

**НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ХОРДОМА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Н.В. Кочергина<sup>1,2</sup>, И.В. Булычева<sup>1</sup>, С.Н. Прохоров<sup>1</sup>, А.Б. Блудов<sup>1</sup>, А.В. Федорова<sup>1</sup>,  
О.Г. Спирина<sup>1</sup>, Я.А. Щипахина<sup>1</sup>**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Прохоров Сергей Николаевич, s89158456042@gmail.com

**Реферат**

**Цель:** Продемонстрировать клинический случай низкодифференцированной хордомы, выделенной в последней классификации ВОЗ 2020 г.

**Материал и методы:** Пациентка 63 лет с низкодифференцированной хордомой, которой были выполнены МРТ, РКТ и сцинтиграфия с остеотропным радиофармпрепаратом.

**Результаты:** При гистологическом исследовании отмечалось малое количество физалиформных клеток, выраженный клеточный полиморфизм и отсутствие межклеточного матрикса. Иммуногистохимически образец был положителен для кератинов (AE1, AE3), брахиурии, S100, эпителиального мембранного антигена (ЕМА). Экспрессия SMARCB1 (INI1) отсутствовала во всех случаях. При МРТ в опухоли с бугристыми четко-нечеткими контурами превалировал средний изоинтенсивный сигнал на T<sub>1</sub>ВИ и T<sub>2</sub>ВИ с единичными мелкими оссификатами в толще опухоли, выявленными при РКТ.

**Заключение:** Низкодифференцированная хордома имеет специфическую гистологическую и иммуногистохимическую картину, однако дифференциальная диагностика на основе методов лучевой визуализации в настоящее время является сложной задачей.

**Ключевые слова:** низкодифференцированная хордома, МРТ, КТ, остеосцинтиграфия

**Для цитирования:** Кочергина Н.В., Булычева И.В., Прохоров С.Н., Блудов А.Б., Федорова А.В., Спирина О.Г., Щипахина Я.А. Низкодифференцированная хордома: клинический случай. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):86-93.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-86-93

**Введение**

Хордома (chordoma) — редкая первичная злокачественная опухоль кости, возникающая из остатков примитивной нотохорды. В подавляющем большинстве случаев поражается осевой скелет: крестцово-копчиковый отдел — до 30–50 %, основание черепа — до 30–35 % и тела позвонков — до 15–30 % [1]. Хордома может возникать в любом возрасте, однако наиболее часто — в интервале 30–70 лет. Среди детей встречаемость менее 5 % [2, 3]. Ежегодная заболеваемость составляет 0,08 на 100 тыс. населения со средней выживаемостью 6,29 лет [2].

Актуальная на данный момент классификация ВОЗ опухолей мягких тканей и костей от 2020 г. выделяет три типа

хордомы: классическая (conventional), дедифференцированная (dedifferentiated) и низкодифференцированная (poorly differentiated). Ранее, в классификации от 2013 г. выделялись классическая (conventional), хондронидная (chondroid) и дедифференцированная (dedifferentiated) хордомы [4]. Морфологическая картина в зависимости от типа существенно варьирует. Для классической хордомы характерно наличие физалиформных клеток и миксоидный и/или хондронидный матрикс. Дедифференцированная хордома состоит из узлов классической хордомы и недифференцированной саркомы. В отношении всех типов, за исключением дедифференцированного компонента в дедифференцированной хордоме, отмечается положи-

тельное гистохимическое окрашивание на цитокератины, брахиурия, S100 и эпителиальный мембранный антиген (EMA) [5]. Однако отсутствие экспрессии SMARCB1 (также известного как hSNF5 / INI1, основного члена комплекса ремоделирования хроматина SWI / SNF), которое сочеталось с более агрессивным течением болезни, в ряде зарубежных исследований послужило поводом для выделения нового типа «низкодифференцированная хордома» [6–8]. В исследовании [7], кроме отсутствия экспрессии SMARCB1, у исследуемой группы отмечалась следующая морфологическая картина. Опухоль была представлена часто расположенными эпителиоидными клетками с пластинчатым рисунком роста, отмечался явный ядерный полиморфизм и обильная эозинофильная цитоплазма. Физалиформные клетки отсутствовали, как и внеклеточная миксоидная строма (в единственно отмеченном случае она была минимальна). Часть образцов имела некрозы в структуре. Митотическая активность была повышена до 12 митозов. Иммуногистохимически все образцы имели положительное окрашивание для цитокератина, брахиурию и в большинстве случаев отрицательное для S100.

По данным одного из последних исследований, средняя выживаемость для пациентов с низкодифференцированной хордомой вне зависимости от локализации составила 53 мес (проанализировано 19 случаев), тогда как для пациентов с классической и хондроидной хордомой также вне зависимости от локализации составил 109 и 96 мес соответственно (проанализировано 681 случай) [8]. Таким образом, при сравнении с приведенной статистикой отмечается существенное снижение средней выживаемости у группы пациентов с низкодифференцированной хордомой, что требует иного подхода к лечению таких пациентов.

Резекция *en bloc* в пределах здоровых тканей в настоящий момент является предпочтительным методом лечения. Однако характерный для данной опухоли медлен-

ный, местно-агрессивный, бессимптомный рост повышает вероятность локального рецидива и появления отдаленных метастазов на момент обнаружения первичной опухоли, что особенно актуально для низкодифференцированной хордомы [9]. Лекарственная терапия, используемая для лечения классической хордомы, показала низкую эффективность [10–16]. В то же время встречаются единичные сообщения о положительных результатах воздействия химиотерапевтических препаратов, применяемых для лечения саркомы Юинга и рака легкого [15], что связывают с отсутствием у низкодифференцированной хордомы внеклеточного матрикса. Группой авторов во главе с A.R. Shih описаны два случая наблюдения ремиссии на протяжении 12 и 11 мес от момента постановки диагноза при полном ответе на химиолучевое лечение [9]. Большие надежды возлагаются на возможность разработки таргетной терапии, а именно ингибиторов EZH2 [17], которые могут быть активны в отношении SMARCB1-негативных опухолей. В настоящий момент клинические испытания в лечении низкодифференцированной хордомы проходит новый препарат таземетостат [9].

Столь явные отличия классической и низкодифференцированной хордомы могут объясняться различными генетическими изменениями. Оказалось, что для низкодифференцированной хордомы характерна потеря хромосомы 22q, включающей SMARCB1, тогда как для классической хордомы характерен сложный паттерн изменений хромосомы 12 и мутация гена RB1 [18].

Учитывая более агрессивное клиническое течение, а также определенную эффективность специфического химиотерапевтического лечения низкодифференцированной хордомы, необходимость морфологического типирования указанной опухоли становится крайне актуальной в планировании лечения данной группы пациентов. До настоящего времени на основании методов лучевой визуализации не разработано достоверных признаков низкодифференцированной хордомы, однако

можно выделить некоторые особенности, отличающие ее от других хордом. За счет более высокой клеточности и отсутствия межклеточного матрикса при МРТ в  $T_2$ ВИ определяется более низкий сигнал от опухоли. Аналогичные причины приводят к различным показателям коэффициента диффузии (ADC), для низкодифференцированной хордомы характерны показатели  $(875 \pm 100) \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ , тогда как для классической хордомы —  $(1474 \pm 1117) \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$  [19].

Цель сообщения — продемонстрировать клинический случай низкодифференцированной хордомы.

## Материал и методы

Группу исследования составили 4 мужчин в возрасте от 32 до 60 лет и одна женщина 63 лет с преимущественной локализацией в крестцово-копчиковом (4 пациента) отделе позвоночника. Четверо пациентов обследованы с первичной и один с рецидивной опухолью в период с 2016 по 2019 гг.

Всем пациентам проводилось иммуногистохимическое исследование в отношении следующих маркеров: кератины (AE1, AE3), брахиурия, S100, эпителиальный мембранный антиген (EMA), SMARCB1 (INI1).

МРТ проводилась на аппарате Siemens Magnetom Avanto 1,5 Тл. Применялись импульсные последовательности спин-эхо в  $T_1$ ,  $T_2$  и  $T_2$  с подавлением сигнала от жировой ткани (TIRM -turbo inversion recovery magnitude). Толщина срезов во всех случаях составляла от 0,3 до 0,5 см, разрешение — от  $384 \times 384$  до  $512 \times 512$ , поле зрения — от 250 до 500 мм<sup>2</sup>.

ПКТ проводилась на аппарате Siemens Somatom Emotion 6. Пациентам выполнялось стандартное исследование в аксиальной проекции с толщиной среза от 0,3 до 0,5 см в режиме визуализации костей, с последующим построением мультипланарных реконструкций в коронарной и сагитальной проекциях.

Планарная сцинтиграфия всего тела проводилась спустя 3 ч после внутривенного введения остеотропного РФП (радиофармпрепарата), меченного <sup>99m</sup>Tc (технефор или фосфотех). Сканирование проводилось в положении лежа на спине с применением коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Использовались гамма-камеры Siemens Symbia E и T<sub>2</sub>. Радиоактивность находилась в интервале 444–740 МБк в зависимости от массы тела пациента. Эффективная доза внутреннего облучения составила от 2,5 до 4,2 мЗв. Регистрация импульсов проводилась в энергетическом окне 140 кэВ. Продолжительность исследования составляла 14–15 мин при скорости перемещения стола 15 см/мин.

## Результаты и обсуждение

У всех пациентов были жалобы на боли разной степени выраженности в зоне роста опухоли длительностью до 7 лет. Двое мужчин связывали появление болей с травмой в анамнезе давностью 7 и 4 года. У 2 мужчин помимо болей выявлялись симптомы сдавления прилежащих органов и нервов: онемение в области промежности, запоры, нарушение мочеиспускания, резкое усиление болевого синдрома с иррадиацией по ягодичным областям, обусловленные большими размерами (до  $13 \times 11,6 \times 17,1$  см) опухолей. Третий пациент обратился с жалобами на умеренные боли в области шейного отдела позвоночника, затруднение глотания, изменение голоса при локализации в шейном отделе позвоночника (С3-5). Всем пациентам выполнена резекция опухоли в пределах здоровых тканей. У 2 мужчин спустя год выявлен рецидив опухоли в области оперативного вмешательства, из которых один подвергся лучевой терапии, в результате чего была достигнута стабилизация процесса. Однако через год выявили продолженный рост, далее была назначена химиотерапия в комбинации иматиниба и рапамуна с эффектом в виде стабилиза-

ции. Дальнейшая судьба всех пациентов неизвестна.

Всем пациентам было выполнено гистологическое исследование, при котором определялись часто расположенные эпителиоидные клетки с пластинчатым рисунком роста, отмечался явный ядерный полиморфизм и обильная эозинофильная цитоплазма. Физалиформные клетки отсутствовали или присутствовали в минимальном количестве. Внеклеточная миксоидная и хондроидная строма отсутствовали. В части образцов имелись некро-

зы в структуре. Иммуногистохимически отмечалось положительное окрашивание всех образцов на: кератины (АЕ1, АЕ3), брахиурию, S100, эпителиальный мембранный антиген (ЕМА). Окрашивание на SMARCB1 (INI1) отсутствовало во всех случаях.

#### Клинический пример

Пациент — женщина 63 лет. Обратилась с жалобами на боль в области крестца. При клинико-лучевом обследовании предполагалась хордома S3-Co2 размерами до 8,6×4,5×6,4 см (рис. 1–5).

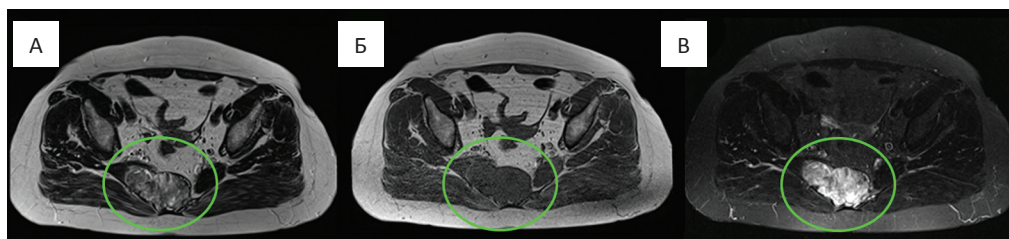


Рис. 1. А, Б, В: МРТ T<sub>2</sub>ВИ, T<sub>1</sub>ВИ, TIRM. Аксиальная проекция. В области S3-Co2 позвонков определяется крупная эксцентричная опухоль с четкими бугристыми контурами, с наличием внекостного компонента, распространяющегося кпереди, латерально вправо и в крестцовый канал. Опухоль имеет неоднородный, преимущественно изоинтенсивный сигнал (подобный сигналу от мышечной ткани) во всех импульсных последовательностях с наличием гиперинтенсивных участков в T<sub>2</sub> и TIRM

Fig. 1. A, B, V: MRI T<sub>2</sub>WI, T<sub>1</sub>WI, TIRM. Axial view. A large eccentric well-circumscribed lobulated mass arising from S3-Co2 vertebrae with soft-tissue extension anteriorly, laterally to the right, and into the sacral epidural space. The tumor has heterogeneous predominantly isointense signal relative to that in muscle on all sequences, with areas of hyperintensity on T<sub>2</sub>WI and TIRM



Рис. 2. А, Б, В: МРТ T<sub>2</sub>ВИ, T<sub>1</sub>ВИ, TIRM. Сагиттальная и корональная проекции. Имеется распространение по позвоночному каналу, которое лучше определяется на сагиттальной проекции. Крестцово-подвздошные суставы интактны (б, в)

Fig 2. A, B, V: MRI T<sub>2</sub>WI, T<sub>1</sub>WI, TIRM. Sagittal and coronal view. Soft tissue extension into the sacral epidural space is more obvious on sagittal images. There is no involvement of sacroiliac joints (б, в)



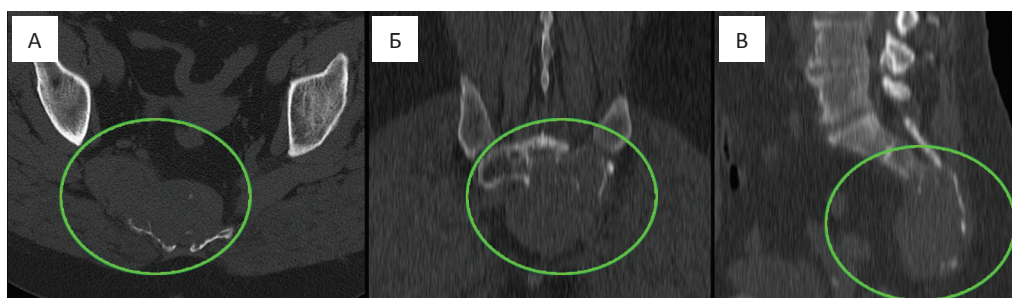


Рис. 3. А, Б, В: КТ. Аксиальная, корональная и сагиттальные проекции. В области S3-Co2 позвонков определяется крупная эксцентричная опухоль с внекостным компонентом, вызывающая субтотальную деструкцию указанных позвонков. В толще опухоли отмечаются два неправильной формы участка обызвествления

Fig. 3. A, Б, В: CT. Axial, coronal and sagittal view. A large eccentric mass with soft tissue component arising from, and subtotally destroying S3-Co2 is noted with two sites of irregular intratumoral calcifications

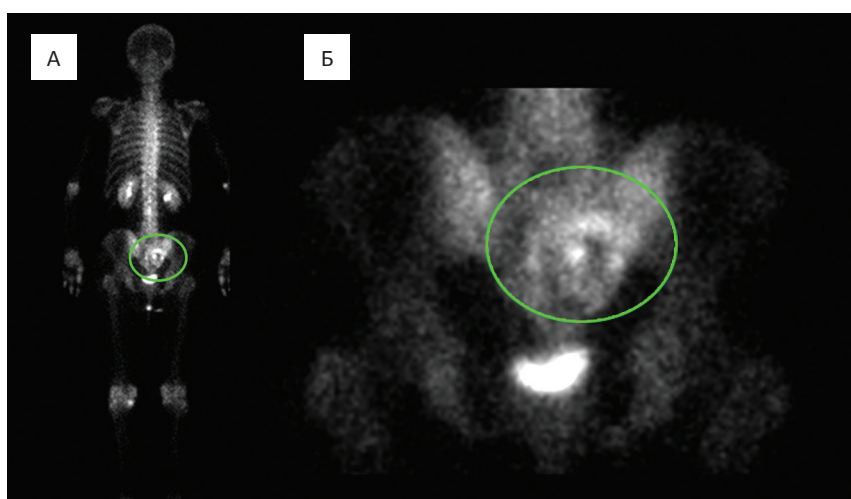


Рис. 4. А, Б: Сцинтиграфия с остеотропным радиофармпрепаратом. Задняя проекция. Определяется серповидное накопление радиофармпрепарата по верхнему полюсу одного из узлов опухоли

Fig. 4. А, Б: Bone scan. Posterior coronal. Crescent uptake is determined along the upper pole of one of the tumor nodes

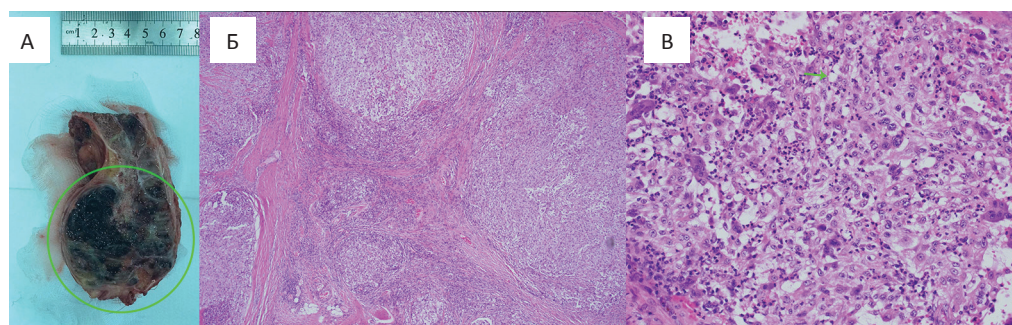


Рис. 5. А — Макропрепарат удаленной опухоли представлен распадающейся тканью желтого цвета с щелевидными полостями, заполненными кровью, с вращением в окружающие мягкие ткани и разрушением дистальных отделов крестца. Б, В — Микропрепарат. Малое количество физиоформных клеток (стрелка), выраженный клеточный полиморфизм, отсутствие межклеточного матрикса

Fig. 5. А — Sacrectomy specimen showing a large lobulated tumor of decaying yellow tissue and slit-like cavities filled with blood, invading surrounding soft tissue and destroying the distal sacrum.

Б, В — Histology. A small number of physaliphorous cells (arrow), pronounced cellular polymorphism, absence of an extracellular matrix

Таким образом, наше исследование подтвердило данные литературных источников. Низкодифференцированная хордома морфологически отличается от классической хордомы снижением/потерей миксоидного и/или хондроида матрикса, отсутствием или наличием единичных физалиформных клеток, появлением эпителиоидных клеток с повышенной митотической активностью, ядерным полиморфизмом и обильной эозинофильной цитоплазмой. Иммуногистохимически низкодифференцированная хордома отличается от классической отсутствием экспрессии SMARCB1 (INI1).

### Заключение

Приведенные сравнительные данные литературного обзора и нашего исследования подтверждают правомерность выделения низкодифференцированной хордомы, отличающейся от классической хордомы ухудшением прогноза болезни и требующей иного подхода к разработке лечения. Отличительной особенностью низкодифференцированной хордомы является превалирование средней интенсивности изоинтенсивного сигнала на всех режимах МРТ, что обусловлено увеличением клеточного компонента в опухоли и снижением вплоть до исчезновения межклеточной миксоидной и/или хондроида стромы, которая имеет высокий сигнал. Уменьшение вплоть до исчезновения стромального компонента опухоли приводит к снижению коэффициента диффузии (ADC) при проведении диффузионно-взвешенной МРТ. Учитывая данные литературных источников [19] для предсказания типа хордомы на этапе лучевой диагностики необходимо МРТ дополнять методикой диффузионно-взвешенного изображения. Выше представленные особенности проявления низкодифференцированной хордомы могут помочь в постановке правильного диагноза, определяющего прогноз заболевания и тактику лечения.

### Список литературы:

1. Murphey MD, Andrews CL, Flemming DJ, et al. From the archives of the AFIP. Primary tumors of the spine: radiologic pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1996;16 (5): 1131-58. DOI: 10.1148/radiographics.16.5.8888395.
2. McMaster ML, Goldstein AM, Bromley CM, et al. Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973-1995. *Cancer Causes Control*. 2001;12:1-11. DOI: 10.1023/a:1008947301735.
3. Wold LE, Laws ER Jr. Cranial chordomas in children and young adults. *J Neurosurg*. 1983;59:1043-7. DOI: 10.3171/jns.1983.59.6.1043.
4. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al eds. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone Geneva: WHO Press; 2013.
5. Vujovic S, Henderson S, Presneau N, et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. *J Pathol*. 2006;209:157-65. DOI: 10.1002/path.1969.
6. Hasselblatt M, Thomas C, Hovestadt V, et al. Poorly differentiated chordoma with SMARCB1/INI1 loss: a distinct molecular entity with dismal prognosis. *Acta Neuropathol*. 2016;132:149-51. DOI: 10.1007/s00401-016-1574-9.
7. Hoch BL, Nielsen GP, Liebsch NJ, et al. Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:811-8. DOI: 10.1097/01.pas.0000209828.39477.ab.
8. Mobley BC, McKenney JK, Bangs CD, et al. Loss of SMARCB1/INI1 expression in poorly differentiated chordomas. *Acta Neuropathol*. 2010;120:745-53. DOI: 10.1007/s00401-010-0767-x.
9. Shih AR, Cote GM, Chebib I, et al. Clinicopathologic characteristics of poorly differentiated chordoma. 2018 DOI: 10.1038/s41379-018-0002-1.
10. Azzarelli A, Quagliuolo V, Cerasoli S, et al. Chordoma: natural history and treatment results in 33 cases. *J Surg Oncol*. 1988;37:185-91. DOI: 10.1002/jso.2930370311.
11. Patel SS, Schwab JH. Immunotherapy as a potential treatment for chordoma: a review. *Curr Oncol Rep*. 2016;18:55. DOI: 10.1007/s11912-016-0543-8.
12. Stacchiotti S, Casali PG. Systemic therapy options for unresectable and metastatic chordomas. *Curr Oncol Rep*. 2011;13:323-30 DOI: 10.1007/s11912-011-0176-x.
13. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:914-20. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.3656.
14. Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S, et al. Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma. *Ann Oncol*. 2013;24:1931-6. DOI: 10.1093/annonc/mdt117.

15. Al-Rahawan MM, Siebert JD, Mitchell CS, et al. Durable complete response to chemotherapy in an infant with a clival chordoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:323-5. DOI: 10.1002/pbc.23297.
16. Scimeca PG, James-Herry AG, Black KS, et al. Chemotherapeutic treatment of malignant chordoma in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996;18:237-40. DOI: 10.1097/00043426-199605000-00032.
17. Wilson BG, Wang X, Shen X, et al. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell*. 2010;18:316-28. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.006.
18. Shih AR, Chebib I, et al. Molecular characteristics of poorly differentiated chordoma. *Genes chromosomes and cancer*. 2019; 58:804-808. DOI: 10.1002/gcc.22782.
19. Yeom KW, Lober RM, Mobley BC, et al. Diffusion-weighted MRI: distinction of skull base chordoma from chondrosarcoma. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(5):1056-61. DOI: 10.3174/ajnr.A3333.

#### Вклад авторов

Кочергина Н.В.: редактирование текста публикации.

Булычева И.В.: морфологические исследования.

Прохоров С.Н.: информационная база больных с целью выявления и оценки хордом различной локализации и подтипов. Литературный обзор. Написание текста публикации.

Блудов А.Б.: участие в обследовании больных, данные которых формировали информационную базу.

Федорова А.В.: участие в обследовании больных, данные которых формировали информационную базу.

Спирина О.Г.: участие в обследовании больных, данные которых формировали информационную базу.

Щипахина Я.А.: участие в обследовании больных, данные которых формировали информационную базу.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** Not declared.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study.

#### Сведения об авторах

Кочергина Наталия Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России. Руководитель группы диагностики заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Булычева Ирина Владиславовна — доктор медицинских наук, врач патологоанатом НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Прохоров Сергей Николаевич — аспирант 1 года НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Блудов Александр Борисович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Федорова Александра Владимировна — врач рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Спирина Ольга Геннадьевна — врач рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

Щипахина Яна Александровна — врач рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

## Poorly Differentiated Chordoma: Case Review

**N.V. Kochergina<sup>1,2</sup>, I.V. Boulytcheva<sup>1</sup>, S.N. Prokhorov<sup>1</sup>, A.B. Bludov<sup>1</sup>, A.V. Fedorova<sup>1</sup>,  
O.G. Spirina<sup>1</sup>, Ya.A. Shchipakhina<sup>1</sup>**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;  
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478

### Abstract

**Purpose:** Demonstrate a clinical case of poorly differentiated chordoma, confirmed using a wide range of research methods.

**Material and methods:** A 63-year-old female patient with poorly differentiated chordoma who underwent immunohistochemical examination, MRI, CT and scintigraphy.

**Results:** An immunohistochemical study confirmed the morphological affiliation of the tumor, supplemented by the data of imaging methods.

**Conclusion:** The poorly differentiated type of chordoma has a specific immunohistochemical picture, however, differential diagnosis based on imaging methods is currently a difficult task.

**Key words:** *poorly differentiated chordoma, MRI, CT, bone scan*

**For citation:** Kochergina NV, Boulytcheva IV, Prokhorov SN, Bludov AB, Fedorova AV, Spirina OG, Shchipakhina YaA. Poorly Differentiated Chordoma: Case Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(4):86-93. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-86-93

### Information about the authors:

Kochergina N.V. <https://orcid.org/0000-0003-3381-0862>.

Boulytcheva I.V. <https://orcid.org/0000-0001-7592-4249>.

Prokhorov S.N. <https://orcid.org/0000-0002-8668-0945>.

Bludov A.B. <https://orcid.org/0000-0002-0970-6144>.

Fedorova A.V. <https://orcid.org/0000-0002-4516-3255>.

Spirina O.G. <https://orcid.org/0000-0002-3821-9361>.

Shchipakhina Ya.A. <https://orcid.org/0000-0003-2571-3894>.