



Оригинальное исследование
УДК 618.11-006:575.113-085
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-4>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРОЗНОЙ КАРЦИНОМОЙ ЯИЧНИКОВ HIGH-GRADE III-IVB СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МУТАЦИИ В ГЕНЕ BRCA1/2

Варвара Николаевна Журман^{1✉}, Павел Сергеевич Табакаров², Кристина Юрьевна Клещ²

^{1✉}Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия, varvara2007@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-6927-3336>

²⁻³Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

²pavel.tabakarov.91@mail.ru

³Diktgw@mail.ru

Аннотация. Ежегодно в России у женщин регистрируется около 13 тыс. новых случаев рака яичников и более 7 тыс. больных умирает от этого заболевания. В 15-30 % случаев рак яичников ассоциирован с мутациями в гене BRCA 1 и BRCA 2. Результатом дисфункции BRCA может быть нарушение BRCA-ассоциированного механизма репарации ДНК. Клетки этих опухолей чувствительны к ДНК-повреждающим цитостатикам – производным платины. Проведен ретроспективный анализ лечения 234 больных серозным раком яичников high-grade III-IVB стадии в Приморском краевом онкологическом диспансере за период с 2016 по 2021 гг. Достоверно значимые различия получены в показателях общей выживаемости после первой линии химиотерапии, пациенты с наличием мутации в гене BRCA1/2 имеют преимущества в общей выживаемости на 25 мес. ($p=0,001$) и в выживаемости без прогрессирования на 6 мес. ($p=0,085$). Достоверно значимые различия получены в показателях общей выживаемости после первой линии химиотерапии, пациенты с наличием мутации в гене BRCA1/2 имеют преимущества в общей выживаемости на 25 мес. ($p=0,001$) и в выживаемости без прогрессирования на 6 мес. ($p=0,085$). При лечении прогрессирования заболевания, в группе пациентов с наличием мутации отмечается более длительный ответ на платиносодержащую комбинацию химиотерапии, лучшие показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при лечении второй линией химиотерапии и последующих линий. Полученные нами результаты, касающиеся эффективности химиотерапии у больных с мутацией, позволяют сделать вывод, что BRCA-ассоциированная серозная карцинома яичников high-grade длительное время сохраняет чувствительность к комбинации химиотерапии с препаратами платины и имеет достаточно лучшие показатели ОБ и ВБП в сравнении с группой пациентов негативных в отношении мутации BRCA1/2.

Ключевые слова: рак яичников, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, BRCA1/2, химиотерапия

Для цитирования: Журман В.Н. Сравнительная оценка эффективности химиотерапии у пациентов серозной карциномой яичников HIGH-GRADE III-IVB стадии в зависимости от мутации в гене BRCA1/2 / В.Н. Журман, П.С. Табакаров, К.Ю. Клещ // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 2. – С. 26-30. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-4>.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-GRADE III-IVB STAGE SEROUS OVARIAN CARCINOMA DEPENDING ON THE MUTATION IN THE BRCA1/2 GENE

Varvara N. Zhurman^{1✉}, Pavel S. Tabakarov², Kristina Yu. Kleshch³

^{1✉}Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia, varvara2007@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-6927-3336>

²⁻³Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

²pavel.tabakarov.91@mail.ru

³Diktgw@mail.ru

Abstract. Every year in Russia, about 13 thousand new cases of ovarian cancer are registered in women and more than 7 thousand patients die of this disease. In 15-30 % of cases, ovarian cancer is associated with mutations in the



BRCA 1 and BRCA 2 genes. The result of BRCA dysfunction may be a violation of the BRCA-associated DNA repair mechanism. The cells of these tumors are sensitive to DNA-damaging cytostatics – platinum derivatives. A retrospective analysis of the treatment of 234 patients with serous ovarian cancer of high-grade III–IVB stage in the Primorsky Regional Oncological dispensary for the period from 2016 to 2021 was carried out. Significantly important differences were obtained in overall survival rates after the first line of chemotherapy, patients with a mutation in the BRCA1/2 gene have advantages in overall survival for 25 months ($p=0,001$) and in progression-free survival for 6 months ($p=0,085$). Reliably significant differences were received in overall survival rates after the first line of chemotherapy, patients with a mutation in the BRCA1/2 gene have advantages in overall survival for 25 months ($p=0,001$) and in progression-free survival for 6 months ($p=0,085$). In the treatment of disease progression, in the group of patients with the presence of mutation, there is a longer response to the platinum-containing combination of chemotherapy, better overall survival and progression-free survival in the treatment of the second line of chemotherapy and subsequent lines. The results obtained by us concerning the effectiveness of chemotherapy in patients with the mutation allow us to conclude that BRCA-associated high-grade serous ovarian carcinoma remains sensitive to the combination of chemotherapy with platinum preparations for a long time and has better indicators of OV and IBD in comparison with the group of patients negative for the BRCA1/2 mutation.

Keywords: ovarian cancer, overall survival, progression-free survival, BRCA1/2, chemotherapy

For citation: Zhurman V.N. Comparative evaluation of the effectiveness of chemotherapy in patients with high-grade III–IVB stage serous ovarian carcinoma depending on the mutation in the BRCA1/2 gene / V.N. Zhurman, P.S. Tabakarov, K.Yu. Kleshch // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 2. – P. 26–30. [http://dx.doi.org/ 10.35177/1994-5191-2023-2-4](http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-4).

Ежегодно в России у женщин регистрируется около 13 тыс. новых случаев рака яичников и более 7 тыс. больных умирает от этого заболевания [1]. В 15–30 % случаев рак яичников ассоциирован с мутациями в гене BRCA 1 и BRCA 2. BRCA является геном супрессором, который подавляет опухолевый рост и поддерживает стабильность генетического аппарата клеток. Белки, кодируемые геном BRCA, участвуют в репарации ДНК, обеспечивая целостность генома. Главной функцией комплекса белка BRCA является регуляция восстановления двуниевых разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации [2]. Результатом дисфункции BRCA может быть нарушение BRCA-ассоциированного механизма репарации ДНК. Клетки этих опухолей чувствительны к ДНК-повреждающим цитостатикам – производным платины.

BRCA-ассоциированный рак яичников в большинстве случаев характеризуется серозным гистологическим типом опухоли высокой степени злокачественности и распространенной стадией заболевания [3]. Несмотря на достижения противоопухолевой лекарственной терапии, у большинства больных заболевание рецидивирует [4, 5]. Выбор химиотерапии зависит от сроков возникновения рецидива, которые делятся на платиночувствительные, платинорезистентные и платинорефрактерные.

Нами проведен сравнительный анализ эффективности химиотерапии первой линии, 2 линии и 3 линии и более у больных серозным раком яичников high-grade III–IVB стадии в зависимости от мутации BRCA1/2.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ лечения 234 больных серозным раком яичников high-grade III–IVB стадии в Приморском краевом онкологическом диспансере за период с 2016 по 2021 гг. Обследование на мутацию в гене BRCA1/2 выполнялось в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» (<http://www.cancergenome.ru>), на базе референтной лаборатории (лаборатория фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН) методом секвенирования нового поколения – NGS (next generation Sequencing). Все пациенты с серозной карциномой яичников

high-grade III–IVB стадии с наличием мутации в генах BRCA1/2 рандомизированы на две группы. Первую группу составили больные (163/234 – 69,7 %) с серозной карциномой яичников high-grade III–IVB стадии, не имеющие мутацию в генах BRCA1/2 (BRCA1/2neg), вторую группу составили больные (71/234 – 30,3 %) с серозной карциномой яичников high-grade III–IVB стадии, с наличием мутации в генах BRCA1/2 (BRCA1/2+). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Полученные параметры обрабатывались с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программы «IBM SPSS Statistics 26».

Результаты и обсуждение

За период с 2016 по 2021 годы обследовано 363 пациента серозной карциномой яичников high-grade

I–IVB стадии на наличие мутации в генах BRCA1/2, получавших лечение в Приморском краевом

онкологическом диспансере. Из них в группе больных с отсутствием мутации в генах BRCA1/2 на долю IA–IIA пришлось 24,7 % больных, на IIB–IIIB и IIIC–IVB – 13,3 % и 62,0 % соответственно. Средний возраст больных в данной группе составил 54,0 лет. В группе больных с наличием мутации в генах BRCA1/2 на долю IA–IIA пришлось 15,0 % больных, на IIB–IIIB и IIIC–IVB – 16,0 % и 69,0 % соответственно. Средний возраст больных в данной группе составил 52,9 лет (табл. 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика исследуемых групп согласно стадиям

Показатель	Мутаций BRCA1/2 не обнаружено (n=263)		Наличие мутаций BRCA1/2 (n=100)	
	абс. (чел.)	отн. (%)	абс. (чел.)	отн. (%)
IA–IIA	65	24,7	15	15,0
IIB–IIIB	35	13,3	16	16,0
IIIC–IVB	163	62,0	69	69,0
Средний возраст, лет*	54,0		52,9	

Примечание. * – различия в возрасте статистически незначимы, $p=0,35$.

При сравнении среднего возраста больных в зависимости от стадии и мутации BRCA1/2, отмечено, что при наличии мутации BRCA1+, заболевание манифестирует в более раннем возрасте (рис. 1).

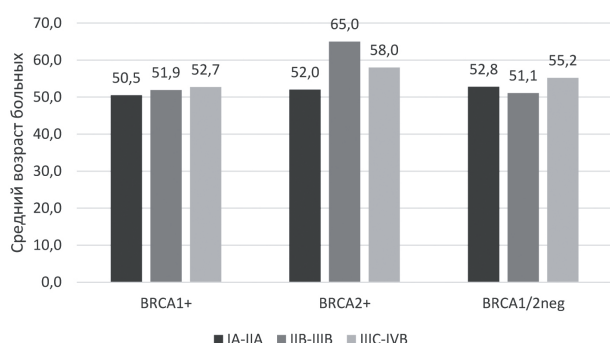


Рис. 1. Сравнительная возрастная характеристика среднего возраста пациентов с раком яичников с отсутствием мутации в гене BRCA1/2 и пациентов с наличием мутации в гене BRCA1 и BRCA2

Анализ семейного анамнеза у пациентов с раком яичников среди родственников 1-й и 2-й степени родства выявил отягощенную наследственность по раку яичника, раку молочной железы, раку желудка, эндометрия и кишечника (табл. 2).

Учитывая, что самую большую по численности группу составили пациенты с IIIC–IVB – 69,0 %, далее сравнительному анализу эффективности химиотерапии первой линии и лечения прогрессирования заболевания подверглась данная группа пациентов (табл. 3). Пациенты проанализированы в зависимости от наличия мутации в гене BRCA1/2, группу с отрицательной мутацией в гене BRCA1/2 составили 163 пациента, группу с положительной мутацией в гене

BRCA1/2 составил 71 пациент. На долю первичных и интервальных циторедукций, выполненных в полном и оптимальном объеме, а также неоптимальных, пришлось практически равное количество в обеих группах.

Таблица 2 – Сравнительный анализ семейного анамнеза, отягощенного по онкологической патологии для BRCA 1/2 - и BRCA 1/2 + пациентов

Показатель	Пациенты с BRCA1/2 отрицательной мутацией (n=263)		Пациенты с BRCA1/2 положительной мутацией (n=100)	
	абс. (чел.)	отн. (%)	абс. (чел.)	отн. (%)
Отягощен	78/263	29,6 %	34/100	34,0 %
- рак яичников	6/78	7,7 %	6/34	17,6 %
- рак эндометрия	4/78	5,1 %	2/34	5,9 %
- рак молочной железы	25/78	32,0 %	16/34	47,1 %
- рак желудка	12/78	15,4 %	2/34	5,9 %
- рак легкого	12/78	15,4 %	8/34	23,5 %
- колоректальный рак	11/78	14,1 %	4/34	11,8 %
- рак предстательной железы	8/78	10,3 %	4/34	11,8 %
Не отягощен	196/263	74,5 %	55/100	55,0 %
Нет данных	1/263	0,4 %	1/100	1,0 %

Таблица 3 – Сравнительная клиническая характеристика больных раком яичников

Признак	Пациенты раком яичников IIIC–IVB ст. с BRCA1/2 отрицательной мутацией (n=163)		Пациенты раком яичников IIIC–IVB ст. с BRCA1/2 положительной мутацией (n=71)	
	число больных	доля больных, %	число больных	доля больных, %
Средний показатель онкомаркера СА125 (95 % ДИ)	361,6 (212,0–511,1)		793,9 (90,0–1497,8)	
Средний показатель онкомаркера НЕ4 (95 % ДИ)	16,7 (-2,5–36,0)		4,7 (-2,2–11,6)	
Асцит:				
Да	115/163	70,6 %	47/71	66,2 %
Нет	44/163	27,0 %	22/71	31,0 %
Нет данных	4/163	2,4 %	2/71	2,8 %
Первичная циторедукция:	108/163	66,3 %	44/71	62,0 %
Полная и оптимальная	47/108	43,5 %	18/44	40,9 %
Неоптимальная	61/108	56,5 %	26/44	59,1 %
Интервальная циторедукция:	55/163	33,7 %	27/71	38,0 %
Полная и оптимальная	8/55	14,5 %	5/27	18,5 %
Неоптимальная	47/55	85,5 %	22/27	81,5 %



Данные онкомаркера CA-125 варьируют у BRCA1/2neg пациентов от 0 до 7519, при среднем значении 361,6 ($\pm 967,0$ SD), медиана равна 0, у BRCA1/2+ от 0 до 22815,0 при среднем значении 793,9 ($\pm 2973,8$ SD), медиана равна 0 (рис. 2).

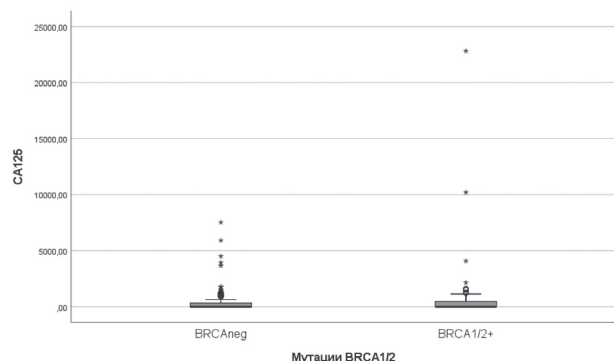


Рис. 2. Диаграммы онкомаркера CA-125 для BRCA1/2+, BRCA1/2neg пациентов

Сравнительная характеристика общей частоты ответов на химиотерапию у пациентов с BRCA 1/2+ и BRCA 1/2neg серозной карциномой яичников high-grade III-IVB стадии представлена в таблице 4. Достоверно значимые различия получены в показателях общей выживаемости после первой линии химиотерапии, пациенты с наличием мутации в гене BRCA1/2 имеют преимущества в общей выживаемости на 25 мес. ($p=0,001$) и в выживаемости без прогрессирования на 6 мес. ($p=0,085$). При лечении прогрессирования заболевания, в группе пациентов с наличием мутации отмечается более длительный ответ на платиносодержащую комбинацию химиотерапии, лучшие показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при лечении второй линией химиотерапии и последующих линий.

При анализе выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от наличия мутации и этапности выполнения операции, показано значительное преимущество как в общей выживаемости (ОВ), так и выживаемости без прогрессирования (ВБП), если лечение начинать с первичной циторедукции (ПЦР), медиана ОВ увеличивается на 57 мес., ВБП на 7 мес. в группе мутированных пациентов. В группе интервальных циторедукций (ИЦР) медиана ВБП увеличивается на 1 мес. и ОВ увеличивается на 27 мес. в группе пациентов с наличием мутации в гене BRCA (табл. 5).

Исследования последних лет показали, что клетки с нарушенной функцией гена BRCA1/2 отличаются высокой чувствительностью к производным платины, а также дают возможность предположить, что каждая мутация генов BRCA1/2 может потребовать различной лечебной стратегии у пациенток, поскольку они отличаются по своему влиянию на процессы репарации ДНК. Полученные нами результаты, касающиеся эффективности химиотерапии у больных с мутацией, позволяют сделать вывод, что BRCA-ассоциированная серозная карцинома яичников high-grade длитель-

ное время сохраняет чувствительность к комбинации химиотерапии с препаратами платины и имеет достаточно лучшие показатели ОВ и ВБП в сравнении с группой пациентов негативных в отношении мутации BRCA1/2 [6, 7].

Таблица 4 – Сравнительная характеристика общей частоты ответов при рецидивах у больных с BRCA1/2+ и BRCA1/2neg раком яичников

	Пациенты раком яичников III-IVB ст. с BRCA1/2neg (n=163)	Пациенты раком яичников III-IVB ст. с BRCA1/2+ (n=71)	p
I линия	n=163	n=71	
ВБП, мес.	17,0 ($\pm 1,0$)	23,0 ($\pm 2,3$)	0,085
ОВ, мес.	45,0 ($\pm 5,2$)	70,0 ($\pm 8,7$)	0,001
II линия	n=95/163 (58,3 %)	n=44/71 (62,0 %)	
Химиотерапия с препаратами платины	n=60/95 (63,2 %)	n=41/44 (93,2 %)	
ВБП, мес.	5,0 ($\pm 1,4$)	3,0 ($\pm 1,0$)	0,065
ОВ, мес.	58,0 ($\pm 8,8$)	80,0 ($\pm 23,6$)	0,023
Бесплатиновая комбинация	n=35/95 (36,8 %)	n=3/44 (6,8 %)	
ВБП, мес.	2,0 ($\pm 2,8$)	12,0 (–)	0,642
ОВ, мес.	27,0 ($\pm 3,3$)	38,0 ($\pm 0,0$)	0,566
III линия и более	n=47/163 (28,8 %)	n=25/71 (35,2 %)	
Химиотерапия с препаратами платины	n=21/47 (44,7 %)	n=21/25 (84,0 %)	
ВБП, мес.	0,0 (–)	2,0 ($\pm 1,0$)	0,369
ОВ, мес.	104,0 ($\pm 19,8$)	80,0 ($\pm 24,7$)	0,875
Бесплатиновая комбинация	n=26/47 (55,3 %)	n=4/25 (16,0 %)	
ВБП, мес.	3,0 ($\pm 4,0$)	0,0 (–)	0,119
ОВ, мес.	36,0 ($\pm 2,8$)	56,0 (–)	0,195

Таблица 5 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов с III-IVB стадией в зависимости от типа операции и мутации BRCA1/2

	ПЦР		ИЦР		p
	ВБП, мес.	ОВ, мес.	ВБП, мес.	ОВ, мес.	
BRCA1/2+	26,0 ($\pm 2,1$)	107,0 ($\pm 26,3$)	16,0 ($\pm 2,4$)	62,0 ($\pm 6,0$)	0,01 (ВБП) 0,01 (ОВ)
BRCAneg	19,0 ($\pm 1,4$)	50,0 ($\pm 7,2$)	15,0 ($\pm 1,5$)	35,0 ($\pm 3,2$)	0,14 (ВБП) 0,07 (ОВ)
Всего	21,0 ($\pm 1,4$)	70,0 ($\pm 13,3$)	16,0 ($\pm 0,8$)	48,0 ($\pm 9,2$)	0,01 (ВБП) 0,01 (ОВ)

Проведенный нами сравнительный анализ эффективности химиотерапии у пациентов серозной карциномой яичников high-grade III-IVB стадии показал, что пациенты с наличием и отсутствием мутации в гене BRCA1/2 имеют различные показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на лечение первой и последующих линий химиотерапии. Всем пациентам с впервые установленным диагнозом серозная карциномой яичников high-grade III-IV стадии рекомендовано обследование на мутацию в гене BRCA1/2, что позволит индивидуализировать противоопухолевую лекарственную терапию и улучшить прогноз заболевания.



Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – 252 с.
2. Хохлова С.В., Горбунова В.А., Любченко Л.Н., Имянитов Е.Н. BRCA-ассоциированный рак яичников (опыт отделения химиотерапии ФГБУ "РОНЦ ИМ. Н.Н.БЛОХИНА" Минздрава России) // Современная онкология. – 2016. – № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/brca-assotsiirovannyi-rak-yaichnikov-opyt-otdeleniya-himioterapii-fgbu-ronts-im-n-n-blokhina-minzdrava-rossii>.
3. Хохлова С.В. Новое в лечении high grade серозного рака яичников // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 38. – С. 24-29. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-38-24-29.
4. Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Израелян Э.Р., Покатаев И.А., Федянин М.Ю., Глазкова Е.В., Тюляндин С.А. Эффективность неплатиновой монохимиотерапии в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников: мета-анализ // Злокачественные опухоли. – 2022. – № 12 (1). – Р. 21-35. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-21-35.
5. Юдина А.С., Абизяева И.Л., Юдин С.В., Жерновой М.В. Организационные проблемы профилактической онкологии органов репродуктивной системы женщин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – Р. 83-84.
6. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. Journal of Clinical Oncology. – 2012. – № 30 (21). – P. 2654-2663. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
7. Bolton, Kelly L., et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer // JAMA. – Vol. 307, № 4 (2012). – P. 382-390. doi:10.1001/jama.2012.20.

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadov – M.: P.A. Hertsen MORC of the FSBI «National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia». – 2021. – 252 p.
2. Khokhlova S.V., Gorbunova V.A., Lyubchenko L.N., Imyanitov E.N. BRCA-associated ovarian cancer (the experience of the Chemotherapy Department of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia) // Journal of Modern Oncology. – 2016. – № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/brca-assotsiirovannyi-rak-yaichnikov-opyt-otdeleniya-himioterapii-fgbu-ronts-im-n-n-blokhina-minzdrava-rossii>.
3. Khokhlova S.V. Recent progress in the treatment of high grade of serous ovarian cancer // Effective Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 15, № 38. – P. 24-29. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-38-24-29.
4. Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Israelyan E.R., Pokataev I.A., Fedyanin M.Yu., Glazkova E.V., Tyulyandin S.A. Efficacy of non-platinum monochemotherapy in the treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Malignant Tumors. – 2022. – № 12 (1). – P. 21-35. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-21-35.
5. Yudina A.S., Abizyaeva I.L., Yudin S.V., Zhernovoy M.V. Organizational problems of preventive oncology of the reproductive system of women // Pacific Medical Journal. – 2007. – № 4. – P. 83-84.
6. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. Journal of Clinical Oncology. – 2012. – № 30(21). – P. 2654-2663. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
7. Bolton, Kelly L., et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer // JAMA. – 2012. – Vol. 307. – № 4. – P. 382-90. doi:10.1001/jama.2012.20.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 10.03.2023.

The article was accepted for publication 10.03.2023.

