Оригинальное исследование
УДК 616.72-018.3-009.7-07
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-1-12

ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ОСТЕОАРТРИТА

Денис Юрьевич Аникин[1]✉, Людмила Павловна Исаенко[2], Эльвира Николаевна Оттева[3]

[1]✉Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения; КГБУЗ КДЦ «Вивея» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия, den_anikin@mail.ru, https://orcid.org/0009-0001-3513-8638
[2]КГБУЗ КДЦ «Вивея» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия, viveya_vk@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-8207-3228
[3]Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия, elvott@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2365-5734

Аннотация. Оригинальное исследование основано на анализе характеристик боли при различных фенотипах остеоартрита. Остеоартрит на сегодняшний день понимается как гетерогенная группа заболеваний с различными совокупностями клинических признаков и характеристик. Стратегическим вектором научных исследований в этой области сегодня становится анализ фенотипов данной патологии. Такой подход в перспективе обеспечит индивидуализацию лечения и экономическую эффективность использования средств системы здравоохранения в целом. В исследовании принял участие 131 пациент с диагнозом остеоартрит коленных суставов на амбулаторном приеме. Средний возраст пациентов составлял 69 лет. Среди участников исследования преобладали женщины – их было 98 % (128 человек), мужчин – 2 % (3 человека). В ходе проведения исследования подтверждена высокая распространенность нейропатической боли и высокий процент клинически значимой центральной сенситизации у пациентов с остеоартритом, преимущественно в группе пациентов с метаболическим фенотипом остеоартрита.

Ключевые слова: остеоартрит, боль, сенситизация, фенотип, метаболический, воспалительный, остеопоротический

Для цитирования: Аникин Д.Ю. Исследование боли при различных фенотипах остеоартрита / Д.Ю. Аникин, Л.П. Исаенко, Э.Н. Оттева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2026. – № 1. – С. 77-82. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-1-12.

A STUDY OF PAIN IN VARIOUS OSTEOARTHRITIS PHENOTYPES

Denis Yu. Anikin[1]✉, Ludmila P. Isaeva[2], Elvira N. Ottieva[3]

[1]✉Khabarovsk State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists; Regional State Budgetary Healthcare Institution Clinical and Diagnostic Center «Viveya» of the Khabarovsk Krai Ministry of Health, Khabarovsk, Russia, den_anikin@mail.ru, https://orcid.org/0009-0001-3513-8638
[2]Regional State Budgetary Healthcare Institution Clinical and Diagnostic Center «Viveya» of the Khabarovsk Krai Ministry of Health, Khabarovsk, Russia, viveya_vk@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-8207-3228
[3]Khabarovsk State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists, Khabarovsk, Russia, elvott@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2365-5734

Abstract. This original study is based on an analysis of pain characteristics in various osteoarthritis phenotypes. Osteoarthritis is currently understood as a heterogeneous group of diseases with varying sets of clinical signs and characteristics. Analysis of the phenotypes of this pathology is currently becoming a strategic vector for scientific research in this area. This approach will ultimately ensure individualized treatment and cost-effectiveness for the healthcare system as a whole. The study involved 131 patients diagnosed with knee osteoarthritis during outpatient visits. The average age of the patients was 69 years. Women accounted for 98 % of the study participants (128 patients), while men accounted for 2 % (3 patients). The study confirmed a high prevalence of neuropathic pain and a high percentage of clinically significant central sensitization in patients with osteoarthritis, primarily in those with the metabolic osteoarthritis phenotype.

Keywords: osteoarthritis, pain, sensitization, phenotype, metabolic, inflammatory, osteoporotic

For citation: Anikin D.Yu. A study of pain in various osteoarthritis phenotypes / D.Yu. Anikin, L.P. Isaeva, E.N. Ottieva // Far Eastern medical journal. – 2026. – № 1. – P. 77-82. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-1-12.

Остеоартрит (ОА) в современной медицинской науке понимается как хроническое заболевание костно-мышечной системы, ухудшающее качество жизни пациентов и вызывающее функциональную недостаточность. Сегодня пересматривается традиционное представление об ОА как о дегенеративном заболевании суставов. За клиническими и морфологическими проявлениями, имеющими сходный характер и исход, скрывается целая гетерогенная группа заболеваний с разной этиологией. Патологический процесс охватывает не только хрящевую ткань, но и все компоненты сустава: субхондральный участок кости, связки, капсулу, синовиальную оболочку и даже периартикулярные мышцы. Болевой синдром при остеоартрите встречается чаще, чем при других патологиях костно-мышечной системы. Актуально научное мнение о том, что вместо отдельного заболевания мы имеем дело с комплексным синдромом, объединяющим несколько отличающихся друг от друга фенотипов [1].

Множественные исследования в современной ревматологии подтверждают ключевое значение воспалительных процессов в развитии ОА. ОА сегодня – это гетерогенное заболевание, характеризующееся разнообразием клинических проявлений и биохимических характеристик, что приводит к существованию множества фенотипов (различных клинических форм) и эндотипов (различных внутриклеточных процессов). Основываясь на результатах биохимических и иммунологических исследований, а также клинико-инструментальных данных, ведущие специалисты данной области классифицировали ОА на отдельные фенотипы: метаболический, воспалительный и остеопоротический [2].

Среди основных риск-факторов в возникновении ОА выделяют: избыточную массу тела, нарушение обмена веществ, преждевременное прекращение менструаций, травмы, связанные с профессией, и чрезмерные физические нагрузки. Факторы, не поддающиеся коррекции, включают генетическую предрасположенность, пол, возрастные изменения, а также врожденные аномалии, такие как нестабильность суставов, избыточная подвижность, дисплазия и плоскостопие [3].

Целью исследования – определить распространенность и характеристики боли у пациентов при различных фенотипах ОА.

Материалы и методы

В исследовании принял участие 131 пациент с диагнозом остеоартрит коленных суставов на амбулаторном приеме в КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр» министерства здравоохранения Хабаровского края «Вивея» г. Хабаровска, средний возраст которых составил 69 лет, что соответствует распространенности ОА у данной категории лиц. Среди участников преобладали женщины – 98 % (128 человек), мужчины составили 2 % (3 человека). Для анализа боли использовали опросник нейропатической боли DN4 и опросник Центральной сенситизации CSI.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных ОА, включенных в исследование (n=131) представлена в таблице 1.

Из таблицы следует, что среди исследуемых средняя длительность заболевания ОА составила 17 лет, показатель среднего индекса массы тела соответствовал избыточной массе тела или предожирению, в клинической картине ОА преобладали боли, двигательные нарушения, парестезии и двигательные нарушения. Средняя визуально-аналоговая шкала боли составила 6 баллов, что соответствует умеренным болям с умеренными нарушениями. Использование DN4 – опросника показало, что характер болей у пациентов в меньшей степени носил невропатический характер. CSI – опросник показал умеренную степень центральной сенситизации у обследуемых больных.

Среди обследованных больных идентифицировало три различных фенотипа ОА.

Первый, воспалительный, был наиболее распространенным – 44 % (n=57). В данной группе преобладали женщины – 98 %, мужчины составили 2 %, что свидетельствует о высокой половой предрасположенности к воспалительному фенотипу заболевания у женщин пожилого возраста. Средний возраст пациентов в данной группе составил 70 лет. ОА характеризовался повышенным значением воспалительных маркеров, в частности С-реактивного белка, средний показатель которого в этой группе составил 12,8 мг/л.

Возрастно-половая структура пациентов с метаболическим фенотипом включала 50 пациентов, что составил 38 % от всей выборки. В этой группе доминировали женщины – 96 %, мужчины составили 4 %, что также подтверждает тенденцию к более высокой заболеваемости у женщин в рамках метаболического фенотипа. Средний возраст пациентов составил 69 лет. Необходимо отметить, что в рамках проведения лабораторного обследования пациентов у 15 обследованных (имеющих индекс массы тела более 30) в 100 % случаев наблюдалось значительное увеличение концентрации лептина (диапазон 43,2-128,7 нг/мл при норме 3,7-11,1 нг/мл), что указывает на корреляцию метаболических дисфункций

с изучаемой патологией. Контрольное сравнение с лицами из других фенотипических групп показало, что у 60 % контрольной группы также отмечалось повышение лептина, но амплитуда повышений здесь была существенно ниже – только до 38,28 нг/мл (минимум 12,15 нг/мл) при тех же референсных значениях: 3,7-11,1 нг/мл.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных ОА, включенных в исследование (n=131)

Показатели	Значения
Возраст (лет)	Средний возраст 69 лет [размах от 40 до 80 лет]
Кол-во женщины/мужчины, абс.	128/3
Длительность ОА, лет	Средняя длительность 17 лет [размах от 1 года до 49 лет]
ИМТ, кг/м²	Средняя величина – 26 [размах от 18 до 40]
Клинические проявления ОА, абс./ %:	
- боли	131/ 100
- двигательные нарушения	38 / 29
- парестезии	25 / 24
- нарушение чувствительности	22 / 17
- онемение	18 / 14
- депрессия	16 / 12
Результаты опросников (баллов):	
ВАШ	Средняя величина 6 баллов [размах от 1 до 10 баллов]
DN4	Средняя величина 3 балла [размах от 0 до 8 баллов]
CSI	Средняя величина 34 балла [размах от 10 до 76 баллов]
С-реактивный белок в крови, мг/л	Средняя величина 10 мг/л [размах от 3,78 до 18,4 мг/л]

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли; DN4 – опросник Douleur Neuropathique 4 questions) для выявления невропатического характера боли; CSI – опросник Central Sensitization Inventory для диагностики центральной сенситизации.

Возрастно-половая структура пациентов с остеопоротическим фенотипом включала 24 пациента, что составило 18 % от исследуемых лиц. В этой группе все пациенты были женского пола, что подчеркивает значительную роль половой предрасположенности к остеопоротическому фенотипу, связанной с возрастными изменениями костной ткани у женщин после менопаузы. Средний возраст в данной группе составил 68 лет, что соответствует возрасту, при котором у женщин наиболее часто развивается остеопороз и связанные с ним изменения в костной ткани.

Таким образом, возрастно-половой анализ исследуемой группы показал, что все три фенотипа встречаются преимущественно у женщин пожилого возраста, что согласуется с известными возрастными и половыми особенностями развития различных форм ОА. Высокий процент женщин в каждой группе подчеркивает необходимость учета половых и возрастных факторов при диагностике и выборе терапии для пациентов с различными фенотипами заболевания.

В таблице 2 представлена клиническая характеристика больных с различными фенотипами ОА.

Таблица 2 – Клиническая характеристика больных с воспалительным, метаболическим и остеопоротическим фенотипами ОА

Параметры	Фенотипы ОА		
	воспалительный, n=57	**метаболический, n=50**	**остеопоротический, n=24**
Возраст (лет)	70 [40; 86]	69 [47; 88]	68 [50; 79]
Женщины/мужчины, n	56/1	48/2	24/0
Длительность ОА, лет	17 [3; 48]	17 [1; 49]	16 [1; 36]
ИМТ, кг/м²	27 [24; 29]	35 [30; 40]	18 [17; 19]
Клинические проявления ОА, n (%):			
- боли	57 (100)	50 (100)	24 (100)
- двигательные нарушения	9 (16)	26 (52)	3 (13)
- парестезии	4 (7)	20 (40)	1 (4)
- онемение	1 (2)	16 (32)	1 (4)
- нарушение чувствительности	3 (5)	15 (30)	4 (17)
- депрессия	5 (9)	10 (20)	1 (4)
Результаты опросников (баллов):			
ВАШ	6 [2; 10]	7 [4; 10]	5 [2; 8]
DN4	3 [0; 6]	5 [2; 8]	2 [0; 4]
CSI	36 [10; 64]	41 [16; 76]	32 [20; 56]
С-реактивный белок в крови, мг/л	12,8 [8,2; 18,4]	3,5 [1,2; 4,6]	4,2 [2,6; 4,3]

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли; DN4 – опросник Douleur Neuropathique 4 questions) для выявления невропатического характера боли.

Из таблицы следует, что по возрасту, соотношению мужчин и женщин, длительности заболевания указанные фенотипы ОА были сопоставимы. Обращает на себя внимание, что при метаболическом фенотипе ИМТ в среднем составлял 35, что соответствует границе между первой и второй степенью ожирения.

В клинике заболевания при всех трех фенотипах преобладали боли. Наиболее тяжело протекало заболевание при метаболическом фенотипе ОА. Здесь чаще всего отмечались двигательные нарушения, парестезии, онемение, нарушение чувствительности и депрессия. Указанные симптомы сопровождались выраженным болевым синдромом невропатического характера с тяжелыми нарушениями, связанные с центральной сенситизацией.

Выделяют различные типы болей при ОА [4]. На рисунке 1 представлена распространенность типов болевых синдромов у пациентов с различными фенотипами ОА.



Рис. 1. Распространенность болевых синдромов (в %)

Из рисунка следует, что среди обследуемых пациентов (131 человек) значительно преобладали ноцицептивные боли – 63,4 % или 83 человека. Данный вид болей возникает вследствие стимуляции поверхностных или глубоких тканевых рецепторов (ноцицепторов) при травме, воспалении, ишемии или перерастяжении тканей. Клинические примеры включают посттравматические, послеоперационные, миофасциальные, воспалительные, боли. Этот тип боли служит защитным механизмом, сигнализируя о повреждении тканей [5]. Значительно реже диагностировались нейропатические (24,4 %) и смешанные боли (12,2 %). Нейропатический вид боли возникает при повреждении нервных волокон в любой точке от первичной афферентной проводящей системы до кортикальных структур ЦНС. Причинами могут быть компрессия, метаболические нарушения или дегенеративные изменения нервных структур [6]. Смешанные боли представляют собой сочетание вышеуказанных типов, что требует комплексного подхода к диагностике и терапии боли [4].

На рисунке 2 представлены результаты использования опросника DN4 для диагностики нейропатической боли. Опросник DN4 обладает высокой чувствительностью (86 %) и специфичностью (90 %), что делает его надежным инструментом для первичной диагностики нейропатической боли. В случаях, когда пациент набирает 4 или более баллов по опроснику – фиксируется факт наличия признаков нейропатической боли у конкретного пациента [7].

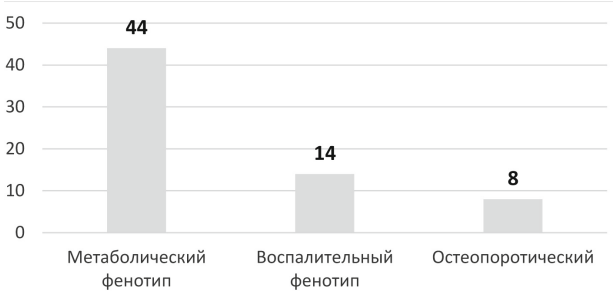


Рис. 2. Результаты использования опросника DN4 для диагностики нейропатической боли (в %)

Сравнительный анализ показал существенное преобладание нейропатической боли среди пациентов с метаболическим фенотипом – 44 %, значительно превышая показатели воспалительного – 14 % и остеопоротического – 8 % фенотипов.

В нашем исследовании особого терапевтического подхода с участием врача-невролога по результатам исследования потребовали 32 пациента (24,4 %) от общего числа всех обследованных (n=131), у которых был установлен нейропатический характер боли.

Следующим за определением типа боли этапом исследования стало определение клинически значимой центральной сенситизации (ЦС), как ведущего механизма хронической боли. ЦС – это повышение возбудимости сенсорных нейронов в ЦНС, приводящее к тому, что обычные, нормальные по интенсивности стимулы начинают восприниматься как болевые [7]. Диагностика ЦС крайне важна в клинической практике ввиду того, что включение в терапию коррекцию аспектов этого состояния значительно повышает эффективность лечения острой и хронической боли. Для рутинного использования разработан «Опросник центральной сенситизации» (CSI), состоящий из двух частей. Часть «А» включает 25 вопросов, связанных с клиническими проявлениями ЦС. На каждый вопрос можно дать один из 4 ответов по шкале Лайкерта, от 0 до 4, в которой 0 соответствует частоте признака «никогда», 4 – «всегда». ЦС считается выраженной при результате 40 баллов и более. Часть «В» опросника не учитывается при подсчете баллов, однако в ней пациент может указать, выставлялись ли ему ранее диагнозы (фибромиалгия, синдром хронической усталости, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, синдром раздраженного кишечника, мигрень или головная боль напряжения, множественная химическая чувствительность и синдром беспокойных ног), которые так или иначе связаны с явлениями ЦС. Большое количество баллов по CSI коррелирует с симптомами депрессии, нарушениями повседневной активности и сна, а также с выраженной интенсивностью боли [9].

В ходе исследования клинически значимая центральная сенситизация была обнаружена у трети обследованных пациентов (43 пациента или 33 %), согласно пороговому значению в 40 баллов по опроснику CSI. Распределение положительных результатов по фенотипам показало различия: среди пациентов с метаболическим фенотипом сенситизация выявлена в 40 % случаев (20 человек), при воспалительном фенотипе – в 32 % случаев (18 человек), а при остеопоротическом – лишь в 21 % случаев (5 человек) (рис. 3).



Рис. 3. Результаты использования диагностического опросника Центральной сенситизации CSI в группе каждого фенотипа (в %)

Особого внимания заслуживают 14 пациентов (11 % от общего числа), у которых диагностирован критический уровень сенситизации, превышающий 40 баллов. Эти пациенты находятся в зоне повышенного риска развития хронического болевого синдрома, что требует пересмотра их схемы анальгетической терапии.



Выводы

1. Проведенное исследование выявило у пациентов в значительной части случаев четкую ассоциацию ОА с нейропатической болью, которая имеет признаки клинически значимой центральной сенситизации. Особенно яркое проявление этих симптомов наблюдается у лиц с метаболическим фенотипом заболевания.

2. Распространенность нейропатической боли и центральной сенситизации у пациентов с метаболическим фенотипом (44 % по DN4, 40 % по CSI) свидетельствует также о значительной роли нейропатических механизмов в формировании хронической боли.

3. Подтверждена критическая важность персонализированного подхода к лечению ОА. Для лиц с определенной центральной сенситизацией и нейропатической болью рекомендуется использование нейромодуляции и препаратов, снижающих возбудимость центральной нервной системы, антидепрессантов.

4. Опросники CSI и DN4 предоставляют возможность не просто разграничить механизмы развития боли, но и адаптировать терапевтические методы к индивидуальным особенностям каждого конкретного пациента.

5. Данный практический опыт в целом позволяет оптимизировать диагностический процесс, повысить точность определения механизмов развития боли и, соответственно, выбрать наиболее эффективную терапию для каждого пациента с конкретным фенотипом ОА. В будущем, на наш взгляд, необходимо совершенствовать методы диагностики и терапии, включая биомаркеры, а также, с учетом полученных результатов, разрабатывать стратегии для снижения рисков возникновения хронической боли и улучшения качества жизни пациентов с ОА.

Список источников

1. Абдуллаев А., Алиахунова М., Аляви Б., Абдуллажанова Ш., Расулев Ё., Холмухамедов Ж. Современные подходы к лечению остеоартрита в зависимости от его фенотипов // In Library. – 2023. – № 22 (1). – С. 107-114. извлечено от https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/26331.
Abdullaev A., Aliakhunova M., Alyavi B., Abdullazhanova Sh., Rasulev E., Kholmukhamedov Zh. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis depending on its phenotypes // In Library. – 2023. – № 22 (1). – P. 107-114. retrieved from https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/26331.

2. Иванова А.В. Особенности течения остеоартрита с различными фенотипами и коморбидными заболеваниями / А.В. Иванова, П.Г. Даудова, Д.А. Оптовко // Актуальные проблемы современной медицины: сборник научных статей по материалам XXVI научно-практической конференции сотрудников и студентов Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, 08–13 апреля 2019 года. – Великий Новгород: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 2019. – С. 89-94.
Ivanova A.V. Features of the course of osteoarthritis with various phenotypes and comorbid diseases / A.V. Ivanova, P.G. Daudova, D.A. Optovko // Actual problems of modern medicine: a collection of scientific articles based on the materials of the XXVI scientific and practical conference of staff and students of the Institute of Medical Education of Novgorod State University named after Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, April 8-13, 2019. – Veliky Novgorod: Novgorod State University named after Yaroslav the Wise. – 2019. – P. 89-94.

3. Лила А.М., Алексеева Л.И., Телышев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита // Современная ревматология. – 2019. – № 13 (2). – С. 4-8.
Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Modern approaches to osteoarthritis phenotyping // Modern rheumatology. – 2019. – № 13 (2). – P. 4-8.

4. Аникин Д.Ю., Исаенко Л.П., Оттева Э.Н. Клиническая характеристика феномена боли при остеоартрите // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2024. – № 3. – С. 54-59.
Anikin D.Yu., Isaenko L.P., Otteva E.N. Clinical characteristics of the pain phenomenon in osteoarthritis // Public Health of the Far East. – 2024. – № 3. – P. 54-59.

5. Патология боли, роль и место различных методов лечения болевого синдрома / А.Т. Давыдов и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 55-75.
Pain pathology, the role and place of various methods of pain syndrome treatment / A.T. Davydov, et al. // Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 55-75.

6. Эрдес Ш. Принципы диагностики и лечения болей в нижней части спины // Науч.-практ. ревматология. – 2006. – № 2. – С. 37-44.
Erdes Sh. Principles of diagnosis and treatment of lower back pain // Scientific and practical rheumatology. – 2006. – № 2. – P. 37-44.

7. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J., Cunin G., Fermanian J., Ginies P., Grun-Overdyking A., Jafari-Schluep H., Lantéri-Minet M., Laurent B., Mick G., Serrie A., Valade D., Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // Pain: March 2005 – Volume 114, Issue 1. – P. 29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.

8. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов // Науч.-практ. ревматология. – 2019. – Т. 57, № 2. – С. 197-209.
Karateev A. E., Nasonov E. L. Chronic pain and central sensitization in immune-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted basic anti-inflammatory drugs // Scientific-practical rheumatology. – 2019. – Vol. 57, № 2. – P. 197-209.
9. Есин О.Р., Горобец Е.А., Хайруллин И.Х., Есин Р.Г., Гамирова Р.Г., Шамсутдинова Р.Ф., Федоренко А.И., Фасхутдинова А.Т., Хакимова А.Р. Опросник центральной сенситизации – русскоязычная версия // Журнал неврологии и психиатрии. С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (6). – С. 51-56.
Esin O.R., Gorobets E.A., Khairullin I.Kh., Esin R.G., Gamirova R.G., Shamsutdinova R.F., Fedorenko A.I., Faskhutdinova A.T., Khakimova A.R. Central Sensitization Questionnaire – Russian version // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2020. – № 120 (6). – P. 51-56.

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 12.01.2026.
The article was accepted for publication 12.01.2026.

❑❑❑