

# ПРОЛИА (ДУНОСУМАБ): АНАЛИЗ МАТЕРИАЛОВ ВСЕМИРНОГО КОНГРЕССА ПО ОСТЕОПОРОЗУ, ОСТЕОАРТРОЗУ И СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

П. С. ДЫДЫКИНА\*

м.н.с. отдела метаболических заболеваний костной ткани и суставов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой»



На протяжении многих лет Международный Фонд Остеопороза (International Osteoporosis Foundation-IOF) и Европейское Общество по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартроза (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCEO) успешно сотрудничают в вопросах изучения остеопороза (ОП) и остеоартроза (ОА). На ежегодных международных конгрессах практикующие врачи, исследователи, молодые ученые и пациенты имеют возможность получать новейшую информацию о результатах клинических и фармако-экономических исследований, проводимых в соответствии с требованиями доказательной медицины.

Прошедший в Севилье (Испания) со 2 по 5 апреля 2014 г. Всемирный конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и скелетно-мышечным заболеваниям (WCO-IOF-ESCEO-2014) — самое большое образовательное мероприятие и самый яркий форум клинических исследований в области изучения этих заболеваний. В конгрессе участвовали 3623 делегата из разных стран мира, было опубликовано 725 тезисов различных исследований.

Большая часть лекционного времени была посвящена проблеме ОП и, прежде всего, современным направлениям терапии такими препаратами, как деносумаб, терипаратид, оданакатиб, ромосузаб и др. Отмечено, что накоплен большой клинический опыт по длительному и безопасному применению деносумаба, подтверждено положительное влияние препарата на замедление резорбции и предотвращение переломов.

Являясь полностью человеческим моноклональным антителом к RANK-лиганду, деносумаб обладает прямым воздействием на ключевую систему RANK/RANKL/OPG, регулирующую костную резорбцию. В результате, деносумаб ингибирует созревание, выживание и активацию остеокластов, тем самым снижает резорбцию кости и создает благоприятные условия для восстановления костной ткани.

Так, **S. Papapoulos** [1] выступил с докладом о результатах длительного (в течение 5 и 8 лет) непрерывного приема деносумаба женщинами в постменопаузальном периоде с установленным диагнозом ОП. Все они были включены в исследование FREEDOM, после завершения которого участвовали в его продолжении — FREEDOM EXTENSION. В группе непрерывного 8-летнего приема препарата по данным денситометрии было отмечено продолжающееся увеличение минеральной плотности кости (МПК). В поясничном отделе позвоночника (ПОП) среднее значение увеличения МПК по сравнению с исходным составило 18,4%, а в области бедра — 8,3% ( $p < 0.001$ ). В группе «переходного лечения» (3 года приема плацебо в исследовании FREEDOM и 5 лет приема деносумаба в EXTENSION) наблюдалось увеличение МПК в ПОП на 13,7%, в области бедра — на 4,9% по сравнению с исходным значением МПК ( $p < 0.001$ ). Уровень сывороточного С-телопептида (СТХ) одинаково быстро снижался после каждого введения деносумаба с характерным затуханием эффекта к концу периода действия препарата (6 месяцев). Частота новых позвоночных и периферических переломов продолжала оставаться низкой. В группе непрерывного 8-летнего лечения частота переломов бедра составила 0,2%, в группе «переходного лечения» —

0,1%. Частота нежелательных явлений по мере увеличения длительности лечения не повышалась. В заключение был сделан вывод о том, что при длительном лечении ОП у постменопаузальных женщин сохраняется высокая эффективность деносумаба: продолжается увеличение МПК, сохраняется стойкое снижение костной резорбции и низкая частота переломов, не повышается риск нежелательных явлений.

Результатам рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого сравнительного исследования лечения деносумабом, алендронатом или плацебо был посвящен доклад французского исследователя **T. Thomas** [2]. В исследование было включено 215 женщин с постменопаузальным остеопорозом в возрасте от 50 до 70 лет с низкой МПК в позвоночнике или бедре. В течение 12 месяцев 73 женщины получали деносумаб 60 мг подкожно каждые 6 месяцев, 68 женщин получали алендронат 70 мг в неделю внутрь, а 74 — плацебо. Перед началом лечения и через 12 месяцев в динамике была получена характеристика костной ткани с использованием QCT (количественная компьютерная томография), DXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) и TBS (трабекулярный костный счет) в ПОП. TBS оценивает качество костной микроархитектоники позвонков и рассматривается как возможный предиктор риска переломов. Было установлено, что через 12 месяцев лечения показатели QCT, DXA и TBS снизились в группе плацебо. На фоне приема алендроната достоверно увеличилась МПК, но не TBS. В группе терапии деносумабом все оцениваемые показатели костной ткани улучшились, как по сравнению с плацебо, так и алендронатом.

**Serge Ferrari** [3] в своем выступлении по результатам 7-летнего лечения деносумабом (в рамках исследования FREEDOM Extension) обсудил вопрос частоты периферических переломов. Как известно, снижение риска переломов при длительном (>3 лет) лечении ОП является показателем эффективности антиостеопоротических препаратов. Однако данные о продолжающемся снижении периферических переломов на фоне антирезорбтивной терапии свыше 3 лет весьма ограничены. Обсуждаемое исследование является первым, в котором демонстрируется влияние деносумаба на риск невертебральных переломов при длительном лечении. В исследование было включено 4550 женщин с постменопаузальным ОП, среди которых группу длительного (в течение 7 лет) непрерывного лечения деносумабом составили 2343 женщины (3 года в исследовании FREEDOM, 4 года в Extension) и группу «переходного лечения» (3 года приема плацебо в FREEDOM и 4 года приема деносумаба в Extension) — 2207 женщин. Исследователи сравнили частоту периферических переломов в течение первых трех лет лечения деносумабом 60 мг каждые 6 месяцев в рамках исследования FREEDOM с частотой аналогичных переломов в течение последующих 4 лет лечения в рамках FREEDOM Extension. Частота периферических переломов составила 1,98 на 100 человек/лет в течение первых трех лет лечения деносумабом, а на четвертом году терапии снизилась до 1,43 ( $RR=0.73$ ,  $p=0.096$ ), и оставалась на таком уровне на протяжении 4-7 года лечения ( $RR=0.74$ ,  $p=0.016$ ). Аналогичные показатели получены в «группе переходного лечения»: 2,20 — на протяжении первых трех лет приема деносумаба (в

\*e-mail: dydykina\_is@mail.ru

Extension), а к четвертому году — достоверное снижение до 1,03 (RR=0.48, p=0.004).

Сделан вывод о том, что терапия деносумабом в течение 3 лет по сравнению с плацебо достоверно снижает число периферических переломов. А продолжение терапии деносумабом ассоциируется с дальнейшим снижением этого показателя, который остается низким на всем протяжении последующих 4 лет антирезорбтивной терапии.

Кроме того, на симпозиуме по эффективности и безопасности антиостеопоротической терапии **Serge Ferrari** выступил с докладом «Отношение польза/риск в лечении остеопороза антирезорбтивными препаратами: бисфосфонаты и деносумаб» [4]. Как известно, большинство азотсодержащих бисфосфонатов (БФ) и деносумаб снижают частоту новых позвоночных и периферических переломов на 50—70% и 20—30%, соответственно. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration — FDA) беспокоит вопрос эффективности и безопасности длительного применения БФ, взаимосвязи между длительной терапией БФ и случаями атипичных переломов бедра, оценка отношения «риск и польза» при продолжительном лечении. Отмечено, что дизайн большинства крупномасштабных долгосрочных исследований по изучению эффективности антирезорбтивных препаратов, главным образом, предполагал оценку изменений МПК в позвоночнике и/или бедре, без учета противопереломной эффективности препаратов. Так, пролонгируя исследования FLEX и HORIZON, женщины в постменопаузе с остеопорозом были рандомизированы. Продолжая прием алендроната или, соответственно, золендроната, или плацебо, было показано дальнейшее улучшение МПК ПОП, но не ШБ, и дальнейшее снижение позвоночных, но не периферических переломов в группе активной терапии. Интересно, что дополнительный (posthoc) анализ этих двух продолжительных исследований показал, что пациенты, МПК которых в ШБ оставалась ниже -2,5 по Т-критерию после 3 и 5 года терапии, имели более высокий риск периферических переломов в том случае, если терапия была остановлена, а не продолжена. При этом длительное лечение деносумабом продемонстрировало продолжающееся увеличение МПК бедра в течение 8 лет, а также дальнейшее уменьшение числа периферических переломов на 4 году терапии и после.

Автор рассчитал потенциальный вред в отношении случаев атипичных переломов бедра и сделал вывод, что польза от приема антирезорбтивных препаратов превышает их риски, особенно, если предназначена пациентам с очень высокой вероятностью перелома.

«Прогрессирующее увеличение МПК бедренной кости на фоне деносумаба может быть объяснено продолжающимся образованием кости в рамках ее моделирования (костеобразования)» — тема доклада **C. Libanati** [5] по материалам экспериментальной работы. Деносумаб ассоциируется с прогрессирующим ростом МПК при длительном применении в течение 8 лет, несмотря на постоянно низкое ремоделирование кости. Чтобы проверить, является ли повышение МПК результатом не связанного с ремоделированием механизма накопления костного матрикса, исследователь и его коллеги определяли метки флуохрома в проксимальном отделе бедра у макак с овариэктомией, получавших лечение деносумабом или плацебо в течение 16 месяцев. Флуохром вводился на 6, 12, 16 месяцах. Несмотря на очень низкие показатели костной резорбции и костеобразования гистологически и с помощью маркеров, МПК шейки бедра (DXA) на фоне приема деносумаба последовательно увеличивалась от 5,9% к 6 месяцу до 11,3% после завершения лечения к 16 месяцу. На срезах проксимального отдела бедра в трабекулярном слое отмечена низкая степень поверхностного распределения флуохрома. Последовательное и заметное распределение меток флуохрома выявлено в кортикальном слое, главным образом, в верхнем слое эндокортекса (12/14 макак) и нижнем слое периостальной поверхности (11/14

макак). Эти области, как правило, содержали все 3 добавленные метки к 6-16 месяцам. Таким образом, формирование кости (за счет ее моделирования) непрерывно продолжается на протяжении всего периода приема деносумаба. Постоянное моделирование кости на фоне максимальной супрессии ремоделирования может объяснить продолжающееся увеличение МПК и костной массы на фоне деносумаба в кортикальном слое бедра, что подтверждено увеличением массы и толщины по изображениям QCT в клинических исследованиях. Существенно, что это увеличение массы кости произошло в биомеханически значимых областях шейки бедра и способствовало увеличению прочности кости.

Таким образом, у обезьян на фоне терапии деносумабом происходило непрерывное (постоянное) формирование кости за счет ее моделирования. Это первое гистологическое доказательство существования потенциального механизма прогрессирующего увеличения МПК бедра на фоне длительной терапии деносумабом.

Обсуждению вопроса клинической значимости изменений кортикальной кости у женщин с постменопаузальным ОП в ответ на деносумаб посвятил свое сообщение профессор **H. K. Genant** [6].

Изменение кортикальной кости (ее «износ») является важным фактором экспоненциального увеличения риска перелома у пожилых женщин. При этом, данных об эффективности лечения женщин этой возрастной группы с высоким риском переломов очень мало. В исследовании FREEDOM терапия деносумабом положительно влияла как на кортикальные, так и на трабекулярные отелы кости, достоверно увеличивая объемную МПК (г/см<sup>3</sup>) бедра, кортикальную толщину и массу, а также общую прочность бедренной кости. Оценивая эффекты деносумаба и характеристику кортикальной кости бедра у женщин моложе и старше 75 лет, исследователи отметили, что объемная МПК бедра, кортикальная толщина и масса и, как результат, прочность увеличивались независимо от возраста. Выраженное снижение (ухудшение) параметров наблюдалось в группе плацебо у женщин старше 75 лет, что подтверждает пользу лечения и возможность предотвращения переломов, особенно в старшей возрастной группе женщин с резко повышенным риском переломов. Положительный эффект деносумаба на кортикальную кость может быть жизненно важным фактором снижения переломов бедра у женщин с наибольшим риском перелома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Papapoulos S., Lippuner K., Roux C., et al. Eight years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the first five years of the freedom extension. *Osteoporosis Int.* 2014; vol 25, Sup 2: OC21.
2. Thomas T., Cheung A.M., Shane E., et al. Changes in lumbar spine QCT, DXA and TBS following treatment with denosumab (dmab), alendronate (aln), or placebo (pbo) in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporosis Int.* 2014; vol 25, Sup 2: OC30.
3. Ferrari S., Adachi J.D., Lippuner K., et al. Further reduction in the nonvertebral fracture rate is observed following 3 years of denosumab treatment: results with up to 7 years in the freedom extension. *Osteoporosis Int.* 2014; vol 25, Sup 2: OC39.
4. Ferrari S. Benefits-risk ratio of osteoporosis treatment: antiresorptives-bisphosphonates and denosumab. *Osteoporosis Int.* 2014; vol 25, Sup 2: SE9.
5. Libanati C., Ominsky M.S., Boyce R.W., et al. Progressive increases in hip bone mineral density (BMD) with denosumab treatment could be explained by continuous modeling-based bone formation. *Osteoporosis Int.* 2014; vol 25, Sup 2: P134.
6. Genant H.K., Keaveny T.M., Zapalowski C., et al. Clinical relevance of changes in hip bone parameters in response to denosumab vs placebo in postmenopausal women with osteoporosis <75 and ≥75 years old. *Osteoporosis Int.* 2014; vol 25, Sup 2: P135.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ В ЖУРНАЛЕ «ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕПАТИИ»

В журнале «Остеопороз и остеопатии» публикуются статьи по проблемам патологии метаболизма костной ткани, эпидемиологии остеопороза и метаболических остеопатий, журнал освещает вопросы диагностики, профилактики и лечения этих заболеваний.

Редакция не рассматривает работы, результаты которых уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие издания, как отечественные, так и зарубежные.

Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Редакция не несёт ответственности за пропажу рукописи. Полученные работы не возвращаются.

### **При направлении статьи в редакцию необходимо руководствоваться следующими правилами**

1. Статья должна быть напечатана через 1,5 интервала на бумаге формата А4. Размеры полей: верхнее — 25 мм, нижнее — 25 мм, левое — 35 мм, правое — 25 мм. При наборе на компьютере используется шрифт Times New Roman размером 14 пунктов, с выравниванием по ширине.

2. На 1-й странице указываются инициалы, фамилия автора (авторов), название статьи, полное название лаборатории (отдела) и учреждения, из которого выходит статья, звание и учёная степень руководителя лаборатории (отдела) и учреждения. В том случае, если авторы статьи работают в разных организациях, необходимо с помощью меток соотнести каждого автора с его организацией. Также указываются должности и звания авторов, а у одного из авторов — эл. адрес и телефон для контактов.

3. Статья визируется руководителем учреждения, к ней прилагается сопроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья. Последняя страница текста статьи в обязательном порядке подписывается всеми авторами, с указанием имени, отчества и фамилии, почтового адреса, телефона и факса (служебного или домашнего) или адреса электронной почты.

4. Объём оригинальной работы не должен превышать 9 с. машинописного текста, заметок из практики — 3 с., лекций — 8—10 с., обзора литературы — 18—20 с., рецензий, хроники — 3 с. При подготовке обзорных статей желательно ограничивать список литературы 80 источниками преимущественно последних лет издания, оригинальных статей — до 20 источников.

5. Объём графического материала минимальный. Фотографии должны быть контрастными, рисунки чёткими. На обороте рисунка карандашом пишется порядковый номер, фамилия автора, название статьи и обозначения «верх», «низ». Если рисунки ранее уже публиковались, укажите оригинальный источник и предоставьте письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию.

6. Требования к рисункам, предоставленным на магнитных носителях:

Черно-белые штриховые рисунки. Формат файла — TIFF (\*.tif), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, CorelDRAW, Adobe Illustrator и т. п.); режим — bitmap (битовая карта); разрешение — 600 dpi (пиксели на дюйм); серые заливки должны быть заменены на косую, перекрестную или иную штриховку или на черную заливку; рисунок должен быть обрезан по краям изображения и очищен от «пыли» и «царапин»; ширина рисунка не более 180 мм, желательно не использовать ширину от 87 до 150 мм; высота рисунка не более 200 мм (с учетом запаса на подрисовочную подпись); размер шрифта подписей на рисунке не менее 7 pt (7 пунктов); возможно использование сжатия LYW или другого; носители — floppy 3,5 (1,44 MB), Zip 100 MB, DVD-ROM, CD-R, CD-RW. Программы Word и Excel просьба не использовать.

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами. Платформа (компьютер) — IBM PC или совместимый; формат файла рисунка — TIFF (расширение \*.tif); программа, в которой выполнена публикация — PageMaker 6.5; CorelDRAW 7 или 8; цветовая модель — CMYK; разрешение — более 300 dpi (пиксели на дюйм) или 119,975 пикселя на 1 см; рисунок должен быть связан с публикацией; возможно использование сжатия LZW; не использовать цвета PANTONE; носители — Zip 100 MB; компакт диск CD-ROM.

7. На отдельном листе прилагаются подрисовочные подписи в порядке нумерации рисунков. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к фотографиям следует указать степень увеличения, метод окраски (или импрегнации) препарата.

### **Требования к форме и содержанию статей**

1. План построения статей следующий: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение» (допускается объединение двух последних разделов в один — «Результаты и их обсуждение»), «Выводы» по пунктам или «Заключение», список литературы, резюме на русском и английском языках.

2. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн). В частности, указывается вариант исследования: одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование случай-контроль). Должны быть описаны критерии включения в исследование и исключения из него (а не простое указание диагноза). Обязательно упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскирования при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях. В этом разделе необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием её основной технической характеристики и производителя, а также названия коммерческих наборов для гормонального и биохимического исследования с ука-

занием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования на них необходимо привести соответствующие литературные ссылки.

3. Необходимо указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения). Если в статье содержится описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовала ли их процедура стандартам этического комитета, несущего ответственность за эту сторону работы, или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотру 1983 г. В экспериментальных работах необходимо указать вид и количество использованных животных, а также применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных строго в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утверждённых приказом Минздрава СССР.

4. Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материалы и методы». Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р» (например, «критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05»). В каждом конкретном случае указывается фактическая величина достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия (а не просто « $p < 0,05$ » или « $p > 0,05$ »). Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий  $s^2 = 12,3$  (число степеней свободы  $df = 2$ ,  $p = 0,0001$ )).

5. Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например,  $M$  — выборочное среднее,  $m$  (SEM) — ошибка среднего, STD — выборочное стандартное отклонение,  $p$  — достигнутый уровень значимости. При использовании выражений типа  $M \pm m$  необходимо указать значение каждого из символов, а также объёма выборки ( $n$ ).

6. Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными, среднеквадратичное отклонение и ошибку среднего — ещё на один знак точнее.

7. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

8. Резюме объёмом не более 150 слов должно обеспечить понимание главных положений статьи и того нового, что в ней содержится. Текст предоставляется на двух языках: русском и английском. В резюме должны быть изложены цель исследования, основные процедуры (отбор объектов исследования или экспериментальных животных; метод формирования групп), основные результаты и выводы.

9. Таблицы должны иметь заголовки и чётко обозначенные графы, удобные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте. Не следует повторять в тексте все данные из таблиц и иллюстраций. Каждая таблица набирается на отдельной странице и печатается через 1,5 интервала.

10. В тексте статьи в соответствующих местах даются ссылки на рисунки и таблицы. На полях рукописи отмечается расположение их в тексте.

11. Автор должен разметить в статье все формулы и отдельные символы.

12. Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются. Не следует использовать сокращения (аббревиатуры) в названии статьи, выводах и резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения). Химические элементы и простые неорганические соединения следует обозначать химическими формулами. Названия органических соединений можно заменять формулами, если они короче названия и ясно показывают его структуру. Не допускаются смешанные сокращения, в которые наряду с русскими буквами входят символы атома в латинской транскрипции. В таких случаях всю аббревиатуру следует писать либо латинскими буквами, либо по-русски без сокращения.

13. При составлении списка литературы необходимо руководствоваться следующими требованиями. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставленным списком литературы, в котором перечисляются в порядке цитирования. В список литературы включаются работы отечественных и зарубежных авторов, желательно за последние 7—10 лет и только в отдельных случаях — более ранние публикации. В лекциях библиографические ссылки не приводятся. К таким статьям прилагается литература, рекомендуемая по данному вопросу, расположенная в порядке цитирования.

14. В списке цитируемой литературы указываются: а) для книг — фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания, страницы «от» и «до»; б) для журнальных статей — фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, номер, страницы «от» и «до»; в) для диссертаций — фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год, место издания.

15. Автор, направляя рукопись в редакцию, соглашается с тем, что редакции переходят исключительные имущественные права на использование рукописи.

**Уважаемые авторы, обратите внимание на пункт 13: в соответствии с требованиями большинства отечественных и зарубежных журналов и рекомендациями ВАК мы изменили порядок составления списка литературы с алфавитного на список по мере цитирования.**

**Статьи следует направлять по адресу:**

117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11, каб. 321 или 342, редакция журнала «Остеопороз и остеопатии», главному редактору профессору Л. Я. Рожинской, тел. (499) 124-42-03, факс (495) 500-00-92, e-mail: rozh@endocrincentr.ru; или зам. гл. редактора, отв. секретарю журнала, д.м.н. И. А. Скрипниковой, e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru; или зав. редакцией к.м.н. Е. Н. Дудинской, e-mail: katharina.gin@gmail.com