

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЛОКАЛЬНОГО ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА ПО ПОВЫШЕНИЮ КАЧЕСТВА БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МОЛОДЫХ СОТРУДНИКОВ УНИВЕРСИТЕТА

М. Э. Гурьева 

Казанский Государственный Медицинский Университет, Казань, Республика Татарстан, Россия

Статья посвящена вопросам клинических исследований: их этической и правовой регламентации в настоящее время, истории становления этической экспертизы в Российской Федерации и в Казанском государственном медицинском университете. Рассмотрена роль этических комитетов как структуры, несущей ответственность за обеспечение качества научных исследований и гаранта соблюдения принципов этики, защиты прав, безопасности и благополучия участников исследования. В статье представлен опыт работы локального этического комитета Казанского государственного медицинского университета по этической экспертизе исследовательских проектов с участием человека и разбор наиболее часто встречающихся ошибок при оформлении документации к исследованию, которые допускают молодые ученые клинических кафедр. Представлен цифровой материал свидетельствующий о типичности ошибок и неточностей при формировании пакета документов для этической экспертизы, основанный на анализе 284 инициативных работ диссертантов клинических кафедр: каждый пятый протокол требовал доработки в соответствии с этической базой, принятой в Российской Федерации, в 1,5% случаев документация была представлена на уже проведенные исследования (т.е. post factum), когда никакие изменения его дизайна уже невозможны. Типичными ошибками явились следующие: неумение формирования исследовательской и контрольной групп, расчета репрезентативного числа участников, написание листа информационного листка участника клинического исследования и листа информированного согласия, выход за рамки специальности, желание назначения препаратов за рамками зарегистрированных показаний и др. Предложены пути повышения как информированности молодых исследователей, так и качества проведения этической экспертизы специалистами этического комитета.

Ключевые слова: биомедицинские исследования, этические комитеты, этическая экспертиза, протокол клинического исследования

 **Для корреспонденции:** Марина Элисовна Гурьева

ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Республика Татарстан, Россия; meg4478@mail.ru

Статья поступила: 27.08.2024 **Статья принята к печати:** 10.09.2024 **Опубликована онлайн:** 20.09.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.019

THE ACTIVITIES OF THE LOCAL ETHICS COMMITTEE TO IMPROVE THE QUALITY OF BIOMEDICAL RESEARCH OF YOUNG UNIVERSITY STAFF

Guryleva ME 

Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

The article is devoted to the issues of clinical research: their ethical and legal regulation at the present time, the history of ethical expertise in the Russian Federation and at Kazan State Medical University. The role of ethical committees as a structure responsible for quality of scientific research and a guarantor of compliance with the principles of ethics, protection of the rights, safety and well-being of research participants is considered. The article presents the working experience of the local ethics committee of Kazan State Medical University on ethical examination of research projects with human participation and analysis of the most common mistakes in preparation of research documentation made by young scientists of clinical departments. The digital information showing typical errors and inaccuracies in the formation of a package of documents for ethical examination, based on the analysis of 284 initiative papers of PhD candidates from clinical departments: every fifth protocol required revision in accordance with the ethical and legal framework adopted in the Russian Federation, in 1.5% of cases the documentation was submitted for already conducted studies (i.e. ost factum), when no changes to its design are possible anymore. Typical mistakes were the following: inability to form research and control groups, calculate a representative number of participants, write an information sheet for a participant in a clinical trial and a sheet of informed consent, going beyond the specialty, desire to prescribe drugs beyond the scope of registered indications, etc. The ways of increasing both the awareness of young researchers and quality of ethical expertise by specialists of the ethics committee are proposed.

Keywords: biomedical research, ethical committees, ethical expertise, clinical trial protocol

 **Correspondence should be addressed:** Marina E Guryleva

Butlerova str., 49, Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia; meg4478@mail.ru

Received: 27.08.2024 **Accepted:** 10.09.2024 **Published online:** 20.09.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.019

Регламентация клинических исследований (КИ) в Российской Федерации имеет менее чем вековую историю и базируется на международных наработках. Этические рекомендации к КИ были заложены Нюрнбергским кодексом (1947) [1] и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964) [2]. Каждая страна имела свои уникальные правила этого процесса и для того, чтобы зарегистрировать лекарственное средство (ЛС) иностранного производителя требовались полноценные испытания на территории данной страны. Унификация требований в области КИ была положена в 1996 г. с выходом первых гармонизированных правил Качественной клинической практики (ICH GCP), в которых были изложены договоренности стран Европы,

США и Японии по согласованию законодательств в области КИ, устранению препятствий для регистрации ЛС в разных странах, что привело к удешевлению продукта для потребителя за счет взаимного признания результатов КИ [3].

После принятия общих правил процесс гармонизации законодательств разных стран сопровождался появлением документов Межпарламентской ассамблеи Конфедерации независимых государств (Восточная Европа и Центральная Азия); ЮНЕСКО; ВОЗ [4–6].

Россия активно включилась в общемировой процесс. В нашей стране законодательная база в области КИ и регистрации ЛС полностью сложилась к концу прошлого века [7]. Ради справедливости необходимо заметить, что

до принятия ICH GCP в СССР существовала система фармаконадзора, которая функционировала с 1969 по 1991 г. и регламентировала в том числе и область клинических исследований, пожалуй, даже более строго, чем международный стандарт [8]. Значимой вехой становления этико-правового сопровождения биомедицинских исследований (БМИ) явилось создание системы этической экспертизы с участием этических комитетов (ЭК), чья легитимность была зафиксирована в 1993 г. в ФЗ № 5487-1 «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан». Первые ЭК на уровне больниц и научных центров (локальные этические комитеты — ЛЭК) были созданы в середине 90-х годов, а в 1998 г. начал функционировать Комитет по этике при Федеральном органе контроля качества ЛС при Министерстве здравоохранения Российской Федерации. Центральный ЭК фактически являлся частью контрольно-разрешительной системы Минздрава России, поскольку для получения разрешения Минздрава на проведение клинического исследования необходимо было положительное заключение этого Комитета. Позже данная функция перешла к Росздравнадзору, и при этом органе в 2004 г. был создан комитет, выдающий заключение об этичности планируемого многоцентрового исследования, с 2010 г., согласно закону «Об обращении лекарственных средств», разрешение на весь оборот лекарств в стране вновь закреплен за Министерством здравоохранения РФ. Таким образом появилась вертикаль: федеральный ЭК — локальные ЭК. Для локальных ЭК наша страна приняла европейскую модель, при которой они имеют общественный характер и обладают рекомендательными полномочиями [9].

Следующим шагом в развитии системы этических комитетов стало принятие законодательных актов, закрепивших на государственном уровне основные принципы КИ, стандарты планирования и проведения БМИ, оформления и представления их результатов, что гарантирует защиту прав, безопасности, благополучия субъектов исследования и обеспечивают качество БМИ. Сегодня эти этические структуры есть во всех крупных исследовательских центрах, где проводятся БМИ разного уровня (многоцентровые и локальные, инициированные зарубежными и отечественными спонсорами, инициативные исследования), они обеспечивают соблюдение правил GCP.

В основе деятельности ЭК лежат три принципа:

- уважение к личности и правам пациента;
- преобладание пользы над риском и минимизация риска;
- правильный отбор пациентов для участия в исследовании.

Первое и наиболее важное право человека, участвующего в научном исследовании, — добровольное информированное согласие закреплено статьей 21 Конституции РФ, все принципы находят отражение в актуальных Федеральных законах — ФЗ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (2011), № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (2010) и др. [10].

История появления ЭК в Республике Татарстан — субъекте Российской Федерации — такова: в 1998 г. республика приняла свой собственный закон «Об охране здоровья граждан», где в статье 14 говорилось о возможности создания комитета (комиссии) по вопросам этики в системе здравоохранения, что дало основание для разработки пакета документов, связанных с созданием ЭК, и в 1998 г. по приказу ректора Казанского ГМУ появился первый в РТ ЭК, которому в 2003 г. был придан статус республиканского. Этот комитет

ставил перед собой цели не только этической экспертизы БМИ, проводимых на его базах, но и защиту прав пациентов в системе практического здравоохранения, в условиях обязательного медицинского страхования и наличия рынка частных медицинских услуг (по сути объединял задачи и функции исследовательского и больничного комитета по опыту зарубежных стран), а также преследовал задачу объединения этических структур в республике, подготовки кадров по стандартам GCP, принятым нашей страной. В 2006–2008 г. наш ЭК успешно прошел процедуру аккредитации Всемирной организацией здравоохранения с трехэтапной Программой «Признание» (Inspection WHO and program the recognition for the ethics committee), включавшей в себя как образовательный компонент силами экспертов ВОЗ, так и аудит внутренней документации (стандартные операционные процедуры), инспекцию работы ЭК и его сертификацию. Следует подчеркнуть, что мы стали первым в РФ этическим комитетом, получившим подобное признание. Позже, когда Россия ворвалась на рынок международных КИ, с ростом числа БМИ на базах Казанского ГМУ, произошло разделение комитетов по функциям на республиканский и вновь созданный локальный (2009 г.) [9].

Мы с гордостью можем отметить, что Казанский ГМУ входил в двадцатку наиболее задействованных в международных многоцентровых клинических исследованиях (ММКИ) исследовательских центров на территории России (четвертый в 2015 г., третий в 2016 и 2017 гг., пятый в 2018 г. и 18-й по итогам 2019 г.). Даже в ковидном 2020 г. наша республика демонстрировала рост числа исследований новых ММКИ (101 в 2020 г. против 71 в 2019 г., прирост 42%), проводимых на ее территории, а ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (г. Казань) занимал 11-е место в ТОП-20 медицинских организаций по активности участия в ММКИ, разрешенных в 2020 г. В последние годы в связи со сложной геополитической обстановкой в РФ многоцентровые клинические исследования зарубежных спонсоров практически не проводятся, рынок БМИ переориентирован на локальные исследования — преимущественно исследования биоэквивалентности дженериков и биоаналогов, что является выполнением государственной программы импортозамещения, озвученной президентом страны. Актуальность инициативных исследований многократно возросла, в связи с чем деятельность ЛЭК Казанского ГМУ в значительной степени переориентирована на них [11].

За 15 лет работы нашего ЭК число инициативных исследовательских проектов существенно не изменилось и составляет в среднем 60–75 проектов в год. Существенный провал имел место лишь в ковидном 2020 г., что было связано с ограничениями в контактах между исследователями и пациентами. Большая часть инициативных исследований вуза традиционно осуществляется молодыми исследователями во время обучения по программам аспирантуры, которая предусматривает овладение соискателями навыков исследовательской деятельности. В рамках подготовки к экзамену по истории и философии науки, где обсуждают вопросы биоэтики, в нашем вузе обучающимся преподаются вопросы исследовательской этики — этики работы с экспериментальным животным (преимущественно для аспирантов теоретических кафедр) или с человеком-участником клинического исследования (для аспирантов клинических кафедр). Молодых ученых учат выбирать дизайн исследования, рассчитывать число участников эксперимента с тем, чтобы полученные

результаты были репрезентативны и соответствовали требованиям доказательной медицины, выбирать методы и стратегии сбора данных, составлять протокол, оформлять информационные листки пациента и листы информированного согласия для участников исследования, подбирать методики статистического анализа соответственно поставленным задачам и особенностям научного материала, обеспечивать качество проведения исследования, определять ключевые процедуры, работать в команде, управлять полученными данными, готовить отчеты и публикации, правильно оформлять документацию на всех этапах и др. Частью обучения является написание протокола своего исследования с обсуждением и защитой его в группе коллег. Мы имеем опыт взаимодействия с исследователями в рамках дополнительного профессионального образования по программам GCP (Качественной клинической практики) и Надлежащей практики биомедицинских исследований (GOOD HEALTH RESEARCH PRACTICE (GHRP), организованного ВОЗ, Региональным учебным центром по научным исследованиям в здравоохранении (РУЦ НИЗ, Астана, Казахстан) и Казанским ГМУ (Россия). Лучшее из имеющихся практик мы предлагаем молодым ученым [11].

После утверждения темы диссертационного исследования и прохождения обучения аспиранты приносят проекты своих исследовательских работ в ЛЭК, который рассматривает пакет документов на планируемое исследование и одобряет или мотивированно отклоняет его. Результаты внутреннего контроля качества образовательного процесса показали 89% удовлетворенность обучающихся по данному вопросу.

К сожалению, в отличие от коммерческих исследовательских проектов, которые пишутся и выверяются профессионалами, в инициативных исследованиях зачастую обнаруживаются те или иные несоответствия этико-правовым стандартам этой сферы деятельности. В 2023 г. мы проанализировали 284 инициативные работы диссертантов клинических кафедр Казанского ГМУ, выявили ошибки и недочеты в документах и установили следующее: каждое пятое исследование, а точнее 21,1% из представленных в ЛЭК пакетов документов клинических исследований, запланированных в университете в качестве диссертационных, не соответствует требованиям, принятым в нашей стране. Около 1,5% работ предьявляется в ЭК после завершения выполнения исследования, когда никакие изменения его дизайна уже невозможны. Среди рассмотренных в указанный период времени работ ЛЭК отклонил одну работу на этом основании.

По мнению экспертов, при проведении этической экспертизы инициативных проектов встречались однотипные ошибки. Наиболее частые замечания экспертов ЭК были связаны с тем, что в представленном протоколе не обосновывается или в недостаточной мере обосновывается выборка пациентов, небрежно формируются группы сравнения (по анализируемым параметрам — возрасту, полу, социальному положению и др.), что снижает ценность работы и существенно сказывается на ее выводах. Часто исследователи расписывают свою работу как интервенционные испытания, а реально работают с документацией лечебного учреждения ретроспективно и/или их исследование является чисто наблюдательным/неинтервенционным. И наоборот — велико желание молодого ученого взяться за испытание известного лекарственного средства не по зарегистрированному показанию, в дозе или в режиме,

отличающемся от прописанного в листке-вкладыше. Хотя подобное исследование может представлять опасность для его участников, в таких инициативных проектах, как правило, не предусматривается страхование субъектов КИ и строгий обоснованный контроль за состоянием здоровья. По сути, это КИ II фазы, и к нему предьявляются строгие требования GCP. [12]

Часто встречаются ошибки в оформлении информированного согласия пациента на участие в исследовании. Молодой ученый не разделяет стандарт медицинской помощи, оказываемый в медицинской организации (МО), и свое исследование (КИ), полагая, что если ему для анализа нужны стандартные гематологические или биохимические показатели состояния здоровья наблюдаемого больного, то это все его исследовательская работа. Вместе с тем, при госпитализации в МО (стационар) или при амбулаторном его посещении (поликлиника) пациент подписывал информированное согласие на оказание стандартной медицинской помощи, и повторное согласие не нужно. Около 6% молодых исследователей полагают, что если забор крови для их проекта совместить с забором биоматериалов (например, крови) больного по стандартному протоколу лечения, то согласия участника на забор дополнительного образца не требуется. Стандарт лечения больного в медицинском учреждении и участие в научном исследовании — разные вещи. Каждый участник клинического исследования должен четко осознавать, что ему предлагаются процедуры, не входящие в стандарт медицинской помощи, и что он соглашается на них по доброй воле, без принуждения, понимая ценность этого исследования для себя и развития науки. Соответственно информационный листок участника КИ должен содержать в доступной форме всю информацию о задуманной работе и четко прописывать каждый шаг исследования, а информированное согласие должно содержать только ту информацию, которая относится к данному инициативному исследованию, а не ко всем процедурам, которые ожидают пациента/больного на данном этапе получения им медицинской помощи.

В ряде работ исследователь решает переступить порог своей компетентности и будучи, например, акушером-гинекологом решает исследовать когнитивные функции пациента, в результате выносит суждение о наличии заболелания и даже предлагает его коррекцию [12], что в корне неправильно и недопустимо.

Особо хочется заметить, что с каждым годом все больше замечаний появляется не по существу работы, а по ее оформлению — небрежность при написании документов, когда на соседних страницах одного документа или в разных документах одного пакета указано разное число ожидаемых участников, не совпадают критерии включения и исключения пациентов из исследования, в протоколе и информационном листке пациента поразному прописаны манипуляции с биоматериалом и др. Мы сталкиваемся и с тем, что аспиранты формально относятся к получению одобрения ЛЭК: копируют чужие документы без понимания сути, что вызывает замечания экспертов и требование доработки документации. Но это уже не вопрос знаний принципов, правил и стандартов, а вопрос отношения к выполняемой работе [12].

Таким образом, локальный этический комитет видит свою миссию в повышении качества проводимых на территории его курации исследовательских работ в просвещении молодежи (образовательный компонент) и в защите прав пациентов (тщательная экспертиза представленных проектов). Первое осуществляется

путем повышения качества преподавания вопросов биоэтики и медицинского права на додипломном этапе, вопросов исследовательской этики на этапе аспирантуры, вовлечения студентов-кружковцев в процесс участия в олимпиадах, грантовых мероприятиях по вопросам медицинской этики и биомедицинских исследований. Второе — повышение квалификации экспертов этических комитетов как путем внутреннего обучения на материалах клинических баз, так и внешнего обучения на циклах Gx P. В последний год крайне полезным стало проведение Школы этики научных исследований — инициативного некоммерческого образовательного проекта для молодых российских исследователей и членов этических комитетов, направленного на формирование высокого

уровня исследовательской культуры, необходимого для достижения национальных целей и научно-технического развития РФ, инициированного ректором ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» А. Л. Хохловым и председателем межвузовского комитета по этике, председателем Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований Е. А. Вольской на базе ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко». Проект не завершен — он будет продолжаться и в следующем учебном году. В нем принимают участие ведущие специалисты в области клинических исследований, и записанные ими лекции являются бесценным материалом для молодого поколения.

Литература

1. Нюрнбергский кодекс (1947). Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/law/podborki/nyurnbergskij_kodeks (дата обращения 24.06.2024).
2. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого»: Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: http://dgkbsv.mos.ru/_upload/upload_17_05_2022_02_38_17x06282e0692d289x.pdf?ysclid=ixt395zzvr311258537. (дата обращения 24.06.2024).
3. ICH GCP — ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline — ICH GCP. Available from URL: [rus_ICH_GCP\(R2\)_25102017.pdf](http://rus_ICH_GCP(R2)_25102017.pdf) (acto-russia.org) (accessed: 24.06.2024).
4. Model Law on the Protection of Human Rights and Dignity in Biomedical Research. Inter-Parliamentary Assembly of the Confederation of Independent States (Eastern Europe & Central Asia), 2004. Available from URL: <http://base.garant.ru/70385696/?ysclid=ixt3lykbbkg95541391> (accessed: 24.06.2024).
5. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005). Available from URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml (accessed: 24.06.2024).
6. World Health Organization. Guidance For Managing Ethical Issues In Infectious Disease Outbreaks (2016). Available from URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed: 24.06.2024).
7. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст). Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/> (дата обращения 24.06.2024).
8. Zagorodnikova Ksenia, Burbello Aleksandra, Sychev Dmitry, Frolov Maxim, Kukes Vladimir, Petrov Vladimir. (2015). Clinical pharmacology in Russia — historical development and current state. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 71: 159–163.
9. Гурьлёва М. Э., Нежметдинова Ф. Т. Введение этических стандартов в практику клинических исследований в Российской Федерации через систему этических комитетов. *Медицинская антропология и биоэтика.* 2011; 1(1): 11.
10. Хохлов А. Л. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: руководство для комитетов по этике. М.: ОКИ, 2021; 789 с.
11. Нежметдинова Ф. Т., Гурьлёва М. Э. Практические аспекты организации этической экспертизы клинических исследований в условиях пандемии COVID-19. *Казанский медицинский журнал.* 2022; 103(4): 658–669.
12. Гурьлёва М. Э. Ошибки при планировании диссертационного исследования аспирантами клинических кафедр. *Казанский медицинский журнал.* 2023; 104(3): 438–446. DOI: 10.17816/KMJ359498

References

1. The Nuremberg Code (1947). Available from URL: http://www.consultant.ru/law/podborki/nyurnbergskij_kodeks (access: 24.06.2024). Russian.
2. WMA Declaration of Helsinki. Available from URL: https://dgkbsv.mos.ru/_upload/upload_17_05_2022_02_38_17x06282e0692d289x.pdf?ysclid=ls0e3sm2y667406159 (accessed: 30.01.2024). Russian.
3. ICH GCP — ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline — ICH GCP. Available from URL: [rus_ICH_GCP\(R2\)_25102017.pdf](http://rus_ICH_GCP(R2)_25102017.pdf) (acto-russia.org). (accessed: 24.06.2024).
4. Model Law on the Protection of Human Rights and Dignity in Biomedical Research. Inter-Parliamentary Assembly of the Confederation of Independent States (Eastern Europe & Central Asia), 2004. Available from URL: <http://base.garant.ru/70385696/?ysclid=ixt3lykbbkg95541391>. (accessed: 24.06.2024). Russian.
5. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005). Available from URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml (accessed: 24.06.2024). Russian.
6. World Health Organization. Guidance For Managing Ethical Issues In Infectious Disease Outbreaks (2016). Available from URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed: 24.06.2024). Russian.
7. Nacional'nyj standart RF GOST R 52379-2005 «Nadlezhashaja klinicheskaja praktika» (utv. prikazom Federal'nogo agentstva po tehničeskomu regulirovaniju i metrologii ot 27 sentjabrja 2005 g. N 232-st). Available from URL: <https://base.garant.ru/> (accessed: 24.06.2024).
8. Zagorodnikova Ksenia, Burbello Aleksandra, Sychev Dmitry, Frolov Maxim, Kukes Vladimir, Petrov Vladimir. (2015). Clinical pharmacology in Russia — historical development and current state. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 71: 159–163.
9. Guryleva ME, Nezhmetdinova FT. Introduction of ethical standards into clinical research practice in the Russian Federation through the system of ethical committees. *Medical anthropology and bioethics.* 2011. 2(2): 11. Russian.
10. Hohlov AL. Jetcheskaja jekspertiza biomedicinskih issledovanij: rukovodstvo dlja komitetov po jetike. M.: OKI, 2021; 789 s. Russian.
11. Nezhmetdinova FT, Guryleva ME. Practical aspects of the organization of ethical expertise of clinical trials in the context of the COVID-19 pandemic. *Kazan Medical Journal.* 2022; 103(4): 658–669. Russian.
12. Guryleva ME. Mistakes in the planning of dissertation research by graduate students of clinical departments. *Kazan Medical Journal.* 2023; 104(3): 438–446. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ359498.