DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-53-59

Региональный опыт применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных диссеминированным почечно-клеточным раком

Д.Д. Кадырова[1], Ю.В. Анжиганова[1, 2], Р.А. Зуков[1, 2]

[1]КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;
[2]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Дарья Дмитриевна Кадырова *i@kadyrovadd.ru*

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом в реальной клинической практике у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), провести непрямой сравнительный анализ полученных данных с результатами рандомизированного клинического исследования (РКИ) CLEAR.

Материалы и методы. В исследование включены 38 пациентов (28 (73,7 %) мужчин, 10 (26,3 %) женщин) с установленным диагнозом мПКР, получавших лечение в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского с декабря 2022 г. по август 2025 г. На момент постановки диагноза медиана возраста составила 57 (17–77) лет. Комбинацию ленватиниба с пембролизумабом назначали преимущественно в группе неблагоприятного прогноза по критериям IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) – 50 % (n = 19). Группу промежуточного прогноза составили 17 (44,7 %) пациентов; 2 (5,3 %) пациента отнесены к группе благоприятного прогноза.

Результаты. Медиана общей выживаемости в рамках данного исследования на момент проведения анализа не была достигнута, медиана беспрогрессивной выживаемости составила 17 (0,69–32,16) мес. Частота объективного ответа – 57,6 %, из них полных ответов – 12,1 %. Средняя сумма диаметров таргетных очагов до начала терапии комбинацией ленватиниба с пембролизумабом – 119 мм. Медиана достижения наилучшего ответа составила 8 (2–26) циклов, а среднее снижение опухолевой нагрузки достигло 36 %. Медиана беспрогрессивной выживаемости в группе большой опухолевой нагрузки (>119 мм) составила 26 мес, в группе пациентов без проведения нефрэктомии – 6 мес.

Заключение. Анализ регионального опыта применения иммунотаргетной терапии комбинацией ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировал ее эффективность у пациентов с мПКР, бóльшая часть (94,7 %) которых относилась к группам промежуточного и неблагоприятного прогноза. Сравнение частоты объективного ответа, полученной в региональном анализе, показало более низкий уровень – 57,6 % против 71,3 % в РКИ. Медиана беспрогрессивной выживаемости в РКИ CLEAR составила около 22 мес, в региональной практике – 17 мес. Полученные различия можно объяснить назначением комбинации в регионе пациентам наиболее сложной группы неблагоприятного прогноза с высокой опухолевой нагрузкой.
Профиль переносимости комбинации ленватиниба с пембролизумабом по результатам проведенного анализа был сопоставим с таковым в регистрационном исследовании CLEAR.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, реальная клиническая практика, иммунотаргетная терапия, ленватиниб, пембролизумаб

Для цитирования: Кадырова Д.Д., Анжиганова Ю.В., Зуков Р.А. Региональный опыт применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных диссеминированным почечно-клеточным раком. Онкоурология 2025;21(3):53–9.
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-53-59

Regional experience of administration of lenvatinib and pembrolizumab combination in patients with disseminated renal cell carcinoma

***D.D. Kadyrova*[1], *Yu.V. Anzhiganova*[1, 2], *R.A. Zukov*[1, 2]**

[1]*A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;*
[2]*V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia*

Contacts: Daria Dmitrievna Kadyrova *i@kadyrovadd.ru*

Aim. To evaluate efficacy and safety of the lenvatinib and pembrolizumab combination in real clinical practice in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). To conduct an indirect comparative analysis of the obtained data with the results of the CLEAR randomized clinical trial (RCT).

Materials and methods. At the Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary, 38 patients with an established diagnosis of mRCC were included in the analysis. The study included patients who received pembrolizumab and lenvatinib therapy between December 2022 and August 2025. Median age was 57 (17–77) years at the time of diagnosis. 28 (73.7 %) patients who received treatment with the immunotarget combination were men, the proportion of women was 26.3 %. The combination was mainly prescribed to the poor prognosis group according to the IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) criteria: 50 % (n = 19). The intermediate prognosis group consisted of 17 patients (44.7 %), and favorable prognosis group consisted of 2 patients (5.3 %).

Results. Median overall survival in real-life clinical practice was not reached, the median progression-free survival was 17 months (0.69–32.16). The objective response rate was 57.6 %, of which complete responses were 12.1 %. Mean sum of the diameters of target lesions before the start of treatment with the combination of lenvatinib and pembrolizumab was 119 mm. Median time to best response was 8 (2–26) cycles, and mean decrease of tumor burden reached 36 %. Tumor volume decrease was recorded for 46.5 %. The median achievement the best rate objective response was 8 cycles (2–26), and the average decrease in tumor burden reached 36 %. Median progression-free survival in the group of high tumor burden (> 119 mm) was 26 months, in the group of patients without nephrectomy – 6 months.

Conclusion. Analysis of regional experience of immunotarget therapy, namely, combination of lenvatinib and pembrolizumab, demonstrated efficacy in patients with mRCC, most of whom have the intermediate and poor prognosis (94.7 %).

Comparison of efficacy data obtained in the regional analysis with RCT data showed a lower objective response rate: 57.6 % *versus* 71.3 %. Median progression-free survival in the CLEAR trial was also higher, about 22 months for intermediate and poor group, while in regional practice it was 17 months. The differences can be explained by prescription of the combination in the region to the most complex, prognostically unfavorable patients with high tumor burden, and by smaller the sample size.

The safety profile of lenvatinib and pembrolizumab, according to our analysis, was similar to the data of the CLEAR registration study.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, real clinical practice, immunotarget therapy, lenvatinib, pembrolizumab

For citation: Kadyrova D.D., Anzhiganova Yu.V., Zukov R.A. Regional experience of administration of lenvatinib and pembrolizumab combination in patients with disseminated renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):53–9. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-53-59

Введение

На долю почечно-клеточного рака (ПКР) приходится около 90 % всех случаев злокачественных новообразований почек, а самым распространенным гистологическим подтипом является светлоклеточный [1]. Более чем в 50 % случаев отмечается появление метастатических очагов после проведения хирургического лечения, что требует назначения лекарственной терапии.

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России комбинации ленватиниба с пембролизумабом, акситиниба с пембролизумабом и кабозантиниба с ниволумабом являются режимами предпочтения у всех ранее не леченных больных диссеминированным светлоклеточным раком почки, независимо от группы прогноза по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) [1–5]. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом – режим предпочтения для 1-й линии терапии у больных распространенным ПКР, ранее не получавших лечения, независимо от гистологического строения рака почки и группы прогноза по шкале IMDC [1, 4]. Основанием для этих рекомендаций явились результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ)

III фазы CLEAR, сравнившего иммунотаргетную терапию (ИТТ) с монотерапией тирозинкиназным ингибитором сунитинибом в 1-й линии лечения светлоклеточного метастатического ПКР (мПКР) и продемонстрировавшего значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости, а также частоты объективного ответа (ЧОО) в группе ленватиниба с пембролизумабом [6, 7].

Цель исследования – оценка результатов регионального опыта применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом в Красноярском крае в сравнении с данными РКИ III фазы CLEAR.

Материалы и методы

В Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского за период с декабря 2022 г. по август 2025 г. терапия комбинацией ленватиниба с пембролизумабом назначена 38 пациентам (28 (73,7 %) мужчин и 10 (26,3 %) женщин). Медиана возраста больных на момент постановки диагноза составила 57 (17–77) лет.

Первичный мПКР (IV стадия) был диагностирован у 20 (53 %) пациентов. Распределение пациентов по группам прогноза согласно критериям IMDC: благоприятный прогноз – 2 (5 %) пациентов, промежуточный – 17 (45 %), неблагоприятный – 19 (50 %). Оценка состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) у подавляющего большинства пациентов (92 %) соответствовала 0–1 баллу. У оставшихся 8 % пациентов были отмечены выраженные симптомы, обусловленные опухолевым процессом, что соответствовало 2 баллам по шкале ECOG.

Оперативное лечение в объеме резекции почки выполнено в 3 (8 %) случаях, нефрэктомия – в 26 (68,4 %); у 9 (23,6 %) больных диагноз верифицирован с помощью трепан-биопсии. По результатам морфологического исследования светлоклеточная почечноклеточная карцинома была установлена у 34 (89,5 %) пациентов, хромофобный вариант ПКР – у 2 (5,3 %), ПКР с дефицитом SDHB и рак из собирательных трубочек – по 1 (2,6 %). Саркоматоидная дифференцировка опухоли (G_4) выявлена у 11 (29 %) пациентов (табл. 1).

Распределение по количеству метастатических очагов было следующим: 3 очага и более – 60,3 % (*n* = 18), 2 очага – 23,7 % (*n* = 9), 1 очаг – 16 % (*n* = 11). Наиболее частая локализация метастазов – легкие (55 %). С одинаковой частотой (44,7 %) встречалось поражение лимфатических узлов и костей. Метастатические поражения печени, почек и надпочечников отмечались реже – в 21; 10,5 и 10,5 % случаев соответственно. Прочие локализации (слюнная железа, поджелудочная железа, селезенка, головной мозг) составили 26 %.

Таблица 1. *Характеристика включенных в исследование пациентов (n = 38)*
Table 1. *Characteristics of the patients included in the study (n = 38)*

Характеристика Characteristic	*n*	%
Пол: Gender:		
мужской male	28	73,7
женский female	10	26,3
Стадия: Stage:		
I–II	10	26
III	8	21
IV	20	53
Статус по шкале ECOG: ECOG status:		
0–1	35	92
2	3	8
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:		
благоприятный favorable	2	5,3
промежуточный intermediate	17	44,7
неблагоприятный unfavorable	19	50

Примечание. *ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака; IMDC – Междунаодный консорциум по лечению метастатического рака почки.*
Note. *ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium.*

Результаты

Медиана общей выживаемости в рамках нашего исследования не была достигнута, медиана ВБП составила 17 (0,69–32,16) мес.

Средняя сумма диаметров таргетных очагов до начала лечения комбинацией ленватиниба с пембролизумабом была 119 мм. На фоне терапии зарегистрировано снижение объема опухоли на 46,5 %. Медиана длительности ответа – 8 (2–26) циклов, а медиана снижения опухолевой нагрузки достигла 36 % (рис. 1).

Среди 13 пациентов с высокой опухолевой нагрузкой (размеры таргетных очагов от 119 до 384 мм) получены следующие результаты: полный ответ – у 2 (15,4 %) пациентов, частичный – у 7 (53,8 %), стабилизация – у 3 (23,1 %). Один пациент (7,7 %) на момент сбора и анализа данных радиологический контроль не прошел. В данной группе медиана уменьшения таргетных очагов составила 36 % (среднее значение – 46,5 %). Количество проведенных циклов до достижения наилучшего ответа – 6 (4–26) (рис. 2).

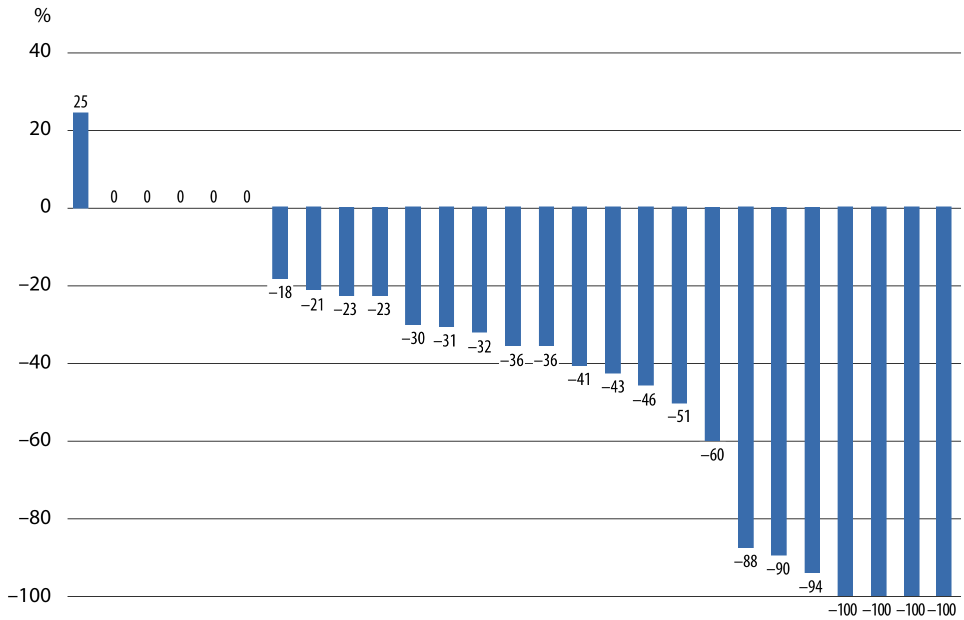

Рис. 1. *Частота опухолевого ответа на проводимое лечение*
Fig. 1. *Tumor response rate to the treatment*

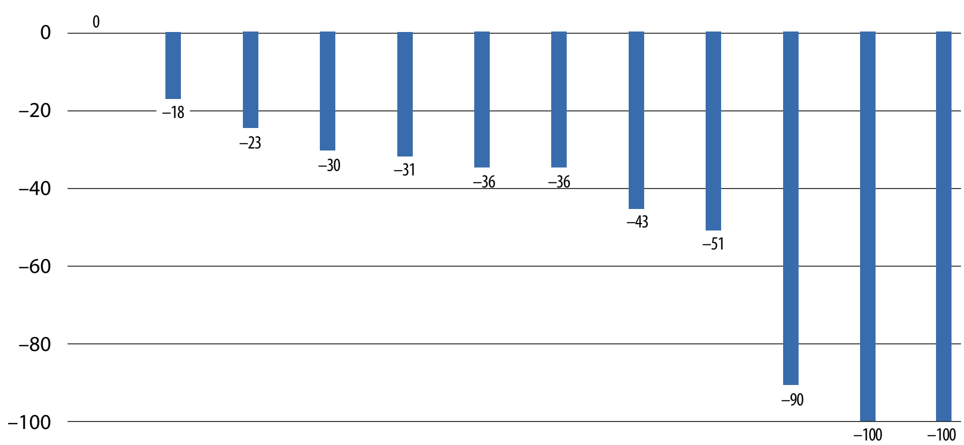

Рис. 2. *Частота опухолевого ответа у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой*
Fig. 2. *Tumor response rate in patients with high tumor burden*

Медиана ВБП в группе с высокой опухолевой нагрузкой составила 26 мес (рис. 3).

Из 38 пациентов, включенных в исследование, ЧОО оценили у 33. Из анализа исключены 5 больных, так как на момент промежуточного анализа не наступил срок проведения первого радиологического обследования. ЧОО составила 57,6 %, из них полных ответов – 12,1 % ($n = 4$), частичных – 45,5 % ($n = 15$). Контроль над заболеванием достигнут в 31 (93,9 %) случае, а прогрессирование зафиксировано у 2 (6 %) пациентов (рис. 4).

Терапия 2-й линии при прогрессировании назначена 11 пациентам; у большинства (73 %) – кабозантиниб.

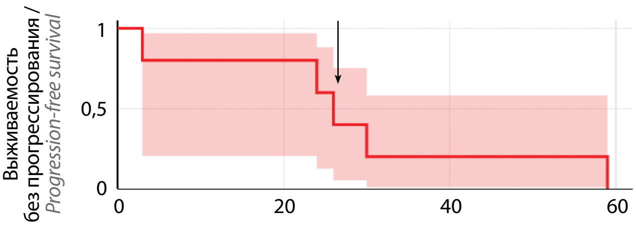

Рис. 3. *Медиана выживаемости без прогрессирования в группе с высокой опухолевой нагрузкой*
Fig. 3. *Median progression-free survival in the high tumor burden group*

В ходе лечения зарегистрировано 48 нежелательных явлений (НЯ). Из них 34 (71 %) связаны с приемом ленватиниба, 13 (27 %) – с введением пембролизумаба. У 1 (2 %) пациента выявлена активная форма туберкулеза легких, потребовавшая получения специализированного лечения. Тяжелые НЯ ≥III степени тяжести отмечались у 35 % пациентов. Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом тирозинкиназного ингибитора ленватиниба, были артериальная гипертензия (15 %) и диарея (10 %). Среди иммуноопосредованных – гипотиреоз (13 %) и азотемия (8 %) (табл. 2).

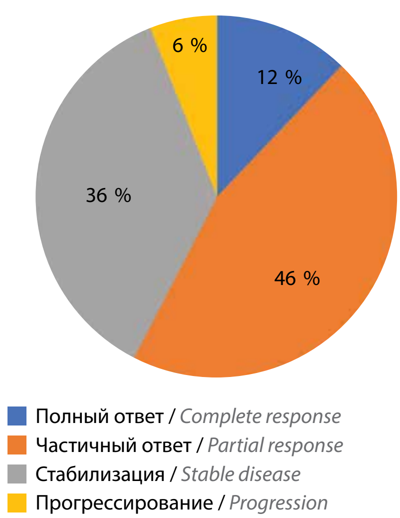

Рис. 4. *Ответ по системе RECIST 1.1 на фоне терапии комбинацией ленватиниба с пембролизумабом*
Fig. 4. *Response per the RECIST 1.1 criteria to treatment with lenvatinib and pembrolizumab*

Снижение дозы препарата ленватиниб до 14 мг потребовалось 42 % пациентов, до 10 мг – 16 %. Терапия пембролизумабом была отменена в 8 % случаев. Полная отмена терапии по причине НЯ выполнена у 1 (2,6 %) пациента.

Таблица 2. *НЯ, связанные с иммунотаргетной терапией*
Table 2. *AEs associated with immunotarget therapy*

Показатель Parameter	*n*	%
Количество зарегистрированных НЯ, из них: Number of registered AEs, among them:	48	100
ТКИ-ассоциированные TKI-associated	34	71
иммуноопосредованные immune-mediated	13	27
туберкулез tuberculosis	1	2
Степень тяжести НЯ: AE severity:		
I	14	29
II	17	35
III	13	27
IV	4	8
НЯ, ассоциированные с приемом ТКИ: AEs associated with TKI administration:		
артериальная гипертензия arterial hypertension	7	15
диарея diarrhea	5	10
кожная сыпь rash	4	8
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases	3	6
астения asthenia	2	4
азотемия azotemia	2	4
рвота vomiting	2	4
тошнота nausea	2	4
неврологические нарушения neurological abnormalities	2	4
артралгия arthralgia	1	2
аритмия arrythmia	1	2
повышение уровня адренокортикотропного гормона elevated adrenocorticotropic hormone	1	2
анемия anemia	1	2
ректальный свищ anal fistula	1	2
Иммуноопосредованные НЯ: Immune-mediated AEs:		
гипотиреоз hypothyroidism	6	13
азотемия azotemia	4	8
гипергликемия hyperglycemia	1	2
колит colitis	1	2
надпочечниковая недостаточность adrenal failure	1	2
Туберкулез Tuberculosis	1	2

Примечание. *НЯ – нежелательное явление; ТКИ – тирозинкиназный ингибитор.*
Note. *AE – adverse event; TKI – tyrosine kinase inhibitor.*

Обсуждение

Результаты нашего регионального исследования демонстрируют высокую эффективность и приемлемую безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациентов с мПКР, что подтверждает данные РКИ CLEAR. В региональном исследовании уровень ЧОО составил 57,6 %, что ниже, чем зарегистрировано в исследовании CLEAR – 71,3 % [8]. Это расхождение может быть объяснено различиями в популяциях пациентов, включенных в исследования. В региональное исследование включено значительно большее число пациентов с неблагоприятным прогнозом по IMDC – 50 % против 9,3 % в CLEAR, больше пациентов с саркоматоидным компонентом – 29 % против 7,9 % в CLEAR, большой опухолевой нагрузкой (34 %) и тяжелым соматическим статусом (ECOG 2) (8 %). Кроме того, факторами, которые могли повлиять на результаты исследования, являлись его ретроспективный и одноцентровой характер, а также небольшая выборка пациентов.

Профиль безопасности продемонстрировал сопоставимые показатели с исследованием CLEAR. В региональном исследовании наиболее частым НЯ была артериальная гипертензия (15 %). Частота НЯ ≥III степени тяжести была значительно ниже, чем в исследовании CLEAR (35 % против 84,9 %) [8]. Данный факт, наиболее вероятно, связан с отработанной системой профилактики НЯ в нашем центре, а раннее выявление и оперативное купирование побочных эффектов позволяют добиваться максимальной эффективности терапии и предотвращают отмену лечения.

Заключение

Региональное исследование ИТТ ленватиниба с пембролизумабом в Красноярском крае продемонстрировало ее высокую эффективность у больных мПКР, бóльшая часть которых относилась к группам промежуточного (45 %) и неблагоприятного (50 %) прогноза, с большим числом опухолей с саркоматоидным компонентом (29 %). Значительно реже в регионе используется ИТТ у пациентов с благоприятным прогнозом – 5 % случаев. В исследовании CLEAR около 2/3 пациентов имели промежуточный или неблагоприятный прогноз и 7,9 % – саркоматоидный компонент в опухоли.

В региональном анализе ЧОО составила 57 % против 71 % в РКИ. Медиана ВБП в CLEAR – около 24 мес в общей популяции пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза – 22 мес, в реальной практике – 17 мес, что связано с небольшим периодом наблюдения и отсутствием данных радиологического контроля у 13 % больных.

Важно отметить, что даже у наиболее тяжелых пациентов с высокой опухолевой нагрузкой (119–384 мм) терапия оказалась высокоэффективной. Медиана уменьшения суммы диаметров таргетных очагов – 36 %, среднее – 46,5 %. Среднее количество проведенных циклов до достижения наилучшего ответа составило 6 (4–26). При этом медиана ВБП в этой группе пациентов достигла 26 мес.

Профиль переносимости комбинации ленватиниба с пембролизумабом в реальной клинической практике существенно не отличался от данных регистрационного исследования CLEAR. В крае внедрены стандартизированные современные практики подготовки и сопровождения пациентов, получающих системную таргетную терапию и ИТТ для профилактики и оперативного купирования НЯ в целях достижения и удержания максимального противоопухолевого эффекта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO 2022;3s2(12):579–88.
Volkova M.I., Alekseev B.Ya. Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of renal cell carcinoma. Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSKO = Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO 2022;3s2(12):579–88. (In Russ.).
2. Обсуждение подходов к лечению больных метастатическим почечно-клеточным раком: резолюция по итогам совещания экспертов. Онкоурология 2025;21(1):126–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-1-126-129.
Approaches to the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: resolution following the experts meeting. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(1):126–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-1-126-129
3. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации Минздрава России. 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4 (дата обращения: 01.02.2024).
Renal parenchyma cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4 (date of access: 01.02.2024). (In Russ.).
4. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Phase 3 trial of Lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) *versus* sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). J Clin Oncol 2021;39(suppl 6):269. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269
5. Nocera L., Karakiewicz P.I., Wenzel M. et al. Clinical outcomes and adverse events after first-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta -analysis. J Urol 2022;207(1):16–24. DOI: 10.1097/JU.0000000000002252

6. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
7. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a phase III study. J Clin Oncol 2024;42(11):1222–8. DOI: 10.1200/JCO.23.01569
8. Тимофеев И.В., Султанбаев А.В., Дубовиченко Д.М. и др. Результаты применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке промежуточного и высокого риска в условиях реальной клинической практики. Онкоурология 2025;21(2):42–7. DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-2-42-47
Tsimafeyeu I.V., Sultanbaev A.V., Dubovichenko D.M. et al. Real-world outcomes of lenvatinib plus pembrolizumab in intermediate- and poor-risk metastatic renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(2):42–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-2-42-47

Вклад авторов
Д.Д. Кадырова, Ю.В. Анжиганова, Р.А. Зуков: сбор данных, анализ и участие в написании текста статьи.
Authors' contributions
D.D. Kadyrova, Yu.V. Anzhiganova, R.A. Zukov: data collection, analysis and participation in article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: https://orcid.org/0000-0002-8388-466X
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: https://orcid.org/0000-0003-1576-5930

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Эйсай. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.
Funding. The publication was prepared with financial support from Eisai. During manuscript preparation, the authors retained independence of opinion. The authors bear full responsibility for the content and editing of the publication.

Статья поступила: 19.09.2025. **Принята к публикации:** 29.09.2025. **Опубликована онлайн:** 29.09.2025.
Article submitted: 19.09.2025. **Accepted for publication:** 29.09.2025. **Published online:** 29.09.2025.