

Случай успешного применения цитокиногенетической терапии в лечении локализованного рака предстательной железы (наблюдение из практики)

А. М. Бен Аммар¹✉

В. Т. Заркуа²

¹ ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, amirbenammar94095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9239-2539>,
SPIN: 4553-4484, Researcher ID (WOS): NFS – 7043-2025

² ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, miro.zarkua@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7973-5231>,
SPIN 9383-8150, Researcher ID (WOS): NFS – 4512-2025

Резюме

Введение. У пациентов с локализованными стадиями рака предстательной железы целесообразен персонализированный подход к выбору тактики лечения, одним из компонентов которого (помимо хирургического вмешательства или гормональной в сочетании с лучевой терапией) может быть цитокиногенетическая терапия.

Цель работы. Изучить возможность применения препаратов цитокиногенетической терапии у пациента с локализованной стадией рака предстательной железы в сочетании с гормонотерапией.

Материал и методы. В клинику обратился пациент Н., 65 лет, с диагнозом «рак предстательной железы cT2bN0M0», биопсия простаты (23.06.2023), гормональная терапия с июля 2023 года. Диагноз заболевания был подтвержден гистологически после исследования биоптата простаты. Коэффициент Глисона равен 6, G2, простатспецифический антиген исходно составлял 7,189 нг/мл. В качестве противоопухолевого лечения пациент с июля 2023 года получает препарат Элигард (45 мг) подкожно 1 раз в 6 месяцев. Желая избежать осложнений лучевого лечения, пациент отказался от него и обратился в клинику в октябре 2024 года с целью проведения цитокиногенетической терапии. Контроль состояния пациента в процессе лечения осуществлялся с помощью оценки статуса Карновского, контроля уровня простатспецифического антигена, фактора некроза опухоли альфа, проведения магнитно-резонансной томографии с контрастным усиливанием.

Результаты. После семи курсов цитокиногенетической терапии на фоне гормональной терапии по данным магнитно-резонансной томографии была зарегистрирована полная регрессия опухолевого очага в предстательной железе. Уровень простатспецифического антигена составил 0,12 нг/мл. Использование препаратов цитокиногенетической терапии не сопровождалось появлением дополнительной токсичности. Общая продолжительность жизни пациента с момента установления диагноза заболевания составляет 29+ месяцев, с момента начала цитокиногенетической терапии – 13+ месяцев.

Заключение. Вероятно, препараты цитокиногенетической терапии оказывают синергетическое действие в отношении гормональной терапии рака предстательной железы. Необходимы дальнейшие исследования механизмов действия и возможности применения препаратов цитокиногенетической терапии у данной группы больных.

Ключевые слова: локализованный рак предстательной железы, цитокиногенетическая терапия, интерферон гамма, препарат рекомбинантного фактора некроза опухоли тимозин-α1

Для цитирования: Бен Аммар А. М., Заркуа В. Т. Случай успешного применения цитокиногенетической терапии в лечении локализованного рака предстательной железы (наблюдение из практики). Лечебный Врач. 2026; 1 (29): 76-80. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.1.011>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

A case of successful use of cytokinogenetic therapy in the treatment of localized prostate cancer (observation from practice)

Amir M. Ben Ammar¹✉

Vladimir T. Zarkua²

¹ OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, amirbenammar94095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9239-2539>, SPIN: 4553-4484, Researcher ID (WOS): NFS – 7043-2025

² OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, miro.zarkua@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7973-5231>, SPIN 9383-8150,
Researcher ID (WOS): NFS – 4512-2025

Abstract

Background. For patients with localized prostate cancer, a personalized approach to treatment selection is advisable. This approach, in addition to surgery or hormonal therapy combined with radiation therapy, may include cytokinogenetic therapy.

Objective. To evaluate the feasibility of using cytokinogenetic therapy in a patient with localized prostate cancer in combination with hormonal therapy.

Material and methods. Patient N., 65, presented to the clinic with a diagnosis of cT2bN0M0 prostate cancer. He underwent prostate biopsy on June 23, 2023, and had been receiving hormonal therapy since July 2023. The diagnosis was confirmed histologically after examination of the prostate biopsy specimen. His Gleason score was 6, G2, and his initial PSA was 7.189 ng/mL. Since July 2023, the patient has been receiving Eligard 45 mg subcutaneously every 6 months for antitumor treatment. Wishing to avoid complications from radiation therapy, the patient declined radiation and presented to the clinic in October 2024 for cytokine gene therapy. The patient's condition was monitored during treatment using Karnofsky performance status assessment, PSA and tumor necrosis factor-alpha levels, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI).

Results. After 7 courses of cytokinogenetic therapy (CGT) combined with hormonal therapy, MRI showed complete regression of the prostate tumor. The PSA level was 0.12 ng/ml. The use of CGT was not associated with additional toxicity. The patient's overall survival since diagnosis is 29+ months, and since the start of CGT, 13+ months.

Conclusions. Cytokinogenetic therapy drugs likely have a synergistic effect with hormonal therapy for prostate cancer. Further research is needed to explore the mechanisms of action and potential use of cytokinogenetic drugs in this patient population.

Keywords: localized prostate cancer, cytokinogenetic therapy, interferon gamma, recombinant tumor necrosis factor thymosin- α 1

For citation: Ben Ammar A. M., Zarkua V.T. A case of successful use of cytokinogenetic therapy in the treatment of localized prostate cancer (observation from practice). Lechaschi Vrach. 2026; 1 (29): 76-80. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.1.011>

Conflict of interests. Not declared.

Cреди злокачественных новообразований (ЗНО) рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место по распространенности и пятое – по причинам смерти мужчин [1]. Заболевание чаще всего диагностируется у лиц старше 65 лет на стадии распространенного опухолевого процесса. Доля мужчин с локализованными стадиями РПЖ снижается пропорционально возрасту и в группе 40–80 лет не превышает 2% случаев [2]. Выявление начальных стадий РПЖ предполагает возможность выполнения радикальной простатэктомии или в качестве альтернативы – применение комбинации гормонального лечения и дистанционной лучевой терапии (ЛТ), или брахитерапии, или длительного наблюдения и назначения противоопухолевого лечения только при прогрессировании заболевания [3]. У таких пациентов целесообразен персонализированный подход к лечению [4], одним из компонентов которого в определенных клинических ситуациях может быть цитокиногенетическая терапия (ЦГТ).

Целью данного исследования было изучить возможность применения препаратов ЦГТ у пациента с локализованной стадией РПЖ в сочетании с гормонотерапией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 65 лет, обратился в клинику по поводу РПЖ cT2bN0M0, биоп-

сия простаты (23.06.2023 г.), гормональная терапия с июля 2023 г.

Болен с июня 2023 года, когда впервые отметил частое мочеиспускание, особенно в ночное время. Осмотрен урологом по месту жительства. Простатический специфический антиген (ПСА) от 06.06.2023 г. – 7,189 нг/мл, уровень тестостерона – 23 нг/дл. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) от 08.06.2023 г. выявлено новообразование предстательной железы. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза с контрастным усилением от 15.06.2023 г. объем простаты – 57 см³, имеет место образование железы, соответствующее PIRADS 5. Выполнена биопсия 23.06.2023 г., гистологическое исследование от 28.06.2023 г. – ацинарная аденоактинома простаты, G2, сумма баллов по Глисону 3 + 3 = 6. По месту жительства пациента проведен онкологический консилиум, рекомендована гормональная терапия аналогами рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона под контролем уровня ПСА с последующим контрольным обследованием и решением вопроса о ЛТ опухоли простаты. Однако от проведения облучения больной категорически отказался.

С 21.07.2023 г. пациент стал получать препарат Элигард (45 мг) подкожно 1 раз в 6 месяцев. На фоне проводимого лечения уровень ПСА снизился до 2,246 нг/мл (17.10.2023 г.), а затем,

после трех введений препарата, – до 0,624 нг/мл, уровень тестостерона – до 16 нг/дл. Повторно проведенная МРТ малого таза с контрастным усилением от 08.02.2024 г. и от 13.07.2024 г. выявила сохраняющееся увеличение предстательной железы до 54 см³, стабилизацию опухолевого очага. Пациент повторно проконсультирован лучевым терапевтом, рекомендовано проведение брахитерапии, однако мужчина желал избежать развития возможных осложнений ЛТ. Понимая необходимость усиления воздействия на опухолевый процесс, больной самостоятельно стал искать другие варианты лечения и решил рассмотреть возможность цитокиногенетической терапии.

Анализ состояния пациента в процессе лечения проводился по изменению статуса Карновского. Исследовались уровень ПСА методом хемилюминесцентного иммуноанализа и показатель фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) с помощью иммуноферментного анализа, 1 раз в 6 месяцев проводилась МРТ с контрастом для оценки опухолевого процесса.

Результаты. При поступлении в клинику пациент жаловался на слабость, неспособность выполнять какую-либо работу по дому, частое мочеиспускание. Статус по шкале Карновского составил 70%. Уровень ПСА соответствовал 0,49 нг/мл, уровень тестостерона – 14 нг/дл.

До начала лечения пациенту 02.10.2024 г. было выполнено МРТ органов малого

таза с внутривенным контрастированием (рис. 1). На серии МР-томограмм предстательная железа имела неправильнно-овоидную форму с ровными контурами. Объем железы – 47 см³. В периферической зоне правой доли в средней трети на 8-9 часах условного циферблата определялся участок до 11 мм в наибольшем измерении с гиперинтенсивным сигналом на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI) с выраженным снижением на карте каждого коэффициента диффузии (ADC) без четких данных за накопление контрастного вещества (рис. 1). Транзиторная зона увеличена за счет билатеральных узлов с четкими гипointенсивными контурами без локального ограничения диффузии. При динамическом контрастировании узлы удерживают контраст в фазе плато. На отсроченных постконтрастных изображениях узлы гиперплазии гипointенсивны относительно остальной части простаты. Центральная зона и фибромукулярная строма – без особенностей. Семенные пузырьки – без особенностей. Мочевой пузырь умеренно наполнен. Стенка пузыря без утолщений и дополнительных тканевых образований, типично накапливает контраст. Мочеточники не расширены. Паравезикальное пространство – без особенностей. Тазовые лимфатические узлы не увеличены. Прямая кишка – без особенностей анатомии и структурных изменений. Заключение: МР-картина единичного очага в правой



Рис. 1. МРТ от 02.10.24 г.

Образование в периферической зоне правой доли предстательной железы [предоставлено авторами] / Magnetic resonance imaging from 02.10.24. Formation in the peripheral zone of the right lobe of the prostate gland [provided by the authors]

Таблица. Изменение показателей, характеризующих состояние пациента в процессе лечения [таблица составлена авторами] / Change in indicators characterizing the patient's condition during treatment [table compiled by the authors]

Дата осмотра	ФНО-α, пг/мл	Уровень тестостерона, нг/дл	Уровень ПСА, нг/мл	Максимальный размер опухоли, мм	Этап лечения
02.10.2024	< 0,1	14	0,49	11	До начала терапии
10.01.2025	2,4	12	0,52	0	После 4 курсов лечения
15.07.2025	15,4	7	0,12	0	После 7 курсов лечения

доле периферической зоны, признаки доброкачественной гиперплазии транзиторной зоны предстательной железы.

Пациенту решением онкоконсилиума были назначены препараты ЦГТ – интерферон-γ (ИФН-γ) и гибридный препарат рекомбинантного фактора некроза опухолей тимозин-α1 (рФНТ-α1) по схеме, разработанной в клинике. Проведение лечения было одобрено на заседании независимого этического комитета клиники (протокол от 15.10.2024 г.). Перед началом ЦГТ больной подписал информированное согласие. Одновременно пациент продолжал получать назначенную ранее гормонотерапию.

На фоне сочетанного лечения пациент отметил постепенное улучшение самочувствия. Он стал более активным, смог самостоятельно выходить на улицу, проводить уборку в квартире, готовить пищу. Появления новых побочных эффектов на фоне проведения ЦГТ пациент не отмечал. Динамика показателей статуса Карновского, ПСА, ФНО-α в процессе лечения представлена в таблице.

По данным МРТ-исследования с контрастным усиливанием от 10.01.2025 г., после проведения трех курсов ЦГТ, предстательная железа не увеличена, имеет овоидную форму с ровными контурами, объем железы – 35 см³. Ранее обнаруженный участок гиперинтенсивного сигнала в периферической зоне правой доли железы на DWI на момент исследования не визуализирован. Участок ограничения диффузии не определяется. Зона интереса без участков раннего накопления контрастного вещества (рис. 2). Транзиторная и центральная зоны предстательной железы, фибромукулярная строма, семенные пузырьки, мочевой пузырь, прямая кишка – без динамических изменений по сравнению с исследова-

нием от 02.10.2024 г. Тазовые лимфатические узлы не увеличены.

Заключение: ранее выявленный единичный очаг в правой доле периферической зоны не определяется, признаки доброкачественной гиперплазии транзиторной зоны предстательной железы.

Повторное МРТ-исследование с контрастом от 15.07.2025 г. подтвердило отсутствие ранее выявленного опухолевого очага в предстательной железе. Тазовой лимфоаденопатии или метастазов в костях таза не выявлено.

В настоящее время больной продолжает получать поддерживающие курсы ЦГТ. Общая продолжительность жизни пациента с момента установления

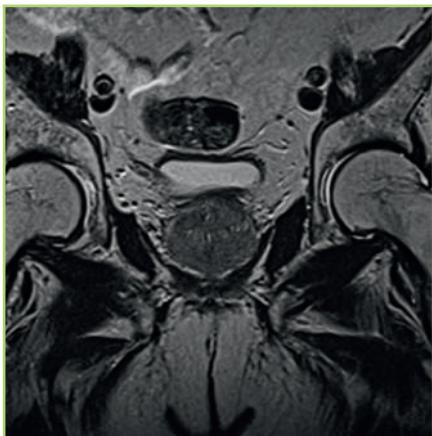


Рис. 2. МРТ от 10.01.25 г. Ранее выявленное образование в периферической зоне правой доли предстательной железы не определяется [предоставлено авторами] / Magnetic resonance imaging from 10.01.25 г. A previously identified formation in the peripheral zone of the right lobe of the prostate gland is not detected [provided by the authors]

диагноза заболевания составляет 29+ месяцев, с момента начала ЦГТ – 13+ месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работах последних лет установлено, что ИФН- γ является цитокином, играющим центральную роль в координации опухолевого иммунного ответа [5, 6]. Так, в исследовании [6], обобщающем работы более раннего периода, показано, что:

- эндогенно продуцируемый ИФН- γ необходим для торможения опухолевого роста, индуцированного липополисахаридом (мыши BALB/c);
- защитное действие интерлейкина-12 у мышей (мыши BALB/c) с опухолями снижено при лечении нейтрализующими ИФН- γ -специфическими моноклональными антителами;
- ИФН- γ проявляет антипролиферативные свойства в различных типах опухолевых клеток;
- противоопухолевый эффект действия ИФН- γ является дозозависимым;

● этот эффект опосредован через экспрессию генов сигнального пути ИФН- γ /Stat1, которые ингибируют деление клетки. Например, происходит индукция генов каспазы-1, *Fas* и лиганды *Fas* (*FasL*), которые способствуют апоптозу опухолевых клеток.

В клетках РПЖ имеет место дефект сигнального пути ИФН- γ /Stat1. Передача сигналов ИФН- γ /ИФН- γ R играет критическую роль в ингибировании опухолевого роста, а инактивация мутаций рецептора ИФН- γ и генов, связанных с сигнальным путем, может способствовать прогрессированию РПЖ [7]. Использование терапии ИФН- γ в сочетании с подавлением экспрессии гена *EZH2*, мутации которого оказывают выраженное туморогенное действие на клетки, активирует передачу сигналов ИФН- γ /Stat1 и индуцирует апоптоз опухолевых клеток.

В экспериментальных условиях (клеточные линии РПЖ человека PC3 и LNCaP, а также мыши RM-1) показано, что добавление ИФН- γ к агонистическим антителам к *Fas* и/или рас-

творимым лигандам *Fas* обеспечивает синергетическое уничтожение всех трех линий клеток, в отличие от монотерапии антителами. Кроме того, в мышевой модели (C57/BL6) РПЖ лечение ИФН- γ способствовало трехкратному увеличению апоптоза первичной опухоли.

Терапия вирусами, стимулирующими выработку эндогенного ИФН- γ , может снижать жизнеспособность клеток и индуцировать апоптоз при РПЖ человека *in vitro* (линия клеток DU145) [6], а также подавлять рост adenокарциномы молочной железы 4T1 у иммунокомпетентных мышей BALB/c [8]. Отмечено также, что ИФН- γ потенцирует действие иммуноонкологических препаратов и цитостатиков [9].

Противоопухолевая активность ИФН- γ может быть усиlena одновременной комбинацией с ФНО- α независимо от типа солидной опухоли [10]. Такая комбинация представляется целесообразной, тем более что экспрессия ФНО- α у больных РПЖ снижена по сравнению со здоровыми людьми [5].

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Однако ФНО- α оказался весьма токсичным для использования в клинике [11]. Напротив, применение препарата рФНТ- α 1, который обладает иммуно-регулирующими свойствами тимозина альфа, достаточно нестойкого соединения, и лишен побочных эффектов, свойственных ФНО- α , во многих случаях позволяет добиваться обнадеживающих результатов. Показана результативность такой схемы терапии при раке молочной [12] и поджелудочной железы [13], и некоторых других ЗНО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного наблюдения дают возможность предположить синергизм действия гормональной терапии и препаратов ЦГТ на опухолевые клетки при РПЖ. Необходимы дальнейшие исследования возможности применения ЦГТ у этой группы пациентов. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Бен Аммар А. М.
Концепция и дизайн исследования — Бен Аммар А. М.
Написание текста — Бен Аммар А. М., Заркуя В. Т.
Сбор и обработка материала — Бен Аммар А. М., Заркуя В. Т.
Обзор литературы — Бен Аммар А. М., Заркуя В. Т.
Анализ материала — Бен Аммар А. М., Заркуя В. Т.
Редактирование — Бен Аммар А. М., Заркуя В. Т.
Утверждение окончательного варианта статьи — Бен Аммар А. М., Заркуя В. Т.

Contribution of authors:

Concept of the article — Ben Ammar A. M.
Study concept and design — Ben Ammar A. M.
Text development — Ben Ammar A. M., Zarkua V. T.
Collection and processing of material — Ben Ammar A. M., Zarkua V. T.
Literature review — Ben Ammar A. M., Zarkua V. T.
Material analysis — Ben Ammar A. M., Zarkua V. T.
Editing — Ben Ammar A. M., Zarkua V. T.
Approval of the final version of the article — Ben Ammar A. M., Zarkua V. T.

Литература/References

- Старцев В. Ю., Шпот Е. В., Караев Д. К. и др. Выявление рака простатальной железы у мужчин молодого и среднего возрастов. Вестник урологии. 2022; 10 (1): 110-120. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-110-120.
- Startsev V. Yu., Shpot E. V., Karaev D. K., et al. Detection of prostate cancer in young and middle-aged men. Vestnik urologii. 2022; 10 (1): 110-120. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-110-120.
- Bleyer A., Spreafico F., Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. Cancer. 2019; 126 (1): 46-57. DOI: 10.1002/cncr.32498
- Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов», Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Клинические рекомендации «Рак простатальной железы». 2021.
- Russian Public Organization "Russian Society of Urologists", Russian Oncologists Association, Russian Public Organization "Russian Society of Oncurologists", Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology". Clinical Guidelines for Prostate Cancer. 2021. (In Russ.)
- Graham L. S., Lin J. K., Lage D. E., et al. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2023. V. 43. DOI: 10.1200/EDBK_390396.
- Brito K., Coelho C. A., Wosniaki D. K., et al. Comparative Analysis of Cytokine Expression Profiles in Prostate Cancer Patients. Biology. 2025; 14 (5): 505. DOI: 10.3390/biology14050505.
- Rojas-Neyra A., Calderón K., Carbajal-Lévano B., et al. Evaluation of Apoptosis and Cytotoxicity Induction Using a Recombinant Newcastle Disease Virus Expressing Human IFN- γ in Human Prostate Cancer Cells In Vitro. Biomedicines. 2025; 13 (7): 1710. DOI: 10.3390/biomedicines13071710.
- Ding H., Wang G., Yu Z., et al. Role of interferon-gamma (IFN- γ) and IFN- γ receptor 1/2 (IFN γ R1/2) in regulation of immunity, infection, and cancer development: IFN- γ -dependent or independent pathway. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2022; 155: 113683. DOI: 10.1016/j.bioph.2022.113683.
- Bourgeois-Daigneault M. C., Roy D. G., Falls T., et al. Oncolytic Vesicular Stomatitis Virus Expressing Interferon- γ Has Enhanced Therapeutic Activity. Mol Ther Oncolytics. 2016; 17 (3): 16001. DOI: 10.1038/mto.2016.1.
- Jorgovanovic D., Song M., Wang L., et al. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. Biomark Res. 2020; 8: 49. DOI: 10.1186/s40364-020-00228-x.
- Mucci A., Antonarelli G., Caserta C., et al. Myeloid cell-based delivery of IFN- γ reprograms the leukemia microenvironment and induces anti-tumoral immune responses EMBO Mol Med. 2021; 13: e13598. DOI: 10.15252/EMMM.20201359.
- Josephs S. F., Ichim T. E., Prince S. M., et al. Unleashing endogenous TNF-alpha as a cancer immunotherapeutic. J Transl Med. 2018; 16 (1): 242. DOI: 10.1186/s12967-018-1611-7.
- Илюшин А. Л., Красная Я. Л., Шабалкин П. И. Результаты открытого сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Рефнот® (фактор некроза опухолей — тимозин-1 альфа рекомбинантный) в лечении диссеминированного тройного негативного рака молочной железы. Медицина. 2019; 7 (3): 138-149. DOI: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-138-149. Ilyushin A. L., Krasnaya Ya. L., Shabalkin P. I. Results of an open comparative study in parallel groups to evaluate the efficacy and safety of the drug Refnot® (tumor necrosis factor — thymosin-1 alpha recombinant) in the treatment of disseminated triple-negative breast cancer. Meditsina. 2019; 7 (3): 138-149. (In Russ.) DOI: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-138-149.
- Илюшин А. Л., Бен Аммар А. М. Случай успешного лечения рака поджелудочной железы. Российский онкологический журнал. 2022; 27 (5): 243-250. DOI: 10.17816/onco456482. Ilyushin A. L., Ben Ammar A. M. A case of successful treatment of pancreatic cancer. Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2022; 27 (5): 243-250. (In Russ.) DOI: 10.17816/onco456482.

Сведения об авторах:

Бен Аммар Амир Мохамед,
онколог, Общество с ограниченной
ответственностью «ОнкоКеир Клиник 308»,
Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, 4;
amirbenamar94095@gmail.com

Заркуя Владимир Тамазиевич,
онколог, Общество с ограниченной
ответственностью «ОнкоКеир Клиник 308»,
Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, 4;
miro.zarkua@gmail.com

Information about the authors:

Amir M. Ben Ammar, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeev St., Moscow, 125047, Russia; amirbenamar94095@gmail.com

Vladimir T. Zarkua, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeev St., Moscow, 125047, Russia; miro.zarkua@gmail.com

Поступила/Received 02.11.2025

Поступила после рецензирования/Revised 02.12.2025

Принята в печать/Accepted 05.12.2025