

Изучение экспрессии Е-кадгерина при немелкоклеточном раке легкого с различным гистологическим строением

Е. Н. Колесников, О. Н. Статешный, Д. А. Харагезов, Э. А. Мирзоян[✉], Т. Г. Айрапетова, А. Г. Милакин, К. Д. Иозефи

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительный анализ экспрессии Е-кадгерина в клетках немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) неоперабельных больных с разной выживаемостью.

Материалы и методы. В исследование было включено 96 больных НМРЛ: 84 (87,5 %) мужчин и 12 (12,5 %) женщин, средний возраст которых составил $62,4 \pm 0,68$ года. У 78 (81,25 %) пациентов диагностирован плоскоклеточный рак (ПКР), а у 18 (18,75 %) – аденокарцинома (АК) со степенью дифференцировки опухолей G2–G3. Пациенты получали лечение и находились под наблюдением в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В опухолевых клетках биоптатов определяли экспрессию кадгеринов. Полученные данные обрабатывали при помощи программы Statistica 13,0 (StatSoftInc., США). Изучаемые данные проверяли на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка.

Результаты. Было отмечено следующее распределение больных НМРЛ: IIA – 2 (2,1 %), IIB – 14 (14,6 %), IIIA – 51 (53,1 %), IIIB – 29 (30,2 %), т.е. частота III стадии выше, чем II стадии (83,3 % ($n = 80$) против 16,7 % ($n = 16$), $p < 0,001$). Летальный исход наступил в группе ПКР в течение 1 года у 28 больных, в период от 1 до 2 лет – у 30, от 2 до 3 лет и более дожили 20 больных. Для АК эти показатели составили 6, 5 и 7 больных соответственно.

При проведении анализа выявлено, что экспрессия Е-кадгерина отмечена как в плоскоклеточном раке, так и в аденокарциномах легкого: Me 55 [LQ 37; UQ 65] и Me 50 [LQ 40; UQ 70] соответственно.

Заключение. В ходе проведенного анализа выявлено, что экспрессия Е-кадгерина отмечена как в плоскоклеточном раке, так и в аденокарциномах легкого без статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p = 0,25$). Статистически значимые различия по уровням экспрессии Е-кадгерина отмечены в образцах биоптатов 2 групп только с выживаемостью до 1 года и до 3 лет и более ($p < 0,05$).

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиолучевое лечение, Е-кадгерин

Для цитирования: Колесников Е. Н., Статешный О. Н., Харагезов Д. А., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Милакин А. Г., Иозефи К. Д. Изучение экспрессии Е-кадгерина при немелкоклеточном раке легкого с различным гистологическим строением. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 14-19. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-2>, <https://elibrary.ru/udwecg>

Для корреспонденции: Мирзоян Эллада Арменовна – к.м.н., научный сотрудник торакального отделения, врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 16 от 12.10.2021 г). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 14.10.2024; одобрена после рецензирования 30.10.2024; принята к публикации 03.11.2024

© Колесников Е. Н., Статешный О. Н., Харагезов Д. А., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Милакин А. Г., Иозефи К. Д., 2024

Research on the expression of E-cadherin in lung cancer tumors with different histological structures

E. N. Kolesnikov, O. N. Stateshny, D. A. Kharagezov, E. A. Mirzoyan[✉], T. G. Ayrapetova, A. G. Milakin, K. D. Iozefi

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To conduct a comparative analysis of E-cadherin expression in inoperable patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) cells and with different survival rates.

Materials and methods. The study included 96 patients with inoperable NSCLC: 84 (87.5 %) men and 12 (12.5 %) women, whose average age was 62.4 ± 0.68 years. Squamous cell carcinoma (SCC) was diagnosed in 78 (81.25 %) patients, and adenocarcinoma (AC) with a tumor differentiation grade of G2-G3 in 18 (18.75 %). The patients were treated and monitored at the National Medical Research Centre for Oncology. The expression of cadherins was determined in the tumor cells of the biopsy specimens. The obtained data have been processed using the Statistica 13.0 program (StatSoftInc., USA). The studied data have been checked for compliance with the normal distribution using the Shapiro-Wilk criterion.

Results. The following distribution of patients with NSCLC was noted: IIA – 2 (2.1 %), IIB – 14 (14.6 %), IIIA – 51 (53.1 %), IIIB – 29 (30.2 %), i.e. the frequency of stage III is higher than stage II (83.3 % ($n = 80$) versus 16.7 % ($n = 16$), $p < 0.001$). Fatal outcome occurred in the SCC group within 1 year in 28 patients, within 1 to 2 years – in 30, 20 patients survived for 3 years or more. For AC, these figures were 6, 5 and 7 respectively.

The analysis revealed that E-cadherin expression was noted in both squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma: Me 55 [LQ 37; UQ 65] and Me 50 [LQ 40; UQ 70], respectively.

Conclusions. 1. The analysis revealed that E-cadherin expression was observed in both squamous cell carcinoma and lung adenocarcinomas without statistically significant differences between the compared groups ($p = 0.25$).

2. Statistically significant differences in the levels of E-cadherin expression were noted in the biopsy samples of the 2 groups only with survival up to 1 year and up to 3 years or more ($p < 0.05$).

Keywords: non-small cell lung cancer, chemoradiation therapy, E-cadherin

For citation: Kolesnikov E. N., Stateshny O. N., Kharagezov D. A., Mirzoyan E. A., Ayrapetova T. G., Milakin A. G., Iozefi K. D. Research on the expression of E-cadherin in lung cancer tumors with different histological structures. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 14-19. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-2>, <https://elibrary.ru/udwecg>

For correspondence: Ellada A. Mirzoyan – Cand. Sci. (Med.), MD, researcher at the Thoracic Department, oncologist at the Department of Thoracic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>
SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948
ResearcherID: AAZ-2780-2021
Scopus Author ID: 57221118516

Compliance with ethical standards: the work was carried out in compliance with the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the National Medical Research Center for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health (extract from the protocol of the meeting No. 16 dated 10/12/2021). Informed consents were obtained from all participants of the study

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 14.10.2024; approved after reviewing 30.10.2024; accepted for publication 03.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого занимает первое место в структуре общей онкологической заболеваемости у мужского населения [1–3]. На долю немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) приходится более 85 % случаев злокачественных опухолей легких. По статистическим данным, около 40 % случаев НМРЛ диагностируются в IV стадии, а 25 % – в III стадии [4].

Основным методом лечения НМРЛ является хирургический [5]. Химиолучевая терапия, как правило, назначается в связи с нерезектабельностью опухоли или неоперабельностью больных, а ее эффективность оценивается по общей и бессобытийной выживаемости больных [6].

В последнее время широкое распространение получили исследования, основанные на изучении генетических особенностей, экспрессии различных рецепторов, которые могут стать потенциальными мишенями для таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек. Данные мишени могут иметь прогностическую значимость при применении различных методов лечения [7]. Известно, что процесс метастазирования начинается с нарушения эпителиальной целостности, что приводит к тому, что опухолевые клетки начинают проникать в окружающую строму, кровеносные и лимфатические сосуды, инфильтрировать другие органы.

Е-кадгерин представляет собой трансмембранный гликопротеин, который тесно связан с возникновением, инвазией и метастазированием рака [8]. Он может способствовать адгезии между эпителиальными клетками и поддерживать целостность структуры тканей, что является сдерживающим фактором метастазирования опухоли. Снижение или потеря его экспрессии ослабляет адгезию между опухолевыми клетками, что приводит к метастазированию опухоли [9]. Сегодня существует ряд исследований, посвященных клинико-патологическим особенностям и прогнозу Е-кадгерина и НМРЛ, но результаты неоднозначны. По мнению одних авторов, низкая экспрессия Е-кадгерина не способствует прогнозированию у пациентов с НМРЛ [10], а другие считают, что экспрессия Е-кадгерина не связана с прогнозом клинического течения [11, 12].

Цель исследования: провести сравнительный анализ экспрессии Е-кадгерина в клетках НМРЛ легкого больных в зависимости от гистологического типа опухоли и клинического течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 96 больных неоперабельным НМРЛ: 84 (87,5 %) мужчин и 12 (12,5 %) женщин, средний возраст которых составил $62,4 \pm 0,68$ года. У 78 (81,25 %) пациентов диагностирован плоскоклеточный рак (ПКР), а у 18 (18,75 %) – аденокарцинома (АК) со степенью дифференцировки опухолей G2–G3. Было отмечено следующее распределение больных НМРЛ: IIA – 2 (2,1 %), IIB – 14 (14,6 %), IIIA – 51 (53,1 %), IIIB – 29 (30,2 %), т.е. частота III стадии выше, чем II стадии (83,3 % ($n = 80$) против 16,7 % ($n = 16$), $p < 0,001$). Больные проходили одновременную химиолучевую терапию в дозах 60 Гр в сочетании с препаратами (паклитаксел + карбоплатин, пеметрексед + карбоплатин) в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями по лечению рака легкого [5].

В опухолевых клетках биоптатов определяли экспрессию кадгеринов.

Для определения экспрессии молекулярных маркеров опухолевыми клетками НМРЛ использовали метод иммуногистохимии с применением первичных моноклональных и поликлональных антител, характеристика которых представлена в таблице 1.

Для визуализации результатов использовали систему детекции UltraVision Quanto Detection System HRP DAB. Оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили с применением светового микроскопа «AxioLab.A1» (Германия) при увеличении объектива $\times 200$, $\times 400$. Полученные данные обрабатывали при помощи программы Statistica 13.0 (StatSoftInc., США). Изучаемые данные проверяли на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка. Так как первичные данные не подчинялись закону нормального распределения, сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U-критерий): рассчитывали медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q1– Q3). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Летальный исход наступил в группе ПКР в течение 1 года у 28 больных, в период от 1 до 2 лет – у 30, от 2 до 3 лет и более дожили 20 больных. Для АК эти показатели составили 6, 5 и 7 больных соответственно.

При проведении анализа выявлено, что экспрессия Е-кадгерина отмечена как в ПКР, так и в аденокарциномах легкого: Me 55 [LQ 37; UQ 65] и Me 50 [LQ 40; UQ 70] соответственно. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было ($p = 0,25$) (рис. 1).

В таблице 1 и на рисунке 2А, Б отражены особенности экспрессии Е-кадгерина в плоскоклеточных опухолях и аденокарциномах у пациентов с различной выживаемостью.

При анализе полученных данных получено, что статистически значимые различия по уровням экспрессии Е-кадгерина отмечаются в образцах биоптатов двух групп только с выживаемостью до 1 года и от 2 и более лет.

В работе Gkogkou P. и соавт. определялась экспрессия Е-кадгерина и синдекана-1 (SDC1) на образцах тканей 64 пациентов с III стадией заболевания на момент обращения.

Так отрицательная экспрессия SDC1 коррелировала с плоскоклеточной гистологией ($p = 0,002$).

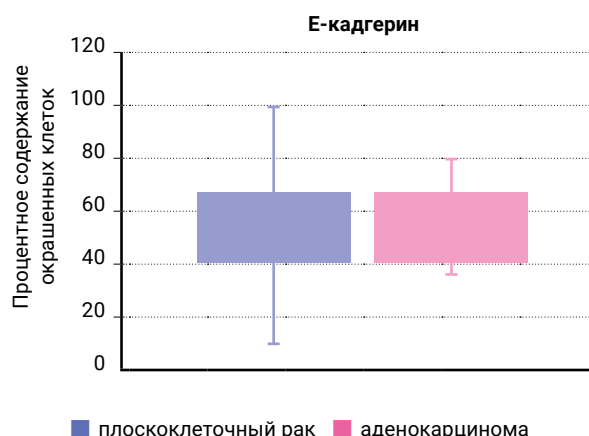


Рис. 1. Экспрессия Е-кадгерина в опухолях больных НМРЛ

Положительная экспрессия Е-кадгерина была достоверно связана с увеличением общей выживаемости (ОВ) в течение 2 лет ($p = 0,032$). Экспрессия Е-кадгерина была независимым прогностическим фактором ОВ ($p = 0,007$) и выживаемости без про-

Таблица 1. Сравнительная характеристика экспрессии Е-кадгерина в плоскоклеточных опухолях и аденокарциномах у больных с различной выживаемостью

Уровень экспрес- сии %	Выживаемость						p-value
	До 1 года (I)		От 1 до 2 лет (II)		От 2 до 3 лет (III)		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Плоскоклеточный рак	43	40–62,5	55	30–65	65	45–67,5	(I–II) = 0,089 *(I–III) = 0,04 (II–III) = 0,134
Аденокарцинома	48	32–61	61	48–67	85	52–91,5	(I–II) = 0,158 *(I–III) = 0,0126 (II–III) = 0,084

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями подгрупп ($p < 0,05$)

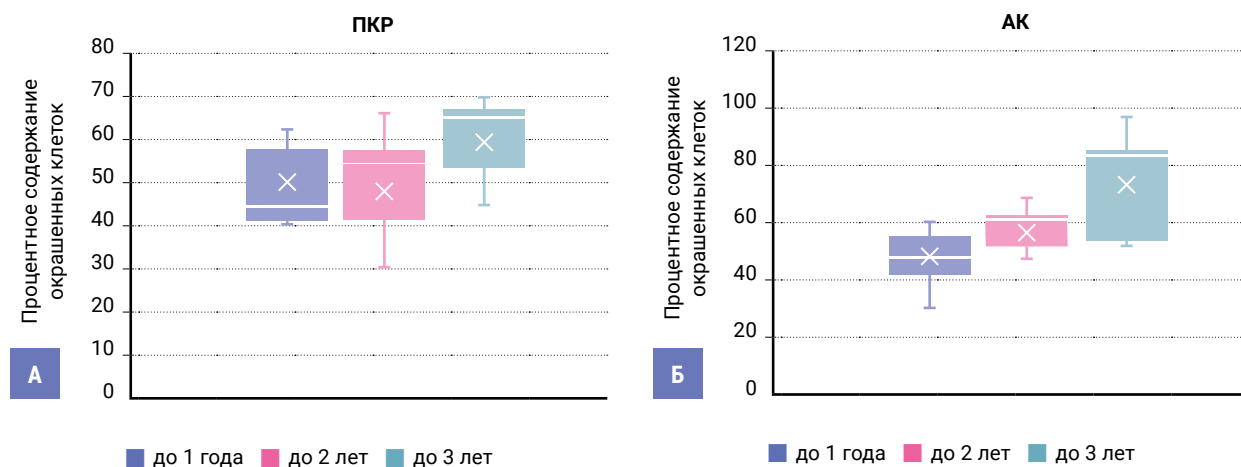


Рис. 2. Экспрессия Е-кадгерина у больных НМРЛ при различной выживаемости. А – ПКР; Б – АК

грессирования ($p = 0,029$). Результаты, полученные авторами, показывают, что положительная экспрессия Е-кадгерина была связана с увеличением ОВ, а также выживаемости без прогрессирования [13].

Л.-У. Не и соавт. изучалась взаимосвязь между Е-кадгерином и Ki-67 и их клиническом значении при НМРЛ. Проведенный корреляционный анализ выявил обратную зависимость между экспрессией Е-кадгерина и Ki-67 ($r = 0,524$, $p = 0,000$). Клинико-патологические характеристики (дифференцировка опухоли, стадия TNM, метастазы в лимфатических узлах и инвазия в плевру) были достоверно связаны с экспрессией Е-cad и Ki-67 ($p < 0,05$). Авторами сделан вывод, что Е-кадгерин и Ki-67 вместе играют ключевую роль в развитии, инвазии и метастазировании НМРЛ, и их совместное обнаружение служит потенциальным маркером для клинической диагностики в дополнение к использованию в качестве терапевтической мишени [14].

ВЫВОДЫ

1. В ходе проведенного анализа выявлено, что повышенная экспрессия Е-кадгерина была отмечена как в плоскоклеточном раке, так и в аденокарциномах легкого без статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p = 0,25$).

2. Статистически значимые различия по уровням экспрессии Е-кадгерина отмечены в образцах биоптатов сравниваемых групп только с выживаемостью в диапазоне до 1 года и up to 3 years or more ($p < 0,05$). По другим критериям статистически достоверных различий выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Е-кадгерин может быть прогностическим фактором общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с НМРЛ, а его оценка совместно с Ki-67 может использоваться в качестве потенциальной терапевтической мишени.

Список источников

1. Кит О. И., Туркин И. Н., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Лейман И. А., Чубарян А. В. и др. Последовательная бронхопластическая верхняя лобэктомия – хирургический компонент мультимодального лечения синхронного двухстороннего первично-множественного немелкоклеточного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2022;21(3):143–150. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-3-143-150>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024, 262 с.
3. Иозефи К. Д., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А. и др. Интраоперационный плевродез как способ профилактики длительной утечки воздуха после анатомических резекций легкого по поводу рака. Современные проблемы науки и образования. 2024;(1):27. <https://doi.org/10.17513/spno.33286>, EDN: NMZYZG
4. Price A. Emerging developments of chemoradiotherapy in stage III NSCLC. Nat Rev Clin Oncol. 2012 Oct;9(10):591–598. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.135>
5. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. 2021, 116 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf?ysclid=m3gxqlmm8k225907433>, Дата обращения: 24.10.2024.
6. Лактионов К. К., Артамонова Е. В., Борисова Т. Н., Бредер В. В., Бычков Ю. М., Владимирова Л. Ю. и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Современная онкология. 2021;23(3):369–402. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.3.201048>, EDN: NPNMMP
7. Faurobert E, Bouin AP, Albiges-Rizo C. Microenvironment, tumor cell plasticity, and cancer. Curr Opin Oncol. 2015 Jan;27(1):64–70. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000154>
8. Edwards LA, Woolard K, Son MJ, Li A, Lee J, Ene C, et al. Effect of brain- and tumor-derived connective tissue growth factor on glioma invasion. J Natl Cancer Inst. 2011 Aug 3;103(15):1162–1178. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr224>
9. Hornsveid M, Tenhagen M, van de Ven RA, Smits AMM, van Triest MH, van Amersfoort M, et al. Restraining FOXO3-dependent transcriptional BMF activation underpins tumour growth and metastasis of E-cadherin-negative breast cancer. Cell Death Differ. 2016 Sep 1;23(9):1483–1492. <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.33>

10. Deeb G, Wang J, Ramnath N, Slocum HK, Wiseman S, Beck A, et al. Altered E-cadherin and epidermal growth factor receptor expressions are associated with patient survival in lung cancer: a study utilizing high-density tissue microarray and immunohistochemistry. *Mod Pathol*. 2004 Apr;17(4):430–439. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800041>
11. Yamashita T, Uramoto H, Onitsuka T, Ono K, Baba T, So T, et al. Association between lymphangiogenesis-/micrometastasis- and adhesion-related molecules in resected stage I NSCLC. *Lung Cancer*. 2010 Dec;70(3):320–328. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.02.013>
12. Zhang H, Liu J, Yue D, Gao L, Wang D, Zhang H, et al. Clinical significance of E-cadherin, β -catenin, vimentin and S100A4 expression in completely resected squamous cell lung carcinoma. *J Clin Pathol*. 2013 Nov;66(11):937–945. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201467>
13. Gkogkou P, Peponi E, Ntaskagiannis D, Murray S, Demou A, Sainis I, et al. E-Cadherin and Syndecan-1 Expression in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated With Chemoradiotherapy. *In Vivo*. 2020;34(1):453–459. <https://doi.org/10.21873/invivo.11795>
14. He LY, Zhang H, Wang ZK, Zhang HZ. Diagnostic and prognostic significance of E-cadherin and Ki-67 expression in non-small cell lung cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Sep;20(18):3812–3817.

Информация об авторах:

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., доцент, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457, Scopus Author ID: 57190297598

Статешный Олег Николаевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Мирзоян Эллада Арменовна ✉ – к.м.н., научный сотрудник торакального отделения, врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Айрапетова Тамара Георгиевна – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5287-5800>, SPIN: 8121-4039, AuthorID: 794672

Милакин Антон Григорьевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Иозефи Кристиан Дмитриевич – торакальный хирург отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Вклад авторов:

Колесников Е. Н., Харагезов Д. А. – научное редактирование;

Статешный О. Н., Мирзоян Э. А. – написание текста, обработка материала;

Айрапетова Т. Г., Милакин К. Д., Иозефи К. Д. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.