

ВЛИЯНИЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Незвецкий, И.В. Незвецкая, Ю.Д. Удалов

Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии, Димитровград, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Злокачественные опухоли головы и шеи представляют собой значимую проблему в современной онкологии, так как занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности населения. По данным Минздрава России, в 2023 году зарегистрировано 674 587 новых случаев злокачественных новообразований, из которых 25 038 составили опухоли головы и шеи.

Цель исследования — оценить влияние индукционной лекарственной терапии на результаты лечения пациентов с местнораспространёнными опухолями головы и шеи, получивших лучевое лечение методом протонной терапии, методикой IMPT (протонная терапия с модулированной интенсивностью). **Методы.** Ретроспективное исследование включало анализ медицинских карт 103 пациентов с опухолями головы и шеи, которые были разделены на две группы: пациенты, получавшие индукционную химиотерапию с последующим проведением протонной химиолучевой терапии ($n=50$), и пациенты, не получавшие индукционного противоопухолевого лечения до начала протонной химиолучевой терапии ($n=53$). Для оценки различий между группами пациентов применялись t -тесты для независимых выборок. Статистическая значимость различий считалась при уровне $p < 0,05$. **Результаты.** Медиана наблюдения составила 13,4 месяца (IQR 11,6–21,6). Среднее время наблюдения за пациентами составило $15,7 \pm 7,8$ месяца. В группе отслеженных пациентов ни один не прерывал плановое лечение, терапия завершена в установленный срок. В группе пациентов, получивших индукционную химиотерапию с последующим проведением протонной химиолучевой терапии средняя общая выживаемость составила 27,65 месяца (95% ДИ 24,46–30,85), тогда как для группы пациентов, не получавших индукционного противоопухолевого лечения до начала протонной химиолучевой терапии, — 27,27 месяца (95% ДИ 22,15–31,72), что являлось статистически незначительным различием (Хи-квадрат 0,776; $p=0,378$). Медиана общей выживаемости для обеих исследуемых групп не была достигнута. Оценка выживаемости без прогрессирования показала, что среднее время до прогрессирования в группе индукционной химиотерапии с последующим проведением протонной химиолучевой терапии составило 23,1 месяца (95% ДИ 19,6–26,6) против 21,2 (95% ДИ 16,7–25,7) в группе протонной химиолучевой терапии. Частота лейкопении I степени составила 30% в группе с индукционным химиотерапевтическим лечением против 20,8% в группе без индукционной химиотерапии, частота развития нарушений III степени — 26% и 11,3% соответственно, при этом осложнения III степени были отмечены только в группе пациентов, получавших индукционную химиотерапию (12%). Данные различия являются статистически значимыми ($p < 0,01$). **Заключение.** Данное исследование продемонстрировало, что индукционная химиотерапия не улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациентов с местнораспространённым плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих протонную химиолучевую терапию.

Ключевые слова: неоадьювантная терапия; опухоли головы и шеи; протонная лучевая терапия.

Для цитирования:

Незвецкий А.В., Незвецкая И.В., Удалов Ю.Д. Влияние неоадьювантной терапии в лечении опухолей головы и шеи с применением протонной лучевой терапии. Клиническая практика. 2025;16(2):In Press. doi: 10.17816/clinpract677303 EDN: IIECLO

Поступила 19.03.2025

Принята 08.04.2025

Опубликована online ????.2025

THE EFFECT OF NEOADJUVANT THERAPY IN THE TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS USING PROTON RADIATION THERAPY

A.V. Nezvetskiy, I.V. Nezvetskaya, Yu.D. Udalov

Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Malignant tumors of the head and neck are a significant problem in modern oncology, as they occupy an important place in the structure of morbidity and mortality of the population. According to the Ministry of Health of the Russian Federation, 674,587 new cases of malignant neoplasms were registered in 2023, of which 25,038 cases were tumors of the head and neck. **AIM:** of the study was to evaluate the effect of induction drug therapy on the treatment outcomes of patients with locally advanced tumors of the head and neck who received radiation treatment using proton therapy, IMPT technique (intensity modulated proton therapy). **METHODS:** The retrospective study included an analysis of the medical records of 103 patients with head and neck tumors, who were divided into two groups: patients who received induction chemotherapy followed by proton chemoradiotherapy ($n=50$), and patients who did not receive induction antitumor treatment before starting proton chemoradiotherapy ($n=53$). T-tests for independent samples were used to assess differences between patient groups. The statistical significance of the differences was considered at a level of $p < 0.05$. **RESULTS:** The median follow-up was 13.4 months (IQR: 11.6–21.6 months). The average follow-up time was 15.7 ± 7.8 months. In the group of monitored patients, none interrupted planned treatment, and therapy was completed on time. In the induction chemotherapy followed by proton chemoradiation therapy group, the average OS was 27.65 months (95% CI: 24.46–30.85), while for the proton chemoradiation therapy groups it was 27.27 months (95% CI: 22.15–31.72), which was a statistically insignificant difference (Chi-squared 0.776, $p=0.378$). The median OS for both study groups was not reached. The progression-free survival assessment showed that the average time to progression in the induction chemotherapy followed by proton chemoradiation therapy group was 23.1 months (95% CI: 19.6–26.6), versus 21.2 months (95% CI: 16.7–25.7) in the proton chemoradiation therapy group. The incidence of grade 1 leukopenia was 30% in the induction chemotherapy followed by proton chemoradiation therapy group versus 20.8% in the proton chemoradiation therapy group, the incidence of grade 3 disorders was 26% in the induction chemotherapy followed by proton chemoradiation therapy group and 11.3% in the proton chemoradiation therapy group, and grade 3 complications were noted only in the induction chemotherapy followed by proton chemoradiation therapy group (12%). These differences are statistically significant ($p < 0.01$). **CONCLUSION:** This study demonstrated that induction chemotherapy does not improve overall survival and progression-free survival in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving proton chemoradiotherapy.

Keywords: neoadjuvant therapy; head and neck tumors; proton radiation therapy.

For citation:

Nezvetskiy AV, Nezvetskaya IV, Udalov YuD. The effect of neoadjuvant therapy in the treatment of head and neck tumors using proton radiation therapy. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):In Press. doi: 10.17816/clinpract677303 EDN: IIECLO

Submitted 19.03.2025

Accepted 08.04.2025

Published online ???.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Злокачественные опухоли головы и шеи представляют собой значимую проблему в современной онкологии, так как занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности насе-

ления. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2023 году было зарегистрировано 674 587 новых случаев злокачественных новообразований, из которых 25 038 составили опухоли головы и шеи [1].

Среди современных терапевтических подходов индукционная химиотерапия применяется как этап до радикального лучевого лечения в случаях, когда объём опухолевых масс или распространённость не позволяют обеспечить приемлемое покрытие дозой или значительно повышают риски серьёзных осложнений со стороны неповреждённых тканей. Основной целью индукционной химиотерапии в таком случае является уменьшение размера опухолевых масс и соблюдение дозо-объёмных ограничений при проведении дистанционной лучевой терапии.

На сегодняшний день, согласно метаанализу MACH-NC [2], включившему данные 107 исследований с участием 19 805 пациентов, применение индукционной химиотерапии не продемонстрировало значимого улучшения общей выживаемости у пациентов (отношение рисков, ОР, 0,96; 95% доверительный интервал, ДИ, 0,90–1,01). В то же время одновременная химиолучевая терапия показала более выраженный эффект, снижая риск смерти на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,78–0,86). Эти результаты указывают на преимущество одновременной химиолучевой терапии перед индукционным лекарственным лечением в улучшении общей выживаемости пациентов.

В лечении местнораспространённых процессов индукционная химиотерапия неоднократно сравнивалась с сочетанной химиолучевой терапией. Каких-либо убедительных доказательств улучшения результатов не обнаружено, а большинство исследований, посвящённых роли индукционной терапии в лечении опухолей головы и шеи, рассматривают именно фотонную лучевую терапию, тогда как её роль в протонной терапии остаётся неизученной [3].

В мировой литературе имеются данные о том, что протонное облучение подавляет экспрессию факторов, лимфо-, ангиогенеза и иммунной толерантности, способствуя выживанию менее агрессивных клонов опухолевой популяции, но их влияние на биологию опухоли остаётся малоизученным [4, 5]. Поскольку эффективность протонной терапии подтверждена собственными клиническими наблюдениями, остаётся интерес к улучшению долгосрочных результатов эффективности за счёт интенсификации противоопухолевого лекарственного лечения [6].

Цель исследования. Основной целью исследования было провести сравнительный анализ двух групп по ключевым клиническим исходам,

включая общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, а также определить влияние индукционной химиотерапии на гематологическую токсичность.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование включало анализ медицинских карт пациентов с опухолями головы и шеи, которые были разделены на две группы: лиц, получавших индукционную химиотерапию с последующим проведением протонной химиолучевой терапии, и лиц без индукционного противоопухолевого лечения до начала протонной химиолучевой терапии.

Медиана наблюдения составила 13,4 месяца (межквартильный размах [interquartile range, IQR] 11,6–21,6). Среднее время наблюдения за пациентами составило $15,7 \pm 7,8$ месяца. В отобранной для наблюдения группе пациентов ни один не прерывал планового лечения, у каждого терапия была завершена в установленный срок.

Критерии соответствия

Критерии включения. В ретроспективное исследование отобраны пациенты с морфологически подтверждённым плоскоклеточным раком ротоглотки или ротовой полости, местнораспространённой стадии заболевания (III–IVb), с отсутствием признаков отдалённого метастазирования (M0), при отсутствии ранее проведённого лучевого лечения, с удовлетворительным функциональным статусом (0–1 по шкале оценки общего состояния онкологического больного ECOG).

Условия проведения

С января 2019 по декабрь 2024 года протонную лучевую терапию на протонно-циклотронном комплексе ProteusPlus235 (Бельгия) в условиях ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России получили 4049 пациентов. Отбор пациентов проводился с помощью базы данных «Проторегистр-2021», разработанной и зарегистрированной в рамках государственного задания ФМБА России [7].

Описание медицинского вмешательства

Пациенты получали курс протонной лучевой терапии в режиме пятидневного фракционирования.

Таблица 1

Сравнительные и количественные характеристики исследуемых групп пациентов, n (%)

Характеристика	ИПХЛТ (n=50)	ПХЛТ (n=53)	Сопоставимость (p-value)
Пол			
• мужской	36 (72)	35 (66)	0,513
• женский	14 (28)	18 (34)	
Возраст, лет, среднее±SD	55,9±10,2	55,3±11,9	0,804
Т-стадия			
• 2	12	16	0,772
• 3	16	15	
• 4	22	22	
N-стадия			
• 1	38	33	0,142
• 2	7	16	
• 3	5	4	
Стадия AJCC (TNM)			
• III	27 (54)	25 (52,1)	0,849
• IV	23 (46)	23 (47,9)	
Суммарные очаговые дозы, уровень риска, Гр			
• высокий	66,2±2,1	65,8±2,4	0,761
• средний	54,0±3,4	53,7±3,2	0,638
• низкий	50,5±2,9	50,2±2,7	0,078
Тип химиолучевой терапии			
• цисплатин	25 (50)	28 (52,8)	0,928
• карбоплатин	25 (50)	25 (47,2)	
Топографическая группа			
• ротоглотка	30 (60)	28 (52,8)	0,593
• ротовая полость	20 (40)	25 (47,2)	

Примечание. ИПХЛТ — индукционная химиотерапия с последующим проведением протонной химиолучевой терапии; ПХЛТ — протонная химиолучевая терапия.

ния с разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарных очаговых доз 50–60 Гр на зоны локорегионарного лимфатического коллектора и 66–70 Гр на область первичного опухолевого очага и зон высокого риска. В качестве индукционной лекарственной терапии пациентам проводилась схема химиотерапии доцетакселом, цисплатином и 5-фторурацилом (Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, DCF) не менее двух курсов (цикл — 21 день) с последующей оценкой динамики и проведением протонной химиолучевой терапии при отсутствии признаков прогрессирования.

Дозиметрическое планирование протонной терапии проводилось с использованием системы планирования Phillips Pinnacle 3 для лечения на аппарате ProteusPlus235 методикой Pencil Beam Scanning. Демонстрация различий планов протонной и фотонной терапии в дозиметрическом распределении представлены на рис. 1.

Все пациенты обсуждались на мультидисциплинарном консилиуме, где принималось решение о тактике ведения. Детальные характеристики представлены в табл. 1. Исследуемые группы являлись сопоставимыми по ключевым клиническим характеристикам.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Для проверки соответствия распределения количественных переменных нормальному в каждой из групп использовался критерий Шапиро–Уилка. Несмотря на отклонение от нормального распределения при оценке доз подведённой лучевой терапии, учитывая диапазон клинически рекомендуемых доз, для анализа использован t-тест для независимых выборок.



Рис. 1. Дозиметрическое различие планов протонной (слева) и фотонной (справа) лучевой терапии.

Статистическая значимость различий считалась при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Выполнен анализ медицинских карт 103 пациентов с опухолями головы и шеи, которые были разделены на две группы: пациенты, получавшие индукционную химиотерапию с последующим проведением протонной химиолучевой терапии ($n=50$), и пациенты, не получавшие индукционного противоопухолевого лечения до начала протонной химиолучевой терапии ($n=53$).

Основные результаты исследования

На первом этапе проведён анализ показателей общей выживаемости исследуемых групп пациентов с использованием метода Каплана–Мейера (рис. 2). В группе пациентов, получивших индукционную химиотерапию, средняя общая выживаемость составила 27,65 месяца (95% ДИ 24,46–30,85), тогда как для группы без индукционной химиотерапии — 27,27 месяца (95% ДИ 22,15–31,72), что являлось статистически незначительным различием (Хи-квадрат 0,776; $p=0,378$). Медиана общей выживаемости для обеих исследуемых групп не была

достигнута ввиду ограниченного срока наблюдения за пациентами.

Оценка выживаемости без прогрессирования показала, что среднее время до прогрессирования в группе индукционной химиотерапии составило 23,1 месяца (95% ДИ 19,6–26,6) против 21,2 месяца (95% ДИ 16,7–25,7) в группе лечения без индукции. Медиана времени до прогрессирования в группе с индукционным введением химиотерапии составила 26,3 месяца (95% ДИ 18,7–33,9), в группе без индукционного введения — 18,8 месяца (95% ДИ 8,0–29,6). Несмотря на то, что медиана выживаемость без прогрессирования выше в группе с применением индукционной химиотерапии, статистически значимых различий между группами не выявлено (Хи-квадрат 0,293; $p=0,589$); рис. 3.

Ни один из проанализированных факторов (стадия заболевания, группа исследования, ВПЧ-статус, возраст, тип используемого противоопухолевого препарата) не оказывал значимого статистического влияния на нашей выборке пациентов.

Проведена оценка частоты и степени развития лейкопении: ожидаемо, группа индукционной лекарственной терапии демонстрирует большие частоту и степень выраженности гематологических нарушений (табл. 2).

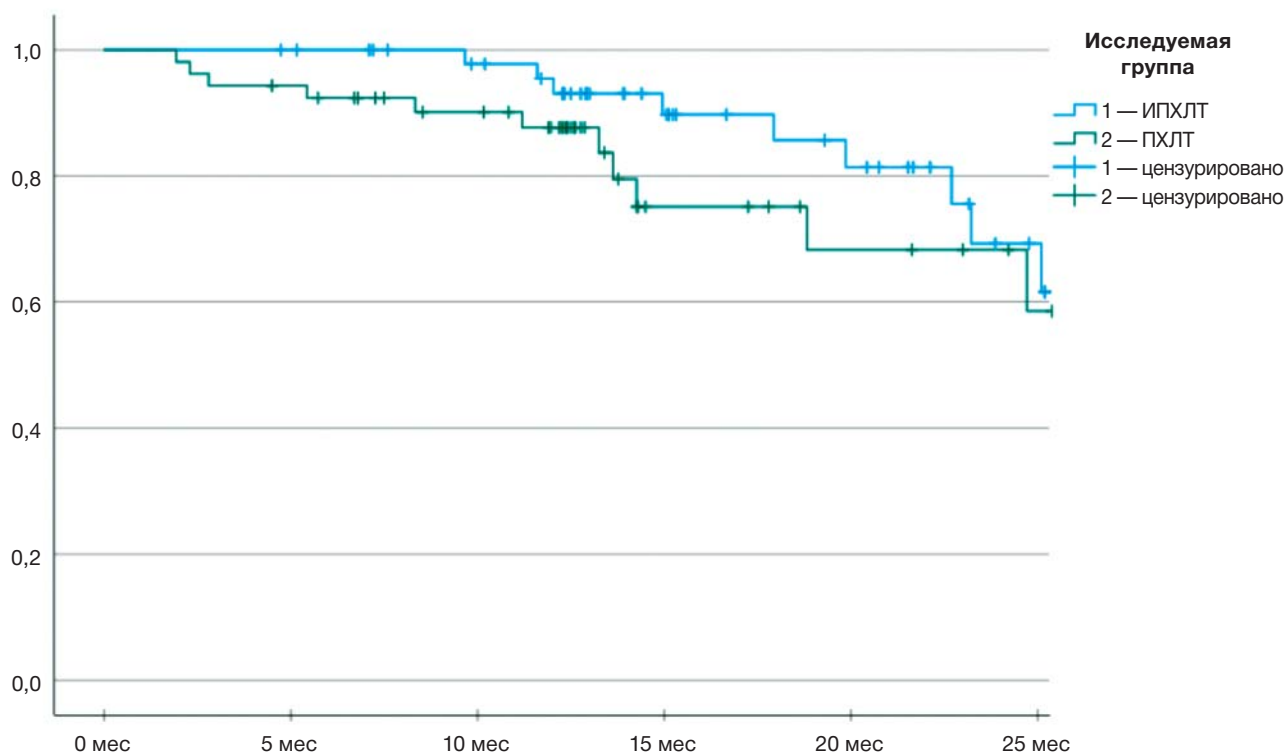


Рис. 2. График общей выживаемости пациентов исследуемых групп по методу Каплана–Мейера. ИПХЛТ — индукционная химиотерапия с последующим проведением протонной химиолучевой терапии; ПХЛТ — протонная химиолучевая терапия.

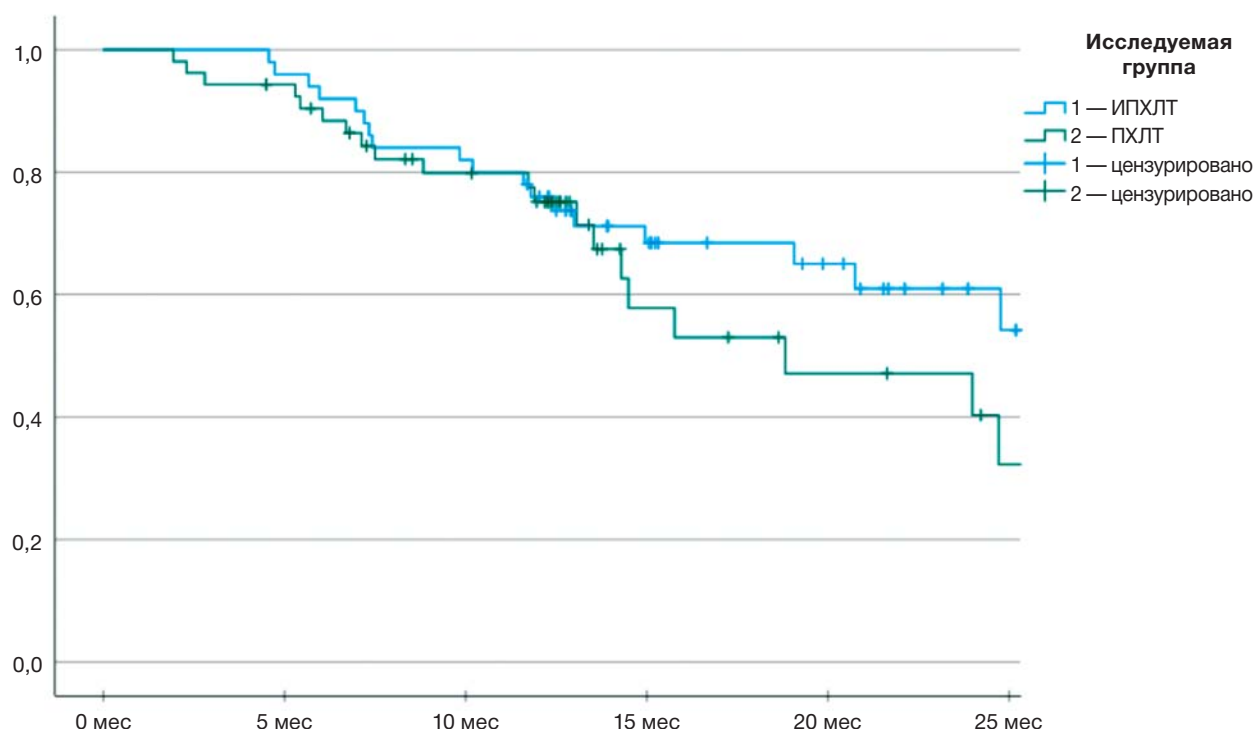


Рис. 3. График выживаемости без прогрессирования пациентов исследуемых групп по методу Каплана–Мейера. ИПХЛТ — индукционная химиотерапия с последующим проведением протонной химиолучевой терапии; ПХЛТ — протонная химиолучевая терапия.

Таблица 2

Оценка степени развития лейкопении

Группа	Степень лейкопении								Всего, <i>n</i>
	0	%	1	%	2	%	3	%	
ИПХЛТ	16	32,0	15	30,0	13	26,0	6	12,0	50
ПХЛТ	36	67,9	11	20,8	6	11,3	0	0,0	53
Всего	52	-	26	-	19	-	6	-	103

Примечание. ИПХЛТ — индукционная химиотерапия с последующим проведением протонной химиолучевой терапии; ПХЛТ — протонная химиолучевая терапия.

Частота лейкопении 1-й степени составила 30% в группе пациентов, получивших индукционную химиотерапию с последующим проведением протонной химиолучевой терапии, против 20,8% в группе пациентов, не получавших индукционного противоопухолевого лечения до начала протонной химиолучевой терапии, частота развития нарушений 3-й степени составила 26% и 11,3% соответственно, осложнения 3-й степени отмечены только в группе пациентов, получивших индукционную химиотерапию (12%). Данные различия являются статистически значимыми ($p < 0,01$) и подтверждают, что индукционная химиотерапия увеличивает частоту и степень выраженности лейкопении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование продемонстрировало, что индукционная химиотерапия не улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациентов с местнораспространённым плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих протонную химиолучевую терапию, однако наличие индукционного лечения ассоциировано с большей частотой гематологических нарушений, что, несомненно, приводит к перерывам в лечении, использованию дополнительных ресурсов, а также повышению рисков осложнений. Как следствие, данный подход не должен быть использован в рутинной практике. Эти данные подтверждают тенденцию, отмеченную в миро-

вых публикациях, ныне переложенную на группу протонного лечения.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь, это относительно небольшой размер выборки ($n=103$), что может ограничивать статистическую мощность анализа; также период наблюдения, составивший в среднем 15,7 месяца, может быть недостаточным для оценки долгосрочных / эффектов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рутинное использование индукционной химиотерапии перед протонной химиолучевой терапией не даёт существенного преимущества в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Дополнительные факторы, имеющие потенциальное влияние на показатели выживаемости пациентов и переносимость лечения (локальная токсичность, объём опухолевых масс, режимы фракционирования), являются предметом наших дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.Д. Удалов — концепция и дизайн исследования; А.В. Незвецкий, И.В. Незвецкая — обработка материала, анализ данных, написание и редактирование текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Этическая экспертиза. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на лечение. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку ретроспективно проанализированные сведения были основаны на обезличенных данных и лечение проведено в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Yu.D. Udalov — the concept and design of the study; A.V. Nezvetzky, I.V. Nezvetzskaya — material processing, data analysis, writing and editing of the text. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Ethics approval. All study participants signed a voluntary informed consent for treatment. The authors state that approval by the ethics committee was not required, since the retrospectively analyzed information was based on anonymized data and the treatment was carried out in accordance with the clinical recommendations of the Russian Ministry of Health.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна и др. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin et al. Moscow: P.A. Herzen Moscow Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITS of Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2024. 276 p. (In Russ.)]
2. Lacas B, Carmel A, Landais C, et al. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* 2021;156:281–293. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.013
3. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. EHNS Executive Board, ESMO Guidelines Committee, ESTRO Executive Board. Reprint of “Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. *Oral Oncol.* 2021;113:105042. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105042
4. Lupu-Plesu M, Claren A, Martial S, et al. Effects of proton versus photon irradiation on (lymph) angiogenic, inflammatory, proliferative and anti-tumor immune responses in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogenesis.* 2017;6(7):e354. doi: 10.1038/oncsis.2017.56
5. Huang D, Ding Y, Zhou M, et al. Interleukin-8 mediates resistance to antiangiogenic agent sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2010;70(3):1063–1071. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3965
6. Удалов Ю.Д., Незвецкий А.В., Данилова Л.А., и др. Анализ результатов протонной лучевой терапии пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2022. Т. 5, № 3. С. 9–17. [Udalov YuD, Nezvetzkiy AV, Danilova LA, et al. Analysis of the results of proton radiation therapy in

patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022;5(3):9–17]. doi: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-9-17 EDN: VFVJPL

7. Патент РФ № 2021620627/02.04.2021. Удалов Ю.Д., Крючко Д.С., Слобина Е.Л., и др. База данных пациентов, по-

лучавших протонную терапию по поводу онкологических заболеваний в системе ФМБА России. [Patent RUS № 2021620627/02.04.2021. Udalov YuD, Kryuchko DS, Slobina EL, et al. *Database of patients receiving proton therapy for oncological diseases in the FMBA system of Russia*. (In Russ.)] EDN: KGBDVF

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Незвецкий Алексей Владимирович;

адрес: Россия, 433507, Димитровград, ул. Курчатова, д. 5в;

ORCID: 0000-0003-1711-6950;

eLibrary SPIN: 3819-9481;

e-mail: neznaikalex@gmail.com

Соавторы:

Незвецкая Ирина Валерьевна;

ORCID: 0000-0003-0668-1815;

eLibrary SPIN: 2966-3114;

e-mail: kozlovaiv@fnkcario.ru

Удалов Юрий Дмитриевич, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-9739-8478;

eLibrary SPIN: 7016-7538;

e-mail: info@fnkcario.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Alexey V. Nezvetzkiy;

address: 5v Kurchatov st, Dimitrovgrad, Russia, 433507;

ORCID: 0000-0003-1711-6950;

eLibrary SPIN: 3819-9481;

e-mail: neznaikalex@gmail.com

Co-authors:

Irina V. Nezvetzskaya;

ORCID: 0000-0003-0668-1815;

eLibrary SPIN: 2966-3114;

e-mail: kozlovaiv@fnkcario.ru

Yuri D. Udalov, MD, PhD, Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-9739-8478;

eLibrary SPIN: 7016-7538;

e-mail: info@fnkcario.ru