

Выраженность лечебного патоморфоза рака желудка после периоперационной химиотерапии в зависимости от экспрессии HER2 опухолевыми клетками

Д.С. Плотникова¹, И.А. Филиппов¹, А.А. Кельн^{1, 2}, Н.М. Федоров²

¹Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Россия;

²Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Аннотация

Обоснование. Для лечения рака желудка используются все 3 основных метода: хирургический, лекарственный, лучевой. В настоящее время в рамках лекарственного метода лечения, помимо классической химиотерапии, активное применение находят таргетные препараты, в том числе анти-HER2-терапия (HER2 – рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2). На данный момент моноклональные антитела в России зарегистрированы только для лечения метастатического рака желудка.

Цель исследования – сравнение степени патоморфологического ответа по Mandard опухоли желудка на адъювантную периоперационную полихимиотерапию у пациентов с наличием и отсутствием гиперэкспрессии HER2.

Методы. Группы исследования составили пациенты с местно-распространенным раком желудка, получившие периоперационную химиотерапию (n = 31). В 1-ю группу включены пациенты с отсутствием экспрессии HER2 в опухолевой ткани (n = 28), во 2-ю группу – с гиперэкспрессией HER2 (n = 3). В обеих группах сравнивали степень лечебного патоморфоза по Mandard TRG (Mandard Tumor Regression Grade, шкала оценки регрессии опухоли по Mandard) после неoadъювантной химиотерапии на операционном материале.

Результаты. У пациентов без экспрессии HER2 в опухоли на фоне стандартных схем периоперационной химиотерапии наблюдался более выраженный лекарственный патоморфоз. Можно предположить, что у пациентов с гиперэкспрессией HER2 (3+) использование стандартных схем для периоперационной химиотерапии является недостаточно эффективным. Гиперэкспрессия HER2 является фактором неблагоприятного прогноза и связана с меньшей общей выживаемостью и выживаемостью без рецидива. У пациентки с гиперэкспрессией HER2, получившей в дополнение к химиотерапии трастузумаб, продемонстрирован более выраженный патоморфологический ответ.

Заключение. У пациентов с гиперэкспрессией HER2 в опухоли желудка патоморфологический ответ намного хуже, чем у больных без экспрессии HER2. При добавлении к стандартной схеме периоперационной химиотерапии операбельного рака желудка без отдаленных метастазов таргетного препарата трастузумаба наблюдается более выраженный патоморфоз по Mandard, что влечет за собой более благоприятный прогноз.

Ключевые слова: рак желудка; химиотерапия; таргетная терапия; экспрессия HER2; лечебный патоморфоз.

Как цитировать: Плотникова Д.С., Филиппов И.А., Кельн А.А., Федоров Н.М. Выраженность лечебного патоморфоза рака желудка после периоперационной химиотерапии в зависимости от экспрессии HER2 опухолевыми клетками // Академия Практической Онкологии 2026;1(1):24–9. DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-1-24-29>

The degree of therapeutic pathomorphism of gastric cancer after perioperative chemotherapy depending on the expression of HER2 by tumor cells

Daria S. Plotnikova¹, Illarion A. Filippov¹, Artem A. Keln^{1, 2}, Nikolay M. Fedorov²

¹Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”, Tyumen, Russia;

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract

BACKGROUND: All three main methods are used to treat stomach cancer: surgical, medicinal, and radiation. Currently, in addition to classical chemotherapy, targeted drugs, including anti-HER2 therapy, are actively used as part of the drug treatment method. At the moment, monoclonal antibodies in Russia are registered only for the treatment of metastatic gastric cancer.

AIM: Comparison of the degree of pathomorphological response according to Mandard gastric tumor to adjuvant perioperative polychemotherapy in patients with the presence and absence of HER2 overexpression.

METHODS: The study groups consisted of patients with locally advanced gastric cancer who underwent perioperative chemotherapy ($n = 31$). The first group included patients with a lack of HER2 expression in tumor tissue ($n = 28$), the second group consisted of individuals with overexpression of HER2 ($n = 3$). In both groups, the degree of therapeutic pathomorphosis according to Mandard TRG (Mandard Tumor Regression Grade) after neoadjuvant chemotherapy on surgical material was compared.

RESULTS: In patients without HER2 expression in the tumor, more pronounced drug pathomorphosis was observed against the background of standard perioperative chemotherapy regimens. It can be assumed that in patients with overexpression of HER2 (3+), the use of standard regimens for perioperative chemotherapy is not effective enough. Overexpression of HER2 is an unfavorable prognosis factor and is associated with poorer overall survival and relapse-free survival. A patient with HER2 overexpression who received Trastuzumab in addition to chemotherapy demonstrated a more pronounced pathomorphological response.

CONCLUSION: In patients with overexpression of HER2 in gastric tumors, the pathomorphological response is much worse than in patients with negative receptors for human epidermal growth factor 2. When an operable stomach cancer without distant metastases of the targeted drug Trastuzumab is added to the standard perioperative chemotherapy regimen, a more pronounced pathomorphosis according to Mandard is observed, which entails a more favorable prognosis.

Keywords: gastric cancer; chemotherapy; targeted therapy; HER2 expression; therapeutic pathomorphosis.

To cite this article: Plotnikova D.S., Filippov I.A., Keln A.A., Fedorov N.M. The degree of therapeutic pathomorphism of gastric cancer after perioperative chemotherapy depending on the expression of HER2 by tumor cells. Academy for Practical Oncology 2026;1(1):24–9. DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-1-24-29>

Обоснование

В структуре мировой онкологической заболеваемости рак желудка (РЖ) занимает 5-е место среди обоих полов, 4-е место среди мужчин и 7-е место среди женщин. По данным Всемирной обсерватории рака за 2020 г., от РЖ умерли более 768 тыс. человек, из которых более 502 тыс. (65,4 %) — мужчины [1]. В исследовании L.J. Taft и соавт. среди всех случаев РЖ экспрессию HER2 (HER2 — рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2) демонстрируют около 30 % случаев аденокарциномы кишечного типа, 15 % — смешанного и 5 % — диффузного типа. Рак желудка обладает уникальными характеристиками иммуноокрашивания по сравнению с раком молочной железы, в том числе высокой частотой гетерогенности опухоли (определяемой как <30 % положительных окрашиваний опухолевых клеток или только фокальное окрашивание опухолевых клеток) в 30 % HER2-положительных случаев [2].

Применение моноклонального антитела против HER2 — трастузумаба — зарегистрировано в России только для лечения неоперабельного местно-распространенного и метастатического РЖ в 1-й линии в сочетании с химиотерапией. Применение трастузумаба в рамках периоперационного лекарственного лечения

при ранних стадиях в данный момент находится на этапе изучения и еще не входит в клинические рекомендации Ассоциации онкологов России и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO).

У пациентов с операбельным местно-распространенным РЖ тактикой выбора являются проведение периоперационной лекарственной терапии и оперативное вмешательство в объеме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка в пределах здоровых тканей с лимфодиссекцией D2. Возможными схемами препаратов в таком случае являются FLOT, FOLFOX, XELOX или цисплатин + фторурацил [3].

В настоящее время для оценки степени патоморфологической регрессии опухоли после цитотоксического лечения доступно несколько систем. Некоторые основаны на сравнении количества фиброза по отношению к оставшимся опухолевым клеткам (например, система по Mandard), другие оценивают расчетный процент остаточных клеток в обработанной области рубца по отношению к первоначальной локализации опухоли (например, шкала Беккера). До настоящего времени ведется полемика в отношении наиболее подходящего метода в целях унификации оценки в разных медицинских центрах. По стандарту при проведении неoadъювантной или периоперационной химиотера-

пии в полученном операционном материале морфологи нашего центра оценивают степень патоморфологического ответа по Mandard TRG (Mandard Tumor Regression Grade, шкала оценки регрессии опухоли по Mandard), что позволяет определиться с дальнейшей тактикой ведения пациента. Японские коллеги используют четырехуровневую классификацию, разработанную Японским обществом исследований рака желудка, где Ia и Ib являются критериями достаточного ответа, а II и III свидетельствуют о сохранении 50 % и более опухолевых клеток в препарате. Н. Cho и соавт. проанализировали данные 22 больных с полной морфологической регрессией первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии. При этом показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости оказались достаточно высокими и составили 85 и 75 % соответственно [4]. Другим исследованием, подтверждающим взаимосвязь степени лечебного патоморфоза после периперационной химиотерапии и показателей общей и безрецидивной выживаемости, является работа отечественных авторов В.Ю. Скоропад и соавт. Было зарегистрировано, что пациенты с лечебным патоморфозом Ia и Ib степеней имеют 3-летнюю выживаемость 70 ± 10 %, тогда как в группе с патоморфозом II и III степеней данный показатель составил 41 ± 11 % [5].

Цель исследования — сравнить степени патоморфологического ответа по Mandard опухоли желудка на адъювантную периперационную полихимиотера-

пию у пациентов с наличием и отсутствием гиперэкспрессии HER2.

Методы

Критериями включения были морфологически подтвержденный РЖ cT3–4N0, cT2–4N1–3; M0; отсутствие канцероматоза брюшной полости; проведенная периперационная химиотерапия (этап до оперативного лечения); отсутствие химиолучевого лечения и выполненная операция в объеме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка; определенный HER2-статус. Поиск данных пациентов осуществляли в канцер-регистре МКМЦ «Медицинский город».

В исследование был включен 31 пациент, у 3 (9,7 %) из которых определялась гиперэкспрессия HER2, остальные 28 (90,3 %) были HER2-негативными (табл. 1). У абсолютного большинства пациентов экспрессия HER2 определялась в биопсийном материале до начала лечения. Для оценки статуса использовали иммуногистохимическое исследование образцов. Следует отметить, что все пациенты, включенные в исследование, прошли полную программу предоперационной ХТ в соответствующих объемах: при схеме FLOT — 4 цикла, XELOX — 3 цикла и FOLFOX — 4 цикла. Все оперативные вмешательства, за исключением 1 случая, были выполнены в объеме резекции R0 независимо от лечебного патоморфоза и выбранной схемы химиотерапии. Структура операций была следующая: 19 (61,3 %) гастрэктомий (1 (5,3 %) случай R+)

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 31$)

Table 1. Characteristics of the patients ($n = 31$)

Показатель Parameter	Отсутствие экспрессии HER2 ($n = 28$) Lack of HER2 expression ($n = 28$)	Гиперэкспрессия HER2 ($n = 3$) HER2 overexpression ($n = 3$)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	59,4 (34,0–75,0)	67,3 (66,0–70,0)
Схема лечения, n (%): Treatment regimen, n (%):		
FLOT	17 (60,7)	0
XELOX	6 (21,4)	3 (100)
FOLFOX	5 (17,9)	0
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%):		
cT2	2 (7,15)	0
cT3	6 (21,4)	1 (33,3)
cT4a	18 (64,3)	2 (66,7)
cT4b	2 (7,15)	0
Морфологическая форма, n (%): Morphological form, n (%):		
аденокарцинома adenocarcinoma	17 (60,7)	1 (33,3)
перстневидно-клеточный рак signet ring cell carcinoma	11 (39,3)	2 (66,7)

Таблица 2. Структура патоморфологического ответа у исследуемых групп пациентов, n (%)

Table 2. Structure of the pathomorphological response in the studied groups of patients, n (%)

Патоморфоз по Mandard Pathomorphosis to Mandard	Отсутствие экспрессии HER2 (n = 28) Lack of HER2 expression (n = 28)	Гиперэкспрессия HER2 (n = 3) HER2 overexpression (n = 3)
TRG I–II	6 (21,4)	0
TRG III	4 (14,3)	1 (33,3)
TRG IV–V	18 (64,3)	2 (66,7)

и 12 (38,7 %) субтотальных проксимальных/дистальных резекций желудка.

При анализе материала применяли международную классификацию TNM, 8-е издание (2017 г.). Для оценки степени лечебного патоморфоза использовали пятиуровневую систему ответа опухоли по Mandard: I – полная регрессия, II – сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброза, III – большое количество опухолевых клеток, IV – преобладание опухолевых элементов над фиброзом, V – отсутствие регрессии и фиброза [6].

Результаты

Все пациенты из отобранной группы получали периоперационную полихимиотерапию по одной из следующих схем: FLOT – 17 (54,8 %), XELOX – 9 (29,1 %), FOLFOX – 5 (16,1 %). Среди 31 пациента у всех были оценены лечебный патоморфоз по Mandard и экспрессия опухолевыми клетками HER2. Всего пациентов с гистологическим ответом TRG I–II было 6, TRG III – 5 и TRG IV–V – 20 (табл. 2). У пациентов с гиперэкспрессией HER2 наблюдался лечебный патоморфоз TRG I–II в 0 случаев, TRG III – в 1 (33,3 %), TRG IV–V – в 2 (66,7 %). При отсутствии HER2 патоморфологический ответ по Mandard TRG I–II наблюдался у 6 (21,4 %) пациентов, TRG III – у 4 (14,3 %), TRG IV–V – у 18 (64,3 %). В группе с наличием HER2 только у 1 (33,3 %) пациента наблюдалась III степень регрессии опухоли с большим количеством сохранных злокачественных клеток на фоне выраженного фиброза, у остальных 66,7 % было выявлено преобладание опухолевых элементов над фиброзом в операционном материале (TRG IV–V), полный и выраженный лечебный патоморфоз не определился ни в одном случае (0 %).

В нашем учреждении был установлен случай лечения пациентки с местно-распространенным РЖ и гиперэкспрессией HER2 (3+), которая периоперационно получала лечение по схеме XELOX + трастузумаб. Изначально было определено стадирование опухоли T4N1M0, гистологическая форма – низкодифференцированная аденокарцинома. По завершении предоперационного этапа через 9 нед была выполнена

гастрэктомия с наложением впередиободочного эзофагоэнтероанастомоза по Бондарю и межкишечного анастомоза по Брауну с лимфодиссекцией в объеме D2, R0. По результатам морфологического исследования операционного материала был выявлен умеренный лечебный патоморфоз (TRG II по Mandard). Далее, через 8 нед после дня операции, была проведена адъювантная полихимиотерапия. В группе исследования у аналогичных пациентов после стандартных схем периоперационной полихимиотерапии, включающих только цитостатики, не было зафиксировано ни одного случая патоморфоза аналогичной выраженности.

У пациентов из нашей группы исследования с гиперэкспрессией HER2 наблюдалось следующее. У 1 пациента спустя 8 мес после адъювантной полихимиотерапии выявлен рецидив заболевания, проявляющийся появлением асцита и гидроторакса, по данным контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Второй пациент был госпитализирован в противотуберкулезное учреждение ввиду выявленного диссеминированного туберкулеза легких с бактериовыделением, специальное противоопухолевое лечение не проводилось. Пациент погиб от кахексии и интоксикации. Данные о 3-м пациенте неизвестны, так как он не проходит контрольные обследования.

Обсуждение

У пациентов без экспрессии HER2 в опухоли на фоне стандартных схем периоперационной химиотерапии наблюдался более выраженный лекарственный патоморфоз. Можно предположить, что у пациентов с гиперэкспрессией HER2 (3+) использование стандартных схем для периоперационной химиотерапии недостаточно эффективно. Возможно, одним из факторов, влияющих на эффективность полихимиотерапии местно-распространенного РЖ в неoadъювантном режиме, является наличие или отсутствие экспрессии HER2.

Как показывают данные зарубежных коллег, медиана выживаемости пациентов с выраженным лечебным патоморфозом составляет 43,5 мес, со слабым

или отсутствующим патоморфозом — 24,3 мес [7]. Масштабный метаанализ 17 клинических исследований с включением 3145 пациентов G. Tomasello и соавт. продемонстрировал, что полный патоморфологический ответ опухоли желудка на периперационную химиотерапию достоверно связан с большей общей выживаемостью и выживаемостью без рецидива в сравнении с плохим ответом или отсутствием ответа ($p < 0,001$). Большая регрессия опухоли (выраженный лечебный патоморфоз) была связана с той же высокой общей выживаемостью и выживаемостью без рецидива, что и полный ответ, независимо от гистологического варианта [8].

Также стоит отметить, что гиперэкспрессия HER2 является фактором неблагоприятного прогноза. Данный факт был достоверно доказан M. Tanner и соавт. в исследовании, включившем 131 пациента. В группе больных с HER2-положительным РЖ общая выживаемость составила 6,6 мес против 12,7 мес у пациентов с отсутствием экспрессии HER2 [9].

Включение ингибиторов HER2 позволило увеличить общую выживаемость больных РЖ. Медиана общей выживаемости в группе пациентов с HER2+, получавших стандартную химиотерапию в комбинации с трастузумабом, составила 13,8 мес по сравнению

с 11,1 мес в контрольной группе (без трастузумаба). Частота объективного ответа в экспериментальной группе составила 47 % против 35 % в группе плацебо [10]. На данный момент, как уже было сказано выше, антиHER2-препараты применяются только при метастатическом РЖ и достоверно улучшают исход.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные совпадают с результатами отечественных и зарубежных масштабных исследований. Степень лечебного патоморфоза после неoadьювантной полихимиотерапии напрямую влияет на выживаемость пациентов с местно-распространенным РЖ: чем лучше патоморфоз по Mandard, тем больше общая и безрецидивная выживаемость. У пациентов с гиперэкспрессией HER2 в опухоли желудка патоморфологический ответ намного хуже, чем у больных с отрицательными HER2, а следовательно, меньше и выживаемость. При добавлении к стандартной схеме периперационной химиотерапии операбельного РЖ с экспрессией опухолевых клетками HER2 без отдаленных метастазов таргетного препарата трастузумаба наблюдается более выраженный патоморфоз по Mandard, что влечет за собой более благоприятный прогноз.

Дополнительная информация / Additional information

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

Funding source. The authors declare that there was no external funding for the preparation of this publication.

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

Disclosure of interests. The authors declare that she has no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Д.С. Плотникова – анализ полученных данных; И.А. Филиппов – обзор публикаций по теме; А.А. Кельн – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи; Н.М. Федоров – получение данных для анализа.

Authors' contribution. All authors confirm that they meet the international ICMJE criteria for authorship (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, and have read and approved the final version before publication). D.S. Plotnikova – statistical analysis of the data obtained; I.A. Filippov – the review of publications on the subject of the article; A.A. Keln – concept development and study design, article writing; N.M. Fedorov – data analysis.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 59/06.1 от 13.03.2026.

Ethics approval. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 59/06.1 dated 13.03.2026.

Список литературы / References

1. The Global Cancer Observatory, November, 2022.
2. Tafe L.J., Janjigian Y.Y., Zaidinski M. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastroesophageal cancer: correlation between immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(11):1460–5. DOI: 10.5858/arpa.2010-0541-OA
3. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли 2022;12(3S2):382–400. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-382-400
Besova N.S., Bolotina L.V., Gamayunov S.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of gastric cancer. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors* 2022;12(3S2): 382–400. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-382-400
4. Cho H., Nakamura J., Asaumi Y. et al. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2015;22(3): 787–92. DOI: 10.1245/s10434-014-4084-9
5. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Титова Л.Н. и др. Лечебный патоморфоз после неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком желудка. Сибирский онкологический журнал 2020;19(3):38–46. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-38-46
Skoropad V.Yu., Kudriavtsev D.D., Titova L.N. et al. Pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2020;19(3):38–46. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-38-46
6. Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н. и др. Рак желудка. Современная онкология 2021;23(4):541–71. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201239
Besova N.S., Kalinin A.E., Nered S.N. et al. Gastric cancer: Russian clinical guidelines. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2021;23(4):541–71. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201239
7. Blank S., Stange A., Sisic L. et al. Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398(2):211–20. DOI: 10.1007/s00423-012-1034-5
8. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M. et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: a metaanalysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(9):1607–16. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.03.001
9. Tanner M., Hollmén M., Junttila T.T. et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16(2):273–8. DOI: 10.1093/annonc/mdi064
10. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X

Об авторах / Authors' info

Плотникова Дарья Сергеевна;

Daria S. Plotnikova;

ORCID: 0000-0003-3908-0151; e-mail: plotnikova98@yandex.ru

Филиппов Илларион Александрович;

Illarion A. Filippov;

e-mail: zelananas@mail.ru

***Кельн Артем Александрович, канд. мед. наук;**

***Artem A. Keln, MD, Cand. Sci. (Medicine);**

ORCID: 0000-0002-5071-0604; e-mail: artyom-keln@yandex.ru

Фёдоров Николай Михайлович, канд. мед. наук, доцент;

Nikolay M. Fedorov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Docent;

ORCID: 0000-0003-1833-1687; e-mail: fnm1948@mail.ru

Рукопись получена: 09.01.2026. Рукопись одобрена: 26.01.2026. Опубликовано онлайн: 30.06.2026.

Submitted: 09.01.2026. Accepted: 26.01.2026. Published online: 30.06.2026.

*Автор, ответственный за переписку

*Corresponding author