

УДК 617.7-06:616.831.8-008.6

Нейроофтальмологічні порушення при над'ядерному паралічі

Л. В. Венгер¹, д-р мед. наук, професор; І. В. Хубетова², канд. мед. наук, доцент

¹ Одеський національний медичний університет

² КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради

Одеса (Україна)

Ключові слова:

прогресуючий над'ядерний параліч, нейроофтальмологія, діагностика, фенотип

Актуальність. Прогресуючий над'ядерний параліч є найбільш частим видом атипичного паркінсонізму при якому спостерігаються різноманітні рухові та окуломоторні порушення.

Метою дослідження було виявлення основних нейроофтальмологічних проявів прогресуючого над'ядерного паралічу (ПНП) в залежності від клінічного фенотипу захворювання.

Матеріал та методи. Дослідження проведено на базі Одеської обласної клінічної лікарні у 2011–2021 роках. Обстежено 21 пацієнта з проявами ПНП, у тому числі в одному випадку – у вигляді комбінації ПНП із хворобою Галевордена-Шпатца та леводопа-індукованими гіперкінезами.

Всі пацієнти крім класичного неврологічного обстеження підлягали комплексному нейроофтальмологічному обстеженню, їм проводилося високопольне МРТ головного та спинного мозку, відеоністагмографія. Середній вік пацієнтів становив $53,2 \pm 1,1$ років, у структурі хворих переважали жінки (13 випадків або 61,9%). Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою частотного аналізу.

Результати. Проаналізована частота виявлення різних фенотипових варіантів ПНП. PSPP відзначалося у 52,4% випадків, по 9,5% - PSP-PGF, PSP-OM, PSP-PI; по 4,8% - PSP-CBS, PSP-SL, PSP-F, PSP+GSD. У всіх пацієнтів виявлена зміна швидкості та амплітуди вертикальних саккад. При цьому диплопія спостерігалася лише у 12 (57,1%) пацієнтів.

Висновки. При ПНП неврологічне та нейроофтальмологічне обстеження є вирішальними у постановці діагнозу та виборі тактики лікування. Найчастішим фенотипом ПНП є PSPP (52,4%), частота варіанта PSP-OM складає 9,5%.

Вступ. Прогресуючий над'ядерний параліч (ПНП) сьогодні розглядається як таупатія з чотирма повторами (4R), що належить до групи захворювань лобово-скроневої дегенерації (FTLD-tau). Тау — це білок, асоційований з мікротрубочками, який виконує різноманітні функції в динамічній збірці цитоскелета нейронів. Тауопатії з чотирма повторами (4R-) — це група нейродегенеративних захворювань, що визначаються цитоплазматичними вклученнями, які переважно складаються з ізоформ тау-білка з чотирма доменами зв'язування мікротрубочок. [1, 2]. Патогістологічно діагноз ПНП підтверджується наявністю нейрофібрилярних клубків та ниток у підкіркових ядрах поряд з наявністю туфових астроцитів [1]. Крім того, у хворих post mortem виявляють спіральні тільця олігодендроглії у міжклітинному матриксі та ознаки дифузної цитоплазматичної імунореактивності нейронів [1, 2]. В даний час знайдено біохімічні та патогістологічні маркери, що дозволяють диференціювати ПНП з переважанням симптомів паркінсонізму (PSP-P) та класичний клінічний фенотип синдрому Річардсона-Стіла-Ольшевського (PSP-RS) [1, 3, 4]. Описано також інші клінічні фенотипи ПНП.

У 2017 році експерти MDS (Movement Disorders Society) запропонували клінічні діагностичні критерії

для розрізнення клінічних підтипів захворювання, у тому числі PSP-RS (класичний ПНП), PSPP (ПНП з переважанням симптомів паркінсонізму), PSP-CBS (ПНП з кортикобазальним синдромом), PSP-PGF (ПНП з прогресуючим завмиранням ходи), PSP-OM (ПНП з переважанням окороховою дисфункцією), PSP-PI (ПНП з переважанням постуральної нестабільності), PSP-F (ПНП з переважанням лобових симптомів) та PSP-SL (ПНП з переважанням мовних порушень) [5].

Поширеність різних фенотипів ПНП вивчалася багатьма дослідниками. Williams та ін. у 2007 р. зазначили, що середній ступінь тяжкості патології у пацієнтів з класичним ПНП був більш виразним ніж у PSP-P та PSP із застиганням ходи [6]. Патоморфологічні дослідження (загальне тау-навантаження) також свідчать про більш виразні порушення при класичному варіанті PSP-RS. Sakaе et al. порівнювали випадки PSP-RS з PSP-F і виявили підвищене навантаження тау-білка у сірій речовині верхньої лобової звивини та нижньої скроневої звивини тільки при PSP-F [7]. Tsuboi та ін. досліджували кілька випадків PSP-CBS і дійшли висновку, що даний симптомокомплекс, швидше за все,

пов'язаний із супутньою кірковою патологією або має відношення до первинного ПНП із вторинним ураженням кіркових структур [8]. Ling та ін. показали, що при PSP-CBS тау-тельця накопичуються переважно в корі. З іншого боку, рідкісний варіант PSP-PGF майже не показав накопичення тау-білка в кіркових структурах, але при ньому мала місце виражена дегенерація білої кулі, чорної субстанції та субталамічного ядра, так зване палідо-нігро-люїсовське виродження [8].

Крім розпізнавання клінічних підтипів, нова патогенетична концепція класифікації та прогнозування перебігу захворювання дає можливість оцінити поширення тау-білка не тільки при ПНП, а також за наявності інших таупатій [5], забезпечуючи потенційну терапевтичну мету [5, 9]. Справді, різний розподіл тау-білка визначено для таких нозоформ, як нейрофібрилярна дегенерація при хворобі Альцгеймера [1, 10], хвороба Піка [11], хвороба накопичення аргірофільних зерен [12], астроцитарна тау патологія [13], а також, що супроводжують накопиченням у нервовій тканині бета-амілоїду, альфа-синуклеїну або білка TDP-43. Що стосується ПНП, то клінічні прояви захворювання, а значить і його фенотип, залежать від того, в яких відділах мозку накопичується тау-протеїн та яка його концентрація. Так, при мінімальному залученні палідо-стріато-нігральних структур з рідкісним залученням премоторної кори, при якому області каудальніші за чорну субстанцію мають невелику акумуляцію тау-білка або взагалі не мають його, включаючи зубчасте ядро, білу речовину мозочка і ядра моста, клінічні прояви, як правило, відсутні. У цих випадках тим'яна кора не накопичує тау-білок, а у передній частині лобової частки його міститься дуже мало.

Найчастіше захворювання виявляють, коли має місце більш серйозне ураження базальних гангліїв та зубчастого ядра з ураженням лобових та тим'яних часток. Внутрішня біла куля, субталамічне ядро, чорна субстанція, ядра моста, зубчасте ядро і біла речовина мозочка уражаються інтенсивніше, але при цьому немає збільшення накопичення CB β Th (Coiledbody β thread – включення у мікроглії) у зовнішній білій кулі. Кіркові області, включаючи лобову та тим'яну долі, при цьому помірно уражені.

Особливий інтерес становлять нейроофтальмологічні прояви ПНП. Уповільнення швидкості вертикальних саккад та саккадичні осциляції (square-wave jerks) – дрібно розмашисті саккади амплітудою 0,5-5°, які повторюються через невеликі часові інтервали, є ранніми ознаками у більшості пацієнтів. [1, 14, 15]. Класичним проявом захворювання є над'ядерна офтальмоплегія, обумовлена ураженням провідних шляхів, розташованих над ядрами очорухових нервів [16], таким чином ядра черепно-мозкових нервів (ЧМН), нервові пучки, нервово-м'язові синапси та екстраокулярні м'язи залишаються інтактними.

Над'ядерне обмеження вертикального погляду може бути поліпшено шляхом надвольової активації,

для чого використовується вестибулярний окулярний рефлекс (VOR) відомий як і феномен Белла [14]. Феномен Белла полягає у відхиленні очей вгору за закритими повіками. Клінічно це можна оцінити, відкривши повіку і порадивши пацієнтові спробувати з силою заплющити око. Вертикальний VOR можна активувати, примусово згинаючи та витягуючи шию, доки пацієнт бачить віддалену мету. Якщо ступінь обмеження вертикального руху очей покращується за допомогою будь-якого з цих маневрів, поразка є над'ядерною за походженням [14].

Незважаючи на очевидний поступ у дослідженні зорових порушень у хворих на ПНП залишають недостатньо дослідженими особливості перебігу різних клінічних варіантів захворювання, що вимагає їх поглибленого аналізу на засадах мультидисциплінарного підходу.

Метою дослідження було виявлення основних нейроофтальмологічних проявів ПНП в залежності від клінічного фенотипу захворювання.

Матеріал та методи

Дослідження проведено на базі КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради» у 2011–2021 роках. Обстежено 21 пацієнта з проявами ПНП, у тому числі в одному випадку – у вигляді комбінації ПНП із хворобою Галевордена-Шпатца та леводоба-індукованими гіперкінезами. У загальному масиві даних регіонального реєстру екстрапірамідної патології така кількість пацієнтів становить 3,7%, що відповідає даним інших дослідників.

Всі пацієнти крім класичного неврологічного обстеження підлягали нейроофтальмологічному обстеженню, яке включало оцінку гостроти зору, контрастної чутливості, колірний зір, дослідження переднього та заднього сегмента ока за допомогою біомікроскопії та офтальмоскопії, а також автоматичне визначення полів зору (Tomey AP-3000, Японія) і оптичну когерентну томографію (Optopol REVO). Всім пацієнтам також проводилося високопольне МРТ (1,5 – 3,0 Т) головного та спинного мозку (SIEMENS Magnetom Avanto, Siemens Magnetom Symphony, Siemens Magnetom Sempra, Toshiba Vantage Atlas, GE Optima MR450w). Додатково пацієнтам проводилася відеоністагмографія з використанням системи Френзеля та відеофіксацією («Вестибуляр», Російська Федерація).

Середній вік пацієнтів становив 53,2 \pm 1,1 (M \pm SD) років, у структурі хворих переважали жінки (13 випадків або 61,9%).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою частотного аналізу з визначенням центральних тенденцій, дисперсії показників та перцентилів.

Результати

Перебіг захворювання у обстежених пацієнтів був стереотипним. Основними скаргами були порушення рівноваги і рухів, у тому числі часті падіння горілиць,

зміни в поведінці, дратівливість або апатія, м'язова ригідність, нездатність контролювати рухи очей і погляд, включаючи фокусування на певних об'єктах або погляд на щось вгору або вниз, повільне, тихе чи невідразне мовлення.

Захворювання починалося поступово, на ранніх стадіях пацієнти відзначали втому, часті головні болі, запаморочення, артралгії. У кожного другого пацієнта спостерігалася депресія. Тонкі зміни особи відбувалися у 66,7%, у 81,0% пацієнтів були проблеми з пам'яттю. Псевдобульбарна симптоматика спостерігалася у 16 (76,2%) пацієнтів. У всіх пацієнтів виявлялися прояви над'ядерної офтальмоплегії та цервікальної дистонії. Виражені прояви паркінсонізму з частими падіннями та порушенням постуральних рефлексів зазначалися у 12 (57,1%) пацієнтів, при цьому відповідь на препарати леводопи у них була мінімальною. Характерною була брадикінезія, амімія, «зляканий» вираз обличчя.

Виражені поведінкові та когнітивні порушення, характерні для ураження лобової частки мозку були в одного (4,8%) пацієнта. Ще в одного пацієнта захворювання маніфестувало вираженим порушенням ходи та статодинамічних функцій загалом.

У неврологічному статусі виявлена постуральна недостатність (позитивна проба Тевенара) у 19 (90,5%) хворих. Найчастішим явищем (85,7%) була аксіальна ригідність. У багатьох пацієнтів спостерігалася дизартрія, мова була монотонна з легкою гіпофонією.

При використанні нейровізуалізації у 17 (81,0%) пацієнтів виявлено зменшення співвідношення розмірів середнього мозку та мосту ($MPR \leq 0,16$) у вигляді так званого феномену «колібри».

Розподіл хворих на різні фенотипи ПНП виглядав наступним чином (рис. 1): найчастіше (52,4%) реєструвалися прояви PSPP. Значно рідше спостерігалися PSP-CBS (4,8%), PSP-PGF (9,5%), PSP-OM (10%), PSP-PI (10%), PSP-SL (5%), PSP-F (5%), PSP+GSD (5%).

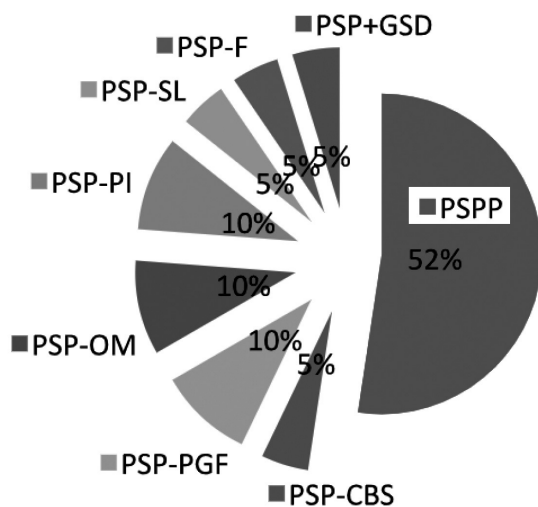


Рис. 1. Розподіл хворих на різні фенотипи прогресуючого над'ядерного паралічу.

(9,5%), PSP-PI (9,5%), PSP-SL (4,8%), PSP-F (4,8%) та PSP+GSD (4,8%).

У всіх пацієнтів зазначалася зміна швидкості та амплітуди вертикальних саккад, максимально виражені при PSP-OM. При цьому диплопія спостерігалася лише у 12 (57,1%) пацієнтів.

З урахуванням того, що верифікація діагнозу ПНП можлива тільки *post mortem*, коректне використання прижиттєвих критеріїв діагностики дозволяє не тільки встановити діагноз ПНП, але і з великою ймовірністю виявити переважний фенотип.

Вимірювання вирівнювання очей у крайніх положеннях погляду при спостереженні поблизу та на відстані часто виявляє джерело будь-яких диплопічних симптомів. Огляд стану та рухів повік також може дати важливу інформацію. Характерні риси особи, особливо пов'язані з дизартрією, можуть надати клінічну картину близьку до патогномонічної. Важливе значення має вивчення рухів стеження та ступеня ротаторних рухів очей.

Хоча нейроофтальмологічні прояви ПНП зазвичай виявляються відносно рано, нерідко вони можуть бути відсутні на початку захворювання. Описано випадки ПНП взагалі без нейроофтальмологічних проявів, проте такий клінічний варіант рідкісний. Уповільнення вертикальних саккад і швидкофазних рухів очних яблук часто є найранішою ознакою ПНП. Пізніше з'являється класичний вертикальний над'ядерний офтальмопарез; зазвичай це має на увазі погляд вниз, перш ніж подивитися вгору.

При PSP-RS вертикальні рухи очей викликалися VOR до пізніх стадій захворювання, хоча феномен Белла часто був відсутній (супрадукція із закриттям ока). Пізніше в ході хвороби цей офтальмопарез впливає як на горизонтальні, так і на вертикальні рухи очей, амплітуда яких зменшується. Повний офтальмопарез може розвинути на термінальних стадіях захворювання.

При фіксації погляду у всіх хворих на ПНП спостерігаються майже безперервні саккадичні осциляції. Це невеликі (5°) горизонтальні рухи, які одночасно відривають очі від мети, а потім повертають їх до мети після короткої затримки 180–200 мс. На відміну від випадкових саккадичних осциляцій часто зустрічаються у людей похилого віку при ПНП більш тривалі саккадичні осциляції.

У разі виникнення диплопії зазначалися порушення конвергенції – у цьому випадку мала місце епізодична диплопія на близькій відстані. У 2 (9,5%) пацієнтів спостерігалась диплопія, пов'язана з декомпенсованими офторіями, як наслідок порушення бінокулярної фузії. У пацієнта з PSP-OM на фоні диплопії виявлялося порушення пригнічення VOR.

У 16 (76,2%) людей з ПНП визначені симптоми з боку повік, включаючи втягування повік, апраксію відкривання або заплющування ока, блефароспазм або симптом Грефе. Втрата швидкого компонента оптокі-

нетичного ністагму передувала паралічу погляду. Зіничні аномалії включали зменшення діаметра зіниці в темряві порівняно з контролем.

Наводимо клінічний випадок ПНП у пацієнтки 1967 р.н. Хвора надійшла в лікарню у грудні 2020 року, погіршення стану здоров'я відзначала протягом попередніх 3 років у вигляді зміни постави, болів у шії та спині, зниження пам'яті. За півроку до госпіталізації змінилася хода, з'явився фіксований погляд, змінилося обличчя. У зв'язку з моторними порушеннями, що посилюються (зміна ходи, скутість м'язів більше в м'язах шії і плечового пояса) пацієнтка госпіталізована до неврологічного відділення для обстеження та уточнення діагнозу з підозрою на хворобу Річардсона-Стіла-Ольшешевського. У неврологічному статусі: астенізована, гіпомімічна, очні щілини D=S, періодично «застиглий» погляд, зіниці округлої форми D=S, фотореакції живі D=S, легкий парез погляду нагору, уповільнені горизонтальні саккади, позитивний феномен Белла. Чутливість на обличчі не змінено. Мова за середньою лінією, бульбарної симптоматики немає. Сухожилкові та періостальні рефлексії із кінцівок живі, D=S. Патологічні рефлексії не викликаються. Ригідність м'язів шії та верхніх кінцівок. Позитивний симптом зубчастого колеса, позитивна пальцева навантажувальна проба на ригідність. Позитивна проба Тевенара. При ходьбі виражена скутість шії та плечового поясу (аксіальна ригідність), двосторонній ахейрокінез, при поворотах тіла тулуб та шию повертає одночасно, поворотів голови та шії не робить. MMSE – 26 балів.

При оцінці даних МРТ ознак зміни конфігурації моста не виявлено, передньо-задній розмір середнього мозку зменшений до 1,2 см. У той же час співвідношення МРР було 0,6, що відповідає середньо популяційним значенням. Таким чином, неврологічне та нейроофтальмологічне обстеження у даної пацієнтки виявилися вирішальними у постановці діагнозу та виборі тактики лікування.

Обговорення

На відміну від нейроофтальмологічних проявів гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) [16] при ПНП рідше спостерігається між'ядерна офтальмоплегія, проте ураження медіального поздовжнього пучка (МПП) є частішим. Про можливість двостороннього ураження МПП при ПНП повідомляли в 1964 ще Стіл і співавтори [17] (1964). Пізніше Mastaglia і Grainger [18] (1975) повідомили про пацієнтів з клінічним діагнозом ПНП, які мали різні окорухові аномалії, включаючи двосторонній синдром ураження МПП. Інші автори також повідомляли про двостороннє ураження МПП у пацієнтів, яким було поставлено клінічний діагноз ПНП [6, 10]. У літературі є описи WEBINO (walleyed bilateral internuclear ophthalmoplegia) при ПНП, що проявляється первинною позиційною екзотропією та двосторонньою дивергенцією [3]. Цей синдром виникає при ростральному білатеральному

ураженні МПП. У обстежених пацієнтів цей варіант офтальмоплегії не виявлявся.

Незалежно від переважаючого клінічного варіанту нейроофтальмологічні прояви при ПНП представлені здебільшого уповільненням вертикальних саккад і швидкофазних рухів очних яблук з наступною появою саккадичних осциляцій. Найбільш вираженими ці зміни є при фенотипі PSP-OM.

З огляду на значну варіабельність клінічної картини ПНП, наявність декількох фенотипів захворювання, для коректної прижиттєвої діагностики надзвичайно велике значення має вчасне проведення комплексного нейроофтальмологічного дослідження.

Висновки

1. При прогресуючому над'ядерному паралічі неврологічне та нейроофтальмологічне обстеження є вирішальними у постановці діагнозу та виборі тактики лікування.

2. Найчастішим фенотипом прогресуючого над'ядерного паралічу є PSPP (52,4%), частота варіанту PSP-OM складає 9,5%.

3. Основними нейроофтальмологічними проявами ПНП є уповільнення вертикальних саккад і швидкофазних рухів очних яблук з наступною появою саккадичних осциляцій.

Література

1. **Tagai K, Ono M, Kubota M, Kitamura S et al.** High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies. *Neuron*. 2021 Jan 6;109(1):42-58.e8.
2. **Dickson DW, Kouri N, Murray ME, Josephs KA.** Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration-tau (FTLD-tau). *J Mol Neurosci*. 2011 Nov;45(3):384-9.
3. **Robinson JL, Yan N, Caswell C, Xie SX, Suh E, Van Deerlin VM et al.** Primary Tau Pathology, Not Copathology, Correlates With Clinical Symptoms in PSP and CBD. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020 Mar 1;79(3):296-304.
4. **Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU.** The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Feb 5;113(5):61-9.
5. **De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT.** Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2019 Apr 1;76(4):470-479.
6. **Williams DR, Holton JL, Strand C, Pittman A, de Silva R, Lees AJ, Revesz T.** Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain*. 2007 Jun;130(Pt 6):1566-76.
7. **Sakae N, Josephs KA, Litvan I, Murray ME, Duara R, Uitti RJ, Wszolek ZK, Graff-Radford NR, Dickson DW.** Neuropathologic basis of frontotemporal dementia in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2019 Nov;34(11):1655-1662.
8. **Tsuboi Y, Josephs KA, Boeve BF, Litvan I, Caselli RJ, Caviness JN et al.** Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Mov Disord*. 2005 Aug;20(8):982-8.

9. **Przewodowska D, Marzec W, Madetko N.** Novel Therapies for Parkinsonian Syndromes-Recent Progress and Future Perspectives. *Front Mol Neurosci.* 2021 Aug 26;14:720220.
10. **Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU.** Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2017 Jul;16(7):552-563.
11. **Kovacs GG, Lukic MJ, Irwin DJ, Arzberger T, Repondek G, Lee EB et al.** Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 2020 Aug;140(2):99-119.
12. **Choi JH, Kim H, Shin JH, Lee JY, Kim HJ, Kim JM, Jeon B.** Eye movements and association with regional brain atrophy in clinical subtypes of progressive supranuclear palsy. *J Neurol.* 2021 Mar;268(3):967-977.
13. **Tolnay M, Clavaguera F.** Argypophilic grain disease: a late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. *Neuropathology.* 2004 Dec;24(4):269-83.
14. **Narasimhan S, Changolkar L, Riddle DM, Kats A, Stieber A, Weitzman SA et al.** Human tau pathology transmits glial tau aggregates in the absence of neuronal tau. *J Exp Med.* 2020 Feb 3;217(2):e20190783.
15. **Friedman DI, Jankovic J, McCrary JA.** Neuro-ophthalmic Findings in Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Clinical Neuro-Ophthalmology.* 1992 June; 12 (2): 104-109.
16. Progressive Supranuclear Palsy https://eyewiki.aao.org/Progressive_Supranuclear_Palsy.
17. **Muratova TM, Venger LV, Khramtsov DM, Vorokhta IuM, Teliushchenko VD.** Neuro-ophthalmological abnormalities in patients with ischemic stroke in the setting of a stroke center of a university clinic. *J. Ophthalmol. (Ukraine).* 2020;5:56-61.
18. **Agarwal S, Gilbert R.** Progressive Supranuclear Palsy. 2021 Apr 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
19. **Mastaglia FL, Grainger KM.** Internuclear ophthalmoplegia in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci.* 1975 Jul;25(3):303-8.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Хубетова І.В - khubetova@i.ua

Внесок кожного автора в роботу: Венгер Л.В.:

Концептуалізація, Курація даних, Формальний аналіз, Дослідження, Методологія, Адміністрація проекту, Написання - рецензування та редагування. Хубетова І.В.: Концептуалізація, Курація даних, Формальний аналіз, Дослідження, Методологія, Адміністрація проекту, Нагляд, Валідація, Візуалізація, Написання – початковий проект. Усі автори проаналізували результати та погодили кінцевий варіант рукопису.

Джерела підтримки: відсутні.

Конфлікт інтересів: Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Дослідження проводилося з участю людей. Всі учасники дослідження підписали поінформовану згоду. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

Надійшла 26.09.2022