

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-47-52>

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ И ДИССЕМИНИРОВАННОЙ ФОРМАХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА

В.В. Соколовский

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

Контакты: Виктор Владимирович Соколовский Sokol.2012.vitya@mail.ru

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 156 пациентов с местно-распространенной и диссеминированной формами плоскоклеточного рака пищевода (среди них было 124 (79,3 %) мужчины (медиана возраста 64 года) и 32 (20,5 %) женщины (медиана возраста 63,4 года)). Наиболее часто были диагностированы метастазы в лимфатические узлы — 136 (87,2 %) случаев, легкие — 44 (28,2 %) случая, печень — 38 (24,4 %) случаев.

Пациенты получали лечение 2-компонентной комбинацией препаратов — паклитаксел + карбоплатин (TP), а также 3-компонентной — доцетаксел + цисплатин + лейковорин + 5-фторурацил (mDCF). При использовании 3-компонентной комбинации чаще отмечалась токсичность — гематогенные (нейтропения) и негематогенные (астения, потеря веса, отеки нижних конечностей) осложнения. У 37 (23,7 %) пациентов была диагностирована дисфагия III и IV степени. Для ее купирования эндоскопически были установлены саморасширяющиеся стенты.

На сегодняшний день обе схемы терапии, несмотря на токсические эффекты, считаются безопасными и назначаются наиболее часто при местно-распространенной и диссеминированной формах плоскоклеточного рака пищевода.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, первая линия терапии, доцетаксел, паклитаксел, цисплатин, 5-фторурацил

Для цитирования: Соколовский В.В. Первая линия химиотерапии при местно-распространенной и диссеминированной форме плоскоклеточного рака пищевода. MD-Onco 2024;4(4):47–52.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-47-52>

FIRST LINE CHEMOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED AND DISSEMINATED ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

V.V. Sokolovskiy

Department of Oncology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Viktor Vladimirovich Sokolovskiy Sokol.2012.vitya@mail.ru

Retrospective analysis of the treatment results of 156 patients with locally advanced and disseminated esophageal squamous cell carcinoma was performed. The patient group included 124 (79.3 %) men (median age 64 years) and 32 (20.5 %) women (median age 63.4 years). Metastases were found primarily in the lymph nodes — 136 (87.2 %) cases, lungs — 44 (28.2 %) cases, liver — 38 (24.4 %) cases.

The patients received treatment with a two-component drug combination: paclitaxel + carboplatin (TP), or a four-component combination: docetaxel + cisplatin + leucovorin + 5-fluorouracil (mDCF). The mDCF combination showed higher rates of toxicity: hematogenic (neutropenia) and non-hematogenic (asthenia, weight loss, lower limb edema) complications. In 37 (23.7 %) patients, grade III and IV dysphagia were diagnosed. It was managed by endoscopic installation of self-expanding stents.

Currently, despite toxic side symptoms, both schemes are safe and are the most commonly prescribed for locally advanced and disseminated esophageal squamous cell carcinoma.

Keywords: esophageal squamous cell carcinoma, first line therapy, docetaxel, paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil

For citation: Sokolovskiy V.V. First line chemotherapy in locally advanced and disseminated esophageal squamous cell carcinoma. MD-Onco 2024;4(4):47–52. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-47-52>

ВВЕДЕНИЕ

Рак пищевода — высокозлокачественная и трудно поддающаяся лечению опухоль, которая занимает 7–8-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире [1]. В 2020 г. диагностировано 604 100 новых случаев рака пищевода (3,1 % всех новых случаев рака), а число случаев смерти от него составило 544 076 [2]. Индекс агрессивности (соотношение числа умерших и числа заболевших) — 0,87 [3].

Доминирующий гистологический тип рака пищевода в мире — плоскоклеточный рак (80–90 %). Наиболее частая локализация — в верхней и средней частях пищевода, особенно у курящих, употребляющих крепкие алкогольные и горячие напитки, грубую пищу. Чаше встречается у населения Восточной Европы и Азии [4].

Аденокарцинома пищевода встречается в 5–7 % случаев, в ~75 % случаев локализуется в нижней трети пищевода. Среди основных причин — ожирение, наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта. Преобладает у пациентов из Европы и Северной Америки [1].

Заболеваемость плоскоклеточным раком в 3–4 раза выше у мужчин, чем у женщин [5].

Рак пищевода характеризуется плохим прогнозом. Фатальный характер заболевания связан с трудностью выявления ранних форм плоскоклеточного рака пищевода, что обусловлено его скрытым и агрессивным течением. В 70 % вновь выявленных случаев при первичном обращении диагностируют III–IV стадию заболевания [6, 7]. В течение 1-го года с момента установления диагноза погибают до 65–80 % больных [8].

Пятилетняя выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком составляет <20 % [9]. У пациентов с ранней стадией заболевания, которые получали радикальное лечение (эзофагэктомия, химио-, радиотерапию), в 28–74 % случаев наблюдался рецидив [10]. Пятилетняя выживаемость пациентов с неоперабельной формой плоскоклеточного рака составляет <5 % [11, 12].

Особенности системы венозного кровообращения и лимфотока являются основными факторами быстрого местного распространения опухоли. При инвазии опухолью подслизистого слоя у 25–40 % больных определяются метастазы в регионарных лимфатических узлах [13]. Помимо этого, на прогноз влияют протяженность, глубина инвазии и степень дифференцировки опухоли [14].

Основные факторы прогноза — оценка общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частота объективных ответов.

Комбинация цисплатина с 5-фторурацилом или цисплатина с таксанами является стандартом 1-й линии лечения пациентов с диссеминированной формой плоскоклеточного рака пищевода в течение нескольких десятилетий [15–17]. Медиана общей выживаемости составляет 8–10 мес [18, 19].

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности 2 комбинаций препаратов в качестве 1-й линии химиотерапии у пациентов с распространенной метастатической формой плоскоклеточного рака пищевода.

Одной из задач исследования было улучшение качества жизни (за счет устранения симптомов, обусловленных ростом опухоли) и увеличение продолжительности жизни пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 156 пациентов с местно-распространенной и диссеминированной формами плоскоклеточного рака пищевода, у которых выполнение хирургического лечения было невозможно. Все пациенты были старше 18 лет, имели морфологическое подтверждение диагноза плоскоклеточного рака пищевода, находились в удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0–2 балла).

Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Соотношение мужчин и женщин — 1:5 (124 (79,5 %) мужчины в возрасте от 39 до 85 лет (медиана 64 года) и 32 (20,5 %) женщины в возрасте от 37 до 83 лет (медиана 63,4 года)).

При оценке метастазирования в общей группе пациентов выявлено поражение лимфатических узлов в 136 (87,18%) случаях, легких — в 44 (28,2 %) случаях, печени — в 38 (24,36 %), костей скелета — в 10 (6,41 %), головного мозга — в 6 (3,85 %), поджелудочной железы — в 2 (1,28 %), надпочечников — в 1 (0,64 %) случае.

В исследование вошли пациенты, получавшие таксаны в составе 2- и 3-компонентной схем лечения.

В 1-й группе пациенты получали терапию комбинацией препаратов паклитаксел + карбоплатин (ТР): паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день, карбоплатин AUC5 в 1-й день каждые 3 нед. В данную группу вошли 70 (44,8 %) пациентов: 9 (12,9 %) женщин с медианой возраста 68 лет и 61 (87,1 %) мужчина с медианой возраста 65,5 года. Диагностировано метастатическое поражение лимфатических узлов в 59 (84,3 %) наблюдениях, легких — в 27 (38,5 %), печени — в 21 (30 %), костей скелета — в 7 (10 %), головного мозга — в 5 (7,1 %), поджелудочной железы и надпочечника — по 1 (1,4 %) наблюдению.

Во 2-ю группу включены пациенты, получавшие лечение при местно-распространенной и диссеминированной формах плоскоклеточного рака пищевода по схеме mDCF: доцетаксел 40 мг/м² в 1-й день, цисплатин 40 мг/м² в 1-й день, кальция фолинат 40 мг/м² в 1-й день, фторурацил 2000 мг/м² (по 1000 мг/м²/сут в 1–2-й дни в виде 48-часовой инфузии + 400 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день). В этой группе было 86 пациентов: 63 (73,3%) мужчины с медианой возраста 63,5 года и 23 (26,7 %) женщины с медианой возраста 60 лет. Диагностировано метастатическое поражение

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов

Table. 1. Clinical characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Все пациенты (n = 156) All patients (n = 156)	Группа TP (n = 70) TP group (n = 70)	Группа mDCF (n = 86) mDCF group (n = 86)
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	124 (79,49) 32 (20,51)	61 (87,1) 9 (12,9)	63 (73,3) 23 (26,7)
Возраст, лет: Age, years: все пациенты all patients медиана median среднее значение mean value max min мужчины men медиана median среднее значение mean value max min женщины woman медиана median среднее значение mean value max min	64 63,1 85 37 64 63,7 85 39 63,5 60,8 83 37	65,5 64,5 83 43 65 64,5 78 43 68 64,9 83 49	62 61,9 85 37 63,5 60,81 83 39 60 60,47 73 37
Метастазы, n (%): Metastases, n (%): лимфатические узлы lymph nodes легкие lung печень liver кости bones головной мозг brain поджелудочная железа pancreas надпочечники adrenal glands	136 (87,18) 44 (28,2) 38 (24,36) 10 (6,41) 6 (3,85) 2 (1,28) 1 (0,64)	59 (84,3) 27 (38,5) 21 (30) 7 (10) 5 (7,1) 1 (1,4) 1 (1,4)	77 (89,5) 17 (19,7) 17 (19,7) 3 (3,5) 1 (0,64) 1 (1,1) 0
Эзофагэктомия, n (%) Esophagectomy, n (%)	3 (1,62)	0	3 (3,5)
Стентирование, n (%) Stenting, n (%)	37 (23,72)	23 (32,8)	14 (16,2)

Примечание. Здесь и в табл. 2: TP – паклитаксел + карбоплатин; mDCF – доцетаксел + цисплатин + лейковорин + 5-фторурацил.
Note. Here and in Table 2: TP – paclitaxel + carboplatin; mDCF – docetaxel + cisplatin + leucovorin + 5-fluorouracil.

лимфатических узлов в 77 (89,5 %) наблюдениях, легких — в 17 (19,7 %), печени — в 17 (19,7 %), костях скелета — в 3 (3,5 %), в 1 (1,1 %) случае — поражение поджелудочной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы токсические осложнения терапии обеими комбинациями препаратов (ТР и mDCF) (табл. 2).

При использовании комбинации ТР наблюдались следующие осложнения: астенический синдром — у 64 (91,4 %), полинейропатия — у 5 (7,1 %), снижение массы тела — у 16 (22,8 %) пациентов; гематологические осложнения: нейтропения — у 10 (14,3%), анемия — у 47 (67,4 %), тромбоцитопения — у 3 (4,3 %) пациентов; желудочно-кишечные: тошнота — у 22 (31,4 %), рвота — у 1 (1,4 %), диарея — у 9 (12,8 %) пациентов. К прочим осложнениям отнесли стоматит и отеки нижних конечностей — по 6 (8,6 %) наблюдений.

При терапии комбинацией mDCF зафиксированы следующие токсические осложнения: астенический синдром — у 74 (86 %), полинейропатия — у 11 (12,7 %),

снижение массы тела — у 23 (26,7 %) пациентов; гематологические осложнения: нейтропения — у 21 (24,4 %), анемия — у 38 (44,2 %), тромбоцитопения — у 3 (3,5 %) пациентов; желудочно-кишечные: тошнота — у 13 (15,1 %), рвота — у 2 (2,3 %), диарея — у 10 (10,6 %) пациентов; гепатотоксичность наблюдалась у 4 (4,6 %) пациентов; стоматит выявлен у 4 (4,6 %), отеки нижних конечностей — у 15 (17,4 %).

При сравнении осложнений комбинаций химиотерапии ТР и mDCF отмечено, что при 3-компонентной комбинации (mDCF) гематогенные (нейтропения) и негематогенные (потеря веса, отеки нижних конечностей) осложнения наблюдались чаще, чем в группе 2-компонентной терапии (ТР).

Одним из осложнений у пациентов с метастатическим и местно-распространенным плоскоклеточным раком пищевода является дисфагия, которая усиливается по мере прогрессирования заболевания. Особенно критична дисфагия III и IV степени, когда затруднено адекватное питание пациента и, соответственно, выполнение консервативного лечения (химио-, лучевая терапия). В короткие сроки восстановить проходимость

Таблица 2. Токсические осложнения

Table 2. Toxic complications

Проявления токсичности Toxic signs	Все пациенты (n = 156) Common data (n = 156)	Группа ТР (n = 70) TR group (n = 70)	Группа mDCF (n = 86) mDCF group (n = 86)
Астения Asthenia	138 (88,46)	64 (91,4)	74 (86)
Полинейропатия Polyneuropathy	16 (10,26)	5 (7,1)	11 (12,7)
Потеря веса Weight loss	39 (25)	16 (22,8)	23 (26,7)
Гематологические: Hematological:			
нейтропения neutropenia	31 (19,87)	10 (14,3)	21 (24,4)
анемия anemia	85 (54,49)	47 (67,1)	38 (44,2)
тромбоцитопения thrombocytopenia	6 (3,85)	3 (4,3)	3 (3,5)
Желудочно-кишечные Gastrointestinal			
тошнота nausea	35 (22,44)	22 (31,4)	13 (15,1)
рвота vomiting	3 (1,92)	1 (1,4)	2 (2,3)
диарея diarrhea	19 (12,18)	9 (12,8)	10 (10,6)
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	4 (2,56)	—	4 (4,6)
Другие явления: Other:			
стоматит stomatitis	10 (6,41)	6 (8,6)	4 (4,6)
отеки нижних конечностей lower limb edema	21 (13,46)	6 (8,6)	15 (17,4)

пищевода возможно с помощью такого метода устранения дисфагии, как стентирование пищевода саморасширяющимися стентами. Метод является простым, малоинвазивным, относительно безопасным и широкодоступным и позволяет улучшить качество жизни больных, особенно в случае плохого общего состояния. Успешное купирование дисфагии после стентирования наблюдается более чем в 80 % случаев [13, 22–22].

В нашем исследовании стентирование пищевода при выраженной дисфагии (III, IV степени) было выполнено 37 (23,7 %) из 156 пациентов. В 23 (32,8 %) случаях у пациентов, получавших комбинацию препаратов TP, и в 14 (14,2 %) случаях у пациентов группы mDCF.

На сегодняшний день обе схемы, несмотря на токсические эффекты, считают безопасными и назначают наиболее часто при местно-распространенной и диссеминированной формах плоскоклеточного рака пищевода.

Однако следует отметить, что оценка эффективности различных режимов химиотерапии у этой кате-

гории пациентов затруднена в связи с отсутствием рандомизированных исследований при плоскоклеточном раке пищевода [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с местно-распространенной и диссеминированной формами плоскоклеточного рака пищевода по схемам TP и mDCF. При обеих схемах терапии наблюдались явления токсичности. Гематогенные и негематогенные осложнения чаще отмечали при терапии 3-компонентной комбинацией в сравнении с 2-компонентной. Тем не менее на сегодняшний день обе схемы считаются безопасными и наиболее часто назначаются при местно-распространенной и диссеминированной формах плоскоклеточного рака пищевода. Для оценки эффективности различных режимов химиотерапии у этой категории пациентов необходимы рандомизированные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Petrillo A., Smyth E.C. Immunotherapy for squamous esophageal cancer: a review. *J Pers Med* 2022;12(6):862. DOI: 10.3390/jpm12060862
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Дворецкий С.Ю. Современная стратегия лечения рака пищевода Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2016;175(4):102–7. Dvoretzky S.Y. Modern strategy for the treatment of esophageal cancer *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* = *Grekov's Bulletin of Surgery* 2016;175(4):102–7. (In Russ.).
4. Abbas G., Krasna M. Overview of esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6(2):131–6. DOI: 10.21037/acs.2017.03.053
5. Wong M.C.S., Hamilton W., Whiteman D.C. et al. Global incidence and mortality of oesophageal cancer and their correlation with socioeconomic indicators temporal patterns and trends in 41 countries. *Sci Rep* 2018;8(1):4522. DOI: 10.1038/s41598-018-19819-8
6. Jaffe D.H., Gricar J., DeCongelio M., Mackie D.S. A global perspective in second-line treatment patterns for patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Thorac Cancer* 2022;13(9):1240–57. DOI: 10.1111/1759-7714.14334
7. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19(34):5598–606. DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5598
8. Онкология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с. Oncology: national guidelines. Ed. by V.I. Chissov, M.I. Davydov. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 1072 p. (In Russ.).
9. Kaupila J.H., Mattsson F., Brusselaers N., Lagergren J. Prognosis of oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma following surgery and no surgery in a nationwide Swedish cohort study. *BMJ Open* 2018;8(5):e021495. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021495
10. Yang Y., Jia J., Sun Z. et al. Association between multiple lines of active therapy and prognosis in esophageal squamous cell carcinoma cancer management and research. *Cancer Manag Res* 2020;12:2177–84. DOI: 10.2147/CMAR.S242780
11. Noone A.M., Cronin K.A., Altekruze S.F. et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the surveillance epidemiology and end results program, 1992–2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(4):632–41. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520
12. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
13. Dubez A., Watson T.J., Raymond D.P. et al. Esophageal stenting for malignant and benign disease: 133 cases on a thoracic surgical service. *Ann Thorac Surg* 2011;92(6):2028–32; discussion 2032–3. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.033
14. Thomson I.G., Smithers B.M., Gotley D.C. et al. Thoracoscopic-assisted esophagectomy for esophageal cancer: analysis of patterns and prognostic factors for recurrence. *Ann Surg* 2010;252(2):281–91. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e909a2
15. Lordick F., Mariette C., Haustermans K. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl S5):v50–v7.
16. NCCN Guidelines for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf (Date of assess 29.12.2022).
17. Kitagawa Y., Uno T., Oyama T. et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2. *Esophagus* 2019;16(1):25–43. DOI: 10.1007/s10388-018-0642-8
18. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Покатаев И.А. и др. Иммуно-терапия опухолей желудочно-кишечного тракта (рак пищевода, желудка и толстой кишки). Практическая онкология 2024;25(3):196–222.
19. Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Pokataev I.A. et al. Immunotherapy of gastrointestinal malignancies (gastroesophageal and colorectal carcinoma). *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2024;25(3):196–222. (In Russ.).
20. Xu J., Bai Y., Li E. et al. Efficacy and safety of chemotherapy regimens for first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma in Asia: a systematic review. *Exp Rev Anticancer Therapy* 2022;22(9):981–98. DOI: 10.1080/14737140.2022.2110470
21. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6(5):112–20. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i5.112
22. Ghazanfar S., Qureshi S., Tariq F. et al. Palliative management of irresectable carcinoma esophagus using selfexpandable metallic stent (SEMS). *J Pak Med Assoc* 2009;59(7):437–40.

22. Mohapatra S., Santharaman A., Gomez K. et al. Optimal management of dysphagia in patients with inoperable esophageal cancer: current perspectives. *Cancer Manag Res* 2022;14:3281–91. DOI: 10.2147/CMAR.S362666
23. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):110–29. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1-1-12
- Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M. et al. Practical guidelines for the drug treatment of cancer of the esophagus and esophageal-gastric junction. Practical recommendations of RUSSCO, part 1.1. *Zlokachestvennie opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):110–29. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1-1-12

ORCID автора / ORCID of author

В.В. Соколовский / V.V. Sokolovskiy: <https://orcid.org/0000-0003-0704-2265>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the ethics committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). The study was retrospective.

Статья поступила: 30.09.2024. **Принята к публикации:** 01.11.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 30.09.2024. **Accepted for publication:** 01.11.2024. **Published online:** 00.00.0000.