

Минеральная плотность кости у женщин пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов

Аверкиева Ю.В., Григорьева И.И., Раскина Т.А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Цель исследования – изучить состояние минеральной плотности кости (МПК) у женщин пожилого и старческого возраста с остеоартритом (ОА) коленных и тазобедренных суставов.

Пациенты и методы. В исследование включены 124 женщины (средний возраст – 73,3±8,46 года) с диагнозом ОА, соответствующим диагностическим критериям АСР. Определялась МПК поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}) и шейки бедренной кости, проведена рентгенография коленных и тазобедренных суставов в прямой проекции с оценкой рентгенологической стадии по классификации Kellgren и Lawrence.

Результаты и обсуждение. Общая частота остеопороза (ОП) в исследуемой когорте составила 28%, остеопении – 41%. ОП диагностирован у 20% женщин в возрасте 60–74 лет и у 38% – в возрасте 75–90 лет ($p < 0,05$), остеопения – у 41 и 42% соответственно ($p > 0,05$). В возрастных группах 65–74 лет и ≥75 лет у женщин с ОА тазобедренных суставов III–IV стадии МПК в шейке бедра была значимо выше, чем при I–II стадии ($p < 0,05$). В то же время в поясничном отделе позвоночника более поздние рентгенологические стадии ОА тазобедренных суставов были ассоциированы с более низкой МПК ($p < 0,05$). Пациентки обеих возрастных групп, страдающие ОА коленных суставов III и IV стадии, имели значимо более высокую МПК в поясничном отделе позвоночника, чем больные с ОА I–II стадии ($p < 0,05$). МПК в шейке бедра у больных ОА коленных суставов I–II и III–IV стадий была сопоставима в обеих возрастных группах ($p > 0,05$).

Заключение. Связь МПК и характерных для ОА структурных изменений противоречива и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: остеопороз; минеральная плотность кости; остеоартрит; пожилой и старческий возраст.

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина; rassib@mail.ru

Для ссылки: Аверкиева ЮВ, Григорьева ИИ, Раскина ТА. Минеральная плотность кости у женщин пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Современная ревматология. 2020;14(1):62–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-62-66

Bone mineral density in elderly and senile women with knee and hip osteoarthritis

Averkiewa Yu.V., Grigorieva I.I., Raskina T.A.

Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo 22A, Voroshilov St., Kemerovo 650056, Russia

Objective: to study bone mineral density (BMD) in elderly and senile women with knee and hip osteoarthritis (OA).

Patients and methods. The investigation enrolled 124 women (mean age, 73.3±8.46 years) diagnosed with OA meeting the ACR diagnostic criteria. Lumbar spine (L_{1-IV}) and femoral neck BMD values were determined; knee and hip X-ray in the frontal projection was carried out to assess the radiographic stage according to the Kellgren and Lawrence classification.

Results and discussion. The overall incidence of osteoporosis (OP) and osteopenia in the study cohort was 28 and 41%, respectively. OP was diagnosed in 20% of women aged 60–74 years and in 38% of those aged 75–90 years ($p < 0.05$); osteopenia was in 41 and 42%, respectively ($p > 0.05$). In the age groups of 65–74 years and ≥75 years, women with stage III–IV hip OA had a significantly higher femoral neck BMD than those with Stage I–II ($p < 0.05$). At the same time, the later radiographic stages of hip OA were associated with lower lumbar spine BMD ($p < 0.05$). The patients of both age groups who had Stages III and IV knee OA had a significantly higher lumbar spine BMD than those with Stage I–II OA ($p < 0.05$). The femoral neck BMD in patients with Stages I–II and III–IV knee OA was comparable in both age groups ($p > 0.05$).

Conclusion. The relationship between BMD and OA-related structural changes is contradictory and requires further investigation.

Keywords: osteoporosis; bone mineral density; osteoarthritis; elderly and senile age.

Contact: Tatiana Alekseevna Raskina; rassib@mail.ru

For reference: Averkiewa YuV, Grigorieva II, Raskina TA. Bone mineral density in elderly and senile women with knee and hip osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):62–66 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-62-66

Увеличение продолжительности жизни – одно из главных достижений современной медицины. Долголетие неизбежно связано с ростом так называемых «возраст-ассоциированных болезней», среди которых важное место занимают остеопороз (ОП) и остеоартрит (ОА).

ОА – самое частое заболевание суставов, распространенность которого увеличивается с возрастом. ОА в мире страдает около 15% населения, причем приблизительно 65% из них – в возрасте 60 лет и старше [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОА выявляется у 40% лиц пожилого возраста, и около 80% из них имеют различные ограничения подвижности, а каждый четвертый не может осуществлять повседневную деятельность [2].

Другим распространенным заболеванием является ОП, социальное значение которого определяется его последствиями – нетравматическими переломами позвоночника и трубчатых костей, обуславливающими значительный рост заболеваемости, инвалидности и смертности людей пожилого возраста.

Более трех десятилетий прошло с момента, когда M. Foss и P. Vuys [3] впервые выявили, что у больных с остеопоротическими переломами бедра проявления ОА в тазобедренном суставе (ТБС) были минимальны или отсутствовали вовсе, в то же время у пациентов с верифицированным ОА имела место тенденция к аномальному увеличению минеральной плотности кости (МПК). Теория об обратной связи ОА и ОП явилась предпосылкой к дальнейшему изучению патогенетических аспектов сосуществования этих болезней, что было обусловлено необходимостью дифференцированного подхода к лечению как ОА, так и ОП, особенно в том случае, если терапия одного заболевания может увеличивать риск развития другого.

Пионерской работой в области изучения взаимоотношений ОА и ОП стал обзор и метаанализ 36 клинических исследований из 16 стран Европы, Австралии и США (включено суммарно 37 тыс. человек, из них 11 тыс. – больные ОА различных локализаций), опубликованный J. Dequeker в 1996 г. [4]. Автором была сформулирована концепция об инверсивном отношении между двумя этими нозологиями, основанная на анализе результатов гистоморфологического исследования биоптатов костной ткани, подсчета индекса Синха, данных простой и двухфотонной абсорбциометрии.

В последние десятилетия особое внимание исследователей направлено на изучение влияния МПК на прогрессирование ОА, поскольку по данному вопросу имеются разные точки зрения.

В большинстве работ по оценке МПК у больных ОА представлены результаты, подтверждающие гипотезу J. Dequeker об обратной корреляционной взаимосвязи этого показателя с проявлениями ОА [5–10]. Показано, что у женщин с прогрессированием клинико-рентгенологических признаков ОА коленных суставов (КС) и ТБС отмечается повышение МПК в проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника (ПОП). Примечательно, что в мужских когортах подобная закономерность фиксировалась существенно реже [4, 8].

Несмотря на то что множество исследований демонстрируют прямую связь между ОА и повышением МПК разных локализаций, на сегодняшний день имеются работы, в которых данной связи не обнаружено [11]. При этом пока-

зано, что остеопенический синдром может выступать в качестве протектора прогрессирования ОА [11].

Имеющиеся противоречия могут быть обусловлены множеством факторов. Так, потеря МПК при различных локализациях ОА может происходить с неодинаковой скоростью в различных сегментах скелета. В связи с этим справедливо полагать, что область измерения МПК имеет значение для оценки взаимосвязи между МПК и проявлениями ОА. Кроме того, исследования могут быть выполнены на гетерогенных по полу, возрасту и расовой принадлежности когортах с использованием различных методик измерения и интерпретации полученных данных, что также может повлиять на результат. Нельзя исключить артефактного повышения МПК за счет характерных для поздних стадий ОА субхондрального склероза и остеофитоза в проекции пораженных суставов, значение которых в большинстве исследований не оценивалось.

Таким образом, на сегодняшний день не достигнуто консенсуса по вопросу взаимосвязи МПК и ОА.

Цель исследования – изучить состояние МПК у женщин пожилого и старческого возраста с ОА КС и ТБС.

Пациенты и методы. Результаты работы основаны на данных одномоментного обследования 124 женщин (средний возраст – $73,3 \pm 8,4$ года) с верифицированным согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) диагнозом ОА, направленных на двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) в рамках ежегодного скринингового обследования в 2017–2018 гг. и обратившихся амбулаторно к ревматологу с результатом DXA.

Обследование пациенток выполнялось после подписания информированного согласия установленной формы, одобренного этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями от 2013 г.).

В соответствии с классификацией ВОЗ 2018 г. пациентки были разделены на две возрастные группы: 1-я группа – пожилого (60–74 лет) и 2-я – старческого возраста (75–90 лет).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы (n=124)
Table 1. Characteristics of the study group (n=124)

Показатель	Значение, n (%)
Возраст, годы:	
60–74	66 (53,3)
75–90	58 (46,7)
Рентгенологическая стадия ОА КС:	
I	10 (8,0)
II	23 (18,5)
III	22 (17,7)
IV	15 (12,0)
Рентгенологическая стадия ОА ТБС:	
I	18 (14,5)
II	19 (15,3)
III	13 (10,4)
IV	4 (3,2)

Критериями включения являлись: женский пол, возраст старше 65 лет, достоверный диагноз ОА КС или ТБС I–IV стадии по классификации Kellgren и Lawtence, наличие рентгенограмм соответствующих суставов давностью 6–12 мес.

Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на метаболизм кости (злокачественные новообразования, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет 1-го типа, заболевания парашитовидных и щитовидной желез, гипогонадизм, гиперкортицизм, хроническая почечная недостаточность, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, болезни системы крови, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, синдром длительной неподвижности), прием глюкокортикоидов более 3 мес.

Методом DXA на рентгеновском денситометре Lunar Prodigy Primo (США) определяли МПК ПОП (L₁₋₄) и проксимального отдела бедренной кости. Все наблюдаемые женщины были старше 50 лет и находились в постменопаузе, в связи с чем МПК оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ: по T-критерию – количеству стандартных отклонений (СО) от среднего значения пика костной массы у молодых взрослых. При интерпретации данных использовались следующие референсные интервалы: нормальная МПК (T-критерий ≥ -1), остеопения (T-критерий от -1 до $-2,5$) и ОП (T-критерий $< -2,5$).

Всем пациентам была проведена рентгенография КС и ТБС в прямой проекции с оценкой рентгенологической стадии по классификации Kellgren и Lawtence. В обеих возрастных группах выделены подгруппы больных, имевших I–II и III–IV рентгенологическую стадию ОА.

Начальным этапом статистической обработки полученной информации предусматривалось применение программы Microsoft Office Excel 2010 для работы с электронными таблицами. С ее помощью осуществлялось формирование базы данных и сортировка полученной информации. Статистический анализ проводился с использованием программного пакета Statistica версии 6.1.478.0 для Windows компании StatSoft Inc. (США).

Для оценки и анализа полученных данных применялись непараметрические методы статистики, ввиду того что распределение отличалось от нормального. Результаты описания количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для качественных показателей указывалось абсолютное число и/или относительная величина в процентах (%).

Для оценки значимости различий между двумя группами количественных показателей использовали U-критерий Манна–Уитни (Mann-Whitney U test), для выявления различий между группами по качественным признакам – двусторонний точный критерий Фишера (Fisher exact two-tailed test) или критерий χ^2 Пирсона (Pearson Chi-square).

Результаты. ОП диагностирован у 20% женщин пожилого и у 38% – старческого возраста ($p < 0,05$), остеопения – у 41 и 42% соответственно ($p > 0,05$; рис. 1). МПК оставалась в пределах нормы соответственно у 39 и 20% пациентов ($p < 0,05$).

В группе женщин 75–90 лет ОП в ПОП определялся значимо чаще, чем в шейке бедренной кости ($p < 0,05$; рис. 2). Значимых различий по локализации у лиц 60–74 лет не отмечено ($p > 0,05$).

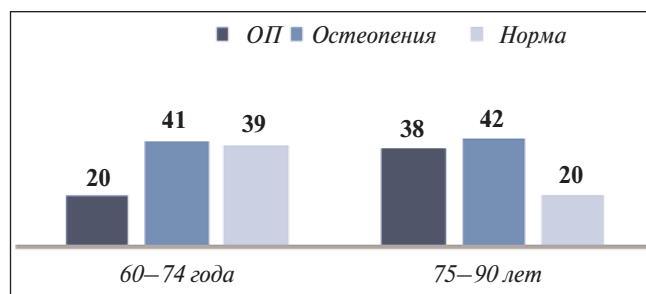


Рис. 1. Частота ОП и остеопении у женщин с ОА в разных возрастных группах, %

Fig. 1. The incidence of OP and osteopenia in women with OA in different age groups, %

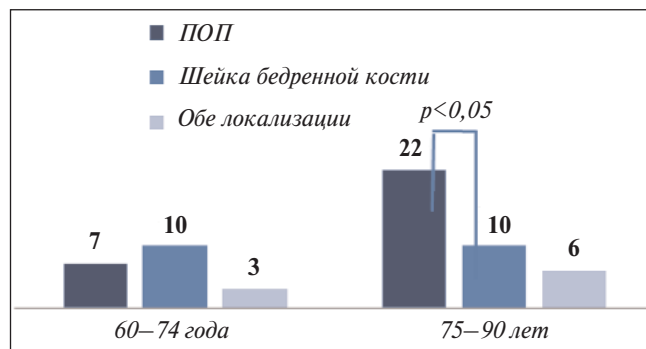


Рис. 2. Частота ОП в аксиальном скелете у женщин с ОА разных локализаций, %

Fig. 2. The incidence of axial skeleton OP in women with OA at different sites, %

У пожилых женщин с ОА ТБС I и II рентгенологической стадии МПК шейки бедренной кости была значимо меньше, чем у пациенток с III и IV стадией (табл. 2; $p < 0,05$). МПК в ПОП значимо не различалась ($p > 0,05$). У женщин той же возрастной группы с ОА КС I и II стадии МПК в ПОП была ниже, чем при III и IV стадиях ($p < 0,05$). Значимых различий в МПК шейки бедренной кости не выявлено ($p > 0,05$).

В группе больных 75–90 лет с ОА ТБС III и IV стадии МПК в шейке бедренной кости была значимо выше, а в ПОП – значимо ниже, чем при I и II стадиях ($p < 0,05$). У женщин данной возрастной группы с ОА КС I и II стадии МПК в поясничном отделе позвоночника была ниже, чем при III и IV стадиях ($p < 0,05$). МПК шейки бедренной кости в подгруппе лиц с ОА КС с разными рентгенологическими стадиями значимо не различалась ($p > 0,05$).

Обсуждение. Общая частота ОП в исследуемой когорте составила 28% (20% – в пожилом, 38% – в старческом возрасте). По данным зарубежных работ, частота ОП у больных ОА различных локализаций составляет 17–38% [9, 12], что согласуется с полученными нами результатами. Так, в исследовании Т. Makinen и соавт. [12] у женщин в постменопаузе частота ОП составила 28%, а остеопения – 45%, что сопоставимо с данными нашей работы. В то же время Л.М. Пасиешвили и соавт. [13] выявляли ОП у больных ОА пожилого и старческого возраста значительно чаще – в 36,7% случаев.

В Роттердамском проспективном исследовании [6] 1723 человека наблюдались в течение 2 лет. В этой группе

Таблица 2. МПК (г/см²) в разных областях измерения у пациенток с ОА, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. BMD (g/cm²) in different measurement areas in patients with OA; Me [25th; 75th percentiles]

Группа	Область измерения	
	шейка бедренной кости	ПОП (L ₁₋₄)
Женщины 60–74 лет		
ОА ТБС I–II стадии (n=22)	0,682 [0,584; 0,796]	0,946 [0,889; 1,001]
ОА ТБС III–IV стадии (n=10)	0,775 [0,705; 0,816]	0,970 [0,801; 1,034]
p	<0,05	>0,05
ОА КС I–II стадии (n=19)	0,695 [0,512; 0,723]	0,996 [0,883; 1,073]
ОА КС III–IV стадии (n=23)	0,713 [0,586; 0,772]	1,042 [0,978; 1,123]
p	>0,05	<0,05
Женщины 75 лет и старше		
ОА ТБС I–II стадии (n=15)	0,658 [0,572; 0,686]	0,894 [0,739; 1,007]
ОА ТБС III–IV стадии (n=7)	0,784 [0,651; 0,902]	0,800 [0,711; 0,934]
p	<0,05	<0,05
ОА КС I–II стадии (n=14)	0,671 [0,574; 0,712]	0,896 [0,791; 1,012]
ОА КС III–IV стадии (n=14)	0,711 [0,644; 0,778]	0,961 [0,899; 1,089]
p	>0,05	<0,05

у женщин ОА ТБС ассоциировался с повышением МПК на 3–8% и выявлено прогрессирование болезни по мере увеличения МПК. R. Chaganti и соавт. [7] установили, что МПК позвоночника и шейки бедра у больных ОА ТБС III и IV стадии значимо выше, чем у здоровых людей и пациентов с I и II стадией ОА ТБС. В другом масштабном исследовании показано, что пожилые европейские женщины, страдающие тяжелой формой ОА ТБС, имеют более высокую МПК в проксимальном отделе и шейке бедра по сравнению со здоровыми женщинами, сопоставимыми по полу и возрасту [10].

В настоящем исследовании МПК шейки бедра у женщин 60–74 лет с ОА ТБС III и IV стадии была значимо выше, чем при I и II стадиях заболевания, что вполне сопоставимо с результатами представленных выше работ. МПК ПОП у женщин 60–74 лет с разными стадиями ОА была сопоставима, в то время как у пациенток 75–90 лет с III и IV стадией ОА ТБС она была значимо ниже, чем при I–II стадиях.

Согласно большинству данных литературы, высокая МПК у больных ОА КС и ТБС ассоциирована с более поздними стадиями заболевания [5, 8]. Так, D. Hart и соавт. [5], наблюдавшие 830 женщин с ОА КС в течение 4 лет, выявили значительное повышение МПК в шейке бедра и в ПОП при III–IV стадии болезни и наличии остеофитов по данным рентгенологического исследования, по сравнению с пациентами, не имеющими остеофитоза. Авторы полагают, что данные результаты могут быть следствием наличия остеофитов, однако в группе больных с изолированным сужением суставной щели без образова-

ния остеофитов также имелась тенденция к повышению МПК на обоих участках измерения.

В проспективном когортном исследовании MOST (The Multicenter Osteoarthritis Study) [8], в которое вошли 1754 больных ОА КС обоего пола, показано, что увеличение МПК в шейке бедра и позвоночнике положительно коррелирует с риском развития ОА КС, сужением суставной щели и образованием остеофитов.

У больных ОА КС III–IV стадии в обеих возрастных группах мы наблюдали более высокую МПК шейки бедренной кости и ПОП, чем при I–II стадии, однако значимые различия выявлены только для ПОП.

Имеющиеся на сегодняшний день данные литературы и результаты нашей работы достаточно противоречивы, что может быть обусловлено особенностями методологического построения настоящего исследования. Кроме того, большое значение может иметь артефактное повышение МПК за счет субхондрального склероза и остеофитоза в проекции пораженных суставов, которые в данном исследовании не оценивались, хотя некоторые авторы полагают, что более высокая МПК является триггером либо для образования самих остеофитов (роль которых на сегодняшний день не ясна), либо для формирования так называемого гипертрофического фенотипа ОА, обусловленного генетическими особенностями [14].

Заключение. Учитывая многообразие клинических проявлений ОА и наличие противоречивой информации о его взаимосвязи с ОП, необходимы дальнейшие исследования в данной области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеярова НГ и др. Применение АРТРА МСМ ФОРТЕ у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. *Терапевтический архив*. 2015; 87(12):49–54. doi: 10.17116/terarkh2015871249-54 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Application of ARTHRA MSM FORTE in patients with osteoarthritis of the knee joint: a randomized open comparative study of the efficacy and tolerability of the drug. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;87(12): 49–54. doi: 10.17116/terarkh2015871249-54 (In Russ.)].
2. Canizares M, Power JD, Perruccio AV, et al. Association of regional racial/cultural context and socioeconomic status with arthritis in the population: A multilevel analysis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:399–407. doi: 10.1002/art.23316
3. Foss MV, Byers PD. Bone density, osteoarthritis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis*. 1972;31:259–64. doi: 10.1136/ard.31.4.259
4. Dequeker J. Inverse relationship osteoarthritis-osteoporosis: what is the evidence? What are the consequences? *Br J Rheumatol*. 1996;35:813–20. doi: 10.1093/rheumatology/35.9.813
5. Hart DJ, Mootoosamy I, Doyle DV, Spector TD. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general

- population: the Chingford Study. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:158-62. doi: 10.1136/ard.53.3.158
6. Burger H, van Daele PL, Odding E, et al. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. The Rotterdam Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39:81-6. doi: 10.1002/art.1780390111
7. Chaganti RK, Parimi N, Lang T, et al. Bone mineral density and prevalent osteoarthritis of the hip in older men for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. *Osteoporos Int.* 2010;21:1307-16. doi: 10.1007/s00198-009-1105-9
8. Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:163-8. doi: 10.1136/ard.2008.099531
9. Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study. *J Rheumatol.* 2000;27:1032-7.
10. Nevitt MC, Lane N E, Scott JC, et al. Radiographic osteoarthritis of hip and bone mineral density. The study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum.* 1995;38:907-16. doi: 10.1002/art.1780380706
11. Алексеева ЛИ, Беневоленская ЛИ, Михайлов ЕЕ, Смирнов АВ. Распространенность остеоартроза коленных суставов и суставов кистей среди лиц с различными показателями плотности костной массы. В сб.: Тезисы Третьего Российского симпозиума по остеопорозу. СПб.; 2000. С. 78. [Aleksееva LI, Benevolenskaya LI, Mikhailov EE, Smirnov AV. Prevalence of osteoarthritis of the knee and hand joints among individuals with various bone mass density indicators In: *Tezisy Tret'ego Rossiyskogo simpoziuma po osteoporozu* [Abstracts of the Third Russian Symposium on Osteoporosis]. St. Petersburg; 2000. P. 78 (In Russ.)].
12. Makinen TJ, Alm JJ, Laine H, et al. The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement. *Bone.* 2007;40(4):1041-7. doi: 10.1016/j.bone.2006.11.013
13. Пасиешвили ЛМ, Бобро ЛН. Остеоартроз и остеопороз: механизмы реализации и способы диагностики. Крымский терапевтический журнал. 2009;(1):30-3 [Pasieshvili LM, Bobro LN. Osteoarthritis and osteoporosis: mechanisms of implementation and diagnostic methods. *Krymskiy Terapevtichnyy Zhurnal = Crimean Therapeutic Journal.* 2009;(1):30-3 (In Russ.)].
14. Lane NE, Nevitt MC. Osteoarthritis, bone mass, and fractures: how are they related? *Arthritis Rheum.* 2002;46:1-4. doi: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<1::AID-ART10068>3.0.CO;2-P

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.04.2019/10.09.2019/28.01.2020

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.

Аверкиева Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8020-4545>

Григорьева И.И. <https://orcid.org/0000-0003-2855-4358>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>