

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в детской неврологии: проблема безопасности (систематический обзор)

Н.А. Шнайдер^{1, 2}, Е.А. Макаров¹, А.В. Кидяева^{1, 3}, В.В. Гречкина¹, М.М. Петрова², Р.Ф. Насырова^{1, 4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

³СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца»; Россия, 190121 Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, 126;

⁴ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Минобрнауки России; Россия, 300012 Тула, проспект Ленина, 92

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер naschnaider@yandex.ru

Авторы провели поиск, анализ и систематизацию результатов отечественных и зарубежных исследований индуцированного селективными ингибиторами обратного захвата серотонина удлинения интервала QT и риска развития пароксизмальной пируэтной желудочковой тахикардии Torsade de pointes (полнотекстовые версии оригинальных статей, клинических случаев, системных обзоров, метаанализов, кокрейновские обзоры) на русском и английском языках, доступных в наукоёмких библиографических базах данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, Oxford Press, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB), для обновления знаний практикующих неврологов, кардиологов, клинических фармакологов и врачей общей практики (терапевтов, педиатров) о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических нежелательных реакций. Наиболее высокий риск показан для эсциталопрама и циталопрама. Несмотря на то что сертралин разрешен к применению у детей как в Российской Федерации, так за рубежом, исследования свидетельствуют о его значимом влиянии на интервал QT в терапевтических и токсических дозах. Наибольшую безопасность продемонстрировали флувоксамин и флуоксетин; исследования этих препаратов не показали статистически значимого увеличения интервала QT.

Ключевые слова: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нежелательные лекарственные реакции, кардиотоксичность, синдром удлиненного интервала QT, пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия, синдром внезапной смерти

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Макаров Е.А., Кидяева А.В. и др. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в детской неврологии: проблема безопасности (систематический обзор). Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):29–41.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-29-41>

Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric neurology: a safety issue (systematic review)

N.A. Shnayder^{1, 2}, E.A. Makarov¹, A.V. Kidyaeva^{1, 3}, V.V. Grechkina¹, M.M. Petrova², R.F. Nasyrova^{1, 4}

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia; 3 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia;

²Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

³State Psychiatric Hospital of St. Nicholas the Wonderworker; 126 Naberezhnaya reki Moyki, Saint Petersburg 190121, Russia;

⁴Tula State University, Ministry of Education and Science of Russia; 9 Prospekt Lenina, Tula 300012, Russia

Contacts: Natalya Alekseevna Shnayder naschnaider@yandex.ru

The authors searched, analyzed and systematized the results of domestic and foreign studies of selective serotonin reuptake inhibitors-induced QT prolongation and the risk of Torsade de pointes (full-text versions of original articles, clinical cases, systemic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews) in Russian and English languages available in bibliographic databases (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, Oxford Press, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB) to update the knowledge of practicing neurologists, cardiologists, clinical pharmacologists and general practitioners (physicians, pediatricians) about the possibility of predicting and preventing life-threatening cardiac adverse reactions. From the obtained results it can be judged that escitalopram and citalopram have a potentially high risk. Despite of the fact that sertraline is approved to use in children and adolescents both in the Russian Federation as well as abroad, studies show it significantly affects the QT interval at therapeutic and toxic doses. The safety was demonstrated by fluvoxamine and fluoxetine. Studies of these selective serotonin reuptake inhibitors didn't show a statistically significant increase of the QT interval.

Keywords: selective serotonin reuptake inhibitors, adverse drug reaction, cardiotoxicity, long QT interval syndrome, torsade de pointes, ventricular tachycardia, sudden cardiac death

For citation: Shnayder N.A., Makarov E.A., Kidyaeva A.V. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric neurology: a safety issue (systematic review). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(4):29–41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-29-41>

Введение

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — это группа антидепрессантов III поколения, предназначенных прежде всего для лечения тревожных и депрессивных расстройств [16]. СИОЗС относятся к одной из наиболее популярных фармакологических групп лекарственных средств (ЛС), которые назначаются при широком круге неврологических заболеваний и психических расстройств у взрослых. Однако в последние годы отмечается тенденция к расширению показаний к применению данной группы антидепрессантов у детей и подростков [10, 12, 29]. Прием СИОЗС часто продолжительный (3 и более месяцев), что сопряжено с риском развития нежелательных реакций (НР), среди которых кардиотоксические НР требуют междисциплинарного подхода с участием невролога, кардиолога, клинического фармаколога и врача общей практики (терапевта, педиатра). К кардиотоксическим реакциям относятся брадикардия, тахикардия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, удлинение интервала QT и аритмия. Наиболее серьезной из них является СИОЗС-индуцированное удлинение интервала QT в связи с риском трансформации в потенциально жизнеугрожающую пируэтную желудочковую тахикардию (torsade de pointes, TdP) [33].

Целью систематического обзора литературы были поиск, анализ и систематизация результатов отечественных и зарубежных исследований СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT и риска развития пароксизмальной пируэтной желудочковой тахикардии для обновления знаний практикующих детских неврологов о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических НР.

Проведен поиск полнотекстовых отечественных и зарубежных публикаций (полнотекстовые версии оригинальных статей, клинических случаев, систематических обзоров, метаанализов, кокрейновских обзоров) на русском и английском языках, доступных в наукоемких библиографических базах данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB), по ключевым словам и их комбинациям. Исследование выполнено согласно требованиям к систематическому обзору PRISMA 2022 (рис. 1, табл. 1). Глубина поиска составила 10 лет (2013–2023 гг.).

Результаты систематического обзора

В Российской Федерации зарегистрированы следующие СИОЗС: пароксетин, сертралин и флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам (табл. 2, 3). За рубежом спектр СИОЗС шире и включает также дапоксетин, который не применяется в качестве антидепрессанта. Ранее выпускались, но были изъяты индалпин и зимелидин в связи с низким профилем безопасности (рис. 2).

В России для назначения детям и подросткам разрешены сертралин и флувоксамин [1]. При этом СИОЗС в детском возрасте имеют показания к применению лишь при обсессивно-компульсивном расстройстве. Однако, помимо официальных показаний, СИОЗС доказали свою эффективность и при других заболеваниях у детей и подростков, например при функциональной диспепсии [29], при хроническом болевом синдроме [12]. Так, флуоксетин уже включен в канадское руководство по лечению хронической боли у детей [10].

Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (U.S. Food and Drug

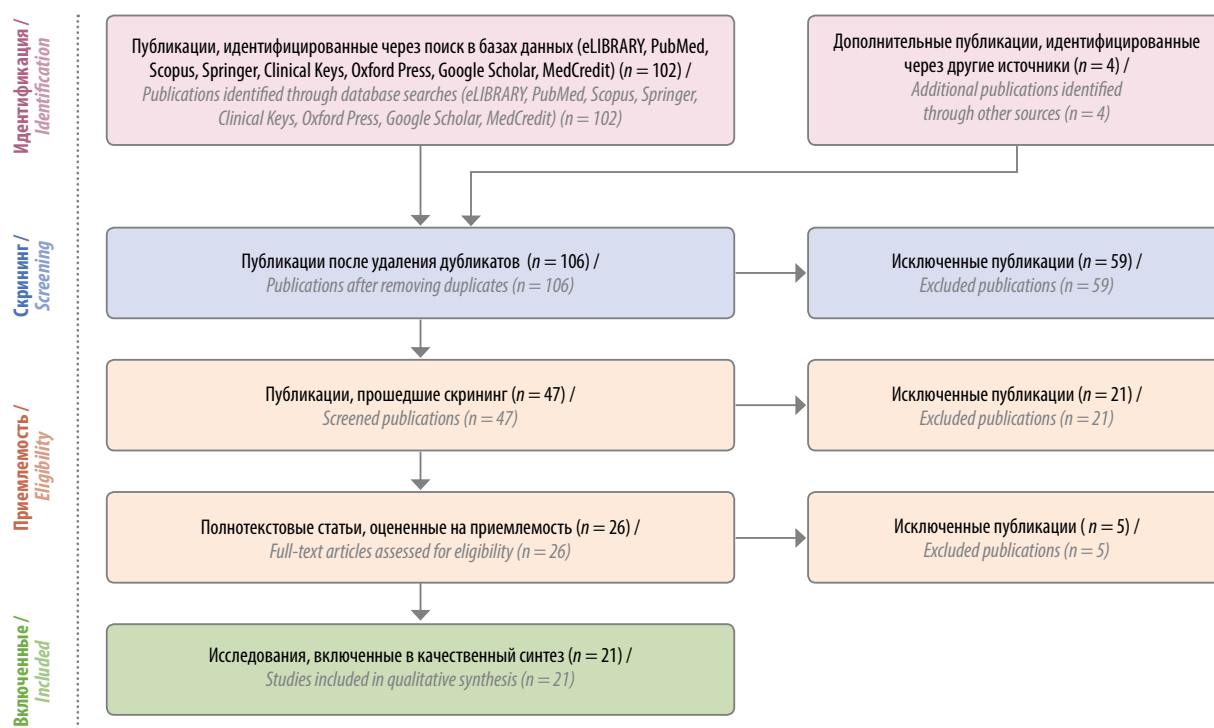


Рис. 1. Блок-схема PRISMA 2022 [28]

Fig. 1. Block diagram of PRISMA 2022 [28]

Таблица 1. Критерии включения и исключения исследуемых публикаций

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the studied publications

Критерий Criterion	Критерии включения Inclusion criteria	Критерии исключения Exclusion criteria
Тип публикации Publication type	Полнотекстовые версии: оригинальные статьи, клинические случаи, систематические обзоры, метаанализы, кокрейновские обзоры Full text versions: original articles, case reports, systematic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews	Тезисы, конференции, постеры, диссертации Abstracts, conferences, posters, theses
Доступ к публикации Publication access	Доступ к полной версии Access to the full version	Отсутствие доступа к полной версии Lack of access to the full version
Язык публикации Publication language	Английский, русский English, Russian	Другие иностранные языки Other foreign languages
Базы данных Databases	eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, Clinical Keys, OxfordPress, Google Scholar	Другие базы данных Other databases
Интернет-ресурсы Internet resources	Государственный реестр лекарственных средств, U.S. Food and Drug Administration, DrugBank, PharmGKB, MedCredit State Register of Medicines, U.S. Food and Drug Administration, DrugBank, PharmGKB, MedCredit	Другие интернет-ресурсы Other Internet resources
Глубина поиска Search depth	2013–2023 гг. (10 лет) 2013–2023 (10 years)	До декабря 2023 г. Before December 2023



Рис. 2. Динамика регистрации селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в мире (по [2] в модификации авторов)

Fig. 2. Dynamics of registration of selective serotonin reuptake inhibitors in the world (according to [2] as modified by the authors)

Таблица 2. Показания для назначения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

Table 2. Indications for the use of selective serotonin reuptake inhibitors

Лекарственное средство Drug	Показания, одобренные U.S. Food and Drug Administration [18] U.S. Food and Drug Administration approved indications [18]	Показания, зарегистрированные Государственным реестром лекарственных средств Российской Федерации [1] Indications recorded by the State Register of Medicines of the Russian Federation [1]
Пароксетин Paroxetine	Депрессия, ОКР, паническое расстройство, ГТР, ПТСР Depression, OCD, panic disorder, GAD, PTSD	Депрессия, ОКР, паническое расстройство, ГТР, ПТСР Depression, OCD, panic disorder, GAD, PTSD
Сертралин Sertraline	БДР, ОКР, ПТСР, ПМДР, паническое расстройство MDD, OCD, PTSD, PMDD, panic disorder	Депрессия Depression
Флувоксамин Fluvoxamine	Депрессия, ОКР Depression, OCD	Депрессия, ОКР Depression, OCD
Флуоксетин Fluoxetine	Депрессия, ОКР, булимия Depression, OCD, bulimia	Депрессия, ОКР, булимический невроз Depression, OCD, bulimic neurosis
Циталопрам Citalopram	Депрессия Depression	Депрессия, биполярное аффективное расстройство, ГТР, соматизированное расстройство, психосоматические заболевания, анорексия, булимия Depression, bipolar affective disorder, GAD, somatization disorder, psychosomatic diseases, anorexia, bulimia
Эсциталопрам Escitalopram	Депрессия, панические расстройства, ОКР, ГТР Depression, panic disorders, OCD, GAD	Депрессия, панические расстройства Depression, panic disorders

Примечание. БДР — большое депрессивное расстройство; ГТР — генерализованное тревожное расстройство; ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство; ПМДР — предменструальное дисфорическое расстройство; ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство.

Note. MDD — major depressive disorder; GAD — generalized anxiety disorder; OCD — obsessive-compulsive disorder; PMDD — premenstrual dysphoric disorder; PTSD — post-traumatic stress disorder.

Administration, FDA) разрешены для назначения в детском возрасте флувоксамин (с 8 лет), сертралин (с 6 лет), флуоксетин (с 8 лет) и эсциталопрам (с 12 лет). Флувоксамин, сертралин и флуоксетин назначаются при обсессивно-компульсивном расстройстве, флуоксетин и эсциталопрам — при депрессии детского возраста [18]. Однако пароксетин и циталопрам официально проти-

вопоказаны для назначения детям как в России [1], так и за рубежом [18], хотя в ряде клинических случаев назначаются off-label (например, по решению врачебной комиссии) [20].

Механизм действия СИОЗС заключается в ингибировании пресинаптического обратного захвата нейромедиатора серотонина, что приводит к повы-

Таблица 3. Суточные дозы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, согласно официальным инструкциям, утвержденным Государственным реестром лекарственных средств Российской Федерации [1]

Table 3. Daily doses of selective serotonin reuptake inhibitors, according to official instructions approved by the State Register of Medicines of the Russian Federation [1]

Лекарственное средство Drug	Дети Children			Взрослые Adults		
	Начальная доза (мг/сут) Initial dose (mg/day)	Поддерживающая доза (мг/сут) Maintenance dose (mg/day)	Максимальная суточная доза (мг/сут) Maximum daily dose (mg/day)	Начальная доза (мг/сут) Initial dose (mg/day)	Поддерживающая доза (мг/сут) Maintenance dose (mg/day)	Максимальная суточная доза (мг/сут) Maximum daily dose (mg/day)
Пароксетин Paroxetine	X	X	X	10**	20–40**	50–60**
Сертралин Sertraline	25 (6–12 лет), 50 (13–17 лет) 25 (6–12 years old), 50 (13–17 years old)	50–200*	200*	25–50**	50–200**	200**
Флувоксамин Fluvoxamine	25*	50*	100*	50–100**	100**	300**
Флуоксетин Fluoxetine	X	X	X	20**	20**	60**
Циталопрам Citalopram	X	X	X	10**	10**	20–40**
Эсциталопрам Escitalopram	X	X	X	5**	10**	20**

*Возраст не указан.

**18 лет и старше.

*Age not specified.

**18 years and older.

шению уровня 5-гидрокситриптамина (5-НТ) в различных областях головного мозга, относящихся к серотонинергической системе [16] (рис. 3). Однако при длительном приеме СИОЗС (3 мес и более) повышается риск развития НР, включая увеличение массы тела [36], желудочно-кишечные расстройства [11], серотониновый синдром [34]. Кроме того, СИОЗС обладают некоторыми антихолинергическими, адренолитическими и кардиотропными эффектами [13]. Согласно официальным инструкциям, зарегистрированным Государственным реестром лекарственных средств Российской Федерации [1], СИОЗС могут вызвать следующие кардиотоксические НР: брадикардию, тахикардию, артериальную гипертензию, артериальную гипотензию, ортостатическую гипотензию, удлинение интервала QT и аритмию. Потенциально фатальным может быть СИОЗС-индуцированное удлинение интервала QT, что приводит к повышенному риску развития TdP.

Интервал QT — это время от начала деполяризации желудочков до ее окончания. Основные физиологиче-

ские процессы являются результатом ионных токов натрия, калия и кальция через специфические рецепторы, расположенные в клеточной мембране и эндоплазматической сети кардиомиоцитов. Потенциалзависимые натриевые ионные каналы в основном ответственны за деполяризацию, однако поздний натриевый ток способствует реполяризации мембраны кардиомиоцитов. Кальциевые ионные каналы играют важную роль в поддержании фазы плато потенциала действия (ПД), а калиевые ионные каналы — в реполяризации мембраны кардиомиоцитов. Нарушения этих потенциалзависимых ионных каналов могут оказывать значительное влияние на потенциал действия кардиомиоцитов. Вызванное приемом ЛС нарушение функциональной активности потенциалзависимых калиевых каналов может продлевать реполяризацию мембраны кардиомиоцитов, что приводит к удлинению интервала QT [33].

Под ЛС-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT подразумевают феномен, при котором введение ЛС (в частности СИОЗС) вызывает пролонгацию

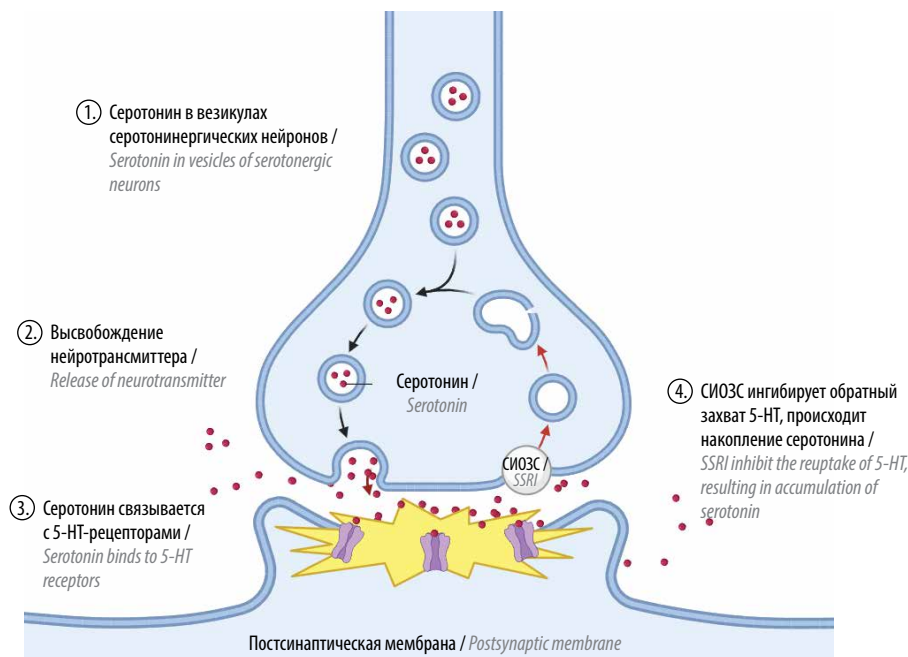


Рис. 3. Механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Fig. 3. Mechanism of action of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)

сердечной реполяризации и приводит к повышенному риску развития TdP. Клинические симптомы этой кардиотоксической НР включают тахикардию, синкопальные состояния и аноксические судороги, вторичные по отношению к желудочковой аритмии [6]. Однако продолжительность интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Снижение ЧСС приводит к удлинению интервала QT, и наоборот [41]. В связи с этим для корректной интерпретации случаев снижения про-

должительности интервала QT применяются различные формулы расчета скорректированного интервала QT – QTc (рис. 4) [33], включая формулу Базетта (использование этой формулы оправдано при ЧСС от 60 до 100 уд/мин [41]), формулу Фредерика (использование этой формулы оправдано при ЧСС <60 и >100 уд/мин), формулы Фраммингема и Ходжеса (использование этих формул оправдано при расчете QTc у пациентов с фибрилляцией предсердий) [6].

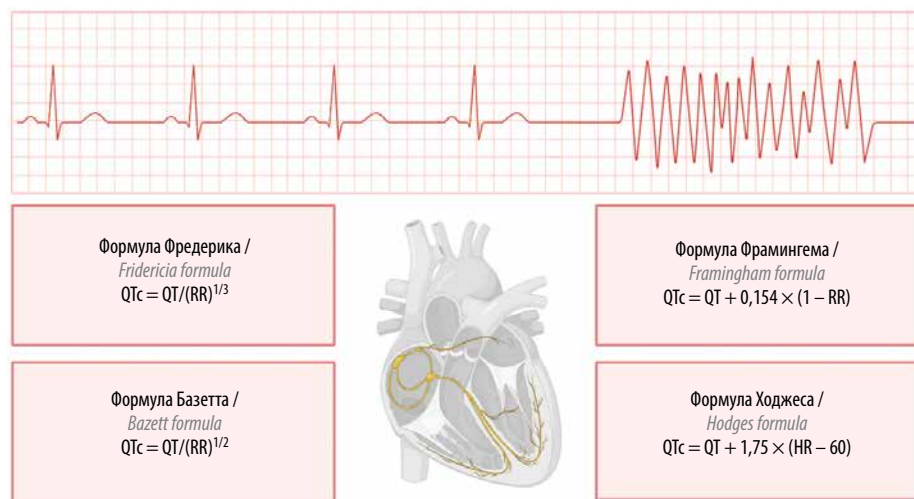


Рис. 4. Формулы расчета скорректированного интервала QT [33]

Fig. 4. Formulas for calculating the corrected QT interval [33]

Таблица 4. Механизмы развития удлинения интервала QT и пируэтной желудочковой тахикардии при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

Table 4. Mechanisms of development of QT interval prolongation and torsade de pointes with the use of selective serotonin reuptake inhibitors

Лекарственное средство Drug	Механизм действия Mechanism of action	Источник References
Сертралин Sertraline	Ингибирование потенциалзависимых каналов (Na^+ , Ca^{2+} и K^+), включая каналы Kv1.5 (или hERG) Inhibition of voltage-gated channels (Na^+ , Ca^{2+} и K^+), including Kv1.5 (or hERG) channels	[41]
Флувоксамин Fluvoxamine	Ингибирование калиевых каналов hERG hERG potassium channel inhibition	[43]
Флуоксетин Fluoxetine	Избирательная блокада калиевых ионных токов IKv1,5 (или IhERG) за счет 2 механизмов: 1) прямая блокада каналов; 2) опосредованное нарушение транспорта белков через каналы Selective blockade of potassium ion currents IKv1.5 (or IhERG) due to two mechanisms: 1) direct blockade of channels; 2) indirect disruption of protein transport through channels	[13]
Пароксетин Paroxetine	Ингибирование потенциалзависимых калиевых ионных каналов Kv1,5 (или hERG), блокада калиевого ионного тока IKv1,5 (или IhERG) Inhibition of voltage-gated potassium ion channels Kv1.5 (or hERG), blockade of potassium ion current IKv1.5 (or IhERG)	[27]
Циталопрам Citalopram	Избирательная блокада калиевых ионных токов IKv1,5 (или IhERG) за счет 2 механизмов: 1) прямая блокада каналов; 2) опосредованное нарушение транспорта белков через каналы Selective blockade of potassium ion currents IKv1.5 (or IhERG) due to two mechanisms: 1) direct blockade of channels; 2) indirect disruption of protein transport through channels	[13, 14]
Эсциталопрам Escitalopram		

К сожалению, пока механизмы СИОЗС-индуцированного синдрома удлиненного QT недостаточно изучены. Результаты ранее проведенных патофизиологических исследований систематизированы нами в табл. 4 и свидетельствуют о том, что ведущими механизмами рассматриваемой кардиотоксической НР являются ингибирование потенциалзависимых калиевых каналов медленного тока (hERG, или Kv1,5 по новой номенклатуре) и блокада калиевого ионного тока (IhERG, или IKv1,5) через мембрану кардиомиоцитов. Обращает на себя внимание то, что все зарегистрированные и разрешенные к применению в реальной клинической практике СИОЗС имеют вышеописанный механизм действия, при этом наибольший риск развития удлинения интервала QT и торсадогенности имеют циталопрам и эсциталопрам, избирательно блокирующие калиевые ионные токи IKv1,5, что нашло отражение в рекомендациях FDA об осторожности использования или отказе от использования этих СИОЗС у пациентов группы риска (например, при отягощенном семейном анамнезе по синдрому удлиненного интервала QT или случаям внезапной сердечной смерти и/или при отягощенном фармакологическом анамнезе) [13, 14, 27, 41, 43].

При оценке риска развития СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT у детей и подростков важно помнить о том, что синдром удлиненного интервала QT может быть не только приобретенным, но и врожденным (моногенные формы). Лишь у 15 % пациентов с клинической и электрокардиографической картиной синдрома удлиненного интервала QT не имеется идентифицированных генетических вариаций при выполнении таргетного секвенирования [42]. Моногенные формы синдрома удлиненного QT обусловлены кардиальной ионной каналопатией, которая приводит к задержке реполяризации потенциала действия кардиомиоцитов [40]. Описано 17 различных локусов генов, ответственных за моногенные формы синдрома удлиненного интервала QT [5, 25, 31, 38] (табл. 5).

Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве исследований включались преимущественно взрослые пациенты. Это связано с тем, что назначение СИОЗС в детской практике ограничено единственным показанием «обсессивно-компульсивное расстройство» и требует проведения врачебной комиссии для назначения ЛС off-label по другим показаниям.

Сертралин. Всего за анализируемый период нами найдено 9 исследований влияния сертралина на интервал QT.

Таблица 5. Генетическая характеристика моногенных форм синдрома удлиненного интервала QT [22–25]

Table 5. Genetic characteristics of monogenic forms of long QT syndrome [22–25]

Ген (номер OMIM) Gene (OMIM number)	Белок Protein	Расположение гена на хромосоме Chromosome gene location	Тип наследования Inheritance type	Фенотип (номер OMIM) Phenotype (OMIM number)	Частота мутации среди случаев индуцированного лекарственными средствами синдрома удлиненного интервала QT, % Mutation frequency among drug-induced long QT syndrome cases, %
KCNQ1 (607542)	Подсемейство потенциалзависимых калиевых каналов Q1-типа Potassium voltage-gated channel subfamily Q number 1	11p15.5–p15.4	АР AR	JLNS1 (220400)	40–55
			АД AD	LQT1 (192500)	
KCNH2/ HERG (152427)	Потенциалзависимый калиевый канал H2-типа Potential-dependent potassium channel H2 type	7q36.1	АД AD	LQT2 (613688)	30–45
ALG10B (603313)	Связанный с аспарагином гликозилированный 10 гомолог В Asparagine-associated glycosylation of 10 homologue B	12q22	АД AD	LQT2 (613688)	<1
SCN5A (600163)	Альфа-субъединица потенциалзависимого натриевого канала V-типа Alpha subunit of voltage-gated type 5 sodium channel	3p22	АД AD	LQT3 (603830)	<1
ANK2 (106410)	Анкринин 2 Ancrinin 2	4q25–q26	АД AD	LQT4 (600919)	<1
KCNE1/ MIRP1 (176261)	Потенциалзависимый калиевый канал E1-типа Potential-dependent potassium channel E1 type	22q22.12	АР AR	LQT5 (613695)	<1
				JLNS2 (612347)	<1
KCNE2 (603796)	Потенциалзависимый калиевый канал E2-типа Potential-dependent potassium channel E2 type	21q22.11	АД AD	LQT6 (613693)	<1
KCNJ2 (600681)	Потенциалзависимый калиевый канал J2-типа Voltage-gated potassium channel J2 type	17q24	АД AD	ATS или LQT7 (170390) ATS or LQT7 (170390)	<1
CACNA1C (114205)	Альфа 1C субъединица потенциалзависимого кальциевого канала Potential-dependent calcium channel alpha 1C subunit	12p13.33	–	BS или LQT8 (618447) BS or LQT8 (618447)	<1
CAV3 (601253)	Кавеолин 3 Caveolin 3	3p25.3	АД AD	LQT9 (611818)	<1

Окончание табл. 5

End of table 5

Ген (номер OMIM) Gene (OMIM number)	Белок Protein	Расположе- ние гена на хромо- соме Chromosome gene location	Тип наследо- вания Inheritance type	Фенотип (номер OMIM) Phenotype (OMIM number)	Частота мутации среди случаев индуцирован- ного лекарственными средствами синдрома удлиненного интервала QT, % Mutation frequency among drug-induced long QT syndrome cases, %
SCN4B (608256)	Бета 4 субъединица потен- циалзависимого натриевого канала Voltage-dependent sodium channel beta 4 subunit	11q23.3	АД AD	LQT10 (611819)	<1
AKAP9/ KCNQ1 (604001)	Якорный протеин А-киназы 9-го типа Anchor protein A-kinase 9 type	7q21.2	АД AD	LQT11 (611820)	<1
SNTA1 (601017)	Синтрофин альфа 1 Syntrophin alpha 1	20q11.21	АД AD	LQT12 (612955)	<1
KCNJ5 (600734)	Потенциалзависимый калие- вый канал J5-типа Potential-dependent potassium channel J5 type	11q24.3	АД AD	LQT13 (613485)	<1
CALM1 (114180)	Кальмодулин 1 Calmodulin 1	14q32.11	АД AD	LQT14 (616247)	<1
CALM2 (114182)	Кальмодулин 2 Calmodulin 2	2p21	АД AD	LQT15 (616249)	<1
CALM3 (114183)	Кальмодулин 3 Calmodulin 3	19q13.32	АД AD	LQT16 (618782)	<1

Примечание. АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный.

Note. AD — autosomal dominant; AR — autosomal recessive.

Из них 4 исследования [19, 22, 24, 39] не подтвердили статистически значимого увеличения продолжительности интервала QT в динамике до и на фоне приема сертралина. Однако обращает на себя внимание неоднородность дизайна этих исследований: суточная доза варьировала от 50 [22] до 200 мг/сут [19, 24, 39]; длительность наблюдения за пациентами указана лишь в 2 исследованиях и составила 16 нед [19] и 5 лет [22]. Для расчета QTc применялась формула Фредерика [22], в остальных 8 исследованиях используемая формула не указана. Напротив, 5 исследований [8, 9, 17, 21, 25] продемонстрировали клинически значимое сертралин-индуцированное удлинение интервала QT от пограничных значений (412 ± 22 мс) при приеме сертралина в терапевтических дозах (от 50 до 200 мг/сут) [9, 17, 21, 25] до значительного удлинения интервала QTc при использовании данного СИОЗС в максимальных суточных и токсических дозах (до 400 мг/сут) [8]. Эти исследования также характеризовались неоднородностью дизайна, критериев включения и исклю-

чения, объемов выборок (от 378 [25] до 1834 [21] пациентов) и длительности наблюдения за пациентами (от 14 дней [8] до 3 лет [25]). Ни в одном из исследований сертралин-индуцированного удлинения интервала QT не проводился генетический скрининг для исключения моногенных форм синдрома удлиненного интервала QT.

Флувоксамин. За анализируемый период нами найдено 5 исследований влияния флувоксамина на интервал QT. В 1 исследовании для расчета QTc использовали формулу Фредерика [22]. В 4 публикациях [9, 19, 24, 39] методология расчета QTc авторами не указана. В результате 4 исследования продемонстрировали, что флувоксамин статистически значимо не удлиняет интервал QTc [19, 22, 24, 39]. В этих исследованиях участвовали пациенты, принимающие флувоксамин в средних поддерживающих дозах (100 мг/сут). К сожалению, авторы не указали длительность приема ЛС к моменту регистрации повторной электрокардиограммы,

а метод расчета QTc указан лишь в 1 исследовании [22]. Также 1 исследование показало укорочение QTc [9], но обращает на себя внимание низкая достоверность исследования ввиду небольшой выборки (всего 27 участников).

Флуоксетин. Всего за анализируемый период нами найдено 7 исследований влияния флуоксетина на интервал QT: 5 из 7 исследований флуоксетина не подтвердили удлинение QTc [9, 19, 22, 24, 39]. Обращает на себя внимание то, что все 5 исследований были неоднородны по дизайну: наблюдение длилось от 3 мес [19] до 5 лет [22]; значительно различался объем выборок (39 [22], 54 [19], 105 [9], 186 [24], 397 [39] участников); в некоторых исследованиях допускалось повышение суточной дозы флуоксетина до токсической (80 мг/сут) [29]. В 2 исследованиях флуоксетина зафиксировано пограничное удлинение интервала QTc при приеме флуоксетина в терапевтических дозах [21] до 413 ± 22 мс (объем выборки 8537 человек); при приеме разовых токсических доз [32] зафиксировано увеличение Δ QTc в среднем на +12,2 мс (от +2,6 до +21,8 мс). Таким образом, флуоксетин может оказывать дозозависимый кардиотоксический эффект, что важно учитывать при его назначении в высоких дозах, а также при назначении пациентам с фармакогенетическим профилем «медленный метаболизатор» (рис. 5) [3, 7], поскольку замедление метаболизма флуоксетина в печени может приводить к росту его уровня в крови и значительно увеличивать риск развития кардиотоксичности.

Эсциталопрам. За анализируемый период нами найдено 9 исследований влияния эсциталопрама на интервал QT: 4 из 8 исследований выявили эсциталопрам-индуцированное удлинение QTc [9, 19, 24, 32]. В 1 исследовании продемонстрирован дозозависимый эффект. Эсциталопрам назначался в дозах от 5 до 20 мг/сут, интервал QTc рассчитывался по формуле Фредерика. Увеличение интервала QTc при приеме этого СИОЗС наблюдалось при наращивании дозы как с 5 до 10 мг/сут, так и с 10 до 20 мг/сут [23, 27]. Однако 3 исследования не подтвердили удлинение QTc [22, 30, 39]. Обращает на себя внимание малый объем выборки в этих исследованиях (от 5 [22] до 154 [30] испытуемых). Достоверно известно использование формулы Фредерика только в 1 из исследований [22], в 2 других [30, 39] метод расчета QTc авторами не указан.

Пароксетин. Два исследования продемонстрировали лекарственно-индуцированное удлинение QTc [21, 27]. В первое исследование был включен 4531 участник [21]. На фоне приема пароксетина удлинение интервала QTc было зафиксировано у 304 (6,7 %) участников. При подсчете QTc использовались формулы Фредерика и Базетта. Во второй публикации представлен клинический случай 43-летней женщины [27]. Пациентка принимала 50 мг/сут пароксетина в течение 17 дней, с использованием формулы Базетта было зарегистрировано удлинение QTc (476 мс). Через 3 дня после отмены пароксетина интервал QTc вернулся в пределы нормы (396 мс). Однако 5 исследований не подтвердили

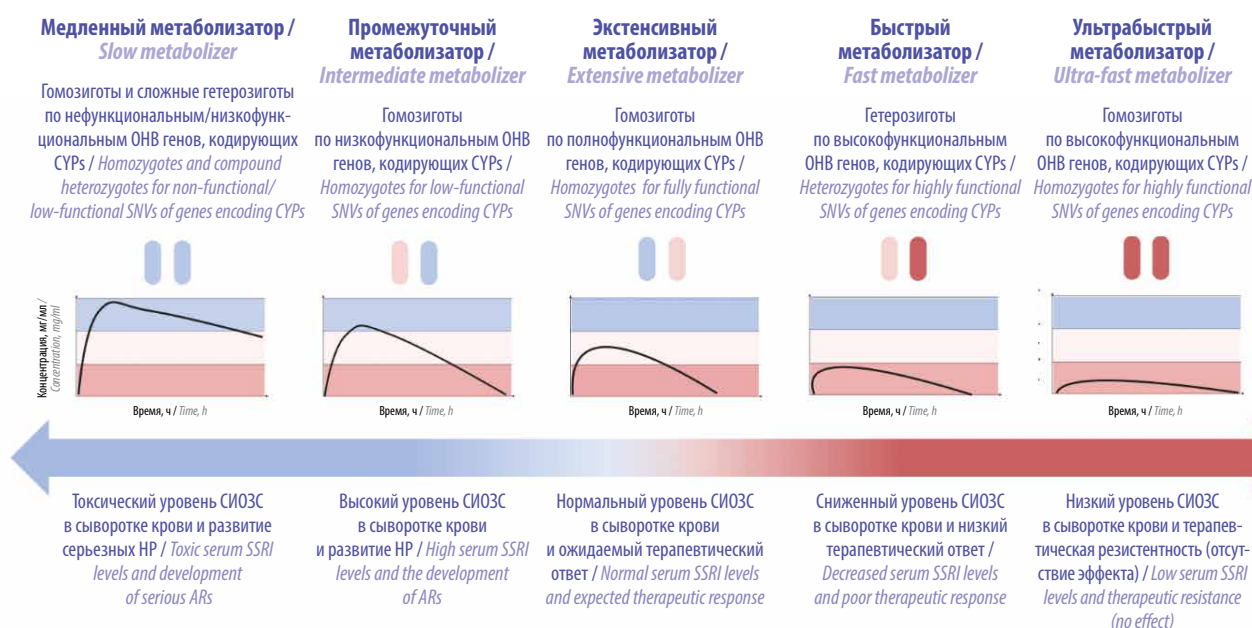


Рис. 5. Генетически детерминированные изменения скорости метаболизма селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в печени в оценке безопасности и эффективности. ОНВ — однонуклеотидный вариант; НР — нежелательная реакция

Fig. 5. Genetically determined selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) rate of liver metabolism disorders in assessing safety and effectiveness. SNV — single-nucleotide variant; AR — adverse reaction

клинически значимое удлинение QTc [9, 19, 22, 24, 39] и синдром внезапной смерти [9]. В этих исследованиях также использовались формулы Фредерика и Базетта, выборка варьировала от 66 [24] до 263 [22] участников, пациенты принимали пароксетин в средней рекомендуемой дозе (20–40 мг/сут).

Циталопрам. Два исследования подтвердили лекарственно-индуцированное удлинение QTc при приеме циталопрама в токсических дозах: в одном исследовании у 26 из 104 пациентов зафиксировано удлинение QTc от +12,1 до +31,4 мс при разовом приеме токсической дозы [30, 32]. Еще 6 исследований подтвердили циталопрам-индуцированное удлинение QTc при приеме терапевтических доз [9, 15, 22, 24]. Интересно исследование с регулярной регистрацией электрокардиограммы с первого дня назначения циталопрама в дозе 30 мг/сут [15], которое показало значительное увеличение QTc (на ≥ 30 мс от исходного уровня) у большего числа участников максимально к началу 3-й недели приема. Еще 3 исследования показали дозозависимый эффект циталопрама на интервал QTc [4, 23, 25]: при приеме циталопрама в средней суточной дозе от 10 до 20 мг зарегистрировано увеличение QTc на +7,8 мс; при приеме превышающей максимальной и (по некоторым инструкциям) токсической суточной дозы (от 20 до 40 мг) среднее увеличение QTc составило +10,3 мс [24]. Однако 2 исследования не обнаружили статистически значимого удлинения QTc [35, 39]. В 1 исследовании [35] изучены ретроспективно 798 записей электрокардиограммы у 487 участников. Выборка состояла на 95 % из пациентов мужского пола. Никаких различий в длительности интервала QTc при приеме циталопрама и других антидепрессантов авторами не обнаружено. Никакой дозовой зависимости между циталопрамом и длительностью QTc не выявлено. Второе исследование, проведенное с участием 397 пациентов отделений хирургического профиля, также не подтвердило статистически значимого удлинения QTc при приеме циталопрама и других СИОЗС в средних суточных дозах [39].

Представленный систематический обзор продемонстрировал, что в рамках одной группы ЛС (в частности СИОЗС) кардиотоксические НР могут проявляться с разной степенью вероятности, а также оказывать неоднородное влияние на процессы реполяризации и деполяризации миокарда желудочков: укорочение интервала QT, отсутствие эффекта, пограничное удлинение интервала QT, удлинение интервала QT. Однако вследствие высокой опасности торсадогенности и синдрома внезапной смерти у пациентов с синдромом удлиненного QT перед назначением СИОЗС неврологу важно обратить внимание на модифицируемые и немодифицируемые факторы риска рассматриваемой НР. В условиях дефицита времени, выделяемого на одного паци-



Рис. 6. Градация риска возникновения синдрома индуцированного селективными ингибиторами обратного захвата серотонина удлинения интервала QT (по авторам)

Fig. 6. Gradation of the risk of selective serotonin reuptake inhibitors-induced QT prolongation syndrome (according to the authors)

ента, с использованием полученных в ходе этого исследования данных представляется возможным снизить риски при назначении СИОЗС, определив ЛС с наименьшим риском возникновения синдрома удлиненного интервала QT, такие как флуоксетин и флувоксамин (рис. 6), корректируя терапию, назначая антидепрессанты более высокого уровня риска только при индивидуальной непереносимости или при отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта. Важно выполнение электрокардиографии в динамике (клинически значимым удлинением интервала QT считается от +30 до +50 мс по сравнению с показателем на старте терапии) с интервалом 1, 3 и 6 мес от начала назначения СИОЗС в зависимости от группы риска (низкий, средний или высокий риск) с подсчетом QTc по формуле Фредерика, а также проведение фармакогенетического тестирования для исключения профиля «промежуточный метаболитизатор» или «медленный метаболитизатор». Эти пациенты с замедленным метаболизмом СИОЗС нуждаются в проведении терапевтического лекарственного мониторинга в динамике для контроля уровня препарата в крови, особенно при длительном приеме.

Несомненно, важными являются изучение наследственного анамнеза (случаи синдрома удлиненного интервала QT, TdP и синдрома внезапной сердечной смерти в родословной) и проведение по показаниям таргетного секвенирования ДНК. Фармакологический анамнез с уточнением наличия указаний на случай удлинения QTc при приеме ЛС других фармакологических групп также важен для прогнозирования риска СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT, поскольку может косвенно свидетельствовать об уязвимости потенциалзависимых ионных каналов (прежде всего калиевых) при наличии ранее недиагностированной предрасположенности к развитию рассматриваемой НР у пациентов — носителей

аллелей риска генов-кандидатов (мультифакторные формы синдрома удлинённого интервала QT).

В целом представленный обзор подчеркивает актуальность проблемы СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT в практике невролога, которая требует междисциплинарного подхода с привлечением педиатров (кардиологов), клинических фармакологов, генетиков.

Заключение

Представленный систематический обзор демонстрирует схожий механизм основного действия СИОЗС на сердечные ионные каналы, но при этом

риск удлинения интервала QT и развития TdP варьируется, что необходимо учитывать при персонализированном подходе к выбору СИОЗС, стартовой и поддерживающей суточной дозы и длительности приема.

Наибольший риск удлинения QTc имеют эсциталопрам и циталопрам. Сертралин также может оказывать значимое влияние на интервал QT при приеме в терапевтических и токсических дозах, а кардиобезопасность пароксетина варьируема. Наибольшую безопасность в отношении риска развития СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT продемонстрировали флувоксамин и флуоксетин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. State Register of Drugs. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.).
2. Данилов Д.С. Антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2015;19(1):18–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-66-74 Danilov D.S. Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2015;1(7):66–74. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-66-74
3. Клиническая психофармакогенетика. Под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова. СПб.: ДЕАН, 2020. 408 с. Clinical Psychopharmacogenetics. Ed. by R.F. Nasyrova, N.G. Neznanov. Saint-Petersburg: DEAN, 2020. 408 p. (In Russ.).
4. Малин Д.И., Рывкин П.В., Булатова Д.Р. Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов. Современная терапия психических расстройств 2023;(2):48–56. DOI: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006 Malin D.I., Ryvkin P.V., Bulatova D.R. QT prolongation syndrome with antipsychotic and antidepressant drugs. Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders 2023;(2):48–56. (In Russ.). DOI: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006
5. Нестерев А.М., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы. Бюллетень сибирской медицины 2022;21(1):133–43. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-133-143 Nesterets A.M., Maksimov V.N. Molecular genetic markers of QT interval duration and sudden cardiac death: literature review. Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine 2022;21(1):133–43. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-133-143
6. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. Consilium Medicum 2019;21(5):62–7. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. Consilium Medicum 2019;21(3):62–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190415
7. Шнайдер Н.А., Хасанова А.К., Насырова Р.Ф. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления. Фармакогенетика и фармакогеномика 2022;(1):15–30. DOI: 10.37489/2588-0527-2022-1-15-30 Shnayder N.A., Khasanova A.K., Nasyrova R.F. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: the role of oxidation. Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and Pharmacogenomics 2022;(1):15–30. (In Russ.). DOI: 10.37489/2588-0527-2022-1-15-30
8. Abbas R., Riley S., LaBadie R.R. et al. A thorough qt study to evaluate the effects of a supratherapeutic dose of sertraline on cardiac repolarization in healthy subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2020;9(3):307–20. DOI: 10.1002/cpdd.749
9. Aronow W.S., Shamliyan T.A. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. Arch Med Sci. 2020;16(4):727–41. DOI: 10.5114/aoms.2019.86928
10. Banerjee S., Butcher R. Pharmacological interventions for chronic pain in pediatric patients: A review of Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020.
11. Baumel W.T., Mills J.A., Schroeder H.K. et al. Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with anxiety disorders and their relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment or placebo. Child Psychiatry Hum Dev 2023. DOI: 10.1007/s10578-023-01586-x
12. Cooper T.E., Heathcote L.C., Clinch J. et al. Antidepressants for chronic non-cancer pain in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2017;8(8):CD012535. DOI: 10.1002/14651858.CD012535.pub2
13. Cubeddu L.X. Drug-induced inhibition and trafficking disruption of ion channels: Pathogenesis of QT abnormalities and drug-induced fatal arrhythmias. Curr Cardiol Rev 2016;12(2):141–54. DOI: 10.2174/1573403x12666160301120217
14. Cubeddu L.X. Iatrogenic QT abnormalities and fatal arrhythmias: Mechanisms and clinical significance. Curr Cardiol Rev 2009;5(3):166–76. DOI: 10.2174/157340309788970397
15. Drye L.T., Spragg D., Devanand D.P. et al. Changes in QTc interval in the citalopram for agitation in Alzheimer's disease (CitAD) randomized trial. PLoS One 2014;9(6):e98426. DOI: 10.1371/journal.pone.0098426
16. Edinoff A.N., Akuly H.A., Hanna T.A. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. Neurol Int 2021;13(3):387–401. DOI: 10.3390/neurolint13030038

17. Elsayed M., Abdel-Kahaar E., Gahr M. et al. Arrhythmias related to antipsychotics and antidepressants: An analysis of the summaries of product characteristics of original products approved in Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77(5):767–75. DOI: 10.1007/s00228-020-03049-x
18. FDA: Drug Approvals and Databases. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>.
19. Funk K.A., Bostwick J.R. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother* 2013;47(10):1330–41. DOI: 10.1177/1060028013501994
20. Gupta N., Gupta M. Off-label psychopharmacological interventions for autism spectrum disorders: Strategic pathways for clinicians. *CNS Spectr* 2024;29(1):10–25. DOI: 10.1017/S1092852923002389
21. Iribarren C., Round A.D., Peng J.A. et al. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: A self-controlled crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(11):1222–32. DOI: 10.1002/pds.3479
22. Maljuric N.M., Noordam R., Aarts N. et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: The population-based Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):698–705. DOI: 10.1111/bcp.12681
23. Nosè M., Barbui C. Do antidepressants prolong the QT interval? *Epidemiol Psychiatr Sci* 2014;23(1):19–20. DOI: 10.1017/S204579601300070X
24. Ojero-Senard A., Benevent J., Bondon-Guitton E. et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234(20):3075–81. DOI: 10.1007/s00213-017-4685-7
25. Okayasu H., Ozeki Y., Fujii K. et al. Investigation of the proarrhythmic effects of antidepressants according to QT Interval, QT dispersion and T wave peak-to-end interval in the clinical setting. *Psychiatry Investig* 2019;16(2):159–66. DOI: 10.30773/pi.2018.12.11
26. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available at: <https://www.omim.org/>.
27. Otsuka Y. Paroxetine-induced QTc prolongation. *J Gen Fam Med* 2017;18(6):442–5. DOI: 10.1002/jgf2.137
28. PRISMA: Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Available at: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/>.
29. Roohafza H., Pourmoghaddas Z., Saneian H., Gholamrezaei A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(11):1642–50. DOI: 10.1111/nmo.12444
30. Ryan K., Benz P., Zosel A. et al. QTc Prolongation in poison center exposures to CredibleMeds list of substances with “Known Risk of Torsades de Pointes”. *Cardiovasc Toxicol* 2022;22(9):866–77. DOI: 10.1007/s12012-022-09764-4
31. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L.Jr., Wilde A.A.M. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(3):169–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.
32. Sharan L., Campleman, Brent J., Pizon A.F. et al. Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2020;58(12):1326–34. DOI: 10.1080/15563650.2020.1746330
33. Shnayder N.A., Kidyeva A.V., Vaiman E.E. et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology* 2023;3(2):72–119. DOI: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119
34. Simon L.V., Keenaghan M. Serotonin Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
35. Straley C.M., Sochacki M., Reed E. et al. Comparison of the effect of citalopram, bupropion, sertraline, and tricyclic antidepressants on QTc: A cross-sectional study. *J Affect Disord* 2022;296:476–84. DOI: 10.1016/j.jad.2021.08.149
36. Strawn J.R., Mills J.A., Poweleit E.A. et al. Adverse effects of antidepressant medications and their management in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 2023;43(7):675–90. DOI: 10.1002/phar.2767
37. Turnheim K. Unerwünschte Wirkung von Psychopharmaka im Alter [Adverse effects of psychotropic drugs in the elderly]. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112(9):394–401.
38. Vaiman E.E., Shnayder N.A., Zhuravlev N.M. et al. Genetic biomarkers of antipsychotic-induced prolongation of the QT interval in patients with schizophrenia. *Int J Mol Sci* 2022;23:15786. DOI: 10.3390/ijms232415786
39. Van Haelst I.M., van Klei W.A., Doodeman H.J. et al. QT interval prolongation in users of selective serotonin reuptake inhibitors in an elderly surgical population: A cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* 2014;75(1):15–21. DOI: 10.4088/JCP.13m08397
40. Wallace E., Howard L., Liu M. et al. Long QT syndrome: Genetics and future perspective. *Pediatr Cardiol* 2019;40(7):1419–30. DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x
41. Wang G.K., Mitchell J., Wang S.Y. Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 2008;222(2):79–90. DOI: 10.1007/s00232-008-9103-y
42. Wilde A.A., Roden D.M. Predicting the long-QT genotype from clinical data: From sense to science. *Circulation* 2000;102(23):2796–8. DOI: 10.1161/01.cir.102.23.2796
43. Yamazaki-Hashimoto Y., Nakamura Y., Ohara H. et al. Fluvoxamine by itself has potential to directly induce long QT syndrome at supra-therapeutic concentrations. *J Toxicol Sci* 2015;40(1):33–42. DOI: 10.2131/jts.40.33

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Шнайдер / N.A. Shnayder: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>
 Е.А. Макаров / E.A. Makarov: <https://orcid.org/0009-0004-1752-094X>
 А.В. Кидяева / A.V. Kidyeva: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>
 В.В. Гречкина / V.V. Grechkina: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>
 М.М. Петрова / M.M. Petrova: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>
 Р.Ф. Насырова / R.F. Nasyrova: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 24.04.2024. **Принята к публикации:** 15.11.2024. **Опубликована онлайн:** 23.01.2025.
Article submitted: 24.04.2024. **Accepted for publication:** 15.11.2024. **Published online:** 23.01.2025.