через 1 и 3 месяца от первого дня первого курса химиотерапии ($p < 0,05$), «Социальное функционирование» – на 14,3 % ($p < 0,05$).

2. У больных, получающих препараты платины, медиана показателя «Физический компонент здоровья» снижается 15,5 % через 1 месяц от начала первого курса химиотерапии, на 20 % – через 3 месяца ($p < 0,05$), «Психологический компонент здоровья» – на 23,4 % и 28,4 % соответственно ($p < 0,05$).

Список источников

1. Богуш Т.А., Стенина М.Б., Богуш Е.А., Заркуа В.Т., Калюжный С.А., Мамичев И.А., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А. Количественные показатели экспрессии ERCC1 в ткани серозного рака яичников и эффективность I линии химиотерапии с включением препаратов платины // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63, № 1-2. – С. 24-31.
2. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А. Опыт применения реамберина при полихимиотерапии рака яичников // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 30-36. DOI: 10.17116/onkolog2020902130.
3. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А. Опыт применения ремаксола при полихимиотерапии рака яичников // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9, № 6. – С. 39-44. DOI: 10.17116/onkolog2020906139.
4. Гордиенко В.П., Леонтьева С.Н., Коробкова Т.Н. Рак репродуктивных органов у женщин Дальневосточного федерального округа // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 23-37. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-23-37.
5. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И., Гельцер Б.И. Анализ фармакотерапии у беременных // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2009. – № 2. – С. 23-29.
6. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М., 2013. – 511 с.
7. Симонова Н.В., Доровских В.А., Носаль Л.А., Котельникова М.А., Штарберг М.А., Майсак А.Г., Чернышева А.А. Эффективность сукцинатсодержащего препарата в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением карбамазепина в эксперименте // Амурский медицинский журнал. – 2019. – № 4 (28). – С. 45-49. DOI: 10.22448/AMJ.2019.4.45-49.



8. Солопова А.Е., Чащин А.А., Солопова А.Г., Макадаря А.Д. Современные взгляды на патогенез и возможности диагностики эпителиального рака яичников // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 75-83.
9. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2021. – Т. 11, № 3s2. – С. 158-171. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10.
10. Koo M.M., Hamilton W., Walter F.M., Rubin G.P., Lyratzopoulos G. Symptom signatures and diagnostic timeliness in cancer patients: A review of current Evidence // Neoplasia. – 2018. – Vol. 20 (2). – P. 165-174. DOI: 10.1016/j.neo.2017.11.005.
11. Pucci C., Martinelli C., Ciofani G. Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges // Ecancermedicalscience. – 2019. – Vol. 13. – P. 961. DOI:10.3332/ecancer.2019.961.
12. Scheel B.I., Holtedahl K. Symptoms, signs, and tests: The general practitioner's comprehensive approach towards a cancer diagnosis // Scand. J. Prim. Health. Care. – 2015. – Vol. 33 (3). – P. 170-177. DOI: 10.3109/02813432.2015.1067512.

References

1. Bogush T.A., Stenina M.B., Bogush E.A., Zarkua V.T., Kalyuzhny S.A., Mamichev I.A., Tyulyandina A.S., Tyulyandin S.A. Quantitative indicators of ERCC1 expression in the tissue of serous ovarian cancer and the effectiveness of the first line chemotherapy with the inclusion of platinum preparations // Antibiotics and Chemotherapy. – 2018. – Vol. 63, № 1-2. – P. 24-31.
2. Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A. Experience of using reamberin in the polychemotherapy of ovarian cancer // P.A. Herzen Journal of Oncology. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 30-36. DOI: 10.17116/onkolog2020902130.
3. Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A. Experience of using remaxol in the polychemotherapy of ovarian cancer // P.A. Herzen Journal of Oncology. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 39-44. DOI: 10.17116/onkolog2020906139.
4. Gordienko V.P., Leontyeva S.N., Korobkova T.N. Cancer of the female reproductive system in the Far Eastern Federal District // Siberian Journal of Oncology. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 23-37. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-23-37.
5. Eliseeva E.V., Feoktistova Yu.V., Shmykova I.I., Geltser B.I. Analysis of pharmacotherapy in pregnant women // Safety of Drugs and Pharmacovigilance. – 2009. – № 2. – P. 23-29.
6. Perevodchikova N.I. Guidelines for the chemotherapy of neoplastic diseases. – M., 2013. – 511 p.
7. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Nosal L.A., Kotelnikova M.A., Shtarberg M.A., Maisak A.G., Chernysheva A.A. The effectiveness of a succinate-containing drug in the correction of lipid peroxidation processes induced by the introduction of carbamazepine in the experiment // Amur Medical Journal. – 2019. – № 4 (28). – P. 45-49. DOI: 10.22448/AMJ.2019.4.45-49.
8. Solopova A.Ye., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. Modern views on the pathogenesis and diagnostic capabilities of epithelial ovarian cancer // Obstetrics, Gynecology and Reproduction. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 75-83.
9. Tyulandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A. Practical recommendations for drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer // Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO. – 2021. – Vol. 11, № 3s2. – P. 158-171. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10.
10. Koo M.M., Hamilton W., Walter F.M., Rubin G.P., Lyratzopoulos G. Symptom signatures and diagnostic timeliness in cancer patients: A review of current Evidence // Neoplasia. – 2018. – Vol. 20 (2). – P. 165-174. DOI: 10.1016/j.neo.2017.11.005.
11. Pucci C., Martinelli C., Ciofani G. Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges // Ecancermedicalscience. – 2019. – Vol. 13. – P. 961. DOI:10.3332/ecancer.2019.961.
12. Scheel B.I., Holtedahl K. Symptoms, signs, and tests: The general practitioner's comprehensive approach towards a cancer diagnosis // Scand. J. Prim. Health. Care. – 2015. – Vol. 33 (3). – P. 170-177. DOI: 10.3109/02813432.2015.1067512.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 11.10.2023.

The article was accepted for publication 11.10.2023.