Проблемы терапии больных с поражением мочеполювых органов *Mycoplasma genitalium*: клинические наблюдения

В.Б. Стоянов¹, В.А. Молочков², Т.Б. Семенова¹, О.Б. Жуков³

¹ООО «Герпетический центр»; Россия, 117292 Москва, ул. Гримау, 10а, стр. 2;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117819 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Виктор Борисович Стоянов herpesclinic@mail.ru

Mycoplasma genitalium – клинически значимая внутриклеточная бактерия из семейства генитальных микоплазм, абсолютно доминирует при персистентных/рецидивирующих негенококковых уретритах, возбудитель хронических воспалительных заболеваний мочеполювых органов, что определяет актуальность проблемы лечения этой инфекции. В работе представлены наблюдения за 2 пациентами с хронически рецидивирующим уретритом, обусловленным мультиантибиотикорезистентными штаммами *M. genitalium*. Ни одна из примененных схем антибактериального лечения, предусмотренных международными протоколами по лечению *M. Genitalium*-инфекции, не позволила добиться у этих пациентов ни клинического, ни микробиологического излечения. Практикующие врачи нуждаются не только в разработке и усовершенствовании методов амплификации нуклеиновых кислот с антимикробным тестированием резистентности *M. genitalium*, но и в появлении новых антимикробных препаратов с улучшенными химико-фармакологическими свойствами для лечения больных с поражением мочеполювых органов внутриклеточными урогенитальными инфекциями.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, *Mycoplasma genitalium*, антибиотикорезистентность, лечение

Для цитирования: Стоянов В.Б., Молочков В.А., Семенова Т.Б., Жуков О.Б. Проблемы терапии больных с поражением мочеполювых органов *Mycoplasma genitalium*: клинические наблюдения. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(4):86–91. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-86-91.

Therapy challenges in patients with *Mycoplasma genitalium* infection of the urogenital tract: clinical observations

V.B. Stoyanov¹, V.A. Molochkov², T.B. Semenova¹, O.B. Zhukov³

¹Herpet Center LLC; Bld. 2, 10a Grimaу St., Moscow 117292, Russia;

²M. F. Vladimirsky Moscow Region Scientific Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

³RUDN University; Bld. 3, 21 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Viktor Borisovich Stoyanov herpesclinic@mail.ru

Mycoplasma genitalium is a clinically significant intracellular bacterium from the family of genital mycoplasmas; it absolutely dominates in persistent/recurrent nongonococcal urethritis, causes chronic inflammatory diseases of the urogenital organs which dictates the necessity of treating this infection. The study presents observations of 2 patients with chronic recurrent urethritis caused by multiple drug resistant strains of *M. genitalium*. None of the administered schemes of antibacterial treatment covered in the international protocols on treatment of *M. genitalium* infection allowed to achieve clinical or microbiological cure in these patients. Practicing doctors require development and improvement of nucleic acid amplification methods with antimicrobial testing for *M. genitalium* resistance and new antimicrobial drugs with improved chemical and pharmacological characteristics for treatment of patients with intracellular urogenital infections.

Key words: sexually transmitted infections, *Mycoplasma genitalium*, drug resistance, therapy

For citation: Stoyanov V.B., Molochkov V.A., Semenova T.B., Zhukov O.B. Therapy challenges in patients with *Mycoplasma genitalium* infection of the urogenital tract: clinical observations. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(4):86–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-86-91.

Введение

Актуальность проблемы лечения инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), обусловлена непрекращающимся ростом как их частоты, так и случаев устойчивости их возбудителей к традиционным антимикробным препаратам. В связи с высокой частотой в структуре возбудителей хронических воспалительных заболеваний мочеполовых органов внутриклеточных бактерий для лечения используют активные против них противомикробные препараты, в частности макролиды [1–6]. Особое место среди указанных возбудителей ИППП принадлежит *Mycoplasma genitalium* (MG) — патогенной внутриклеточной бактерии из семейства генитальных микоплазм. По распространенности среди возбудителей негонококковых ИППП она занимает 2-е место после *Chlamydia trachomatis* (CT) (частота выявления MG составляет 60–85 % от частоты выявления CT), причем в 15 % случаев обнаруживают присутствие обоих патогенов. И хотя MG считается менее контагиозной, чем CT, обе инфекции имеют примерно одинаковую клинику и частоту осложнений со стороны мочеполовых органов, а также глаз (конъюнктивит) и суставов (приобретенный половым путем реактивный артрит) [5–7].

Доля случаев вызванного MG уретрита варьирует в зависимости от стран и географических регионов. Инкубационный период для MG составляет от 14 до 60 дней и более. Факторами риска заражения являются возраст до 40 лет, половая активность, полигамный образ жизни, небезопасные сексуальные практики. Согласно данным международных эпидемиологических исследований, распространенность MG среди мужчин составляет 1,1 %, среди женщин — 0,8 %, общая распространенность — 1 % [4].

Типичный клинический симптом мочеполовой инфекции, обусловленной MG у мужчин, — уретрит, проявляющийся выделениями из наружного отверстия уретры, дизурией, иногда — баланитом или баланопоститом. К осложнениям, вызванным MG в органах малого таза у женщин, относятся эндоцервицит, аднексит, сальпингит (сальпингоофорит). Установлена связь MG с риском развития бесплодия, внематочной беременности, спонтанных аборт [8–13].

У мужчин MG также рассматривается как важный этиологический агент бесплодия. При этом хронический персистирующий и рецидивирующий уретрит может ассоциироваться с простатитом и эпидидимитом [13, 14], а воспалительная патология в придаточных половых железах — патогенетический фактор развития патозооспермии и нарушения фертильности. В част-

ности, показано, что у бесплодных мужчин с MG в эякуляте достоверно снижена концентрация сперматозоидов [14]. Вместе с тем данные о взаимосвязи MG с нарушениями мужской репродуктивной функции довольно противоречивы и требуют дальнейших исследований. Кроме того, ряд авторов указывают на роль MG как потенциального фактора малигнизации предстательной железы, поскольку в опытах *in vitro* показана способность MG инициировать злокачественную трансформацию доброкачественных клеток предстательной железы [15]. Среди поражений, потенциально связанных с MG, также указывают проктит и постинфекционный артрит.

Проблема многоочаговости MG-инфекции усугубляется формированием в последние годы в целом ряде стран устойчивости этого микроорганизма к антибиотикам, нарастанием частоты макролид-устойчивых штаммов и появлением случаев его мультиантибиотикорезистентности [16–19]. Наряду с этим повсеместно наблюдается снижение клинического и микробиологического ответа на все антимикробные препараты, предусмотренные стандартными схемами для лечения MG-инфекции. По разным оценкам, у 15–25 % больных отмечается недостаточная эффективность существующей эрадикационной терапии, что становится причиной персистирующего/рецидивирующего течения поражения мочеполовых органов, обусловленного MG [1–4].

Проблема недостаточной эффективности лечения осложняется ограниченной доступностью диагностических тестов на определение MG. Особенность строения патогена (отсутствие у него клеточной стенки) делает практически неосуществимой культуральную диагностику, являясь препятствием к изучению профиля его антимикробной чувствительности и механизмов резистентности. Имеющиеся на сегодняшний день в некоторых странах культуральные методы воспроизводимы только в хорошо оснащенных научных лабораториях, они дорогостоящи, трудоемки, а выделение в них возбудителя занимает несколько месяцев. Недоступность в рутинной практике сведений о спектре и степени резистентности MG к антибиотикам приводит к использованию неэффективных антимикробных препаратов, а нерациональная терапия, в свою очередь, ведет к усилению селективного давления на микроорганизмы, способствует возникновению и распространению резистентных штаммов MG.

Метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) — единственный из доступных методов идентификации специфических ДНК/РНК MG и регламентированный для применения в рутинной клинической практике.

Выявление патогена в образцах клинического материала — абсолютное показание к проведению антибиотикотерапии. Лечение половых партнеров обязательно. Критерии излеченности: разрешение клинических симптомов и отрицательные результаты исследования МАНК на присутствие ДНК/РНК *MG* через 4 нед после окончания лечения.

В течение длительного времени доказательная медицина не располагала объективными данными об эффективности терапии *MG*-инфекции мочеполовых органов, было лишь известно, что из всех классов антибиотиков в отношении *MG* активны тетрациклины, макролиды и фторхинолоны, обладающие способностью подавлять синтез белка в рибосомах микробных клеток. В 2015 г. Российское общество дерматовенерологов представило Федеральные клинические рекомендации по ИППП [20], в которых для лечения *MG*-инфекции в качестве препаратов выбора указаны доксициклина моногидрат, джозамицин и офлоксацин.

Учитывая значимость проблемы, Международным союзом по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI/WHO), в 2016 г. было разработано Европейское руководство по лечению мочеполовых инфекций, вызванных *MG* [4], на которое сегодня опираются дерматовенерологи, гинекологи, урологи и андрологи. В качестве 1-й линии терапии неосложненной инфекции и при отсутствии макролидрезистентных мутаций в нем рекомендованы азитромицин и джозамицин, а при наличии макролидрезистентных мутаций — моксифлоксацин. В качестве 2-й линии терапии при неосложненной персистирующей *MG*-инфекции рекомендован моксифлоксацин. В качестве 3-й линии для лечения персистирующей *MG* (только после доказанной неэффективности азитромицина и моксифлоксацина) указан доксициклина моногидрат. И, наконец, в случаях множественной антибиотикоустойчивости штаммов *MG* и как последний вариант лечения предложен пристинамицин — антибиотик из группы стрептограмин, единственный препарат с доказанной активностью у больных с безрезультатной терапией азитромицином, моксифлоксацином и доксициклином (в Российской Федерации не зарегистрирован, а из всех стран Евросоюза доступен только во Франции).

Между тем регулярно проводимые в Европе эпидемиологические исследования свидетельствуют о существенном снижении в последние годы эффективности всех препаратов и схем терапии больных с мочеполовой *MG*-инфекцией [1–7, 16–19]. Так, например, эффективность азитромицина снизилась с 85 до 35–40 %, доксициклина — до 30–35 %, моксифлоксацина — до 35 % (его применение также ограничено из-за выраженных гепатотоксических эффектов), при этом джозамицин не обеспечивает эрадикации *MG* при макролид-устойчивых штаммах возбудителя. Не продемонстрировали достаточной эффективности и препараты фторхино-

лонового ряда — офлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин. Чаще стали регистрировать двойную резистентность к макролидам и фторхинолонам (азитромицин/моксифлоксацин) [16]. Более того, в Европе, несмотря на ограниченный опыт лечения, уже отмечены случаи безуспешного применения пристинамицина [21], при этом никаких других альтернативных антибиотиков для лечения *MG*-инфекции в настоящее время нет.

Высокая бактериальная нагрузка и индуцированная резистентность *MG* к антимикробным препаратам разного класса — основные причины неэффективности эрадикационной терапии этой инфекции. С помощью молекулярно-генетических методов исследования установлено, что безуспешность лечения *MG*-инфекции может быть обусловлена наличием в микробной популяции мутаций в генах *ParC* и *GyrA* — участках, ответственных за чувствительность к препаратам хинолонового ряда, а при макролидрезистентных штаммах *MG* — точечными мутациями в гене *23rSRNA* (преимущественно в положениях A2058G и A2059G). Исследования по изучению мутаций, определяющих резистентность к макролидам, продолжаются и имеют приоритетное значение для прогностической оценки антимикробной терапии *MG*-инфекции.

Неудовлетворительные результаты антибиотикотерапии приводят к непрекращающейся бесконтрольной персистенции *MG*, повышению риска развития осложнений в органах мочеполовой системы, хронизации воспалительных процессов, ухудшают прогноз при лечении нарушений фертильности, способствуют распространению инфекции среди половых партнеров инфицированных.

Собственные наблюдения

В специализированной клинике «Герпетический центр» мы наблюдали 2 пациентов, 28 лет (пациент 1) и 34 лет (пациент 2), не состоящих в браке, не имеющих постоянных половых партнеров, с симптомами хронически рецидивирующего уретрита.

Специфические ДНК ИППП идентифицировали методом полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов «Андрофлор Скрин» (Real-Time PCR). Материал для диагностики получали из дистального отдела мочеиспускательного канала. Диагноз устанавливали на основании клинической картины и результатов молекулярно-биологического исследования.

Поражение мочеполовых органов у обследованных пациентов характеризовалось признаками хронического рецидивирующего уретрита продолжительностью 7 и 9 мес соответственно. Оба пациента ранее неоднократно и безуспешно проходили лечение по поводу уретрита, вызванного *MG*. И, хотя при обследовании микст-инфекций у них выявлено не было, один из пациентов получал терапию по поводу *MG*-уретрита и урогенитального хламидиоза.

При первичном осмотре установлено, что симптомы заболевания у пациентов проявлялись в виде слизисто-гнойных выделений из уретры в течение дня, жжения и зуда при акте мочеиспускания. При микроскопическом исследовании мазков из уретры выявлено более 5 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения (при увеличении $\times 1000$). *MG* в материале уретры были обнаружены с помощью исследования МАНК — положительные тесты на присутствие ДНК/РНК *MG*.

До обращения в клинику пациенты получили 3 и 4 курса антибактериальной терапии соответственно. Пациент 1 ранее последовательно получил лечение джозамицином (внутри по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней), доксициклином (внутри по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней) и азитромицином (внутри 1,5 г, затем по 500 мг/сут в течение 4 дней). Пациент 2 — доксициклином (по той же схеме), джозамицином (по той же схеме), моксифлоксацином (внутри по 400 мг/сут в течение 10 дней) и левофлоксацином (внутри по 500 мг/сут, курс — 10 дней). Микробиологический контроль у обоих пациентов выполнялся через 3–4 нед после окончания курса лечения. При этом во всех случаях ни клиническое, ни микробиологическое излечение не наступило. В этот период времени пациент 1 категорически отрицал любые половые контакты, пациент 2 строго использовал барьерную контрацепцию, причем при всех видах сексуальной активности. Следует отметить, что на фоне лечения оба пациента на короткое время отмечали прекращение патологических выделений из уретры, но они возобновлялись, даже несмотря на продолжение приема антимикробных препаратов. Реинфекции исключались.

Пациенту 1 нами был назначен моксифлоксацин по схеме, рекомендованной европейским протоколом по лечению *MG*-инфекции (внутри по 400 мг/сут в течение 10 дней). Пациент 2 находился под динамическим наблюдением. Через 4 нед по окончании курса моксифлоксацина тест МАНК на *MG* у пациента 1 вновь оказался положительным и проявления уретрита не претерпели изменений.

Поскольку весь арсенал лекарственных средств был исчерпан, но ни клинического выздоровления, ни исчезновения возбудителя в материале из уретры добиться не удалось, единственным и последним вариантом лечения для этих пациентов оставался пристинамицин.

Через некоторое время независимо друг от друга пациенты вновь обратились в нашу клинику с целью оценки своего урологического статуса и лабораторного контроля *MG*. В ходе консультаций выяснилось, что оба пациента не только изыскивали возможность при-

обрести пристинамицин, но и самостоятельно прошли курс лечения по схеме, рекомендованной в инструкции к препарату (1,0 г 4 раза в день в течение 10 дней). При объективном осмотре: симптомы уретрита не разрешились, а результаты исследования МАНК в очередной раз оказались положительными.

Таким образом, оба пациента не прошли контрольное исследование на констатацию излеченности *MG*-инфекции.

Прогноз излечения у обоих пациентов пришлось признать неутешительным. При этом возможное эмпирическое лечение не только бесперспективно, но может привести к неблагоприятным последствиям для организма.

Заключение

Mycoplasma genitalium — клинически значимая, но не столь распространенная ИППП в популяции, однако она признана абсолютно доминирующей при персистентных/рецидивирующих негонококковых уретритах, что определяет актуальность проблемы лечения этого заболевания.

Впервые *MG* была идентифицирована в 1981 г. у мужчин с негонококковыми/нехламидийными уретритами, но до сих пор многие аспекты этой инфекции остаются невыясненными, в том числе спорными являются мнения о течении инфекции при отсутствии лечения, неизвестна частота развития у мужчин с субклиническим или бессимптомным течением инфекции осложнений и неблагоприятных последствий (инфертильность, нарушение половой функции).

В последнее время лечение пациентов с *MG*-инфекцией мочеполовых органов превращается во все более сложную и трудноразрешимую проблему в связи с нарастанием частоты мутантных штаммов возбудителя, недоступностью рутинных тестов для определения маркеров резистентности к макролидам у *MG*, а также из-за ограниченной эрадикационной эффективности существующих химиопрепаратов.

Назрела потребность в разработке новых антимикробных препаратов с улучшенными химико-фармакологическими свойствами для лечения пациентов с патогенными внутриклеточными урогенитальными инфекциями. Практикующие врачи также нуждаются в разработке и внедрении новых модифицированных МАНК с антимикробным тестированием резистентности *MG*, которые помогут расширить возможности терапевтических стратегий, обеспечат возможность оптимизации и персонализации терапии *MG*, позволят контролировать распространение инфекции и развитие осложненных форм заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Соколовский Е.В. Рациональные подходы к терапии репродуктивно значимых инфекций. Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология (репринт) 2015;4:4–6. [Sokolovsky E.V. Rational approaches to therapy of reproductively significant infections. *Effektivnaya farmakologiya. Dermatologiya i kosmetologiya* = *Effective pharmacotherapy. Dermatology and Dermatocosmetology* (reprint) 2015;4:4–6. (In Russ.)].
2. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность применения макролидов в лечении больных урогенитальными инфекциями. РМЖ. Инфекционные болезни 2019;10:46–9. [Kuz'menko A.V., Kuz'menko V.V., Gyaurgiev T.A. The efficacy of macrolides for urogenital infections. *RMZh. Infektsionnye bolezni* = *RMJ. Infectious diseases* 2019;10:46–9. (In Russ.)].
3. Гушчин А.Е. М. Genitalium-инфекция: причины развития резистентности к антибиотикам, способы контроля и предупреждения. Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология (репринт) 2017;1:6–7. [Gushchin A.E. M. Genitalium infection: causes of antibiotic resistance, methods of control and prevention. *Effektivnaya farmakologiya. Dermatologiya i kosmetologiya* = *Effective pharmacotherapy. Dermatology and Dermatocosmetology* (reprint) 2017;1:6–7. (In Russ.)].
4. Гомберг М.Ф. Новые Европейские руководства по хламидийной и микоплазменной инфекции. Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология (репринт) 2017;1:2–4. [Gomberg M.F. New European guidelines on chlamydia and mycoplasma infection. *Effektivnaya farmakologiya. Dermatologiya i kosmetologiya* = *Effective pharmacotherapy. Dermatology and Dermatocosmetology* (reprint) 2017;1:2–4. (In Russ.)].
5. Soni S., Alexander S., Verlander N. et al. The prevalence of urethral and rectal *Mycoplasma genitalium* and its associations in men who have sex with men attending a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect* 2010;86(1):21–4. DOI: 10.1136/sti.2009.038190.
6. Lillis R.A., Nsuami M.J., Myers L., Martin D.H. Utility of urine, vaginal, cervical, and rectal specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* in women. *J Clin Microbiol* 2011;49(5):1990–2. DOI: 10.1128/JCM.00129-11.
7. Ljubin-Sternak S., Meštrović T. Chlamydia trachomatis and Genital Mycoplasmas Pathogens with an impact on Human Reproductive Health. *J Pathog* 2014;2014:183167. DOI: 10.1155/2014/183167.
8. Cohen C.R., Manhart L.E., Bukusi E.A. et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet* 2002;359(9308):765–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07848-0.
9. Manhart L.E., Critchlow C.W., Holmes K.K. et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis* 2003;187(4):650–7. DOI: 10.1086/367992.
10. Cohen C.R., Mugo N.R., Astete S.G. et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Sex Transm Infect* 2005;81(6):463–6. DOI: 10.1136/sti.2005.015701.
11. Anagrus C., Loré B., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex Transm Infect* 2005;81(6):458–62. DOI: 10.1136/sti.2004.012062.
12. Horner P.J., Taylor-Robinson D. Association of *Mycoplasma genitalium* with balanoposthitis in men with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Infect* 2011;87(1):38–40. DOI: 10.1136/sti.2010.044487.
13. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61(3):418–26. DOI: 10.1093/cid/civ312.
14. Gdoura R., Kchaou W, Chaari C. *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis* 2007;7:129. DOI: 10.1186/1471-2334-7-129.
15. Rogers M.B. *Mycoplasma* and cancer: in search of the link. *Oncotarget* 2011;2(4):271–3. DOI: 10.18632/oncotarget.264.
16. Jensen J.S., Bradshaw C.S., Tabrizi S.N. et al. Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2008;47(12):1546–53. DOI: 10.1086/593188.
17. Twin J., Jensen J.S., Bradshaw C.S. et al. Transmission and selection of macrolide resistant *Mycoplasma genitalium* infections detected by rapid high resolution melt analysis. *PLoS One* 2012;7(4):e35593. DOI: 10.1371/journal.pone.0035593.
18. Jensen J.S. Protocol for the detection of *Mycoplasma genitalium* by PCR from clinical specimens and subsequent detection of macrolide resistance-mediating mutations in region V of the 23S rRNA gene. In: *Diagnosis of Sexually Transmitted Diseases. Methods and Protocols*. 903 edn. Ed. by C.R. MacKenzie, B. Henrich. Humana Press, Springer, New York, 2012. Pp. 129–139.
19. Touati A., Peuchant O., Jensen J.S. et al. Direct detection of macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* isolates from clinical specimens from France by use of real-time PCR and melting curve analysis. *J Clin Microbiol* 2014;52:1549–55. DOI: 10.1128/JCM.03318-13.
20. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М: Деловой экспресс, 2016. 768 с. [Federal clinical guidelines. *Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections*. 5th ed., rev. and suppl. Moscow: Delovoy ekspress, 2016. 768 p. (In Russ.)].
21. Read T.R.H., Jensen J.S., Fairly C.K. et al. Use of Pristinamycin for Macrolid-Resistant *Mycoplasma genitalium* infection. *Emerg Infect Dis* 2018;24(2):328–35. DOI: 10.3201/eid2402.170902.

Вклад авторов

В.Б. Стоянов: разработка концепции и дизайна статьи, сбор, анализ и интерпретация материала по теме статьи, написание текста статьи;
В.А. Молочков, Т.Б. Семенова: разработка концепции статьи, редактирование текста статьи;
О.Б. Жуков: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

V.B. Stoyanov: development of the concept and design of the article, collection, analysis and interpretation of the material on the topic of the article, writing the text of the article;
V.A. Molochkov, T.B. Semenova: development of the concept of the article, editing of the text of the article;
O.B. Zhukov: editing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Стоянов / V.B. Stoyanov: <https://orcid.org/0000-0003-4635-9281>
В.А. Молочков / V.A. Molochkov: <https://orcid.org/0000-0003-3388-9224>
О.Б. Жуков / O.B. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.