

АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИКИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА МАКРОТЕХ, ^{99m}Tc У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПО ДАННЫМ ОФЭКТ/КТ

О.Е. Клементьева¹, В.Е. Скрибицкий^{1,2}, К.Е. Шпакова^{1,2}, А.А. Липенгольц^{1,2},
Ю.А. Финогенова¹, А.В. Скрибичская², А.В. Смирнова^{1,3}, Е.Ю. Григорьева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва

² Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ,
Москва

SPECT/CT-BASED PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF MACROTECH, ^{99m}Tc IN RATS

O.E. Klementyeva¹, V.A. Skribitsky^{1,2}, K.E. Shpakova^{1,2}, A.A. Lipengolts^{1,2}, Y.A. Finogenova¹,
A.V. Skribitskaya², A.V. Smirnova^{1,3}, E.Y. Grigorieva¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² National Research Nuclear University “MEPhI”, Moscow, Russia

³ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Реферат

Цель: Оценить фармакокинетические характеристики радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) Макротех ^{99m}Tc , приготовленного из нескольких различных серий лиофилизата, у лабораторных животных с использованием метода ОФЭКТ/КТ.

Материал и методы: Исследования выполнены на крысах линии Wistar без клинически выраженной патологии легких. Животным внутривенно вводили $69,8 \pm 8,6$ МБк РФЛП Макротех, ^{99m}Tc , изготовленный ex tempore из лиофилизатов для приготовления готовой лекарственной формы (производства ООО “Диамед”, Москва). Прижизненная оценка распределения РФЛП выполнена на доклиническом трехмодальном ПЭТ/ОФЭКТ/КТ томографе. Для каждого животного определены следующие фармакокинетические характеристики: стандартизированный показатель накопления (SUV), эффективный период полувыведения ($T_{\text{эфф}}$), а также доля активности выделенного объема легких (ДАВЛ) в сумме активностей легких, печени, почек и селезенки.

Результаты: Максимальные значения SUV для легких отмечались с 30 до 60 минут наблюдения. $T_{\text{эфф}}$ РФЛП из легких варьировал от 1,04 ч до 3,92 ч. РФЛП Макротех, ^{99m}Tc , в значимой для визуализации активности, удерживается в сосудистом русле легких на протяжении нескольких часов после введения, что позволяет при необходимости выполнить повторное исследование. ДАВЛ на 40-й минуте составила от 83,45 % до 93,81 %.

Заключение: Существенного перераспределения РФЛП из легких, которое может влиять на качество визуализации, не наблюдали. Полученные результаты могут быть использованы как опорные значения фармакокинетических характеристик при динамическом контроле развития ортотопических моделей патологии легких, а также в прижизненных исследованиях с целью уточнения показателей качества.

Ключевые слова: радиофармацевтический лекарственный препарат, макроагрегаты альбумина, технеций-99m, фармакокинетика, ОФЭКТ/КТ, крысы

Abstract

Purpose: To evaluate the pharmacokinetic characteristics of the radiopharmaceutical drug Macrotech, ^{99m}Tc , prepared from several different lyophilizate batches, in laboratory animals using SPECT/CT imaging.

Material and methods: The study was conducted on Wistar rats without clinically evident pulmonary pathology. The animals received an intravenous injection of 69.8 ± 8.6 MBq of Macrotech, ^{99m}Tc , prepared ex tempore from lyophilizates (Diamed, Moscow). In vivo assessment of biodistribution was performed using a preclinical trimodal PET/SPECT/CT scanner. The following pharmacokinetic parameters were determined for each animal: standardized uptake value (SUV), effective half-life (T_{eff}), and the fraction of activity in the delineated lung volume (DAVL) relative to the total activity in the lungs, liver, kidneys, and spleen.

Results: Maximum SUV levels in the lungs were observed between 30 and 60 minutes post-injection. T_{eff} in the lungs ranged from 1.04 h to 3.92 h. Macrotech, ^{99m}Tc , persisted within the pulmonary vascular bed at imaging-significant activity levels for several hours after administration, allowing for repeat imaging if necessary. DAVL at 40 minutes post-injection ranged from 83.45 % to 93.81 %.

Conclusion: No significant redistribution of Macrotech, ^{99m}Tc from the lungs, which could affect imaging quality, was observed. The obtained results can be used as reference values for pharmacokinetic characteristics in the dynamic monitoring of orthotopic lung pathology models, and also for in vivo quality assessment studies.

Key words: radiopharmaceutical, macroaggregated albumin, technetium-99m, pharmacokinetics, SPECT/CT, rat

E-mail: b-f.finogenova@yandex.ru

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2025-107-3-55-64>

Введение

Рак легких является одной из лидирующих причин смертности от злокачественных новообразований во всем мире. В последнее время перспективной стратегией системного лечения рака признано использование методов ядерной медицины с применением радиофармацевтических препаратов, образующих терапевтические сочетания [1]. Для изучения функциональной пригодности таких радиофармпрепаратов необходимы релевантные модели злокачественных новообразований, ортотопически воспроизведенных на лабораторных животных. Использование ортотопических моделей имеет большое значение, поскольку несмотря на сложность и ресурсоемкость их создания, позволяют изучать опухоль в ее естественном микроокружении.

Ортотопические модели опухолей лёгких, воспроизведенные на лабораторных животных, имеют решающее значение для разработки новых химиотерапевтических и радиофармацевтических препаратов. Однако, как отмечается в работе [2], ортотопическое расположение модельной патологии не позволяет количе-

ственно оценить степень распространенности опухоли. Отбор в экспериментальные группы животных, гомогенных по объему и степени распространенности опухоли, а также оценка терапевтической эффективности на протяжении всего периода исследований без умерщвления животных в нескольких временных точках не представляется возможным.

Использование для лабораторных животных таких методов визуализации, как компьютерная томография и оптическая визуализация, позволили изучить рост опухоли или оценить эффективность ее лечения, однако точная визуализация опухоли была ограничена чувствительностью и пространственным разрешением использованных приборов. Также указанные методы визуализации не позволяют осуществить точную количественную оценку опухолевой нагрузки (tumor burden) при развитии ортотопических очагов злокачественного роста [3].

В работе [4] предпринята удачная попытка визуализировать гетеротопические ксенографты генетически модифицированной линии эпителиальной аденокарциномы легких человека A549 с помощью ОФЭКТ. В качестве

радиоактивного индикатора авторы использовали раствор пертехнетата натрия ($\text{Na } ^{99\text{m}}\text{TcO}_4$), основываясь на его способности проникать через симпортер йодида натрия. Накопление в модельных опухолях оценивали через 1 ч после инъекции радиоиндикатора. Несмотря на то, что ксенографты были визуализированы и данные ОФЭКТ коррелировали с гистологической картиной развития очагов патологии, авторы справедливо отмечают проблематичность использования пертехнетата натрия, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в силу его значительного органоспецифического накопления и эффлюкса из опухолевых клеток.

В работе [5] описан метод ортотопического моделирования рака легких с использованием опухолевых фрагментов. Для контроля роста ортотопически расположенных ксенографтов был использован метод *in vivo* ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Как утверждают авторы, радиофармацевтический препарат специфически накапливался в опухоли и в сердце; положение и состояние опухоли можно было четко определить. Однако при анализе приведенных в публикации томограмм, отчетливо видно, что нецелевое накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в органах, анатомически близких к легким, затрудняет квантификацию опухолевых очагов.

В клинической практике использование ОФЭКТ/КТ с макроагрегатами альбумина (МАО), меченными технецием-99m, имеет прогностическую значимость распределения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО в опухоли у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с точки зрения выявления скрытых метастазов в лимфатических узлах и лимфоваскулярной инвазии, а также прогнозирования выживаемости без рецидивов [6].

В контексте доклинических исследований, технологии ОФЭКТ/КТ, позволяющие проводить прижизненные исследования, незаменимы при разработке и верификации экспериментальных ортотопических моделей. Выбор радиофармацевтического препарата, который позволит надежно контролировать рост и реакцию ортотопических моделей злокачественных новообразований легких, играет немаловажную роль. Рутинно используемый радиофармацевтический препарат Макротех, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, представляющий собой макроагрегаты альбумина, меченные технецием-99m, может рассматриваться как один из кандидатов на роль РФЛП для прижизненной визуализации.

Количество макроагрегатов альбумина, содержащихся в 1 мл готовой лекарственной формы радиофармацевтического препарата Макротех, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, составляет $0,37 \cdot 10^6$ – $1,5 \cdot 10^6$ шт., не менее 95 % которых имеют размер от 10 до 90 мкм. Конкретные количество и размер макроагрегатов (в частности, значительный сдвиг размера макроагрегатов в область меньшего размера) при надлежащем качестве РФЛП могут приводить к нежелательному внелегочному накоплению [7]. К сожалению, технология производства макроагрегатов альбумина, используемых для производства лиофилизатов, предназначенных для приготовления РФЛП, не позволяет получать точно калиброванные по размеру фракции. Поэтому РФЛП Макротех, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ является одним из немногих радиофармпрепаратов, для которых показателем качества являются не только значения радиохимической чистоты, но и результаты исследования биологического распределения в тканях организма лабораторных животных. Традиционно, это исследование выполняют с изучением распределения РФЛП *ex vivo* и только на одной временной точке. Следует отметить, что на получаемые результаты оказывает влияние ряд факторов, связанных с методикой проведения эксперимента, например, методические приемы умерщвления животных. Использование метода прижизненного ОФЭКТ/КТ-исследования может дать более точную информацию о качестве препарата. Для корректного выполнения прижизненного контроля качества РФЛП на основе макроагрегатов также необходимо знание фармакокинетических параметров, характерных для прижизненной визуализации. Целью данного исследования является оценка фармакокинетических характеристик радиофармацевтического препарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Макротех у лабораторных животных с использованием метода ОФЭКТ/КТ.

Материал и методы

Крысам линии Wistar без клинически выраженной патологии легких вводили внутривенно $69,8 \pm 8,6$ МБк РФЛП Макротех, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, изготовленного *ex tempore* из лиофилизатов для приготовления готовой лекарственной формы трех различных серий (I, II и III производства ООО “Диамед”). Радиофармацевтический препарат Макротех, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ представляет собой стерильную апиrogenную суспензию

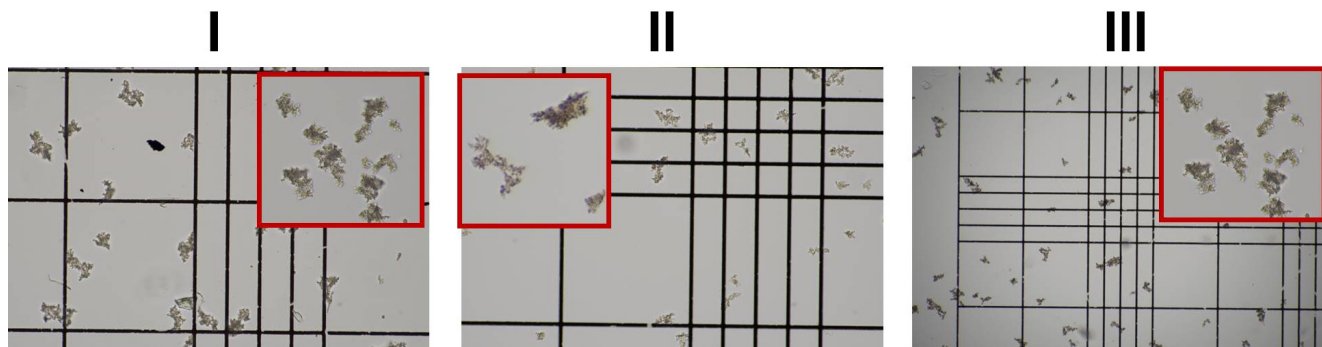


Рис. 1. Микрофотография РФЛП Макротех, ^{99m}Tc , камера Горяева, микроскоп Olympus BX 46, оптическое увеличение $\times 100$

макроагрегатов альбумина, меченных технецием-99m. Как видно на рис. 1, размер и количество макроагрегатов альбумина различались в использованных сериях РФЛП при его надлежащем качестве по параметру радиохимического контроля.

Исследования выполнены на трехмодальном ПЭТ/ОФЭКТ/КТ томографе VECTor6, предназначенном для исследования лабораторных животных. Для оптимизации чувствительности и разрешения при регистрации эмиссии гамма-квантов технеция-99m был использован фокусирующий многоканальный цилиндрический коллиматор с высоким разрешением HE-UHR-RM (томограф и коллиматор производства MLLabs, Нидерланды).

Для изучения параметров фармакокинетики был выбран режим сканирования животного – “всё тело”. В первый час сканирования были последовательно без перерыва получены 6 фреймов длительностью по 10 минут, затем через 3 часа после введения получен 1 фрейм длительностью 20 минут, через 5,5 часа после введения получен 1 фрейм длительностью 30 минут и через 24 часа после введения получен 1 фрейм длительностью 1 час. Каждое отдельное сканирование ОФЭКТ сопровождалось КТ с автоматической привязкой пространственных координат к ОФЭКТ-изображению. Размер вокселя изображений составил 200 мкм. Обработку ОФЭКТ/КТ-томограмм (fusion, выбор областей интереса и получение их параметров, оценка удельной активности) производили с помощью программного пакета PMOD 4.205 (PMOD Technologies LLC, Швейцария). Для каждого исследованного образца РФЛП определены следующие фармакокинетические характеристики: стандартизированный показатель

накопления (SUV), эффективный период полувыведения ($T_{\text{эфф}}$) по формуле (1), а также доля активности выделенного объема легких (ДАВЛ) в сумме активностей легких, печени, почек и селезенки по формуле (2).

$$T_{\text{эф}} = (T_{\text{физ}} T_{\text{биол}}) / (T_{\text{физ}} + T_{\text{биол}}), \quad (1)$$

где $T_{\text{физ}}$ – период полураспада радионуклида ($T_{1/2}^{99m}\text{Tc} = 6,0$ ч), $T_{\text{биол}}$ – период биологического полувыведения препарата.

$$\text{ДАВЛ} = (A_{\text{л}} / (A_{\text{л}} + A_{\text{печ}} + A_{\text{поч}} + A_{\text{сел}})) \times 100 \%, \quad (2)$$

где $A_{\text{л}}$ – среднее значение активности в объеме легких, МБк; $A_{\text{печ}}$ – среднее значение активности в объеме печени, МБк; $A_{\text{поч}}$ – сумма средних значений активности в объеме правой и левой почек, МБк; $A_{\text{сел}}$ – среднее значение активности в объеме селезенки, МБк.

Для исследования была использована группа животных, включавшая 3 крыс. С целью минимизации влияния индивидуальных анатомо-топографических особенностей лёгких крыс на сравнимость результатов ОФЭКТ, анализ динамики распределения каждой серии РФЛП проведен для каждого животного индивидуально с интервалом 1 неделя. Значения ДАВЛ и SUV усредняли по группе животных.

Все процедуры, связанные с проведением экспериментальных работ и умерщвлением животных, выполнены согласно правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных, изложенных в соответствующих руководствах [8, 9]. Все экспериментальные работы были одобрены локальным этическим комитетом (протокол №01f-p-2024 от 04.06.2024).

Результаты и обсуждение

Максимальные значения SUV для легких отмечены начиная с момента первого сканирования и до 60 минуты наблюдения (рис. 2).

Детальный визуальный анализ томографических изображений легких, полученных через 30 минут после введения препарата, показал гетерогенность распределения радиоактивных макроагрегатов в сосудистой сети, отражающую процесс кровоснабжения на уровне микроциркуляции (рис. 3).

Существенного перераспределения РФЛП в организме крыс, которое может влиять на качество визуализации легких, не наблюдали. Значения ДАВЛ, отражающие долю активности, аккумулированной в легких, в сумме всех значимо визуализируемых органов, свидетельствуют о преобладающем и стабильном удержании Макротех, ^{99m}Tc в сосудистом русле легких крыс (табл. 1).

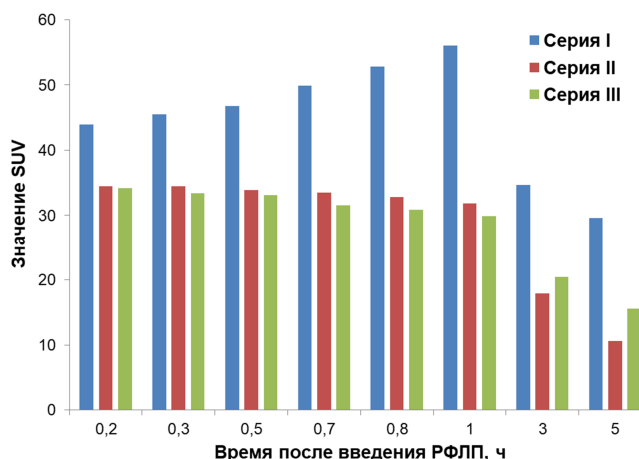


Рис. 2. Значения SUV для всего оконтуренного объема легких с момента введения до 5 часов после введения РФЛП Макротех, ^{99m}Tc

Макротех, ^{99m}Tc , в значимых для визуализации активностях, удерживается в сосудистом русле легких на протяжении нескольких часов

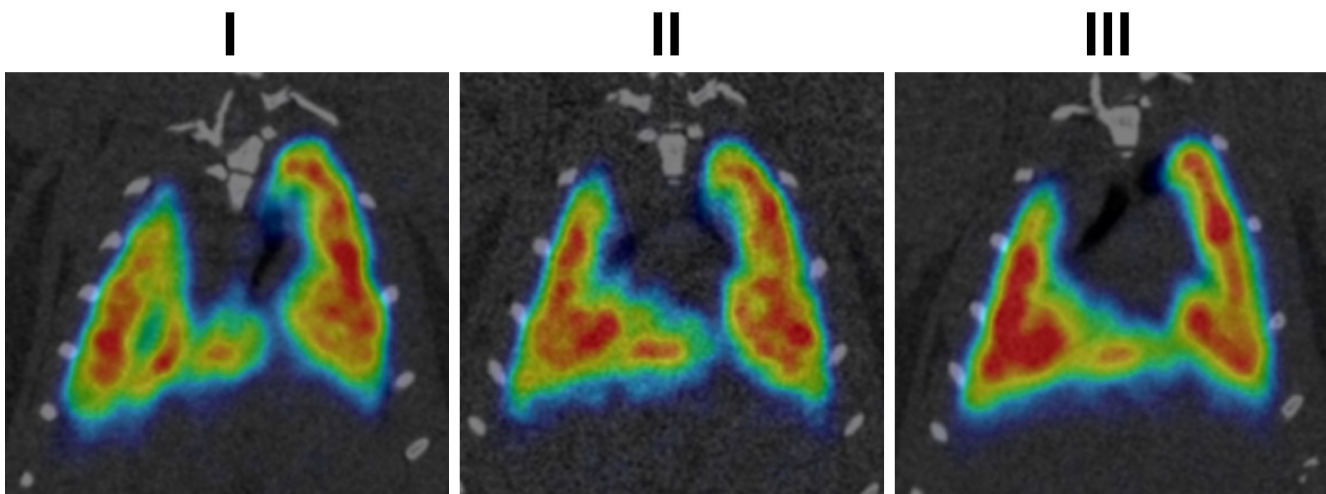


Рис. 3. Детализация ОФЭКТ/КТ-изображений легких, полученных через 30 минут после введения препарата Макротех, ^{99m}Tc (I, II, III – серии препарата)

Таблица 1

Динамика изменения значения индекса ДАВЛ

Время после введения	Серии препарата		
	I	II	III
10 мин	98,29±18,17	94,76±16,37	97,09±17,71
20 мин	97,25±19,14	91,19±15,39	93,92±18,71
30 мин	95,46±12,28	87,15±9,29	89,3±16,51
40 мин	93,81±15,63	83,45±12,47	84,21±9,41
50 мин	92,37±17,8	80,03±15,96	79,47±12,22
60 мин	91,07±11,36	76,58±9,41	76,44±14,32
3 ч	81,08±21,01	44,58±11,16	52,44±13,12
5 ч	74,15±19,84	29,42±6,96	37,82±8,71
24 ч	32,06±18,73	нв*	4,66±5,23

* нв – легкие не визуализируются для оконтуривания

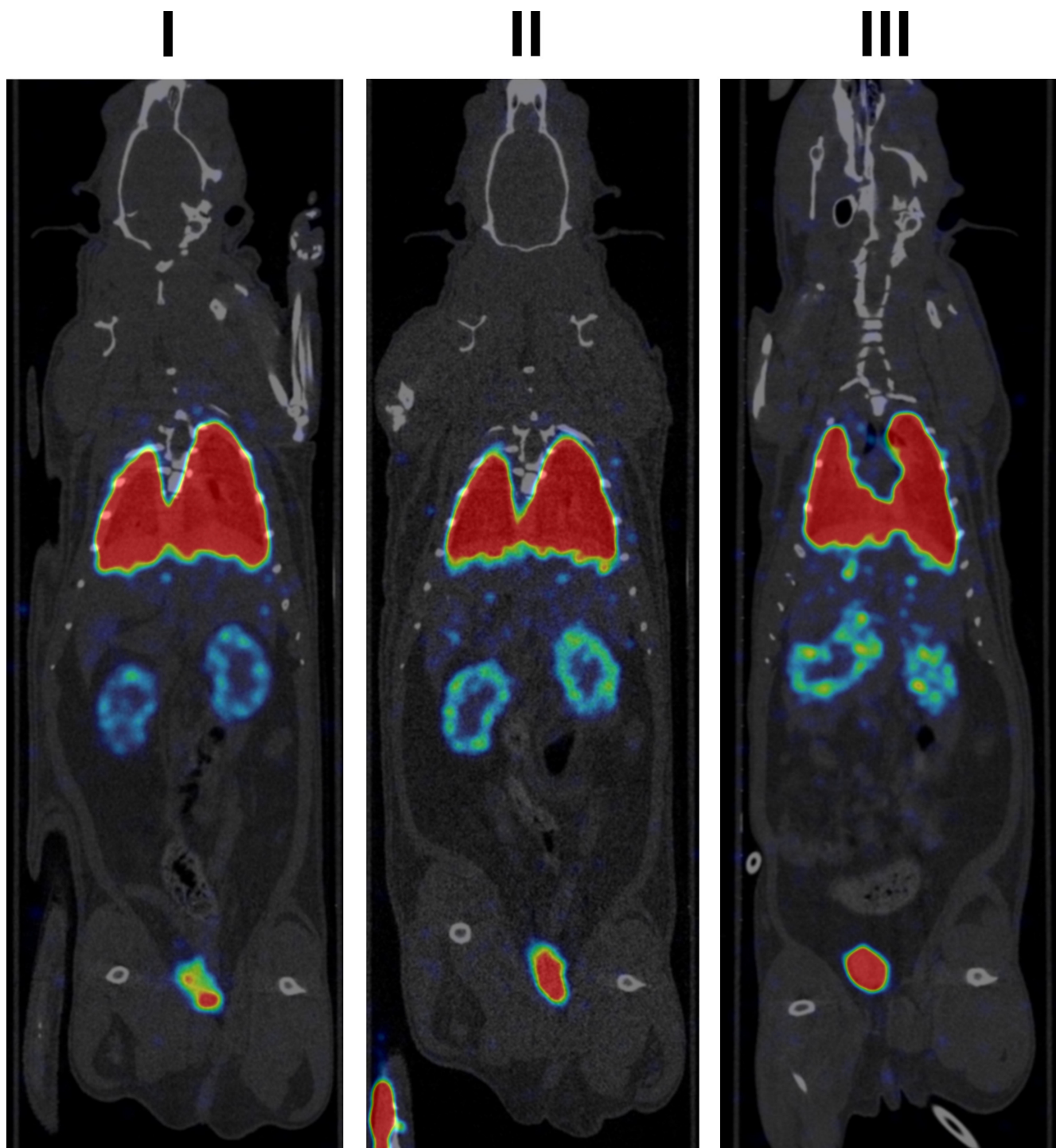


Рис. 4. Распределение РФЛП Макротех, ^{99m}Tc в организме крысы через 1 час после введения (I, II, III – серии препарата)

после введения, что позволяет при необходимости выполнить повторное исследование. Через 1 час после введения отчетливо визуализируется значительное накопление РФЛП в легких, а также удержание незначительной активности в корковом слое почек (рис. 4).

Через 3 часа после введения отмечается подолжение миграции меченых макроагрегатов в объеме легких животного, чем объясняется зональность распределения активности. Тем не менее, значительного снижения общей аккумулязированной в легких активности не отме-

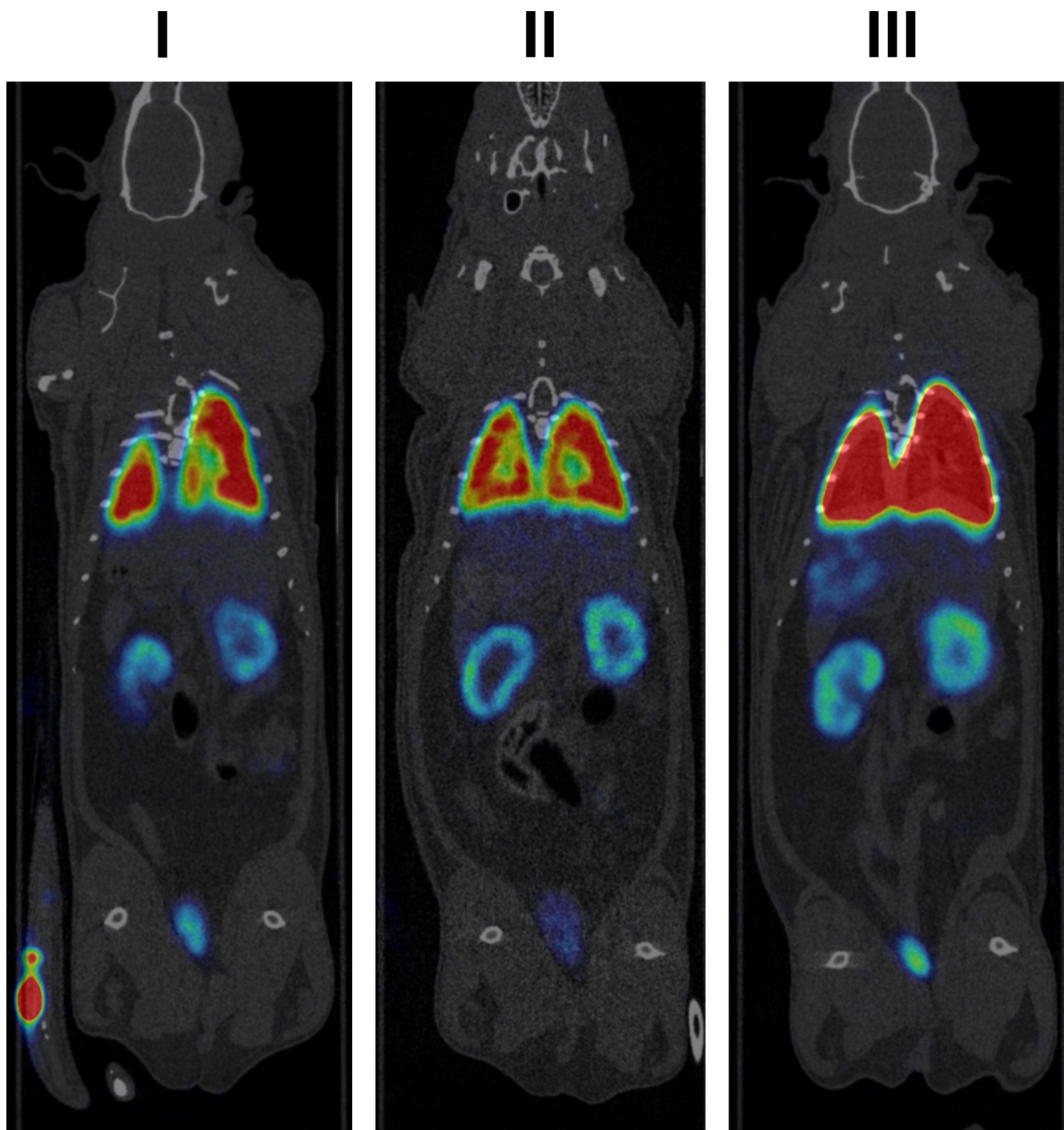


Рис. 5. Распределение РФЛП Макротех, ^{99m}Tc в организме крысы через 3 часа после введения (I, II, III – серии препарата)

чается. Также не отмечено и изменения характера распределения РФЛП в почках (рис. 5).

Повторное ОФЭКТ/КТ исследование показало, что даже через 24 часа после введения РФЛП можно получить контрастное изображение почек и легких. Незначительное накопле-

ние активности в области желудка вероятнее всего свидетельствует о продолжении процесса биодеградации макроагрегатов альбумина с высвобождением технеция-99m в ионной форме (рис. 6).

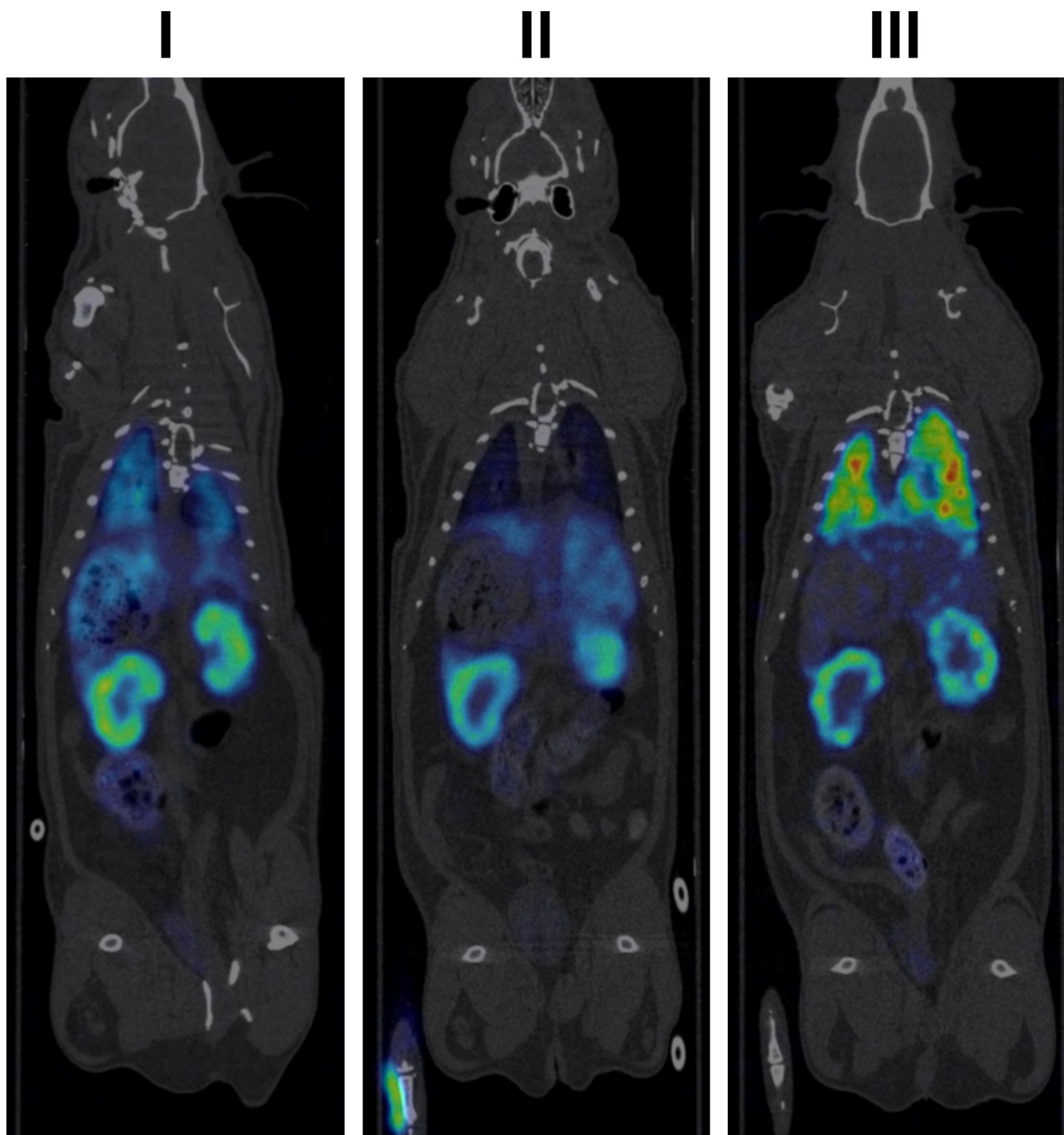


Рис. 6. Распределение РФЛП Макротек, ^{99m}Tc в организме крысы через 24 часа после введения (I, II, III – серии препарата)

Средние значения SUV во всем оконтуренном объеме значимо визуализируемых органов приведены в табл. 2 (I, II, III – серии препарата).

Анализ полученных значений SUV подтверждает преимущественную аккумуляцию

РФЛП в объеме сосудистого русла легких, динамика которой в определенной мере зависит от размера введенных внутривенно макроагрегатов.

Независимо от того, что в экспериментах был использован РФЛП надлежащего для кли-

Таблица 2

**Динамика изменения значений SUV во всем оконтуренном объеме
значимо визуализируемых органов крыс**

Орган	Время после введения, ч	Серия		
		I	II	III
Легкие	0,5	46,7±5,9	33,9±3,1	18,6±3,0
	1	56,0±6,5	31,8±3,5	16,4±2,8
	3	34,7±7,2	17,9±4,5	15,0±3,6
	5	29,6±6,9	10,6±2,3	10,8±2,9
	24	11,3±6,5	1,3±0,6	1,2±1,3
Почка	0,5	0,39±0,05	1,38±0,14	0,88±0,15
	1	1,18±0,12	2,82±0,33	2,32±0,35
	3	1,69±0,42	7,36±1,55	6,01±1,29
	5	2,56±0,57	9,73±1,85	7,61±2,19
	24	7,14±3,90	10,88±7,41	9,82±9,83
Желудок	0,5	0,18±0,02	0,24±0,02	0,64±0,10
	1	0,54±0,06	0,41±0,04	2,03±0,34
	3	0,42±0,09	0,72±0,18	7,53±1,92
	5	0,43±0,10	1,12±0,22	6,09±1,71
	24	0,92±0,48	0,81±0,47	3,08±3,33
Селезенка	0,5	0,13±0,01	0,35±0,04	0,14±0,02
	1	0,19±0,02	0,46±0,05	0,14±0,02
	3	0,24±0,05	1,06±0,27	0,09±0,02
	5	0,25±0,06	1,52±0,31	0,75±0,21
	24	1,6±0,88	5,03±3,28	2,65±2,86

нического применения качества, продолжительность $T_{эфф}$ из легких также варьировала между сериями препарата от 1,04 ч (II) до 3,41 ч (III) и 3,92 ч (I). Этот факт можно объяснить различным распределением размерных фракций макроагрегатов в пределах допустимой нормы.

Таким образом, ОФЭКТ/КТ исследования одного и того же животного с РФЛП Макротех, ^{99m}Tc трех различных серий показали достаточно вариативные результаты. Это может быть вызвано тем, что, несмотря на полное соответствие показателям контроля качества использованных в исследовании образцов радиофармацевтического препарата, количество и, прежде всего, размер макроагрегатов в них колебались в допустимых пределах. Тем не менее, факт вариативности фармакокинетических характеристик РФЛП Макротех, ^{99m}Tc не является препятствием в его использовании при визуализации нормы и патологии легких крыс.

Заключение

Существенного перераспределения РФЛП из легких, которое может влиять на качество визуализации, не наблюдали. Полученные результаты могут быть использованы как опорные значения фармакокинетических характе-

ристических при динамическом контроле развития ортотопических моделей патологии легких, а также прижизненных исследованиях с целью уточнения показателей качества. Для нивелирования эффектов вариативности результатов ОФЭКТ/КТ исследования, обусловленных спецификой препаратов на основе макроагрегированных частиц, при динамическом контроле модели ортотопических патологических процессов в легких крыс в каждой серии экспериментов необходимо использовать РФЛП приготовленный из одной серии лиофилизата.

Список литературы

1. Zhu T, Hsu JC, Guo J, Chen W, Cai W, Wang K. Radionuclide-based theranostics - a promising strategy for lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023; 50 (8): 2353-74. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06174-8>.
2. Phalen RF, Oldham MJ, Wolff RK. The relevance of animal models for aerosol studies. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2008; 21 (1): 113-24. <https://doi.org/10.1089/jamp.2007.0673>.
3. de Jong M, Essers J, van Weerden WM. Imaging preclinical tumour models: improving translational power. Nat Rev Cancer. 2014; 14 (7): 481-93. <https://doi.org/10.1038/nrc3751>.

4. Price DN, McBride AA, Anton M, Kusewitt DF, Norenberg JP, MacKenzie DA, et al. Longitudinal Assessment of Lung Cancer Progression in Mice Using the Sodium Iodide Symporter Reporter Gene and SPECT/CT Imaging. *PLoS One*. 2016; 11 (12): e0169107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169107>.
5. Gan W, He YM, Hu FL, Xu B, Liu YK, Wang AJ, et al. Establishment of an orthotopic model of lung cancer by transthoracic lung puncture using tumor fragments. *J Thorac Dis*. 2023; 15 (4): 2012-21. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-439>.
6. Murad V, Suh M, Choi H, Cheon GJ, Na KJ, Kim YT. ^{99m}Tc -MAA accumulation within tumor in preoperative lung perfusion SPECT/CT associated with occult lymph node metastasis in patients with clinically N_0 non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2023; 23 (1): 381. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10846-x>.
7. Jensen SB, Meyer LS, Nielsen NS, Nielsen SS. Issues with the European Pharmacopoeia Quality Control Method for ^{99m}Tc -Labelled Macroaggregated Albumin. *Molecules*. 2022; 27 (13): 3997. <https://doi.org/10.3390/molecules27133997>.
8. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание: пер. с англ. Под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС, 2017. 336 с.
Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. [translated from English]. Belozertseva IV, Blinov DV, Krasilshchikova MS, eds. Moscow: IRBIS; 2017. 336 p.
9. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. Под ред. Н.Н. Каркищенко и С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010. 344 с.
Guide for Laboratory Animals and Alternative Models in Biomedical Technologies. Karkishchenko NN, Grachev SV, eds. Moscow: Profil-2S; 2010. 344 p.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00461, <https://rscf.ru/project/25-25-00461/>.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 09.06.2025. Принята к публикации: 10.09.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 25-25-00461, <https://rscf.ru/project/25-25-00461/>.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 09.06.2025. Accepted for publication: 10.09.2025.