

УДК 616-006.04

Опыт хирургического лечения внутригрудных метастазов остеогенных сарком

Б.Б. Ахмедов, П.В. Кононец, А.К. Валиев, Д.И. Софронов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Российская Федерация, 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

РЕЗЮМЕ. Цель исследования. Целью проводимого исследования является улучшение результатов хирургического лечения метастазов остеогенных сарком в легких, анализ факторов, которые могут влиять на эффективность хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 120 пациентов с метастазами сарком костей в легких, которые получали лечение в период с 1997 по 2013 г. Среди пациентов было 64 (53,3%) мужчины и 56 (46,7%) женщин. Медиана возраста постановки диагноза составила 25 лет (от 13 до 68 лет). Большинство остеогенных опухолей были представлены остеосаркомами (56,7%). Показанием к операции в большинстве (55%) случаев были метастазы в легких в качестве единственного проявления заболевания. Наиболее часто операции выполнялись при одностороннем поражении легкого (57%).

Результаты. Операции преимущественно выполнялись из торакотомного доступа. Наиболее часто выполняемым объемом операции были атипичные резекции легкого. 23 (19%) пациентам потребовалось выполнение лобэктомии. У 113 (94%) пациентов операции были выполнены в объеме R0. Послеоперационные осложнения отмечены у 10 (8,5%) пациентов. Наиболее частым послеоперационным осложнением была пневмония, у 1 пациента она послужила причиной послеоперационной летальности, еще у 1 пациента — причиной развития легочной недостаточности. Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 53,2 мес (от 3,5 до 252 мес). При анализе частоты лечебного патоморфоза у пациентов с метастазами сарком костей, которым до резекции проводилось химиотерапевтическое лечение, показано, что частота достижения полного лечебного патоморфоза была относительно низкой — только у 5,5% пациентов, у 15% умеренный, и у 79,5% пациентов не достигнуто эффекта от химиотерапии или достигнут лишь слабый лечебный патоморфоз. Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 56,4%.

Заключение. Хирургическое лечение может привести к долгосрочной выживаемости у пациентов с метастазами сарком в легких, при этом наилучшие результаты лечения достигаются при наличии длительного безрецидивного интервала, небольшого количества метастазов и их удалении в объеме R0. Выполнение операций из торакоскопического доступа не ухудшает отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: торакотомия, остеосаркома, метастазы в легкие, хирургическое лечение, компьютерная томография

Experience of surgical treatment of intrathoracic metastasis osteogenenic sarcoma

Akhmedov B.B., Kononets P.V., Valiev A.K., Sofronov D.I.

FSBI «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia, Moscow; 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation

Для корреспонденции

Ахмедов Бахром Бахтиерович,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва
E-mail: abb_onc@mail.ru

For correspondence

Akhmedov Bahrom B.,
FSBI «National Medical Research Center of
Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry
of Health of Russia, Moscow
E-mail: ivlievdenis95@gmail.com

Статья поступила 22.02.2020 г.

Принята к печати 12.03.2020 г.

Рекомендована к публикации
А.А. Феденко

ABSTRACT. Objective. The aim of the study is to improve the results of surgical treatment of metastases of osteogenic sarcomas in the lungs, analysis of factors that may affect the effectiveness of surgical treatment.

Methods. The study included 120 patients with lung metastases of bone sarcomas who were treated from 1997 to 2013. Among the patients, there were 64 (53.3%) men and 56 (46.7%) women. The median age for diagnosis was 25 years (13 to 68 years). Most osteogenic tumors were osteosarcomas (56.7%). The indication for surgery in most cases (55%) was metastases in the lungs as the only manifestation of the disease. Most often, operations were performed with unilateral lung damage (57%).

Results. Surgeries were predominantly performed with thoracotomy access. The most commonly performed surgeries were atypical lung resections. 23 (19%) patients required a lobectomy. In 113 (94%) patients, operations were performed in the volume of R0. Postoperative complications were noted in 10 (8.5%) patients. The most common postoperative complication was pneumonia, in 1 patient it led to postoperative mortality, in another patient — it led to pulmonary failure. The median followup in the study group was 53.2 months (from 3.5 months to 252 months). When analyzing the frequency of therapeutic pathomorphism in patients with bone sarcoma metastases who underwent chemotherapeutic treatment prior to resection, it was shown that the frequency of achieving complete therapeutic pathomorphism was relatively low — only in 5.5% of patients, in 15% moderate and in 79.5% of patients the effect of chemotherapy was not achieved or only a weak therapeutic pathomorphism was achieved. The overall 5-year survival rate in the study group was 56.4%.

Conclusion. Surgical treatment can lead to long-term survival in patients with sarcoma metastases in the lungs, while the best treatment results are achieved with a long relapse-free interval, a small number of metastases and their removal in the amount of R0. Performing operations from thoracoscopic access does not worsen the long-term results of treatment.

Keywords: thoracotomy, osteosarcoma, pulmonary metastasis, surgical treatment, computed tomography

Введение

История хирургического лечения метастазов саркомы в легкие насчитывает более 90 лет [1]. Изолированное метастатическое поражение легких встречается приблизительно у 40% пациентов с саркомами костей, при этом у 19% пациентов легкие будут единственной зоной метастазирования [2, 3]. Несмотря на отсутствие исследований 3-й фазы, в которых бы сравнивали эффективность хирургии и системной химиотерапии в лечении метастазов саркомы в легкие, по данным международного регистра легочных метастазов, именно хирургический подход может обеспечить увеличение выживаемости и, в некоторых случаях, даже полное излечение заболевания [1, 4]. Общая выживаемость пациентов с метастазами саркомы в легких зависит от множества факторов, но в отдельных подгруппах после хирургического лечения может достигать 64%, что недостижимо после только химиотерапевтического лечения [5].

Особенностью метастазов сарком, в особенности остеосарком, в легкие является тенденция к развитию рецидивирующего олигометастатического заболевания. По данным международного регистра легочных метастазов, резекция метастазов сарком в легких связана с наиболее высоким риском рецидива относительно легочных метастазов других локализаций — до 64% [4].

Многим пациентам могут быть показаны повторные операции по удалению внутригрудных

метастазов, в литературе описаны серии пациентов, которым выполнялось до 9 последовательных операций в процессе течения заболевания [6]. В данной ситуации особенно выражено может быть преимущество малоинвазивных технологий, так как после открытых операций чаще развивается спаечный процесс, который может значительно осложнить выполнение повторных резекций.

В данной статье мы рассмотрим результаты хирургического лечения метастазов остеогенных сарком в легких, проанализируем факторы, которые могут влиять на эффективность хирургического лечения, а также оценим роль малоинвазивных технологий у данной подгруппы пациентов [5].

Общая характеристика исследуемой группы больных с внутригрудными метастазами сарком

В исследование были включены 120 пациентов с метастазами сарком костей в легких. Медиана возраста постановки диагноза составила 25 лет (от 13 до 68 лет). Пациенты получали лечение в период с 1997 по 2013 г. Среди пациентов было 64 (53,3%) мужчины и 56 (46,7%) женщин.

Большинство пациентов получали лечение в период с 2000 по 2010 г. Распределение пациентов по стадиям было равномерным, при этом у 31 (25,8%) пациента исходно присутствовали метастазы в легких. Медиана времени до выявления метастазов в легких у остальных пациентов составила 28 мес

(от 3 до 216 мес). У 47 (39,2%) пациентов метастазы в легких развились в период до 24 мес или были выявлены синхронно с первичной опухолью, у 57 (47,5%) — развились позже 24 мес после выявления первичной опухоли.

Гистологически саркомы костей были представлены гетерогенной группой опухолей (табл. 1).

Таблица 1. Гистологические формы сарком костей

Характеристика	N	%
Остеосаркома, БДУ	68	56,7
Хондросаркома	14	11,7
Гигантоклеточная саркома	1	0,8
Параостальная саркома	13	10,8
ЗФГ	8	6,7
Саркома Юинга	16	13,3

Как следует из табл. 1, большинство остеогенных опухолей были представлены остеосаркомами (56,7%).

Характеристика метастатических очагов в легких представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика метастатических очагов сарком в легких

Характеристика	N	%
Сторона поражения		
Одностороннее поражение легкого	68	57
Двухстороннее поражение легких	52	43
Расположение в легком		
Субплевральное	52	43
В толще паренхимы	25	21
Субплевральное и в толще паренхимы	43	36
Количество		
Одиночные	50	42
Единичные (до 3)	42	35
Множественные	28	23
Размер		
0–1 см	33	27
1–3 см	66	55
3–5 см	14	12
>5 см	7	6

Как следует из табл. 2, наиболее часто операции выполнялись при одностороннем поражении легкого (57%). В основном, у 43% пациентов, метастазы располагались субплеврально. Расположение очагов в толще паренхимы не являлось противопоказанием для проведения хирургического лечения. У подавляющего большинства (77%) пациентов до операции, по данным рентгенологического обследования, отмечалось не более 3 метастатических очагов в легких. Была проанализирована дополнительная диагностическая ценность КТ и СКТ в диагностике метастазов сарком в легких.

Выполнение КТ после рентгенографии органов грудной клетки позволило получить дополнительные диагностические данные у 43,5% пациентов: у 76 (38%) были выявлены дополнительные метастатические очаги, у 11 (5,5%) установлен более крупный размер метастатических очагов.

Выполнение СКТ после КТ грудной клетки позволило получить дополнительную диагностическую информацию еще у 38,5% пациентов: во всех случаях выявлены дополнительные метастатические очаги.

Большинству пациентов до удаления метастазов в легких проводилось химиотерапевтическое лечение. На момент решения вопроса о резекции метастазов в легких ответ на лечение расценивался как частичный у 24% пациентов, стабилизация — у 58% пациентов, прогрессирование — у 18% пациентов (рис. 1).

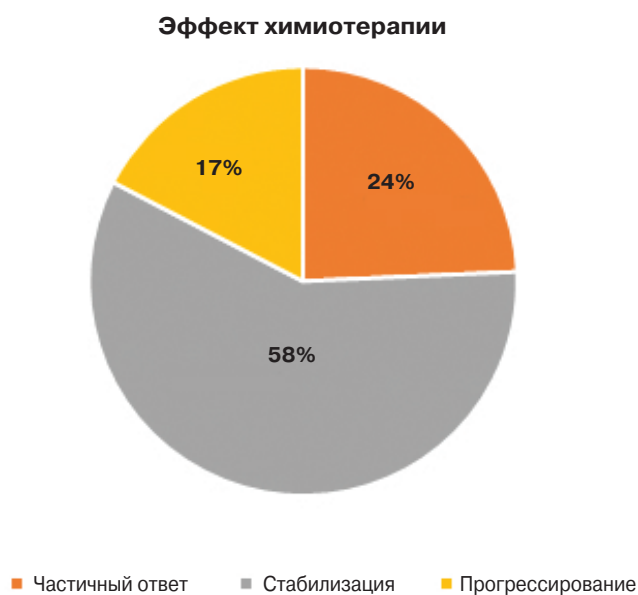


Рис. 1. Эффект химиотерапии на момент операции

8 (6,5%) пациентам до операции проводили лучевую терапию, частичный ответ был достигнут только у 1 пациента, стабилизация — у 6 пациентов. У 1 пациента отмечалось прогрессирование метастатического поражения легких на фоне лучевой терапии.

Хирургическое лечение метастазов сарком в легкие

Показанием к операции в большинстве случаев (у 66 (55%) пациентов) было то, что очаги в легких оставались единственным проявлением заболевания, в качестве первичного лечения или на фоне эффективной химиотерапии, еще у 9 (7,5%) операция на легких проводилась одномоментно с удалением первичной опухоли (очаги в легких также были единственными определяемыми метастазами). У 25 (21%) пациентов операция на легких была выполнена на фоне прогрессирования опухолевого процесса, при этом очаги в легких были единственным проявлением заболевания. Девяти (7,5%) пациентам резекцию метастазов сарком выполнили на фоне прогрессирования опухолевого процесса, в связи с тем, что были исчерпаны ресурсы химиотерапевтического лечения. У 3 (2,5%) пациентов очаги в легких были симптомными, вызывали кровохарканье, отмечался распад опухоли, из-за чего потребовалось их удаление с симптоматической целью. Восьюми (6,5%) пациентам удаление было произведено с диагностической целью для определения лечебного патоморфоза или морфологической верификации метастатического поражения.

Общая характеристика выполненных операций представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика выполненных операций у больных с метастазами сарком в легких

Характеристика	N	%
Вид операции		
Односторонняя	78	65
Двухсторонняя одномоментная	11	9
Двухсторонняя последовательная	22	18,5
Симультанное удаление с первичной опухолью	9	7,5
Хирургический доступ		
Торакотомия	71	59
Двухсторонняя торакотомия	9	7,5
Видеоторакоскопия	33	28
Двухсторонняя видеоторакоскопия	2	1,5
Стернотомия	5	4
Объем операции		
Пневмонэктомия	3	2,5
Билобэктомия	2	1,5
Лобэктомия	23	19
Атипичная резекция	88	73,5
Биопсия опухоли	4	3,5

Операции преимущественно выполнялись из торакотомного доступа. Наиболее часто выполняемым объемом операции были атипичные резекции легкого. 23 (19%) пациентам потребовалось выполнение лобэктомии. Более широкие объемы оперативных вмешательств выполняли лишь в единичных случаях. Четверем (3,5%) пациентам в связи с нерезектабельностью метастазов объем операции ограничили выполнением биопсии.

У 113 (94%) пациентов операции были выполнены в объеме R0 (рис. 2).

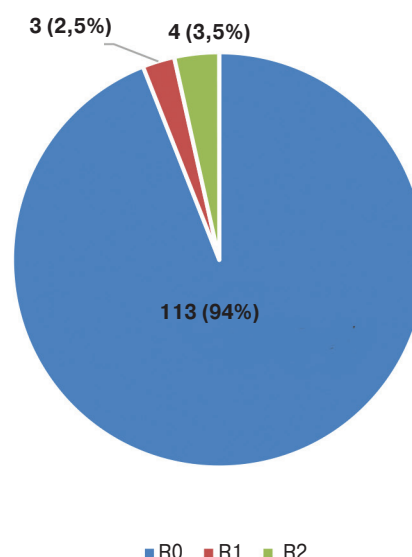


Рис. 2. Радикализм операций у больных с метастазами сарком в легких

Интраоперационные осложнения и послеоперационный период у пациентов после резекций внутригрудных метастазов сарком

Послеоперационные осложнения отмечены у 10 (8,5%) пациентов. Детально осложнения представлены в табл. 4.

Таблица 4. Послеоперационные осложнения в группе больных с метастазами сарком в легких

Степень/Вид Clavien-Dindo II	N	%
Пневмония	4	2
Clavien-Dindo IVA		
Легочная недостаточность	1	0,5
Сердечная недостаточность	1	0,5
Почечная недостаточность	2	1
Clavien-Dindo V		
Пневмония	1	0,5
Полиорганная недостаточность	2	1

Как следует из табл. 4, наиболее частым послеоперационным осложнением была пневмония, у 1 пациента она послужила причиной послеоперационной летальности, еще у 1 пациента — причиной развития легочной недостаточности.

При анализе частоты лечебного патоморфоза у пациентов с метастазами сарком костей, которым до резекции проводилось химиотерапевтическое лечение, показано, что частота достижения полного лечебного патоморфоза была относительно низкой — только у 5,5% пациентов, у 15% — умеренный, и у 79,5% пациентов не достигнуто эффекта от химиотерапии или достигнут лишь слабый лечебный патоморфоз, не имеющий клинического значения.

Отдаленные результаты лечения больных с внутригрудными метастазами сарком

Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 53,2 мес (от 3,5 до 252 мес). Два (1,5%) пациента были потеряны для наблюдения в срок до 1 года после операции.

Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 56,4%.

График ОВ пациентов с различными видами сарком представлен на рис. 3.

Выполнение R0 резекции — один из ключевых прогностических факторов при удалении первичной опухоли, который тем не менее не всегда играет столь значимую роль при операциях по поводу метастатического поражения. Результаты анализа нашей исследуемой группы представлены в табл. 5.

Как следует из табл. 5, выполнение резекции в объеме R0 было одним из наиболее значимых прогностических факторов. Пятилетняя выживаемость крайне редко отмечалась у пациентов, которым операция была выполнена не в объеме R0, что в очередной раз подчеркивает важность тщательного планирования хирургического вмешательства и целесообразность его выполнения только при возможности достижения чистых краев резекции. Выживаемость в зависимости от радикальности операции, выполненной по поводу метастатического поражения, представлена на рис. 4.

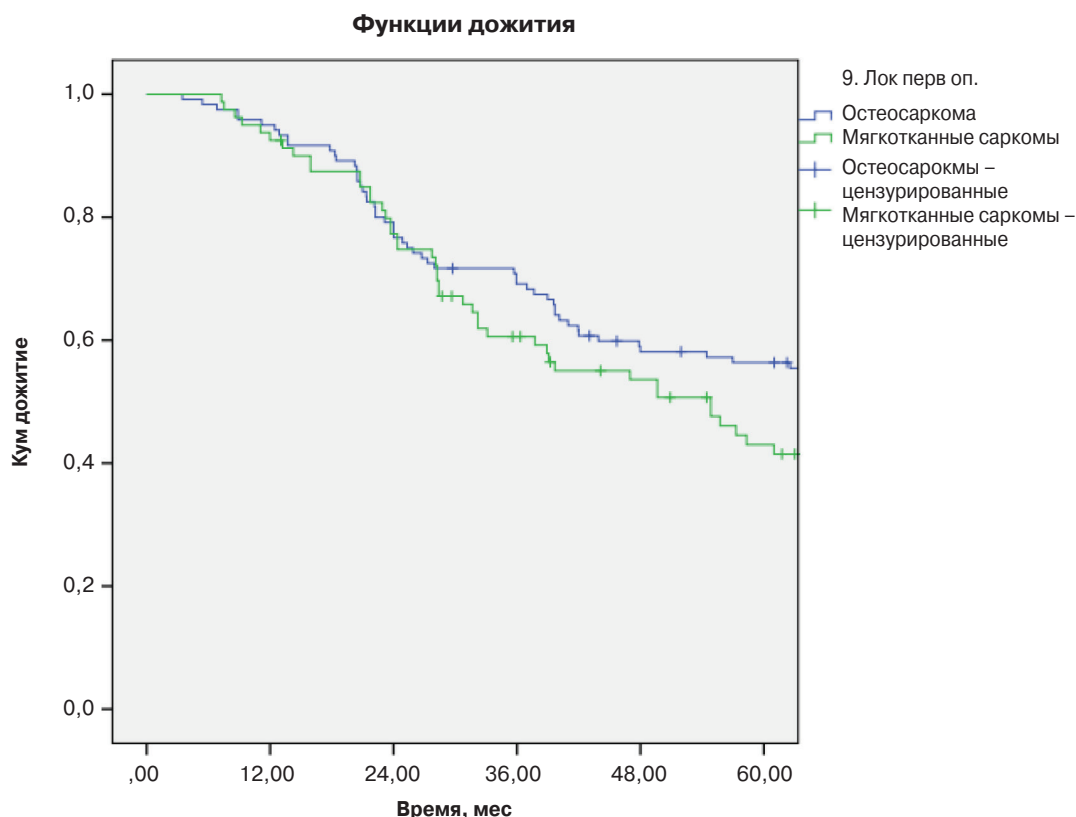


Рис. 3. ОВ больных с метастазами сарком в легких в зависимости от их вида

Таблица 5. Выживаемость в зависимости от R0-резекции при удалении метастазов легких

Выживаемость	%	p	ОР	95% ДИ
5-летняя ОВ при R0-резекции	53,2	0,02	2,688	1,395–5,179
5-летняя ОВ при нерадикальной резекции	9,2	0,02	2,688	1,395–5,179

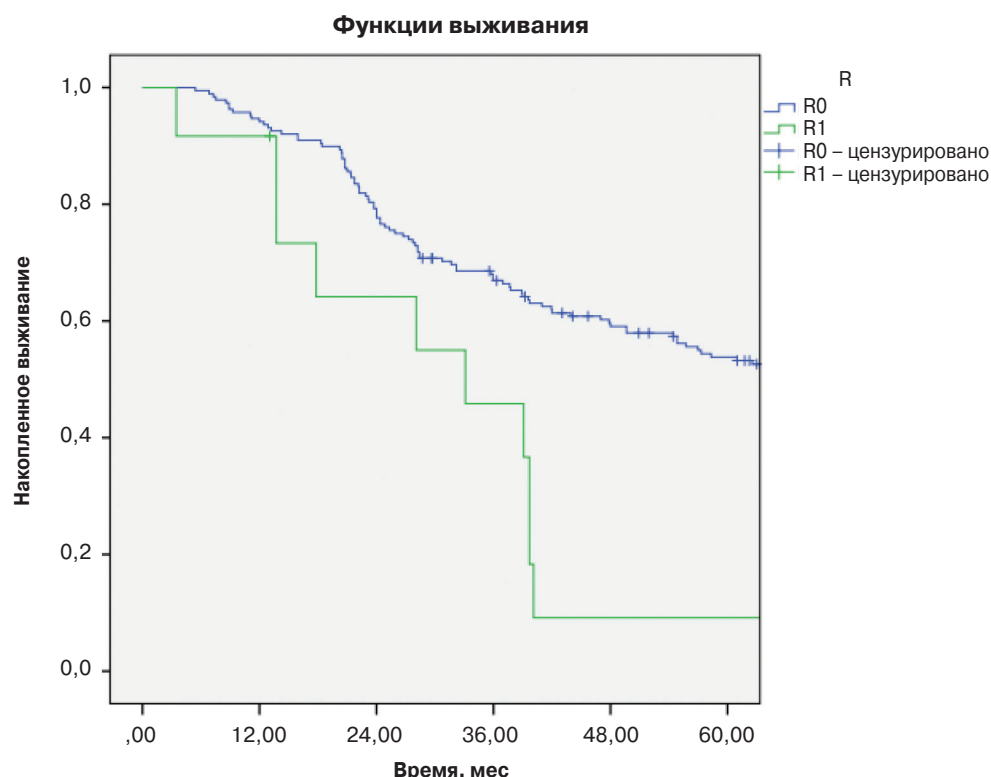


Рис. 4. Общая выживаемость больных с метастазами сарком в легких в зависимости от радикальности операций по поводу метастазов в легких

Несмотря на небольшое количество пациентов, которым операции были выполнены в объеме R1–2 в нашей группе, различия в ОВ были статистически достоверны. Выживаемость без прогрессирования также была достоверно выше после операций, выполненных в объеме R0, что позволило использовать данный критерий при проведении многофакторного анализа как для ОВ, так и для выживаемости без прогрессирования.

В табл. 6 представлены результаты анализа влияния сроков развития метастатического поражения легких у больных с метастазами сарком в легких на прогноз заболевания.

Выживаемость была достоверно выше в группе пациентов, у которых метастазы развились в срок более 2 лет с момента первичного радикального лечения. График выживаемости больных с метастазами сарком в легких в зависимости от сроков развития метастазов в легких представлен на рис. 5.

При развитии метастазов в легких более чем через 2 года после первичного радикального лечения ОВ была достоверно выше.

Также мы проанализировали влияние предшествующей химиотерапии и ее эффективности на отдаленные результаты лечения после резекции внутригрудных метастазов (табл. 7).

В то время как само проведение ХТ до операции не показало прогностического значения в нашей исследуемой группе, ОВ была достоверно выше среди пациентов, у которых проведенная химиотерапия была эффективной.

Анализ ОВ в подгруппе пациентов, которые получали ХТ до удаления метастазов, в зависимости от ее эффекта представлен на рис. 6.

Обсуждение

Пятилетняя ОВ пациентов после хирургического лечения метастазов сарком костей в легких

Таблица 6. Выживаемость в зависимости от сроков развития метастазов в легких у больных с метастазами сарком в легких

Выживаемость	%	p	ОР	95% ДИ
5-летняя ОВ при прогрессировании ранее 24 мес	40,9	<0,0001	0,501	0,341–0,735
5-летняя ОВ при прогрессировании позже 24 мес	61,3	<0,0001	0,501	0,341–0,735

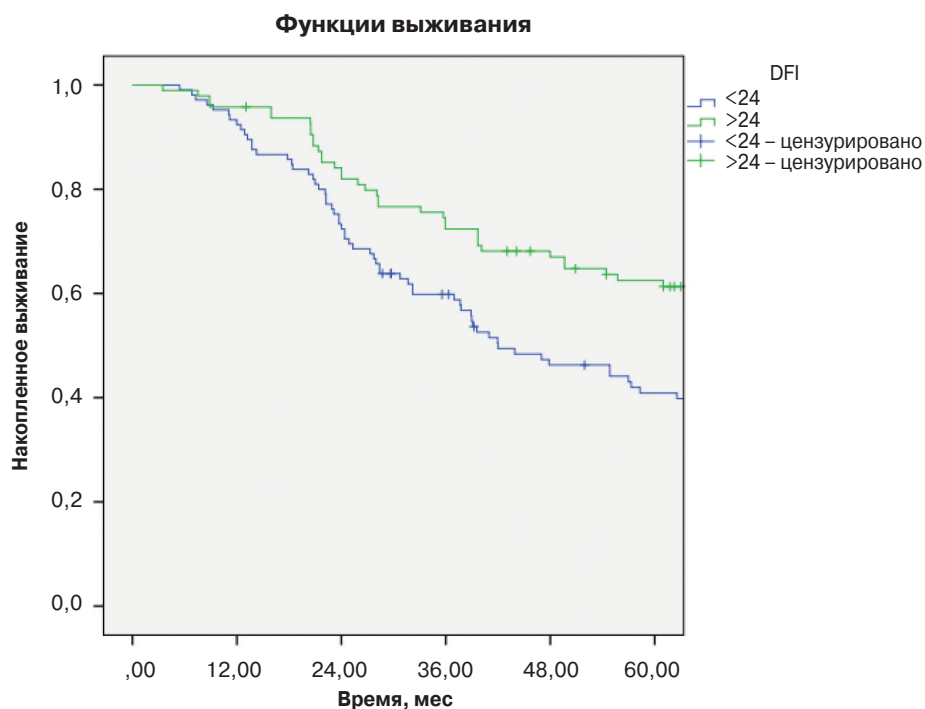


Рис. 5. Общая выживаемость больных с метастазами сарком в легких в зависимости от сроков развития метастазов в легких

Таблица 7. Выживаемость больных после резекций внутригрудных метастазов сарком в зависимости от наличия и эффекта ранее проведенной химиотерапии

Выживаемость	%	p	ОР	95% ДИ
5-летняя ОВ прогрессирование	23,5	0,02	0,46	0,276–0,766
5-летняя ОВ стабилизация/частичный ответ	54,3	0,02	0,46	0,276–0,766

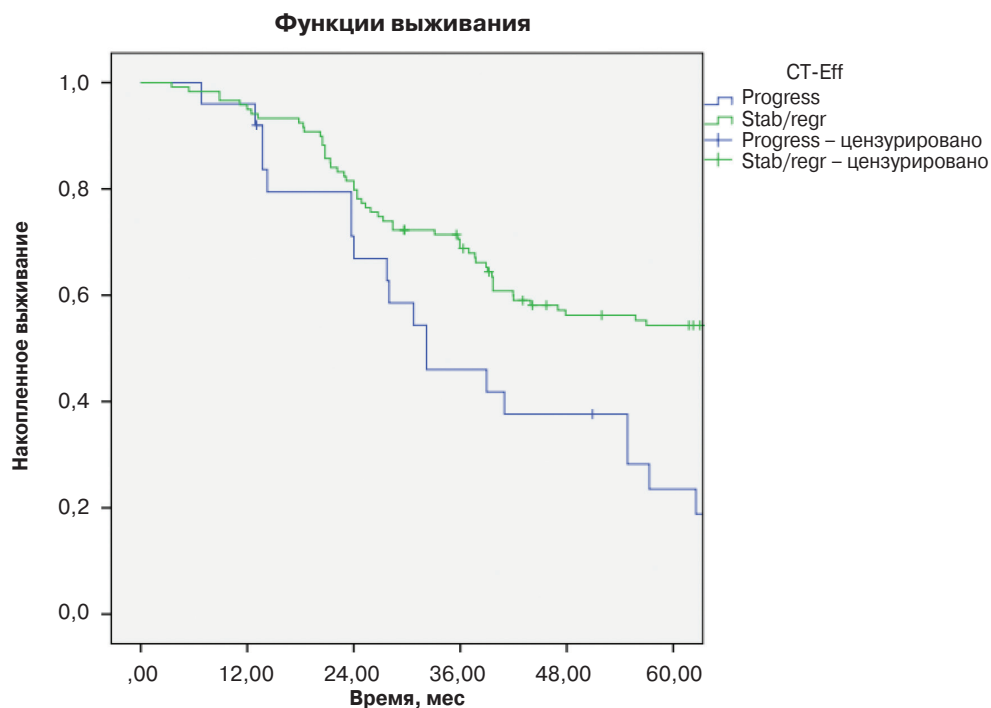


Рис. 6. ОВ больных с метастазами сарком в легких в зависимости от эффекта от проведенной до резекции метастазов химиотерапии

в нашем исследовании составила 56,4%, что находится на уровне наиболее высоких результатов из опубликованных в литературе. В проведенных исследованиях данный показатель составляет от 15 до 60,7% [7, 8]. Значительный разброс в показателях выживаемости объясняется в первую очередь различными критериями селекции пациентов, выбором показаний к операции и разнородными гистологическими формами сарком в разных исследуемых группах.

По данным проведенного нами анализа, наиболее значимыми факторами прогноза были выполнение резекции в объеме R0 и длительность безрецидивного периода. Наши наблюдения полностью коррелируют с данными литературы. Аналогичные параметры были выделены Pastorino и соавт. [4]. Digesu и соавт. на основании систематического обзора литературы дополнительно выделили гистологический тип саркомы, наличие поражения внутригрудных лимфатических узлов и ответ на химиотерапию [9]. Ответ на химиотерапию также оказывал достоверное влияние на ОБ ($p=0,02$) и ВБП ($p=0,048$) в нашем исследовании, однако только при однофакторном анализе.

Важность выполнения резекции в объеме R0 является одним из наиболее обсуждаемых прогностических факторов. Особенностью метастазов сарком является возможность их различной чувствительности к химиотерапии. Ряд очагов могут контролироваться на фоне лекарственного лечения или стереотаксической лучевой терапии, в то время как отдельные — прогрессировать, несмотря на принимаемые меры. Селективное удаление не контролируемых другими методами лечения очагов считается допустимой опцией, по мнению ряда исследователей, однако роль хирургии в данной подгруппе будет сложно доказать, учитывая низкую воспроизводимость показаний к подобному лечению [9, 10].

Несмотря на то что возможность более тщательной ревизии легочной ткани при выполнении операций из открытого доступа не подвергается сомнению, неизвестно клиническое значение удаления большего числа метастатических очагов. Так, Gossot D. и соавт. не отметили различий в ОБ и ВБП после открытых и торакоскопических резек-

ций легочных метастазов. При этом выполнение торакотомии было связано со значительно большей травмой для пациента и снижением возможности выполнения повторных операций на фоне спаечного процесса [11].

Таким образом, хирургическое лечение может привести к долгосрочной выживаемости у пациентов с метастазами сарком в легких, при этом наилучшие результаты лечения достигаются при наличии длительного безрецидивного интервала, небольшого количества метастазов и их удалении в объеме R0. Выполнение операций из торакоскопического доступа не ухудшает отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pastorino U. History of the surgical management of pulmonary metastases and development of the International Registry. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;14(1):18-28.
2. Garcia Franco CE et al. Long-term results after resection for bone sarcoma pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(5):1205-1208.
3. Billingsley KG et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg.* 1999;229(5):602-610; discussion 610-2.
4. Pastorino U et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(1):37-49.
5. Lin AY et al. Risk stratification of patients undergoing pulmonary metastasectomy for soft tissue and bone sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):85-92.
6. Beattie EJ et al. Results of multiple pulmonary resections for metastatic osteogenic sarcoma after two decades. *J Surg Oncol.* 1991;46(3):154-155.
7. Smith R et al. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(4):356-361.
8. Nevala R et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases from soft tissue sarcoma: A single center experience. *J Surg Oncol.* 2019;120(2):168-175.
9. Digesu CS et al. Management of Sarcoma Metastases to the Lung. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(4):721-733.
10. Frakulli R et al. Stereotactic Radiotherapy in the Treatment of Lung Metastases from Bone and Soft-tissue Sarcomas. *Anticancer Res.* 2015;35(10):5581-5586.
11. Gossot D et al. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):238-243.

Информация об авторах / Information about the authors

Ахмедов Бахром Бахтиерович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения торакального ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Кононец Павел Вячеславович, кандидат медицинских наук, директор Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и

Akhmedov Bahrom B., PhD, Senior Researcher, Department of thoracic surgery The federal state budgetary institution «N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology» of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russia.

Kononets Pavel V., PhD, Director of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences N.N. Trapeznikova. The

РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Валиев Аслан Камрадинович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Софронов Денис Игоревич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения вертебральной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

federal state budgetary institution «N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology» of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russia.

Valiev Aslan K., PhD, Head of the Department of General Oncology The federal state budgetary institution «N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology» of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russia.

Sofronov Denis I., PhD, researcher of spine surgery department. The federal state budgetary institution «N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology» of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russia.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — Б.Б. Ахмедов, А.К. Валиев.
- Сбор и обработка материала — Б.Б. Ахмедов, Д.И. Софронов.
- Написание текста — Б.Б. Ахмедов, А.К. Валиев.
- Редактирование — П.В. Кононец, Д.И. Софронов.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.