



Хромоскопия с применением уксусной кислоты в предварительной диагностике гистологического типа образований толстой кишки при колоноскопии

Н.В. Агейкина^{1,*}, Е.Д. Федоров^{2,3}, П.Г. Мальков³, Т.В. Николайчук¹, Н.А. Олейникова³

¹ Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Красной Пресне», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

Цель: повысить эффективность эндоскопической диагностики полипов зубчатого и незубчатого гистологического строения при колоноскопии в режиме реального времени.

Материалы и методы. С сентября 2017 по февраль 2018 г. было выявлено 63 полипа у 51 пациента (мужчин 11, женщин 40, возраст 30–78 лет, средний возраст $52,2 \pm 12,5$ года). Образования найдены во всех отделах толстой кишки, размеры варьировали: 24 (38,1 %) — <5 мм; 31 (49,2 %) — 6–10 мм; 8 (12,7 %) — >10 мм. Установлены макроскопические типы 0–IIa — 44 (69,8 %), 0–Is — 19 (30,2 %). При колоноскопии на идентифицированные полипы распыляли 5 мл 1,5%-уксусной кислоты, затем дополнительно подавали 40 мл воздуха. В течение 2 минут проводили наблюдение за образованиями в режимах белого света и в режиме узкого спектра света для большей контрастности изображения. Затем полипы удаляли и направляли на патоморфологическое исследование.

Результаты. Использование уксусной кислоты приводило к быстрой реакции ацетобеления полипов и окружающей слизистой оболочки. Были выделены 2 группы: 1) потеря ацетобеления образованиями происходила раньше, чем окружающей слизистой оболочкой — «отрицательная ацетобелая реакция»; 2) белый цвет образований сохранялся дольше, чем цвет окружающей слизистой оболочки, — «положительная ацетобелая реакция». В 1-ю группу вошли 25 (39,7 %) полипов, из них 88,0 % — незубчатый тип строения: 18 (72,0 %) — тубулярная аденома; 4 (16,0 %) — тубуло-ворсинчатая аденома, одна из которых имела тяжелую дисплазию. Только 3 (12,0 %) были зубчатого типа — гиперпластические полипы. Во 2-ю группу вошли 38 (60,3 %) полипов, из них 97,4 % зубчатого строения: 24 (63,2 %) — гиперпластические полипы; 12 (31,6 %) — зубчатые образования на широком основании, в том числе с дисплазией низкой степени, 1 (2,6 %) — традиционная зубчатая аденома. Только 1 полип (2,6 %) был незубчатого строения — тубулярная аденома. Это говорит о том, что «отрицательная ацетобелая реакция» у образований незубчатого типа строения происходит быстрее, чем окружающей слизистой оболочки. Диагностические чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и прогностическая ценность отрицательного результата данного метода в диагностике незубчатых образований составили 95,7, 92,5, 93,7, 88,0, 97,4 % соответственно. У образований зубчатого типа строения «положительная ацетобелая реакция» отсрочена по сравнению с окружающей слизистой оболочкой. Диагностические чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и прогностическая ценность отрицательного результата данного метода в диагностике зубчатых образований составили 92,5, 95,7, 93,7, 92,5, 88,0 % соответственно. Причина этого феномена требует дальнейшего изучения.

Выводы. Хромоскопия с уксусной кислотой может служить как диагностический метод для определения гистологического типа полипов непосредственно при колоноскопии.

Ключевые слова: хромоскопия, эпителиальное образование, толстая кишка, уксусная кислота, ацетобелая реакция, зубчатые образования

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Агейкина Н.В., Федоров Е.Д., Мальков П.Г., Николайчук Т.В., Олейникова Н.А. Хромоскопия с применением уксусной кислоты в предварительной диагностике гистологического типа образований толстой кишки при колоноскопии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):29–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-29-40>

Acetic Acid Chromoendoscopy in the Preliminary Diagnosis of Histological Type of Colon Polyp during Colonoscopy

Natalia V. Ageykina^{1*}, Evgeny D. Fedorov^{2,3}, Pavel G. Malkov³, Tatyana V. Nikolaychuk¹, Nina A. Oleynikova³

¹ MEDSI Krasnaya Presnya Clinical and Diagnostic Centre, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Aim: to increase the efficiency of endoscopic diagnosis of serrated and non-serrated histological types of colon polyps in real time.

Materials and methods. From September 2017 to February 2018, 63 polyps were detected among 51 patients (male 11, women 40, aged between 30–78 years, average age 52.2 ± 12.5 years) in all parts of the colon. Polyps were found in all parts of colon, sizes varied: 24 (38.1 %) ≤ 5 mm, 31 (49.2 %) 6–10 mm, 8 (12.7 %) ≥ 10 mm. The macroscopic types 0–IIa were 44 (69.8 %), and 0–Is — 19 (30.2 %). During colonoscopy, 1.5%-acetic acid, 5 ml, was sprayed onto the identified polyps. Additionally was blown 40 ml of air jet. Mucosa was observed endoscopically for 2 minutes. Then polyps were removed and sent for pathology.

Results. Use of acetic acid leads to fast acetowhiting reaction of lesions and surrounding mucosa. 2 groups were distinguished (table): 1) Loss of acetowhiting (LAW) of polyps occurs earlier than LAW of surrounding mucosa — «acetowhiting negative». 2) LAW of polyps occurs later than LAW of surrounding mucosa — «acetowhiting positive». Group 1 includes 25 (39.7%) polyps, 88.0% of which were non-serrated: 18 (72.0%) — tubular adenoma; 4 (16.0%) — tubular-villous adenoma, one of which had high-grade dysplasia. Only 3 (12.0%) polyps were serrated — hyperplastic polyps. Group 2 includes 38 (60.3%) polyps, 97.4% of which were serrated: 24 (63.2%) — hyperplastic polyp; 12 (31.6%) — sessile serrated polyp, including one with low-grade dysplasia, 1 (2.6%) - traditional serrated adenoma. Only 1 (2.6%) polyp was non-serrated — tubular adenoma. This suggests that LAW of non-serrated polyps occurs faster than LAW of surrounding mucosa — «acetowhiting negative». On the contrary, the LAW of serrated polyps is delayed compared to the LAW of the surrounding mucosa «acetowhiting positive». LAW of 4 (6.3%) polyps was atypical. The reason for this phenomenon requires further study.

Conclusion. Acetic acid chromoendoscopy can be used as a diagnostic method to determine the histological type of polyps during colonoscopy.

Keywords: chromoendoscopy, polyp, colon, acetic acid, acetowhiting, serrated polyp

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ageykina N.V., Fedorov E.D., Malkov P.G., Nikolaychuk T.V., Oleynikova N.A. Acetic Acid Chromoendoscopy in the Preliminary Diagnosis of Histological Type of Colon Polyp during Colonoscopy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(6):29–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-29-40>

Введение

Колоректальный рак развивается по традиционному пути канцерогенеза из незубчатых эпителиальных новообразований в 50–70 % случаев, по зубчатому пути канцерогенеза из зубчатых эпителиальных новообразований в 10–20 % случаев, по альтернативному, гетерогенному пути, включающему зубчатые и незубчатые эпителиальные новообразования, в 10–30 % случаев [1, 2] и по пути *de novo* — из неизменной слизистой оболочки, минуя этап доброкачественного новообразования — в 18,6–27,4 % случаев [3]. В соответствии с новейшей классификацией опухолей пищеварительной системы ВОЗ от 2019 г. [4] к доброкачественным эпителиальным новообразованиям относятся: зубчатая дисплазия, аденоматозные полипы и железистая интраэпителиальная неоплазия. Зубчатая дисплазия толстой кишки (ранее, в классификации ВОЗ 2010 г., — зубчатые образования) включает в себя гиперпластические полипы, зубчатые образования на широком основании, традиционные зубчатые аденомы, неклассифицируемые

зубчатые аденомы. Группу аденоматозных полипов составляют тубулярные, тубулярно-ворсинчатые и ворсинчатые аденомы.

Своевременное выявление и удаление доброкачественных эпителиальных новообразований, которые склонны к злокачественной трансформации, предупреждает развитие рака прямой и ободочной кишки. Наиболее информативным методом диагностики эпителиальных новообразований толстой кишки служит видеокколоноскопия высокого разрешения, во время которой в режиме реального времени возможно прогнозировать гистологический тип образования, следовательно, *ex tempore* определять дальнейшую тактику лечения и наблюдения за пациентами. В частности, гиперпластические полипы прямой кишки и ректосигмоидного перехода до 5 мм в диаметре, относящиеся к группе зубчатых образований, не требуют удаления в связи с отсутствием у них злокачественного потенциала [5, 6]. Напротив, классические аденомы подлежат удалению через эндоскоп независимо от их размеров и локализации. Рекомендованы к удалению и зубчатые образования на широком основании

в связи с возможностью их злокачественной трансформации [4].

В соответствии с существующими клиническими рекомендациями все удаленные эпителиальные новообразования подлежат извлечению и патологоанатомическому исследованию. Однако выполнить эти рекомендации в полной мере удается не всегда. Например, при удалении множественных зубчатых новообразований в правой половине толстой кишки, зачастую имеющих плоско-возвышенную форму и цвет, аналогичный цвету окружающей слизистой оболочки, нередки ситуации, когда извлечь все резецированные образования бывает затруднительно, в том числе и за счет их утери в результате посредственной подготовки толстой кишки к колоноскопии [7, 8]. Также по мере совершенствования качества прижизненной эндоскопической характеристики микроструктуры новообразований активно обсуждается и находит все больше сторонников тактика «resect and discard», то есть резецированные новообразования не подлежат извлечению для гистологического исследования, если есть уверенность в их доброкачественности. Начало было положено при удалении образований размером до 5 мм [6], а вслед за ними появились данные об успешном применении данной тактики и при размере образований до 10 мм [9, 10]. В таких случаях эндоскопическое прогнозирование гистологического типа полипа является ключевым для определения сроков последующей контрольной колоноскопии, при этом диапазон наблюдения за пациентом колеблется в широких пределах — от одного года до 10 лет [11].

Еще одним принципиальным моментом служит дифференциальный диагноз между зубчатым и незубчатым типами образований, так как показатель частоты выявления аденом (ADR — adenoma detection rate), по которому судят о качестве выполнения колоноскопии, включает в себя только «классические» аденомы, без учета зубчатой дисплазии [12]. Учитывая все вышеизложенное, дифференцировать зубчатый и незубчатый гистологические типы эпителиальных образований непосредственно во время колоноскопии является важной задачей врача-эндоскописта.

Точность эндоскопической диагностики в предсказании гистологического типа эпителиальных образований по данным различных авторов может варьироваться от 59,5 до 84,2 % даже у опытных эндоскопистов [13, 14]. Применение хромоскопии, то есть местного применения красителя во время эндоскопического исследования с целью улучшения характеристик тканей, дифференциации гистологического типа новообразований или диагностики [15], способствует прогнозированию гистопатологического строения образования. Одним из таких красителей является уксусная кислота.

Применение уксусной кислоты заимствовано из клинической практики гинекологии, где она используется более 90 лет. Методика заключается

во временном избирательном изменении цвета патологических участков шейки матки на белый — ацетобеление [16] и длится от нескольких секунд до 10 минут, тем самым выделяя диспластические зоны при скрининге на цервикальную интраэпителиальную неоплазию [17].

Об использовании уксусной кислоты в пищеварительном тракте впервые сообщили M. Guelrud et al. в 2001 г. при идентификации небольших островков пищевода Баррета после абляционной терапии [18]. Уксусная кислота при распылении на слизистую оболочку сегмента Баррета приводит к обратимому ацетилированию ядерных белков и возникновению ацетобелой области, вызывает застойные явления в сосудах и улучшает визуализацию поверхности слизистой оболочки [19]. Реакция длится всего несколько минут, при этом диспластическая ткань теряет белую окраску (ацетобеление) быстрее, чем фоновый цилиндрический эпителий, еще больше выделяя аномальные участки.

Менее распространено применение уксусной кислоты при эндоскопии желудка. Ее действие также основано как на изменении окраски — ацетобелении слизистой оболочки, так и на улучшении визуализации ямочного рисунка. Кишечная метаплазия определяется как белые пятна с регулярным рисунком слизистой оболочки [20]. Общая диагностическая точность в этих случаях составляет 89,0 %, а чувствительность и специфичность — 77,6 и 94,4 % соответственно [21]. В диагностике неоплазии желудка уксусная кислота применяется с увеличительной эндоскопией или индигокарминовым красителем для улучшения видимости демаркационной линии и для улучшения визуализации ямочного рисунка [22–25].

При колоноскопии уксусную кислоту впервые применили в 2006 году как альтернативу индигокарминовому красителю, сравнивая и комбинируя два этих красителя [26]. Авторы сообщили, что использование 1,5 % раствора уксусной кислоты тотчас после нанесения улучшает качество визуализации ямочного рисунка и, соответственно, обеспечивает высокую точность (95 %) в прогнозировании аденоматозного или гиперпластического типов гистологического строения колоректальных полипов по сравнению с хромоскопией индигокармином (83 %). Авторы другого исследования подтвердили, что уксусная кислота при колоноскопии с увеличением обеспечивает четкие изображения, повышающие качество дифференциальной диагностики полипов толстой кишки за счет усиления контрастности слизистой оболочки и ямочного рисунка [27]. В проведенных ранее исследованиях авторы акцентировали свое внимание на определении гистопатологического строения эпителиальных образований толстой кишки на основании улучшения визуализации структуры кишечных ямок.

В нашей работе, напротив, вопрос прогнозирования различных гистологических типов образований толстой кишки изучен на основании их

ацетобелой реакции при хромоскопии с уксусной кислотой, что в достаточной мере не отражено в доступной литературе. Целью нашего исследования было повышение качества диагностической колоноскопии за счет прогноза гистологического типа эпителиальных образований в режиме реального времени.

Материалы и методы

В исследование был включен 51 пациент (40 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 30 до 78 лет (средний возраст $52,2 \pm 12,5$ года) у которых в период с сентября 2017 по февраль 2018 г.

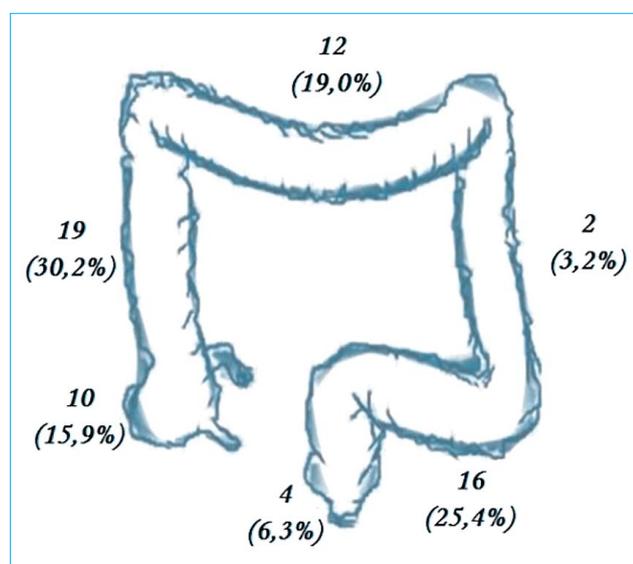


Рис. 1. Локализация эпителиальных новообразований в толстой кишке

Fig. 1. Localization of polyps in the colon

при колоноскопии было выявлено 63 доброкачественных эпителиальных новообразования толстой кишки и применена ацетохромоскопия (табл. 1). У 42 пациентов диагностировано по 1 новообразованию; у 7 пациентов – 2; у 1 – 3; у 1 – 4 новообразования.

Локализация выявленных эпителиальных новообразований отражена на рисунке 1: в 46,0 % (29/63) случаев они располагались в слепой и восходящей ободочной кишке; в 19,0 % (12/63) – в поперечно-ободочной кишке; остальные 35,0 % (22/63) – в левой половине толстой кишки.

В соответствии с Парижской классификацией новообразований плоско-возвышенный тип *0-IIa* выявили в 44 (69,8 %) случаях, полиповидный тип *0-Is* – в 19 (30,2 %) случаях. Миниатюрные образования (до 5 мм в диаметре включительно) были выявлены в 24 (38,1 %) случаях; мелкие (от 6 до 10 мм включительно) – в 31 (49,2 %); образования диаметром более 10 мм были выявлены в 8 (12,7 %) случаях. Таким образом, размер большей части образований – 55 (87,3 %) – не превышал 10 миллиметров.

Колоноскопия проводилась эндоскопами производства компании Olympus (Япония) серий Ehexa-2, Ehexa-3, серий 180, 185, 190 с функциями высокой четкости (HD – high-definition) и узко-спектральной визуализации (NBI – Narrow Band Imaging).

Ацетохромоскопию проводили после оценки образований в белом и узком спектре света. На поверхность выявленных новообразований через биопсийный канал эндоскопа инстиллировали 5 мл раствора 1,5 % уксусной кислоты, после чего канал дополнительно продували 40 мл воздуха. В течение 2 минут наблюдали за образованием в режимах белого света и в режиме узкого

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Table 1. Patients distribution by sex and age

Возраст Age	Пол Sex				Всего Total	
	мужчины		женщины			
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
15–29 лет 15–29 years	0	0	0	0	0	0
30–44 года 30–44 years	3	5,9	21	41,2	24	47,1
45–59 лет 45–59 years	7	13,7	7	13,7	14	27,5
60–74 года 60–74 years	0	0	9	17,6	9	17,6
75–90 лет 75–90 years	1	2,0	3	5,9	4	7,8
Всего Total	11	21,6	40	78,4	51	100

спектра света для большей контрастности изображения. Визуально сравнивали восстановление исходного розового цвета образований с восстановлением цвета окружающей слизистой оболочки. После окончательного возвращения цвета образований их удаляли эндоскопическими методами и направляли на патоморфологическое исследование. Заключение патологоанатомов сопоставляли с видимым при колоноскопии эффектом изменения цвета образований.

Результаты и их обсуждение

После инстилляции 1,5 % раствором уксусной кислоты определялось практически мгновенное изменение цвета образования и окружающей его слизистой оболочки на белый — ацетобелая реакция (рис. 2, 3). По разнице восстановления исходного розового цвета было выделено 2 группы образований:

- 1-я группа: цвет образования возвращался к исходному розовому быстрее, чем цвет окружающей слизистой оболочки, — «отрицательная ацетобелая реакция» образования (рис. 2);
- 2-я группа: белый цвет образования сохранялся дольше, чем цвет окружающей слизистой оболочки, — «положительная ацетобелая реакция» образования (рис. 3).

После полного восстановления цвета образований и окружающей их слизистой оболочки к исходному розовому все они были удалены различными эндоскопическими методами: при помощи биопсийных щипцов 16 (25,4 %) образований, «холодной»

петлей без применения электрического тока — 34 (54,0 %), «горячим» методом эндоскопической резекции слизистой оболочки — 13 (20,6 %). После удаления все образования были извлечены с помощью ловушки и направлены в патолого-анатомическую лабораторию.

По результатам гистологического исследования в 1-й группе (с «отрицательной ацетобелой реакцией» образований), включающей в себя 25 образований (табл. 2), незубчатому типу строения соответствовали 22 (88,0 %) образования: в 18 (72,0 %) случаях была диагностирована тубулярная аденома; в 4 (6,3 %) — тубулярно-ворсинчатая аденома (с тяжелой дисплазией в одной из них). Лишь в 3 (12,0 %) случаях в 1-й группе были выявлены образования зубчатого типа — гиперпластические полипы.

Во 2-й группе (с «положительной ацетобелой реакцией» образований), включающей в себя 38 образований (табл. 2), зубчатому типу строения соответствовали 37 (97,4 %): 24 (63,2 %) образования были отнесены к гиперпластическим полипам; 12 (31,6 %) — к зубчатым образованиям на широком основании (с легкой дисплазией в одном из них); еще в 1 (2,6 %) случае была выявлена традиционная зубчатая аденома (ТЗА), которая отреагировала на раствор уксусной кислоты аналогично остальным зубчатым образованиям, несмотря на дискутабельность вопроса о принадлежности ее к зубчатому или незубчатому вариантам строения и развития. Только одно из 38 (2,6 %) образований во второй группе по результату гистологического исследования соответствовало незубчатому типу

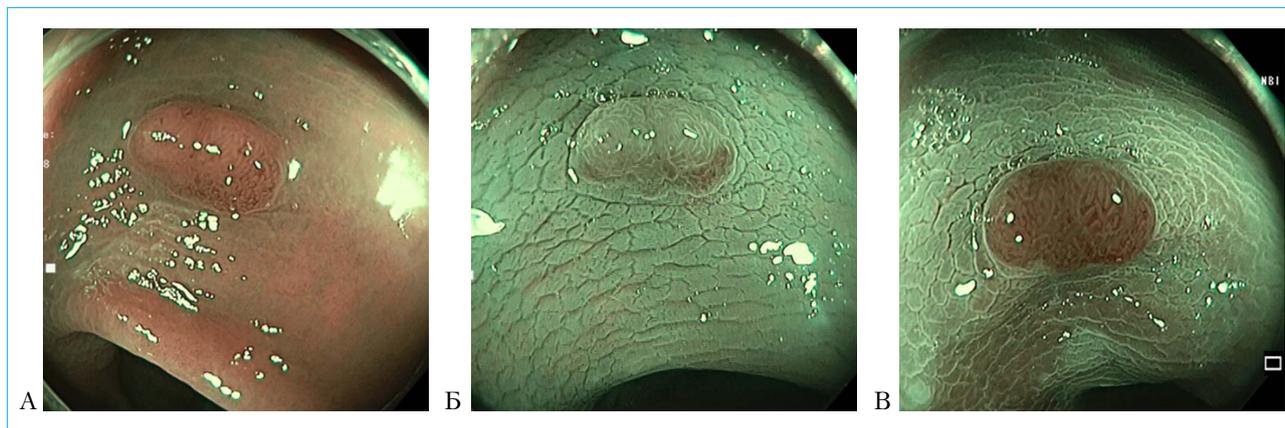


Рис. 2. Эндофотографии. Эпителиальное образование толстой кишки (тубулярная аденома по результату гистологического исследования). Осмотр в режиме узкого спектра света (NBI): А — состояние до инстилляции раствора уксусной кислоты. Образование и окружающая слизистая оболочка розового цвета; Б — состояние после инстилляции уксусной кислоты. Цвет образования и окружающей слизистой оболочки изменился на белый; В — цвет образования розовый на контрасте с окружающей слизистой оболочкой. Восстановление цвета образования произошло быстрее, чем у окружающей его слизистой оболочки, — «отрицательная ацетобелая реакция»

Fig. 2. Endophotographs. Colon polyps (histologic tubular adenoma). Narrow band imaging (NBI): А — Condition before acetic acid spraying. Polyp and surrounding mucosa pink-coloured; Б — Condition after acetic acid spraying. Polyps and surrounding mucosa whitened; В — Pink-coloured polyp contrasting with surrounding mucosa. Faster colour restore in polyp vs. surrounding mucosa, acetowhitening negative

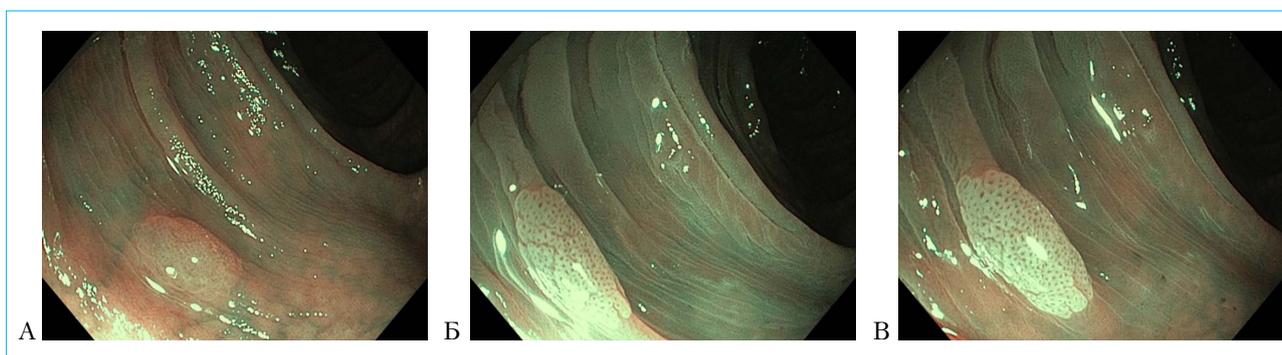


Рис. 3. Эпителиальное образование толстой кишки (гиперпластический полип по результату гистологического исследования). Осмотр в режиме узкого спектра света (NBI): А — состояние до инстиляции раствора уксусной кислоты. Образование и окружающая слизистая оболочка розового цвета; Б — состояние после инстиляции уксусной кислоты. Цвет образования и окружающей слизистой оболочки изменился на белый; В — белый цвет образования на контрасте с розовым цветом окружающей слизистой оболочки. Восстановление цвета образования задерживается по сравнению с окружающей слизистой оболочкой — «положительная ацетобелая реакция»

Fig. 3. Colon polyp (histologic hyperplastic polyp). Narrow band imaging (NBI): А — Condition before acetic acid spraying. Polyp and surrounding mucosa pink-coloured; Б — Condition after acetic acid spraying. Polyp and surrounding mucosa whitened; В — White-coloured polyp contrasting with pink surrounding mucosa. Delayed colour restore in polyp vs. surrounding mucosa, acetowhitening positive

строения — тубулярная аденома. В этом случае белый цвет образования сохранялся также дольше, чем цвет окружающей слизистой оболочки.

Учитывая результаты гистологического исследования, «отрицательная ацетобелая реакция» незубчатых образований наблюдалась в 22 (88 %) случаях. Диагностические чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и прогностическая ценность отрицательного результата данного метода в диагностике незубчатых образований составили 95,7, 92,5, 93,7, 88,0, 97,4 % соответственно.

Зубчатые образования в 37 (97,3 %) случаях показали «положительную ацетобелую реакцию». Диагностические чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и прогностическая ценность отрицательного результата данного метода в диагностике зубчатых образований составили 92,5, 95,7, 93,7, 92,5, 88,0 % соответственно.

То есть в диагностике зубчатых образований чувствительность метода хромоскопии с уксусной кислотой ниже, при этом специфичность превышает таковую при незубчатых образованиях. Между

Таблица 2. Гистологический тип выявленных образований

Table 2. Histologic polyp types

Макроскопический тип Macroscopic type	Группа 1 Group 1			Группа 2 Group 2				Итого Total
	Тубулярная аденома Tubular adenoma	Тубулярно-ворсинчатая аденома Tubulovillous adenoma	Гиперпластический полип Hyperplastic polyp	Гиперпластический полип Hyperplastic polyp	Зубчатое образование на широком основании Sessile serrated polyp	Традиционная зубчатая аденома Traditional serrated adenoma	Тубулярная аденома Tubular adenoma	
0–Is	11 44,0 %	4 16,0 %	0	2 5,3 %	1 2,6 %	0	1 2,6 %	19 30,2 %
0–Ia	7 28,0 %	0	3 12,0 %	22 57,9 %	11 28,9 %	1 2,6 %	0	44 69,8 %
Итого Total	18 72,0 %	4 16,0 %	3 12,0 %	24 63,2 %	12 31,5 %	1 2,6 %	1 2,6 %	63 100 %
	25 39,7 %			38 60,3 %				63 100 %

группами имеются статистически достоверные различия, $p < 0,05$. Сравнения проведены с помощью непараметрического теста Манна – Уитни.

В работах различных авторов вычисление аналогичных операционных характеристик методов прижизненного прогнозирования гистологического типа образований («оптической биопсии») проводилось на основании анализа структуры ямок и микрососудистых структур с учетом критериев Kudo, Sano или NICE в различных условиях, а не на основании изменения цвета образования и окружающей слизистой оболочки (ацетобелой реакции). Исследование миниатюрных образований в дифференциальной диагностике гиперпластических и аденоматозных образований при осмотре в белом свете показало, что диагностические чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность и прогностическая ценность отрицательного результата составили 67,8 %, 90,7 %, 82,0 %, 81,7 %, 82,1 % соответственно. В режиме узкого спектра света (NBI) аналогичные показатели составили 82,2 %, 81,5 %, 81,8 %, 73,1 %, 88,2 % [28].

В метаанализе L.K.Wanders et al. чувствительность и специфичность в применении режима узкого спектра света (NBI) в дифференциальной диагностике неопластических и ненеопластических образований толстой кишки составили 91,0 и 85,6 % соответственно, а прогностическая ценность отрицательного результата – 82,5 % [29].

Для оценки диагностической точности витальной хромоскопии с такими красителями, как индигокармин, генциан фиолетовый, уксусная кислота, в дифференцировке опухолевых и неопухолевых образований авторы изучили двадцать девять исследований, включающих в себя как классические аденомы и аденокарциномы, так и зубчатые

аденомы. Чувствительность составила 92,7 %, а специфичность – 86,6 %, положительная прогностическая ценность – 91,7 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,0 % [30].

Учитывая данные исследования по основным операционным характеристикам, метод хромоскопии, основанный на ацетобелой реакции образования по сравнению с окружающей его слизистой оболочкой, может являться альтернативным вспомогательным инструментом в прогнозировании гистологического типа образования во время колоноскопии.

Для анализа ацетобелой реакции, безусловно, необходимо понимание механизма действия уксусной кислоты на эпителиальные образования толстой кишки, который до настоящего момента изучен не до конца. Считается, что уксусная кислота реагирует с тканью на трех последовательных уровнях.

1. Первым во взаимодействие с уксусной кислотой вступает вязкий внешний слой гликопротеинов (рис. 4), покрывающий поверхность слизистой оболочки и часто встречающийся в виде «муцинозной шапки» на зубчатых образованиях толстой кишки (рис. 5).

Кислота разрушает дисульфидные связи этих крупных тетрамерных полимеров. Их количество и состав различны в разных тканях [19]. Большее их количество расходует значительную часть уксусной кислоты, в результате ее может не хватать для взаимодействия с нижерасположенными слоями.

2. Далее во взаимодействие вступают непосредственно эпителиальные клетки (рис. 4). Временный (и задержанный) белый цвет эпителиальной поверхности, возникающий после распыления уксусной кислоты, является следствием

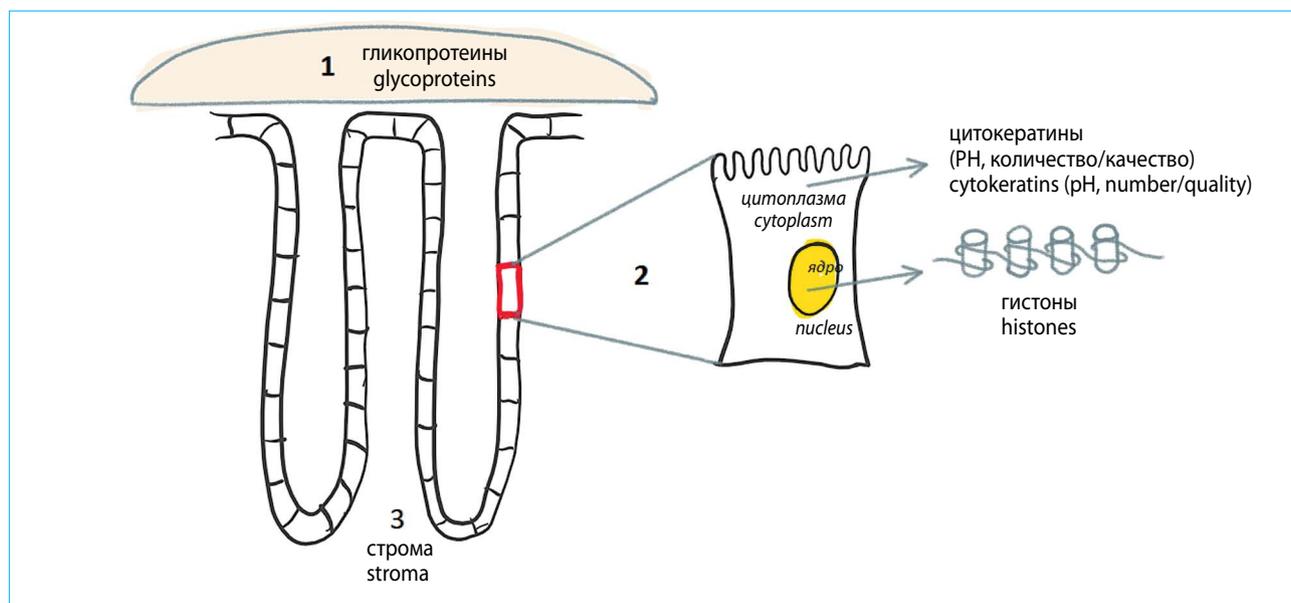


Рис. 4. Механизм действия уксусной кислоты
Fig. 4. Mechanism of acetic acid action

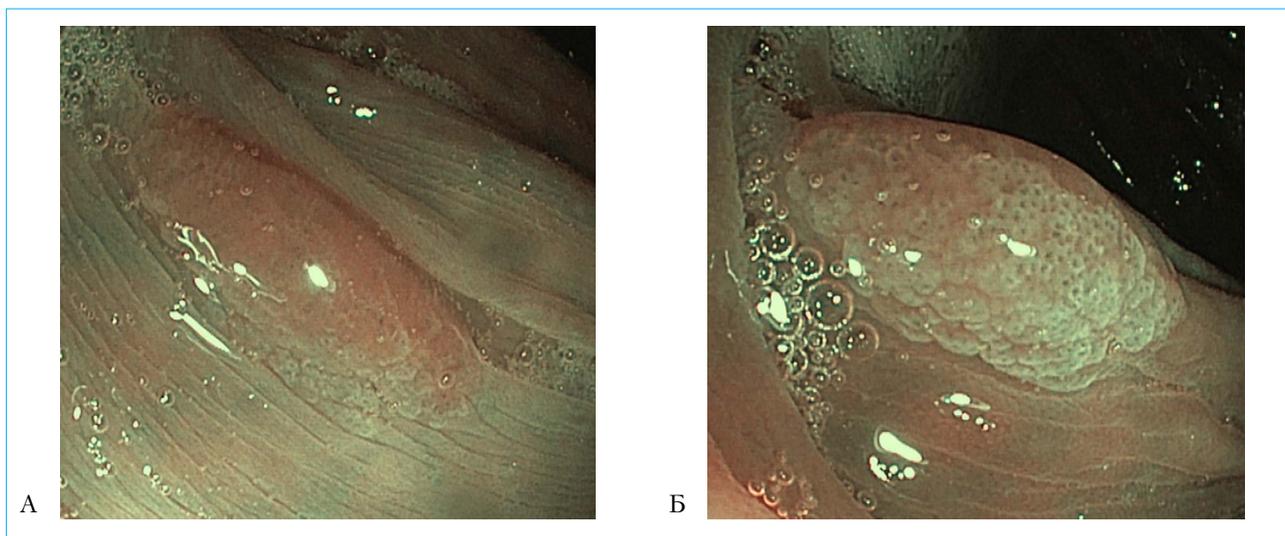


Рис. 5. Эндофотография. Эпителиальное зубчатое образование толстой кишки с «муцинозной шапкой»: А — состояние после инстилляции 1,5 % уксусной кислоты. «Муцинозная шапка» — препятствие для прямого воздействия на эпителий образования. Ацетобеление образования не достигнуто; Б — 1,5 % уксусная кислота растворила «муцинозную шапку» и достигла поверхности эпителиального образования. Ацетобелая реакция положительная

Fig. 5. Endophotograph. Serrated polyp of the colon with a "mucinous cap": A — Condition after 1,5%-acetic acid spraying. The mucinous cap is an obstacle to direct action on the epithelium of the polyp. Acetowhitening of the polyp has not been achieved; Б — Mucous cap dissolved by 1.5% acetic acid and reached the surface of the polyp. Acetowhitening positive

повышения непрозрачности поверхности, маскирующей субэпителиальную сосудистую сеть [19, 27].

В работе О.С. Marina et al. указывается, что концентрация уксусной кислоты, вероятно, значительно меньше в нижних слоях эпителия [16], что подтверждается при исследовании в пищеводе. Показано, что по мере проникновения уксусной кислоты через многослойный плоский эпителий она нейтрализуется, что защищает субэпителиальную строму и сосудистую сеть [19, 27]. Напротив, в цилиндрическом эпителии уксусная кислота обратимо изменяет барьерную функцию эпителия и достигает стромы и сосудистой сети [19]. При изучении эффекта ацетобеления на примере модели рогиовицы кролика показано распространение эффекта клеточного осветления вниз через эпителиальный слой в строму. Авторы отмечают, что величина осветляющего эффекта падала с глубиной, имея пиковое значение вблизи поверхности [31].

Отсутствие ацетобеления в глубоких слоях слизистой оболочки продемонстрировано на нашей модели эпителиального образования толстой кишки при колоноскопии при «снятии» верхнего слоя клеток после произошедшей ацетобелой реакции (рис. 6).

Уксусная кислота приводит к отражению света от клеток на поверхности ткани за счет увеличения рассеяния ядер, вероятно, путем взаимодействия с гистоновыми белками, приводящим к изменению их третичной структуры, а следовательно, и к изменению их рассеивающей способности, изменению их оптических свойств [19].

Кроме того, уксусная кислота вступает во взаимодействие с цитоплазматическими цитокератинами, также изменяя их третичную структуру и модифицируя их оптические свойства [19, 31]. По данным авторов, цитокератины являются основной причиной ацетобелой реакции из-за их нитевидной структуры. Также очевидно, что различные цитокератины по-разному реагируют с уксусной кислотой, и потому их соотношение играет немаловажную роль [32].

Определенную роль здесь, видимо, играет также изменение внутриклеточного pH, ведущее к связыванию с цитокератинами некоторых ионов цитоплазмы [17, 33]. Существует большая разница между внеклеточным pH диспластической и нормальной ткани, причем большая кислотность диспластической ткани увеличивает соотношение неионизированной и ионизированной уксусной кислоты во внеклеточном пространстве [34].

Белая окраска, которая очень слаба в нормальном зрелом плоскоклеточном или железистом эпителии, является более интенсивной, если имеется повышенная плотность клеток, ядер и цитоплазматических цитокератинов [19]. При нанесении уксуса на клетки широкоугольное боковое рассеяние как от ядра, так и от цитоплазмы увеличивается, причем увеличение ядерного рассеяния больше [16]. Разница в ацетобелой реакции между неопухолевой и опухолевой тканью также обусловлена разницей ядерно-цитоплазматического соотношения неопухолевых и опухолевых клеток. Относительное уменьшение цитоплазмы

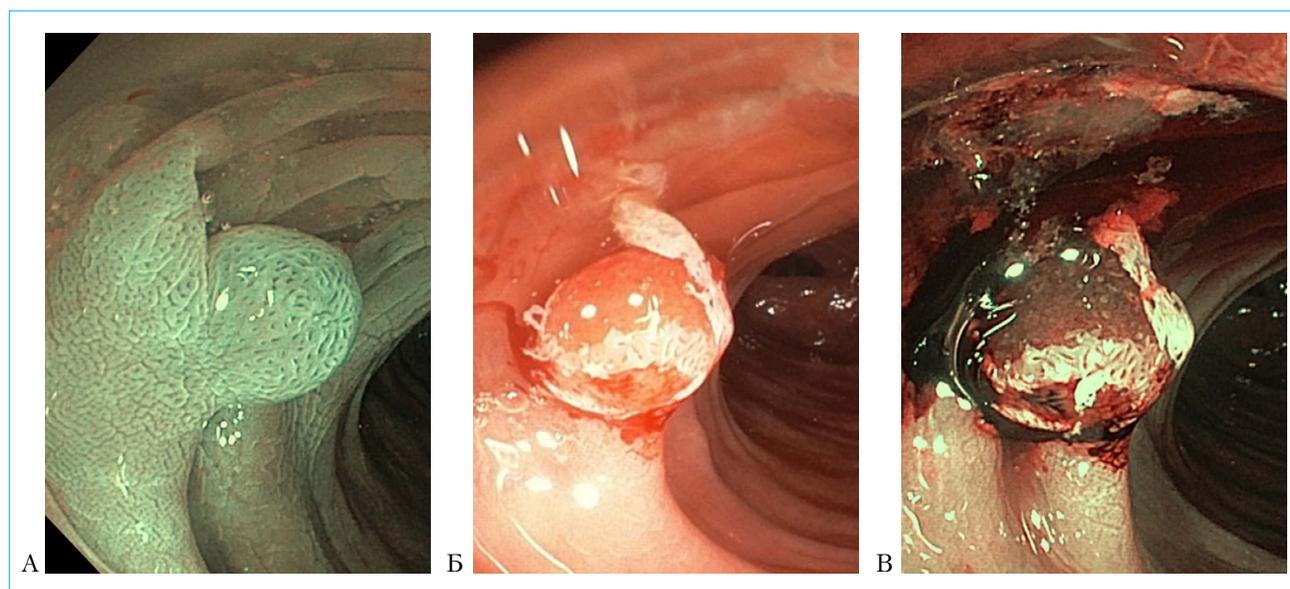


Рис. 6. Эндософотграфии. Эпителиальное образование толстой кишки после инстилляции 1,5 % раствора уксусной кислоты: А — положительная ацетобелая реакция образования и окружающей слизистой оболочки; Б — осмотр в белом свете. «Снятый» поверхностный слой эпителия. Определяется отсутствие ацетобеления в глубоких слоях; В — осмотр в узком спектре света NBI. «Снятый» поверхностный слой эпителия. Определяется отсутствие ацетобеления в глубоких слоях

Fig. 6. Endophotographs. Colon polyp after 1,5%-acetic acid spraying: А — Positive acetowhitening of polyp and surrounding mucosa; Б — White-light imaging. Peeled superficial epithelium. No acetowhitening in deeper layers; В — Narrow band imaging. Peeled superficial epithelium. No acetowhitening in deeper layers

в опухолевых клетках позволяет им терять ацетобеление быстрее, чем неопухолевым клеткам [34]. При этом есть экспериментальные данные *in vitro*, показывающие, что нормальные клетки после удаления уксусной кислоты возвращаются к исходному цвету гораздо быстрее, чем раковые клетки [36].

С нарушением слоя слизи уксусная кислота одновременно с эпителием проникает и к стромальным капиллярам, вызывая обратимую обструкцию этих микрососудов, которая внешне проявляется локальной эритемой после того как временно скрывающая ее белая окраска эпителия, вызванная уксусом, утрачивается. Это фокальное покраснение новообразования после прекращения феномена ацетобеления было впервые описано Портсмутской группой в 2010 году как сильный предиктор неоплазии в пищеводе Баррета [35].

И, наконец, подлежащая строма способна на время накапливать проникающую туда уксусную кислоту (рис. 4). После аппликации уксусной кислоты в желудке набухание поверхности слизистой оболочки, повышение четкости и полнокровие капилляров возникали при достижении уксусной кислотой стромы в цилиндрическом эпителии [19]. Это также может вносить свой вклад в ацетобеление.

Таким образом показано, что уксусная кислота взаимодействует со слизистой оболочкой на разных уровнях. Очевидно, что она по-разному реагирует

и с различными тканями. Исследований по изучению ее механизма действия немного. В большей степени работы проведены на экспериментальных моделях *in vitro*, в гинекологии и при эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Понимание механизма ее действия в толстой кишке может помочь в работе врача-эндоскописта, например при дифференцировании эпителиальных образований толстой кишки.

Наблюдение за цветом образования и окружающей слизистой оболочкой способствуют определению гистологического типа образования во время колоноскопии. Результаты исследования показали, что восстановление цвета незубчатых образований на исходный розовый происходит быстрее, чем восстановление цвета окружающей слизистой оболочки — «отрицательная ацетобелая реакция». Напротив, восстановление зубчатых образований задерживается по сравнению с восстановлением цвета окружающей слизистой оболочки — «положительная ацетобелая реакция».

Необходимо отметить, что при проведении ацетохромоскопии хорошая визуализация ацетобелой реакции образования наблюдается как при осмотре в режиме узкого спектра света (NBI), так и при осмотре в белом свете. Это способствует улучшению качества диагностики даже при отсутствии в эндоскопическом оборудовании дополнительных световых фильтров и функций (рис. 7).

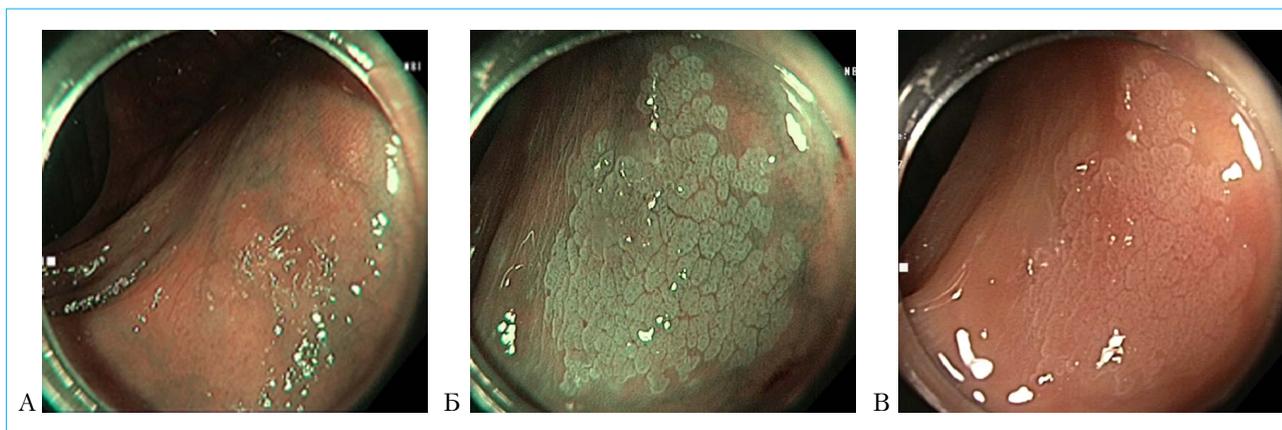


Рис. 7. Эндософотграфии. Эпителиальное образование толстой кишки (гиперпластический полип по результату гистологического исследования): А — осмотр в режиме узкого спектра света (NBI). Состояние до инстилляции раствора уксусной кислоты. Образование и окружающая слизистая оболочка розового цвета; Б — осмотр в режиме узкого спектра света (NBI). Белый цвет образования на контрасте с окружающей слизистой оболочкой розового цвета — «положительная ацетобелая реакция» образования; В — осмотр в белом свете. Визуализация «положительной ацетобелой реакции» образования без дополнительного применения световых фильтров

Fig. 7. Endophotographs. Colon polyp (histologic hyperplastic polyp). A — Narrow band imaging (NBI). Condition before acetic acid spraying. Polyp and surrounding mucosa pink-coloured; Б — Narrow band imaging (NBI). White-coloured lesion contrasting with pink surrounding mucosa, acetowhitening positive; В — White-light imaging. Positive acetowhitening of the polyp visualised without lightfilters

Заклучение

Применение метода хромокопии с 1,5 % раствором уксусной кислоты является уточняющим методом прогнозирования гистологического типа образований толстой кишки. Дополнительным преимуществом данного метода в диагностике служат безопасность, удобство применения, невысокая стоимость уксусной кислоты, хорошая визуализация эффекта изменения цвета

Литература / References

1. Yamagishi H., Kuroda H., Imai Y., Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer*. 2016;35:4. DOI: 10.1186/s40880-015-0066-y
2. Pancione M., Remo A., Colantuoni V. Genetic and epigenetic events generate multiple pathways in colorectal cancer progression. *Patholog Res Int*. 2012;2012:509348. DOI: 10.1155/2012/509348
3. Goto H., Oda Y., Murakami Y., Tanaka T., Hasuda K., Goto S., et al. Proportion of de novo cancers among colorectal cancers in Japan. *Gastroenterology*. 2006;131(1):40–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.010
4. WHO Classification of tumours. 5th Edition. Digestive System Tumours. 2019.
5. Ferlitsch M., Moss A., Hassan C., Bhandari P., Dumonceau J.M., Paspatis G., et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270–97. DOI: 10.1055/s-0043-102569
6. Rex D.K., Kahi C., O'Brien M., Levin T.R., Pohl H., Rastogi A., et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(3):419–22. DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.023
7. Obuch J.C., Pigott C.M., Ahnen D.J. Sessile serrated polyps: detection, eradication, and prevention of the evil twin. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13(1):156–70. DOI: 10.1007/s11938-015-0046-y
8. Takeuchi Y., Yamashina T., Matsuura N., Ito T., Fujii M., Nagai K., et al. Feasibility of cold snare polypectomy in Japan: A pilot study. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(17):1250–6. DOI: 10.4253/wjge.v7.i17.1250
9. Ignjatovic A., East J.E., Suzuki N., Vance M., Guenther T., Saunders B.P. Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect InSpect Characterise Resect and Discard; DISCARD trial): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009;10(12):1171–8.
10. Tsuji S., Takeda Y., Tsuji K., Yoshida N., Takemura K., Yamada S., Doyama H. Clinical outcomes of the “resect and discard” strategy using magnifying narrow-band imaging for small (<10 mm) colorectal polyps. *Endosc Int Open*. 2018;6(12):E1382–9. DOI: 10.1055/a-0650-4362
11. Hassan C., Antonelli G., Dumonceau J.M., Regula J., Bretthauer M., Chaussade S., et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. *Endoscopy*. 2020;52(8):687–700. DOI: 10.1055/a-1185-3109
12. Kaminski M.F., Thomas-Gibson S., Bugajski M., Bretthauer M., Rees C.J., Dekker E., et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European

- Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):309–34. DOI: 10.1177/2050640617700014
13. Kim B.J., Park M.I., Park S.J., Moon W., Park E.T., Kim S.E., et al. Differential diagnosis of colorectal polyps with narrow band imaging colonoscopy without magnification. *Korean J Gastroenterol.* 2014;63(5):276–82. DOI: 10.4166/kjg.2014.63.5.276
 14. Patrun J., Okreša L., Iveković H., Rustemović N. Diagnostic Accuracy of NICE Classification System for Optical Recognition of Predictive Morphology of Colorectal Polyps. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:7531368. DOI: 10.1155/2018/7531368
 15. ASGE Technology Committee, Wong Kee Song L.M., Adler D.G., Chand B., Conway J.D., Croffie J.M., Disario J.A., et al. Chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(4):639–49. DOI: 10.1016/j.gie.2007.05.029
 16. Marina O.C., Sanders C.K., Mourant J.R. Effects of acetic acid on light scattering from cells. *J Biomed Opt.* 2012;17(8):085002-1. DOI: 10.1117/1.JBO.17.8.085002
 17. Shier R.M. The colposcopy unit. Instrumentation, colposcopic technique, recording of findings, and terminology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1993;20(1):47–67.
 18. Guelrud M., Herrera I., Essensfeld H., Castro J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(6):559–65. DOI: 10.1067/mge.2001.114059
 19. Lambert R., Rey J.F., Sankaranarayanan R. Magnification and chromoscopy with the acetic acid test. *Endoscopy.* 2003;35(5):437–45. DOI: 10.1055/s-2003-38766
 20. Sha J., Wang P., Zhu B., Zhu M., Li X., Gao F. Acetic Acid Enhanced Narrow Band Imaging for the Diagnosis of Gastric Intestinal Metaplasia. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170957. DOI: 10.1371/journal.pone.0170957
 21. Song K.H., Hwang J.A., Kim S.M., Ko H.S., Kang M.K., Ryu K.H., et al. Acetic acid chromoendoscopy for determining the extent of gastric intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc.* 2017 Feb;85(2):349–56. DOI: 10.1016/j.gie.2016.07.064
 22. Sakai Y., Eto R., Kasanuki J., Kondo F., Kato K, Arai M., et al. Chromoendoscopy with indigo carmine dye added to acetic acid in the diagnosis of gastric neoplasia: a prospective comparative study. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:635–41. DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1065
 23. Lee B.E., Kim G.H., Park D.Y., Kim D.H., Jeon T.Y., Park S.B., et al. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:97. DOI: 10.1186/1471-230X-10-97
 24. Yamashita H., Kitayama J., Ishigami H., Yamada J., Miyato H., Kaisaki S., Nagawa H. Endoscopic instillation of indigo carmine dye with acetic acid enables the visualization of distinct margin of superficial gastric lesion; Usefulness in endoscopic treatment and diagnosis of gastric cancer. *Dig Liver Dis.* 2007;39(4):389–91. DOI: 10.1016/j.dld.2006.12.012
 25. Tanaka K., Toyoda H., Kadowaki S., Kosaka R., Shirai-shi T., et al. Features of early gastric cancer and gastric adenoma by enhanced-magnification endoscopy. *J Gastroenterol.* 2006;41(4):332–8. DOI: 10.1007/s00535-005-1760-3
 26. Togashi K., Hewett D.G., Whitaker D.A., Hume G.E., Francis L., Appleyard M.N. The use of acetic acid in magnification chromocolonoscopy for pit pattern analysis of small polyps. *Endoscopy.* 2006;38(6):613–6. DOI: 10.1055/s-2006-925001
 27. Parra-Blanco A., Fu K.I., Nicolás-Pérez D., Gimeno-García A.Z., Carrillo M., Quintero E. Is acetic acid really effective as a mucolytic agent for magnifying colonoscopy diagnosis? *Endoscopy.* 2007;39(10):920–1; author reply 923. DOI: 10.1055/s-2007-966846
 28. Singh R., Bhat Y.M., Thurairajah P.H., Shetti M.P., Jayanna M., et al. Is narrow band imaging superior to high-definition white light endoscopy in the assessment of diminutive colorectal polyps? *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(3):472–8. DOI: 10.1111/jgh.12098
 29. Wanders L.K., East J.E., Uitentuis S.E., Leefflang M.M., Dekker E. Diagnostic performance of narrowed spectrum endoscopy, autofluorescence imaging, and confocal laser endomicroscopy for optical diagnosis of colonic polyps: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14(13):1337–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70509-6
 30. Mason S.E., Poynter L., Takats Z., Darzi A., Kinross J.M. Optical Technologies for Endoscopic Real-Time Histologic Assessment of Colorectal Polyps: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1219–30. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000156
 31. Khoo P., Mittar S., Kasaragod D., Lu Z., Matcher S.J. Depth-resolved dynamics of aceto-whitening in rabbit cornea studied by 1300nm optical coherence tomography. *STM.* 2015;7(1):52–9. DOI: 10.17691/stm2015.7.1.07
 32. Maddox P., Szarewski A., Dyson J., Cuzick J. Cytokeratin expression and acetowhite change in cervical epithelium. *J Clin Pathol.* 1994;47(1):15–7. DOI: 10.1136/jcp.47.1.15
 33. Yamada S., Wirtz D., Coulombe P.A. Pairwise assembly determines the intrinsic potential for self-organization and mechanical properties of keratin filaments. *Mol Biol Cell.* 2002;13(1):382–91. DOI: 10.1091/mbc.01-10-0522
 34. Balas C., Papoutsoglou G., Potirakis A. In vivo molecular imaging of cervical neoplasia using acetic acid as biomarker. *IEEE J Select Topics Quantum Electron.* 2008;14(1):29–42 DOI: 10.1109/JSTQE.2007.913396
 35. Longcroft-Wheaton G., Brown J., Basford P., Cowlishaw D., Higgins B., Bhandari P. Duration of acetowhitening as a novel objective tool for diagnosing high risk neoplasia in Barrett's esophagus: a prospective cohort trial. *Endoscopy.* 2013;45(6):426–32.
 36. Wu T.T., Qu J., Cheung T.H., Yim S.F., Wong Y.F. Study of dynamic process of acetic acid induced-whitening in epithelial tissues at cellular level. *Opt Express.* 2005;13(13):4963–73. DOI: 10.1364/opeX.13.004963

Сведения об авторах

Агейкина Наталья Владимировна* — кандидат медицинских наук, зав. отделением эндоскопии Клинико-диагностического центра «МЕДСИ на Красной Пресне».

Контактная информация: ageykina.natalia@yandex.ru; 123242, г. Москва, улица Красная Пресня, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-0929>

Information about the authors

Natalia V. Ageykina* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, MEDSI Krasnaya Presnya Clinical and Diagnostic Centre.

Contact information: ageykina.natalia@yandex.ru; 123242, Moscow, Krasnaya Presnya str., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-0929>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».
Контактная информация: efedo@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Мальков Павел Георгиевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: pmalkov@mc.msu.ru;
119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Николайчук Татьяна Викторовна — врач-эндоскопист Клинико-диагностического центра «МЕДСИ на Красной Пресне».
Контактная информация: 123242, г. Москва, улица Красная Пресня, д. 16.

Олейникова Нина Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: noleynikova@mc.msu.ru;
119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Chair of Hospital Surgery No. 2 with Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: efedo@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Pavel G. Malkov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Pathology, Medical Research and Education Centre, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: pmalkov@mc.msu.ru;
119192, Moscow, Lomonosovskiy ave., 27, korp. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Tatyana V. Nikolaychuk — Physician (endoscopy), MEDSI Krasnaya Presnya Clinical and Diagnostic Centre.
Contact information: 123242, Moscow, Krasnaya Presnya str., 16.

Nina A. Oleynikova — Cand. Sc. (Med.), Researcher, Department of Clinical Pathology, Medical Research and Education Centre, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: noleynikova@mc.msu.ru;
119192, Moscow, Lomonosovskiy ave., 27, korp. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Поступила: 23.07.2021 Принята: 07.09.2021 Опубликована: 29.12.2021
Submitted: 23.07.2021 Accepted: 07.09.2021 Published: 29.12.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author