

МАРКЁРЫ БЕЗОПАСНОСТИ ВЫПОЛНЯЕМЫХ ИЗОТОНИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ БЕЗ ОТЯГОЩЕНИЯ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МИОПАТИЯХ

Суслов В.М.¹, Либерман Л.Н.¹, Пономаренко Г.Н.^{2,3}, Руденко Д.И.¹,
Суслова Г.А.¹, Ростачёва Е.А.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
ул. Литовская, д.2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

² Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г. А. Альбрехта,
Бестужевская ул., д. 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация

³ Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация

Резюме

Введение. Наследственные миопатии — это большая гетерогенная группа нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся нарушениями в метаболизме и структуре мышечных волокон. В настоящее время имеются ограниченные данные и единичные исследования об эффективности и безопасности различных программ тренировок при данной группе заболеваний, что требует дополнительных исследований.

Цель. Оценить информативность инструментальных и биохимических маркеров безопасности выполняемого комплекса изотонических упражнений без отягощения при помощи биохимических и клинических маркеров повреждения скелетных мышц.

Материалы и методы. Всего обследован 31 пациент с генетически подтверждённой мышечной дистрофией Дюшенна, Беккера и врождённой немалиновой миопатией. Все пациенты выполняли комплекс разработанных упражнений с частотой 3 раза в неделю в течение 4 месяцев. Проводился комплекс обследований для оценки критериев безопасности.

Результаты. Согласно полученным результатам, во всех исследуемых группах было выявлено повышение активности креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы после проводимых физических нагрузок ($p \leq 0,05$). Тем не менее, по данным магнитно-резонансной томографии мышц не было выявлено статистически достоверного изменения сигнала во всех исследуемых мышцах тазового пояса и бёдер до и после тренировки во всех группах пациентов. За время прохождения курса реабилитации в группе пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна не было зарегистрировано клинически значимых нежелательных явлений, все выявленные явления соответствуют естественному течению заболевания.

Обсуждение. Несмотря на выявленное повышение активности ферментов в венозной крови после проводимых тренировок, данные магнитно-резонансной томографии скелетных мышц не продемонстрировали статистически достоверных изменений, что свидетельствует об отсутствии активного воспалительного процесса и отрицательной динамики на момент исследования, что свидетельствует о хорошей переносимости выполняемых физических упражнений.

Выводы. Таким образом, можно сделать вывод о невозможности применения креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы в качестве изолированных маркеров отрицательной динамики при оценке влияния физических нагрузок на пациентов с наследственными миопатиями. Проводимый пациентам разработанный комплекс физических не приводит к клинически значимой отрицательной динамике и является безопасным на основании данных клинических, лабораторных и инструментальных маркеров.

Ключевые слова: реабилитация, лечебная физкультура, наследственные миопатии, врождённые миопатии, мышечная дистрофия Дюшенна, маркёры безопасности.

Суслов В.М., Либерман Л.Н., Пономаренко Г.Н., Руденко Д.И., Суслова Г.А., Ростачёва Е.А. Маркёры безопасности выполняемых изотонических упражнений без отягощения при наследственных миопатиях // Физическая и реабилитационная медицина. — 2023. — Т. 5. — № 4. — С. 18-27. DOI: 10.26211/2658-4522-2023-5-4-18-27.

Suslov VM, Lieberman LN, Ponomarenko GN, Rudenko DI, Suslova GA, Rostacheva EA. Markyory bezopasnosti vypolnyaemyh izotonicheskikh uprazhnenij bez otyagoshcheniya pri nasledstvennyh miopatiyah [Safety markers for isotonic exercises without weights in hereditary myopathies]. Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina [Physical and Rehabilitation Medicine]. 2023;5(4):18-27. DOI: 10.26211/2658-4522-2023-5-4-18-27. (In Russian).

Галина Анатольевна Суслова / Galina A. Suslova; e-mail: docgas@mail.ru

SAFETY MARKERS FOR ISOTONIC EXERCISES WITHOUT WEIGHTS IN HEREDITARY MYOPATHIES

Suslov VM¹, Lieberman LN¹, Ponomarenko GN^{2,3}, Rudenko DI¹,
Suslova GA¹, Rostacheva EA¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University,

2 Litovskaya Street, 194100 St. Petersburg, Russian Federation

² Albrecht Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation,
50 Bestuzhevskaya Street, 195067 St. Petersburg, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
47 Piskarevskiy Ave, 195067 Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

Introduction. Hereditary myopathies are a large heterogeneous group of neuromuscular diseases characterized by disturbances in the metabolism and structure of muscle fibers. Currently, there are limited data and isolated studies on the effectiveness and safety of various training programs for this group of diseases. Incorrectly dosed physical activity can lead to damage to skeletal muscles and progression of the disease.

Aim. To evaluate the information content of instrumental and biochemical markers of the safety of a complex of isotonic exercises performed without weights using biochemical and clinical markers of skeletal muscle damage.

Materials and methods. A total of 31 patients with hereditary myopathies were examined, including Duchenne and Becker muscular dystrophy and congenital nemaline myopathy. All patients performed a set of developed exercises 3 times a week for 4 months. An examination was done to assess safety criteria.

Results. According to the results obtained, in all control groups an increase in the activity of creatine kinase and lactate dehydrogenase were detected after training ($p \leq 0.05$). But according to muscle MRI, no statistically significant changes before and after training in the MR signal were detected in all the studied muscles of the pelvic girdle and thighs in all patient groups. During the rehabilitation course, no clinically significant adverse events were recorded in the group of patients with Duchenne muscular dystrophy; all identified events correspond to the natural course of the disease.

Discussion. Despite the detected increase in enzyme activity in the venous blood after the training, MRI data of skeletal muscles did not demonstrate statistically significant changes, which indicates the absence of an active inflammatory process and negative dynamics at the time of the study, which indicates good tolerability of the physical exercises performed.

Summary. Thus, we can conclude that it is impossible to use creatine kinase and lactate dehydrogenase as isolated markers of negative dynamics when assessing the effect of physical activity on patients with hereditary myopathies. The developed complex of physical exercises performed on patients does not lead to clinically significant negative dynamics and is safe based on data from clinical, laboratory and instrumental markers.

Keywords: rehabilitation, physical therapy, hereditary myopathies, congenital myopathies, Duchenne muscular dystrophy, safety markers

Publication ethics. The submitted article was not previously published, all borrowings are correct.

Conflict of interest. There is no information about a conflict of interest.

Source of financing. The study had no sponsorship.

Received: 16.10.2023

Accepted for publication: 15.12.2023

Введение / Introduction

Наследственные миопатии — это большая гетерогенная группа нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся нарушениями в метаболизме и структуре мышечных волокон, основные симптомы включают в себя мышечную слабость, атрофию, повышенную утомляемость и прогрессирующие деформации опорно-двигательного аппарата [1]. Наследственные мышечные дистрофии представляют собой прогрессирующее заболевание. Их распространённость составляет от 19,8 до 25,1 на 100 тыс. человек [2]. Одной из наиболее частых форм являются мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) (1,7–4,2 на 100 тыс. новорожденных маль-

чиков) [3, 4]. К более редким формам относят мышечную дистрофию Беккера (МДБ) (2,4 на 100 тыс. новорожденных мальчиков), дистрофическую миотонию (0,5–18,1 на 100 тыс. населения), лице-лопаточно-плечевую мышечную дистрофию Ландузи – Дежерина (3,2–4,6 на 100 тыс. населения) [5–7]. Также среди мышечных дистрофий выделяют большую гетерогенную группу конечностно-поясных форм, наиболее часто характеризующихся вовлечением проксимальных отделов плечевого (тип Лейдена – Мёбиуса) и тазового пояса (тип Эрба) [5]. Их распространённость варьирует от 4 до 7 случаев на 100 тыс. населения. К ещё одной большой и гетерогенной группе наследственных ми-

опатий относят врождённые (структурные) миопатии. Общими признаками этой группы является врождённая мышечная слабость, гипотония, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, задержка в психомоторном развитии, часто характерен ранний дебют (детская и неонатальные формы). Их распространённость составляет около 1 на 100 тыс. новорожденных [8, 9]. Ключевыми патоморфологическими изменениями при мышечных дистрофиях является изменение мышечных волокон разного калибра, нарушение их формы, утраченная поперечная исчерченность. Также характерно увеличение количества ядер и их гиперплазия, возможно восковидное перерождение, вакуолизация и некроз, что является характерным признаком мышечного повреждения, ведущего в дальнейшем к фиброзно-жировой дегенерации [10, 11]. Таким образом, отличительной особенностью мышечных дистрофий является повышенная активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), креатинфосфокиназы (КФК и КФК-МВ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), что свидетельствует об активном прогрессирующем патологическом процессе в скелетных мышцах [7]. В то же время, для врождённых миопатий характерны нормальные показатели, либо же незначительное повышение активности КФК, ЛДГ, АлАТ и АсАТ, так как нет активного прогрессирующего распада скелетных мышц [8, 9].

Согласно международным рекомендациям по ведению пациентов нервно-мышечными заболеваниями, регулярные дозированные физические упражнения позволяют замедлить прогрессирование мышечной слабости и скелетные деформации при наследственных миопатиях. Однако в настоящее время имеются ограниченные данные и единичные исследования об эффективности и безопасности различных программ тренировок [12]. Избыточные нагрузки несут риск повреждения скелетных мышц, что проявляется усилением болевого синдрома, возникновением миоглобинурии, мышечной слабости и возможным ускорением прогрессирования заболевания [3, 13, 14].

Цель / Aim

Цель исследования — оценить информативность инструментальных и биохимических маркеров безопасности выполняемого комплекса изотонических упражнений без отягощения упражнений при помощи биохимических и клинических маркеров повреждения скелетных мышц.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Всего обследован

31 пациент с наследственными миопатиями, из них 16 пациентов с генетически подтверждённой мышечной дистрофией Дюшенна в возрасте от 4,1 до 11,6 лет (средний возраст 7,6 лет), 8 пациентов с мышечной дистрофией Беккера в возрасте от 9,9 до 15,0 лет (средний возраст 13,1 лет) и 7 пациентов с врождённой немалиновой миопатией в возрасте от 4,9 до 9,9 лет (средний возраст 7,1 лет). В группе детей с МДД 16 пациентов принимали глюкокортикостероидную терапию ежедневно в стандартных рекомендуемых дозировках более 6 месяцев. Все пациенты способны к самостоятельному передвижению.

Все пациенты выполняли комплекс упражнений, включающий в себя:

1. Динамические аэробные упражнения с акцентом на аксиальную мускулатуру, тазовый пояс, бедра и голени.

2. Упражнения на велотренажере на модели с широким сидением, устойчивой спинкой и регулировкой для пациентов разного возраста.

3. Тренировка баланса сидя и стоя.

4. Упражнения для амортизации стоп.

5. Укрепление стабилизаторов туловища (поперечная мышца живота, мышцы брюшного пресса, глубокие ротаторы позвоночного столба) и нижних конечностей.

6. Коррекция статического стереотипа (выработка навыка правильной позы сидя и стоя).

7. Дыхательные упражнения с целью увеличения амплитуды движения в межреберных промежутках, улучшение подвижности в реберно-позвоночных и реберно-грудинных сочленениях.

Длительность курса реабилитации составляла 4 месяца, курс был разделён на 2 этапа: подготовительный и тренирующий. Тренировки выполнялись под контролем врача ЛФК. Интенсивность подбиралась для каждого пациента индивидуально в зависимости от возраста, частоты сердечных сокращений (ЧСС) по формуле индивидуального функционального резерва сердца (ИФРС) = $190 - \text{возраст в годах}$. Интенсивность подготовительного этапа: 51–60% от ИФРС с количеством повторений каждого упражнения 6–8 раз. Интенсивность для тренирующего этапа: 61–70% от ИФРС с количеством повторений каждого упражнения 10–12 раз. Длительность тренировки составляла 60 мин. Частота 3 раза в неделю.

Всем испытуемым пациентам была выполнена магниторезонансная томография скелетных мышц тазового пояса, бёдер и голени. Исследование проводилось на магниторезонансном томографе Philips Ingenia 1.5T с использованием наружной натальной катушки. С двух сторон оценивались мышцы тазового пояса (большая, средняя и малая ягодичные мышцы, мышца, напрягающая широкую фасцию, подвздошно-крестцовая мышца,

наружная и внутренняя запирающие мышцы, гребенчатая мышца) и бёдер (большая, длинная и короткая приводящие мышцы, четырёхглавая мышца бедра (прямая мышца бедра, латеральная, медиальная и промежуточная широкие мышцы бедра), двуглавая мышца бедра (короткая и длинная головки), полусухожильная и полуперепончатая мышцы, тонкая мышца и портняжная мышца). МРТ мышц выполнялось 6 раз: до и после тренировки на исходном уровне, через 2 и 4 месяца. Применялись последовательности с приобретением изображений на нескольких срезах с разным временем эхо («multi-slice-multi-echo» последовательности, далее — MSME). Исследование проводилось со следующими параметрами: время эхо (TE) = 10–200 мс, время повторений (TR) = 3500 мс, угол наклона = 90°, угол перефокусировки 180°, количество срезов = 7, расстояние между срезами = 15 мм, толщина срезов = 10 мм.

На исходном уровне и при динамическом наблюдении через 2 и 4 месяца проводился забор венозной крови утром натощак с целью оценки активности КФК и ЛДГ до и после выполнения физических упражнений.

При выполнении МРТ и лабораторных анализов до тренировки, все испытуемые были предупреждены о необходимости избегать повышенных физических нагрузок минимум за 3 дня до проведения исследования.

МРТ мышц после тренировки выполнялась через 3–3,5 часа после окончания тренировки. Лабораторная оценка показателей активности КФК и ЛДГ в крови после физических упражнений проводилась на следующее утро после тренировки.

Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics v.26.0. Проводился расчет средних значений и доверительного интервала при $\alpha = 0,05$, рассчитывался парный t -критерий Стьюдента и парный t -критерий Вилкоксона для зависимых совокупностей. Сравнительный анализ проводился для показателей до и после тренировки на каждом из этапов исследования.

Результаты / Results

Биохимические маркеры

В группе пациентов с МДД средние значения КФК на исходном уровне составляли $15306,9 \pm 4441,9$ ед/л до тренировки и $21554,5 \pm 6195,4$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$), через 2 мес. $13768,7 \pm 3876,4$ ед/л до тренировки и $19738,4 \pm 5158,8$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$) и через 4 мес. $13764,4 \pm 4828,4$ ед/л до тренировки и $18989,9 \pm 6003,5$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$). Значения ЛДГ в данной группе на исходном уровне составляли $1093,9 \pm 281,6$ ед/л до тренировки и $1584,3 \pm$

$380,2$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$), через 2 мес. $944,6 \pm 216,9$ ед/л до тренировки и $1711,8 \pm 509,1$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$) и через 4 мес. $914,1 \pm 197,8$ ед/л до тренировки и $1506,5 \pm 260,7$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$).

Группа пациентов с МДД в возрасте младше 7 лет характеризовалась средними значениями КФК на исходном уровне составляли $20113,5 \pm 9096,0$ ед/л до тренировки и $26808,3 \pm 13348,6$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,05$), через 2 мес. $19154,0 \pm 5896,8$ ед/л до тренировки и $27773,5 \pm 6805,6$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,05$) и через 4 мес. $19348,5 \pm 8378,6$ ед/л до тренировки и $26904,9 \pm 10344,3$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,05$). Значения ЛДГ в данной возрастной группе на исходном уровне составляли $1455,8 \pm 552,6$ ед/л до тренировки и $2126,5 \pm 750,2$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,05$), через 2 мес. $1230,8 \pm 407,1$ ед/л до тренировки и $2180,4 \pm 1162,7$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,05$) и через 4 мес. $1170,7 \pm 364,0$ ед/л до тренировки и $1883,7 \pm 258,1$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,05$). В группе пациентов с МДД старше 7 лет средние значения КФК на исходном уровне составляли $11317,2 \pm 3311,5$ ед/л до тренировки и $16835,1 \pm 4906,2$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$), через 2 мес. $10233,9 \pm 3332,4$ ед/л до тренировки и $13444,7 \pm 4740,7$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$) и через 4 мес. $9623,6 \pm 4284,8$ ед/л до тренировки и $12992,8 \pm 4866,7$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$). Значения ЛДГ в данной возрастной группе на исходном уровне составляли $826,0 \pm 173,3$ ед/л до тренировки и $1158,8 \pm 200,0$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$), через 2 мес. $752,8 \pm 140,0$ ед/л до тренировки и $1325,1 \pm 285,7$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$) и через 4 мес. $730,3 \pm 140,3$ ед/л до тренировки и $1193,5 \pm 300,5$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,01$).

При проведении корреляционного анализа в данной группе была выявлена средняя обратная взаимосвязь возраста пациентов с активностью в биохимическом анализе крови КФК ($r = 0,52$, $p \leq 0,05$) и ЛДГ ($r = 0,62$, $p \leq 0,01$).

Группа пациентов с МДБ характеризовалась средними значениями КФК на исходном уровне $11442,8 \pm 5924,1$ ед/л до тренировки и $16136,4 \pm 7155,8$ ед/л после, через 2 месяца $10314,0 \pm 4252,8$ ед/л до тренировки и $15290,2 \pm 5316,2$ ед/л после и $9577,4 \pm 3561,7$ ед/л до тренировки и $14329,8 \pm 6341,6$ ед/л после. Значения ЛДГ в данной группе составляли на исходном уровне $721,2 \pm 212,5$ ед/л до тренировки и $998,0 \pm 274,1$ ед/л после, через 2 месяца $687,2 \pm 189,9$ ед/л до тренировки и $968,0 \pm 256,7$ ед/л после и $706,8 \pm 139,4$ ед/л до тренировки и $1010,2 \pm 317,3$ ед/л после.

В группе пациентов с врождёнными миопатиями средние значения КФК на исходном уровне составляли $125,0 \pm 66,8$ ед/л до тренировки и $145,8 \pm 78,3$ ед/л после тренировки ($p \leq 0,05$), через 2 мес. $129,2 \pm 71,0$ ед/л до тренировки и $156,4 \pm$

78,9 ед/л после тренировки ($p \leq 0,05$) и через 4 мес. 129,2 \pm 67,9 ед/л до тренировки и 151,0 \pm 78,6 ед/л после тренировки ($p \leq 0,05$). Значения ЛДГ в данной группе на исходном уровне составляли 206,8 \pm 58,7 ед/л до тренировки и 237,2 \pm 51,2 ед/л после тренировки ($pp \leq 0,05$), через 2 мес. 213,4 \pm 50,6 ед/л до тренировки и 216,6 \pm 66,0 ед/л после тренировки и через 4 мес. 219,6 \pm 62,8 ед/л до тренировки и 228,2 \pm 62,0 ед/л после тренировки ($p \leq 0,05$).

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с врождёнными миопатиями не было выявлено значимой взаимосвязи возраста пациентов с активностью в биохимическом анализе крови КФК ($r = -0,60$, $p = 0,285$) и ЛДГ ($r = 0,30$, $p = 0,624$).

Определение воспалительной активности в мышцах по данным МРТ

В группе пациентов с МДД средняя интенсивность сигнала в скелетных мышцах тазового пояса составляла на исходном уровне 39,6 \pm 1,1 мс до тренировки и 40,0 \pm 0,9 мс после, через 2 месяца 38,7 \pm 1,3 мс до тренировки и 38,5 \pm 1,2 мс после и через 4 месяца 38,7 \pm 1,1 мс до тренировки и 38,4 \pm 0,6 мс после (рис. 1). Средняя интенсивность сигнала в мышцах бёдер в данной группе составляла на исходном уровне 38,9 \pm 1,5 мс до тренировки и 39,4 \pm

1,6 мс после, через 2 месяца 37,5 \pm 1,9 мс до тренировки и 38,3 \pm 1,5 мс после, и через 4 месяца 38,4 \pm 1,8 мс до тренировки, 36,6 \pm 1,7 мс после (рис. 2).

Группа пациентов с МДБ при оценке скелетных мышц тазового пояса характеризовалась средними значениями интенсивности сигнала на исходном уровне 35,4 \pm 0,4 мс до тренировки и 36,4 \pm 0,6 мс после, через 2 месяца 35,4 \pm 0,5 мс до тренировки и 35,8 \pm 0,7 мс после, и через 4 месяца 35,2 \pm 0,4 мс до тренировки и 36,0 \pm 0,6 мс после. Средняя интенсивность сигнала в мышцах бёдер составляла 35,1 \pm 0,7 мс до тренировки и 35,4 \pm 0,9 мс после, через 2 месяца 35,3 \pm 0,8 мс до тренировки и 35,5 \pm 0,9 мс после, и через 4 месяца 35,0 \pm 0,7 мс до тренировки и 35,3 \pm 0,9 мс после.

В группе пациентов с врождёнными миопатиями при оценке скелетных мышц тазового пояса средние значения интенсивности сигнала на исходном уровне составляли 34,2 \pm 1,9 мс до тренировки и 33,9 \pm 1,4 мс после, через 2 месяца 34,5 \pm 0,8 мс до тренировки и 34,7 \pm 0,6 мс после, и через 4 месяца 34,7 \pm 0,8 мс до тренировки и 34,6 \pm 0,7 мс после. Средняя интенсивность сигнала в мышцах бёдер составляла 34,1 \pm 0,4 мс до тренировки и 34,0 \pm 0,3 мс после, через 2 месяца 34,4 \pm 0,6 мс до тренировки и 34,3 \pm 0,3 мс после, и через 4 месяца 34,2 \pm 0,6 мс до тренировки и 34,0 \pm 0,4 мс после.

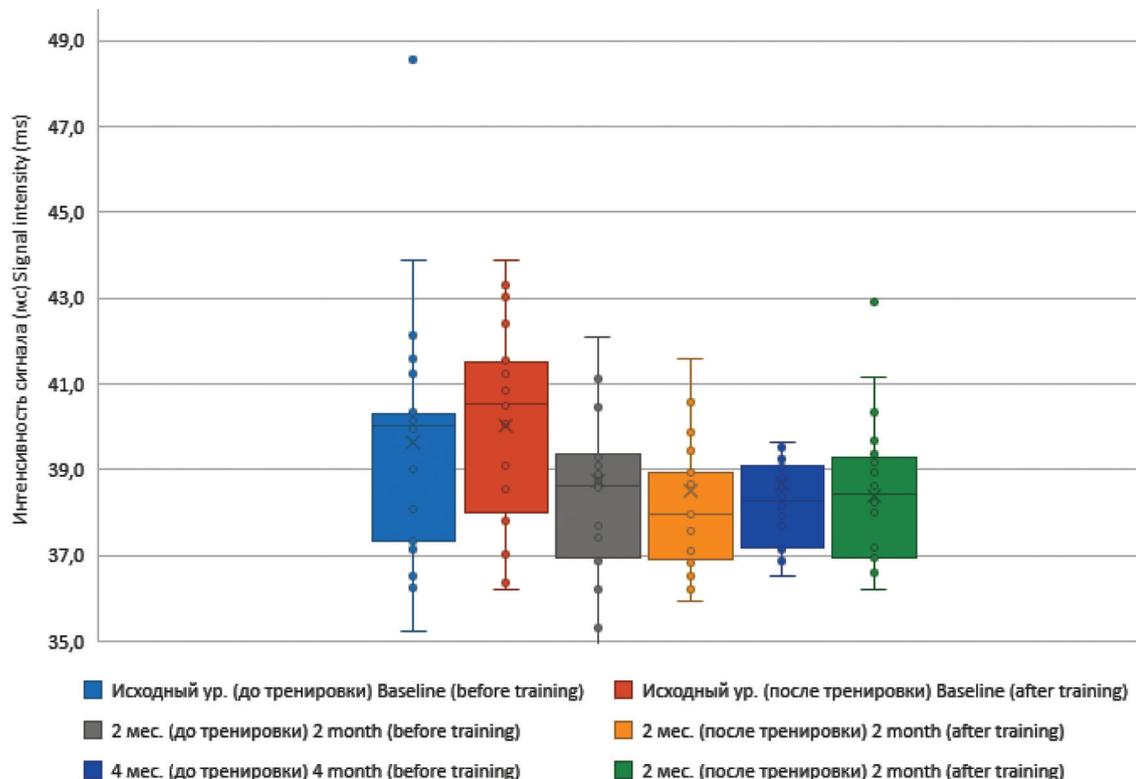


Рисунок 1. Интенсивность МР-сигнала от воды в мышцах тазового пояса в группе пациентов с МДД при динамической оценке до и после тренировки

Figure 1. Water MR-signal intensity in pelvic girdle muscles in the DMD patients group in dynamic observation before and after training

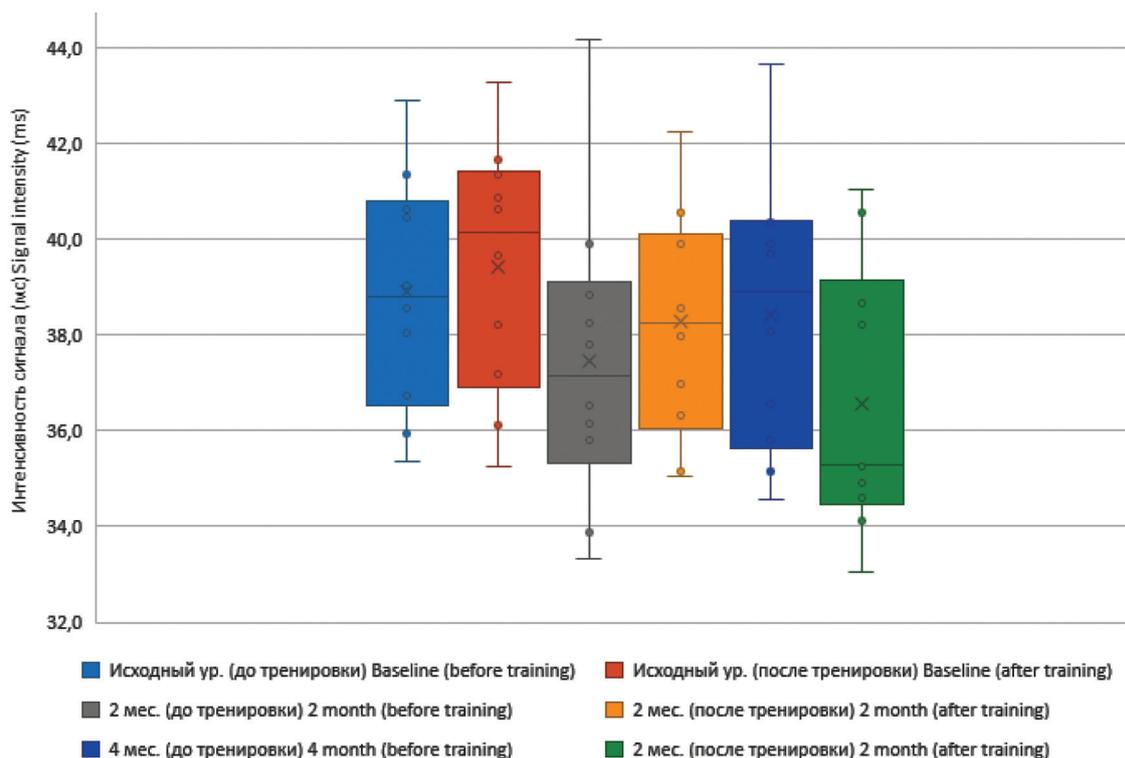


Рисунок 2. Интенсивность сигнала от воды в мышцах бёдер в группе пациентов с МДД при динамической оценке до и после тренировки

Figure 2. Water MR-signal intensity in thighs muscles in the DMD patients group in dynamic observation before and after training

Клиническая оценка нежелательных явлений

За 4 месяца курса ЛФК у 31 пациента были зарегистрированы нежелательные явления в течение 24 часов после тренировки, из них мышечные боли лёгкой интенсивности в группе МДД 10 (62,5%) и в группе МДБ 6 (75,0%), мышечная боль

умеренная (4–6 баллов по ВАШ) в группе МДД 2 (12,5%), чувство уплотнения и напряжения мышц нижних конечностей в группе МДД 14 (87,5%) и в группе МДБ 6 (75,0%). В группе МДД 1 случай (6,25%) чувства боли в спине лёгкой интенсивности (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе курса ЛФК в течение 24 ч. после проведённой тренировки у пациентов с МДД, МДБ и врождёнными миопатиями / Adverse events registered during a course of exercise therapy within 24 hours after training in patients with DMD, BMD and congenital myopathies

Нежелательные явления / Adverse events	Частота / Frequency		
	группа с МДД / DMD group (n = 16)	группа с МДБ / BMD group (n = 8)	группа с врождёнными миопатиями / congenital myopathies group (n = 7)
Мышечная боль лёгкая (1–3 б. по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) / Mild muscle pain (1–3 visual analogue scale (VAS) score)	10 (62,5%)	6 (75,0%)	0
Мышечная боль умеренная (4–6 б. по ВАШ) / Moderate muscle pain (4–6 VAS score)	2 (12,5%)	0	0
Мышечная боль выраженная (7–10 б. по ВАШ) / Severe muscle pain (7–10 VAS score)	0	0	0
Чувство уплотнения и напряжения мышц нижних конечностей / Feeling of tightness and tension in the muscles of the lower extremities	14 (87,5%)	6 (75,0%)	0

Нежелательные явления / Adverse events	Частота / Frequency		
	группа с МДД / DMD group (n = 16)	группа с МДБ / BMD group (n = 8)	группа с врождёнными миопатиями / congenital myopathies group (n = 7)
Нарастание мышечной слабости / Increasing muscle weakness	0	0	0
Нарушение артериального давления / Blood pressure disorder	0	0	0
Аритмии / Arrhythmias	0	0	0
Миоглобинурия / Myoglobinuria	0	0	0
Травмы суставов / Joint injuries	0	0	0
Травмы мышц / Muscles injuries	0	0	0
Боль в спине / Backache	1 (6,25%)	0	0

Обсуждение / Discussion

В данном исследовании оценивалась безопасность разработанного комплекса физических упражнений и его влияние на скелетные мышцы при миопатиях детского возраста. Как у здоровых людей, так и при нервно-мышечных заболеваниях, интенсивные упражнения приводят к повреждению клеточной структуры на уровне сарколеммы и Z-дисков, что приводит к увеличению общего КФК [15, 16]. При превышении порога нагрузки, которую может выдержать мышечная ткань, КФК проникает в интерстициальную жидкость, поглощается лимфатической системой и возвращается в кровоток. Границей диапазона интенсивности упражнений, которую может выдержать мышечная ткань, является ее предельная точка: когда нагрузка превышает определенный предел мышечной способности, КК просачивается в интерстициальную жидкость, поглощается лимфатической системой и возвращается в кровоток [17]. Самая высокая активность сывороточных ферментов после тренировки обнаруживается после очень длительных соревновательных упражнений, таких как марафонский бег на сверхдлинные дистанции или соревнования по триатлону. Упражнения с отягощениями, которые включают эксцентрические мышечные сокращения, такие как бег под уклон, вызывают наибольшее увеличение активности сывороточных ферментов [18].

В случае с наследственными миопатиями, особенно при мышечных дистрофиях, порог допустимой физической нагрузки является более низким за счёт нарушения синтеза мышечных белков. В нашей работе применялся специализированный разработанный комплекс физических упражнений, исключающий избыточный характер нагрузки в ходе тренировки. В соответствии с ре-

зультатами нашего исследования, активность КФК и ЛДГ в биохимическом анализе крови в ответ на заданную физическую нагрузку характеризовалась 1,5–2 кратным повышением, что согласуется с результатами исследования, проведенного со взрослыми пациентами с конечностно-поясными формами мышечной дистрофии и мышечной дистрофии Беккера [19]. По литературным данным, 2–4 кратное повышение КФК на 1–3 сутки после физических упражнений описывается и у здоровых добровольцев после упражнений на велотренажере, длительность 90 минут [20]. По литературным данным описывается высокая и умеренная корреляция активности КФК с возрастом пациентов [21], что соответствует полученным в нашем исследовании данным. Таким образом, активность КФК (снижение с возрастом) при МДД может служить косвенным маркером динамики течения заболевания при длительном наблюдении [22, 23]. Отсутствие корреляции между показателями активности КФК и ЛДГ и возрастом пациентов с врождёнными миопатиями может объясняться отсутствием активного патологического процесса и выраженного повреждения скелетных мышц. Тем не менее, это требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов.

По результатам нашего исследования, интенсивность сигнала T2 в скелетных мышцах нижних конечностей была повышена во всех исследуемых группах у пациентов с МДД и МДБ, что соответствует течению заболевания и согласуется с результатами ранее проведенных исследований [24]. В группе пациентов с врождёнными прогрессирующими миопатиями интенсивность сигнала оставалась в пределах референтных значений, составляющих 33–35 мс для мышц тазового пояса, бёдер и голени по данным нашего предыдущего исследования [25, 26], что свидетельствует

об отсутствии активного воспалительного процесса на момент исследования.

Ни в одной исследуемой группе не было выявлено статистически достоверных динамических изменений по данным МРТ до- и после нагрузки, что свидетельствует об отсутствии нарастания отёка и воспаления в скелетных мышцах, обусловленных избыточным характером нагрузки, что является одним из инструментальных маркёров безопасности выполняемых упражнений.

В ходе курса тренировок все пациенты наблюдались врачом-неврологом с целью выявления нежелательных явлений, взаимосвязанных с проводимыми упражнениями. Все зарегистрированные нежелательные явления (мышечная боль и чувство напряжения в мышцах ног) в группе пациентов с МДД и МДБ являются естественным течением заболевания и носили лёгкий и непродолжительный характер. Во всех группах пациентов не было зарегистрировано нежелательных явлений, повлекших к отказу родителей и пациента или невозможности прохождения дальнейшего курса тренировок.

Выводы / Summary

Таким образом, на основании полученного комплекса клинических, лабораторных и нейровизуализационных данных, можно сделать вывод о невозможности применения КФК и ЛДГ в качестве изолированных маркёров отрицательной динамики при оценке влияния физических нагрузок на пациентов с наследственными миопатиями. Необходимо проведение дополнительного клинического и инструментального обследования — качественной или количественной МРТ скелетных мышц с целью определения выраженности отёка и воспалительной активности.

Проводимый разработанный комплекс физических упражнений не приводит к клинически значимой отрицательной динамике и является безопасным на основании данных клинических, лабораторных и инструментальных маркёров.

Литература

- Cardamone M, Darras BT, Ryan MM. Inherited myopathies and muscular dystrophies. *Semin Neurol.* 2008;2:250-9. DOI: 10.1055/s-2008-1062269.
- Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet.* 2002; 359(9307):687-95. DOI:10.1016/S0140-6736(02)07815-7.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(3):251-67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
- Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2002; 10: 138-51.
- Flanigan KM. Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin.* 2014;32(3):671-88. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.05.002.
- Domingos J, Sarkozy A, Scoto M, Muntoni F. Dystrophinopathies and Limb-Girdle Muscular Dystrophies. *Neuropediatrics.* 2017;48(4):262-72. DOI: 10.1055/s-0037-1601860.
- Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:541-8. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00035-1.
- Romero NB, Clarke NF. Congenital myopathies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1321-36. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00004-6.
- Казаков В.М., Руденко Д.И., Стуческая Т.Р., Колынин В.О. Врожденные миопатии. Обзор клинико-генетических и морфологических особенностей отдельных форм // Неврологический журнал. — 2018. — Т. 23. — №1. — С.9-15. DOI:10.18821/1560-9545-2018-23-1-9-15.
- Shieh PB. Muscular dystrophies and other genetic myopathies. *Neurol Clin.* 2013;31(4):1009-29. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.04.004.
- Narasimhaiah D, Uppin MS, Ranganath P. Genetics and muscle pathology in the diagnosis of muscular dystrophies: An update. *Indian J Pathol Microbiol.* 2022;65:259-70. DOI: 10.4103/ijpm.ijpm_1074_21.
- Voet NB, van der Kooij EL, Riphagen II, Lindeman E et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD003907. DOI: 10.1002/14651858.CD003907.pub4.
- Cruz-Guzmán OR. Systemic Inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy: Association with Muscle Function and Nutritional Status. *Biomed. Res. Int.* 2015; 891-972.
- Deconinck N. Pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *Pediatr. Neurol.* 2007;36(1):1-7.
- McMillan HJ, Gregas M, Darras BT, Kang PB. Serum transaminase levels in boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatrics.* 2011;127(1):132-6. DOI: 10.1542/peds.2010-0929.
- Rodríguez-Cruz M, Almeida-Becerril T, Atilano-Miguel S, Cárdenas-Conejo A et al. Natural History of Serum Enzyme Levels in Duchenne Muscular Dystrophy and Implications for Clinical Practice. *Am J PhysMedRehabil.* 2020;99(12):1121-8. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001500.
- Malm C, Sjödin TL, Sjöberg B et al. Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. *J Physiol.* 2004;556:983-1000.
- Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *BrMed Bull.* 2007;209: 81-2. DOI: 10.1093/bmb/ldm014.
- Andersen SP, Svein ML, Hansen RS, Madsen KL et al. Creatine kinase response to high-intensity aerobic exercise in adult-onset muscular dystrophy. *MuscleNerve.* 2013;48(6):897-901. DOI: 10.1002/mus.23846.
- Totsuka M, Nakaji S, Suzuki K, Sugawara K et al. Break point of serum creatine kinase release after endurance exercise. *J Appl Physiol.* 2002;93(4):1280-6. DOI: 10.1152/jappphysiol.01270.2001.
- Hathout Y, Seol H, Han MH, Zhang A et al. Clinical utility of serum biomarkers in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Proteomics.* 2016;13:9. DOI: 10.1186/s12014-016-9109-x.

22. Kim EY, Lee JW, Suh MR, Choi WA et al. Correlation of Serum Creatine Kinase Level With Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Ann Rehabil Med.* 2017;41(2):306-12. DOI: 10.5535/arm.2017.41.2.306.
23. Zygmunt AM, Wong BL, Horn PS, Lambert J et al. A longitudinal study of creatine kinase and creatinine levels in Duchenne muscular dystrophy. *MuscleNerve.* 2023;67(2):138-45. DOI: 10.1002/mus.27760.
24. Mankodi A, Azzabou N, Bulea T, Reyngoudt H et al. Skeletal muscle water T2 as a biomarker of disease status and exercise effects in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(8):705-14. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.04.008.
25. Suslov VM, Suslova GA, Lytaev SA. Clinical and MRI markers of muscles damage in ambulant and non-ambulant DMD patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2022;103(3):18. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.01.049.
26. Suslov VM, Suslova GA, Lytaev SA. MRI assessment of motor capabilities in patient with Duchenne muscular dystrophy according to the Motor Function Measure scale. *Tomography.* 2022;8(2):948-60. DOI: 10.3390/tomography8020076.
12. Voet NB, van der Kooij EL, Riphagen II, Lindeman E et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD003907. DOI: 10.1002/14651858.CD003907.pub4.
13. Cruz-Guzmán OR. Systemic Inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy: Association with Muscle Function and Nutritional Status. *Biomed. Res. Int.* 2015; 891-972.
14. Deconinck, N. Pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *Pediatr. Neurol.* 2007;36(1):1-7.
15. McMillan HJ, Gregas M, Darras BT, Kang PB. Serum transaminase levels in boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatrics.* 2011;127(1):132-6. DOI: 10.1542/peds.2010-0929.
16. Rodríguez-Cruz M, Almeida-Becerril T, Atilano-Miguel S, Cárdenas-Conejo A et al. Natural History of Serum Enzyme Levels in Duchenne Muscular Dystrophy and Implications for Clinical Practice. *Am J PhysMedRehabil.* 2020;99(12):1121-8. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001500.
17. Malm C, Sjödin TL, Sjöberg B et al. Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. *J Physiol.* 2004;556:983-1000.
18. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *BrMed Bull.* 2007;209:81-2. DOI: 10.1093/bmb/ldm014.
19. Andersen SP, Svein ML, Hansen RS, Madsen KL et al. Creatine kinase response to high-intensity aerobic exercise in adult-onset muscular dystrophy. *MuscleNerve.* 2013;48(6):897-901. DOI: 10.1002/mus.23846.
20. Totsuka M, Nakaji S, Suzuki K, Sugawara K et al. Break point of serum creatine kinase release after endurance exercise. *J ApplPhysiol.* 2002;93(4): 1280-6. DOI: 10.1152/jappphysiol.01270.2001.
21. Hathout Y, Seol H, Han MH, Zhang A et al. Clinical utility of serum biomarkers in Duchenne muscular dystrophy. *ClinProteomics.* 2016;13:9. DOI: 10.1186/s12014-016-9109-x.
22. Kim EY, Lee JW, Suh MR, Choi WA et al. Correlation of Serum Creatine Kinase Level With Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Ann Rehabil Med.* 2017;41(2):306-12. DOI: 10.5535/arm.2017.41.2.306.
23. Zygmunt AM, Wong BL, Horn PS, Lambert J et al. A longitudinal study of creatine kinase and creatinine levels in Duchenne muscular dystrophy. *MuscleNerve.* 2023;67(2):138-45. DOI: 10.1002/mus.27760.
24. Mankodi A, Azzabou N, Bulea T, Reyngoudt H et al. Skeletal muscle water T2 as a biomarker of disease status and exercise effects in patients with Duchenne muscular dystrophy. *NeuromusculDisord.* 2017;27(8):705-14. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.04.008.
25. Suslov VM, Suslova GA, Lytaev SA. Clinical and MRI markers of muscles damage in ambulant and non-ambulant DMD patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2022;103(3):18. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.01.049.
26. Suslov VM, Suslova GA, Lytaev SA. MRI assessment of motor capabilities in patient with Duchenne muscular dystrophy according to the Motor Function Measure scale. *Tomography.* 2022;8(2):948-60. DOI: 10.3390/tomography8020076.

References

1. Cardamone M, Darras BT, Ryan MM. Inherited myopathies and muscular dystrophies. *SeminNeurol.* 2008;2:250-9. DOI: 10.1055/s-2008-1062269.
2. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet.* 2002; 359(9307):687-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07815-7.
3. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(3):251-67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
4. Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2002; 10: 138-51.
5. Flanigan KM. Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin.* 2014;32(3):671-88. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.05.002.
6. Domingos J, Sarkozy A, Scoto M, Muntoni F. Dystrophinopathies and Limb-Girdle Muscular Dystrophies. *Neuropediatrics.* 2017;48(4):262-72. DOI: 10.1055/s-0037-1601860.
7. Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:541-8. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00035-1.
8. Romero NB, Clarke NF. Congenital myopathies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1321-36. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00004-6.
9. Kazakov VM, Rudenko DI, Stuchevskaya TR, Kolinin VO. Vrozhdennye miopatii. Obzor kliniko-geneticheskikh i morfologicheskikh osobennostej otdelnykh form [Congenital myopathies. Review of clinical, genetic and morphological features of individual forms]. *Neurologicheskij zhurnal [Neurological Journal].* 2018;23(1):9-15. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-1-9-15. (In Russian).
10. Shieh PB. Muscular dystrophies and other genetic myopathies. *Neurol Clin.* 2013;31(4):1009-29. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.04.004.
11. Narasimhaiah D, Uppin MS, Ranganath P. Genetics and muscle pathology in the diagnosis of muscular dystrophies: An update. *Indian J PatholMicrobiol.* 2022;65:259-70. DOI: 10.4103/ijpm.ijpm_1074_21.

Поступила: 16.10.2023

Принята в печать: 15.12.2023

Авторы

Сулов Василий Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация; e-mail: vms.92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5903-8789>.

Либерман Лариса Николаевна — ассистент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация; e-mail: lalieber74@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-5791-6872>.

Пономаренко Геннадий Николаевич — член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНОЦ МСЭ и Р им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, Бестужевская ул., д. 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация; заведующий кафедрой физической и реабилитационной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация; e-mail: ponomarenko_g@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7853-4473>.

Руденко Дмитрий Игоревич — доктор медицинских наук, ассистент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация; e-mail: dmrud_h2@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2770-6755>.

Сулова Галина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой реабилитологии ФП и ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация; e-mail: docgas@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7448-762X>.

Ростачёва Елена Александровна — ассистент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация; e-mail: ele-ova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-6909-1923>.

Authors

Suslov Vasily Mikhailovich — PhD in Medical Sciences (Cand. Med. Sci.), Associate Professor of the Department of Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Litovskaya Street, 194100 St. Petersburg, Russian Federation; e-mail: vms.92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5903-8789>.

Lieberman Larisa Nikolaevna — assistant at the Department of Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Litovskaya Street, 194100 St. Petersburg, Russian Federation; e-mail: lalieber74@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-5791-6872>.

Ponomarenko Gennadiy Nikolaevich — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Grand PhD in Medical sciences (Dr. Med. Sci.), Professor, Director General of the Albrecht Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation, 50 Bestuzhevskaya Street, 195067 St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 47 Piskarevskiy Ave., 195067 St. Petersburg, Russian Federation; e-mail: ponomarenko_g@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7853-4473>.

Rudenko Dmitry Igorevich — Grand PhD in Medical Sciences (Dr. Med. Sci.), assistant of the Department of Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Litovskaya Street, 194100 St. Petersburg, Russian Federation; e-mail: dmrud_h2@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2770-6755>.

Suslova Galina Anatolyevna — Grand PhD in Medical Sciences (Dr. Med. Sci.), professor, Head of the Department of Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Litovskaya Street, 194100 St. Petersburg, Russian Federation; e-mail: docgas@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7448-762X>.

Rostacheva Elena Aleksandrovna — assistant at the Department of Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Litovskaya Street, 194100 St. Petersburg, Russian Federation; e-mail: ele-ova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-6909-1923>.