

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-40-49>

Молекулярные классификации рака желудка и их клинический потенциал

М.В. Немцова^{1,2}, А.Д. Молчанов¹, Е.Б. Кузнецова^{1,2}, И.В. Буре^{1,3}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Марина Вячеславовна Немцова nemtsova_m_v@mail.ru

Рак желудка занимает 5-е место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний в мире и является одной из ведущих причин смертности, связанных с данной патологией. В клинической практике для характеристики рака желудка широко используется классификация Lauren, однако она не дает точной информации о течении опухолевого процесса и не позволяет выбрать оптимальный терапевтический подход. Более современные типологии опухолей, например предложенные исследовательскими группами проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) и Азиатской группы по исследованию рака (Asian Cancer Research Group, ACRG), основаны на профилировании молекулярных изменений в опухолевом геноме. На сегодняшний день существуют несколько новых классификаций, согласно которым рак желудка разделяют на типы в зависимости от ответа на разные виды лечения, например на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета или терапию, основанную на активности патологических путей, ассоциированных с иммунитетом, процессами репарации ДНК, онкогенными и стромальными сигнатурами. Предложенные типологии способствуют улучшению диагностики и лечения данной патологии. В обзоре представлены существующие на данный момент классификации опухолей желудка и рассмотрен их практический потенциал.

Ключевые слова: рак желудка, хромосомная нестабильность, The Cancer Genome Atlas, Asian Cancer Research Group, рак желудка, ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр, рак желудка, ассоциированный с микросателлитной нестабильностью, хромосомно-нестабильный рак желудка, геномно-стабильный рак желудка

Для цитирования: Немцова М.В., Молчанов А.Д., Кузнецова Е.Б., Буре И.В. Молекулярные классификации рака желудка и их клинический потенциал. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(2):40–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-40-49>

Molecular classifications of gastric cancer and their clinical potential

M. V. Nemtsova^{1,2}, A. D. Molchanov¹, E. B. Kuznetsova^{1,2}, I. V. Bure^{1,3}

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

²Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Marina Vyacheslavovna Nemtsova nemtsova_m_v@mail.ru

Gastric cancer is the 5th most common oncological disease in the world and one of the leading causes of death associated with this pathology. In clinical practice, the Lauren classification is widely used for gastric cancer characterization, but it does not provide accurate information on tumor progression and does not allow to select the optimal therapeutic approach. More modern tumor typologies, for example proposed by the The Cancer Genome Atlas (TCGA) and the Asian Cancer Research Group (ACRG), are based on profiling of molecular changes in the tumor genome. Currently, several new classifications exist dividing gastric cancer into groups depending on response to different treatment, for example, checkpoint inhibitors or therapy based on activity of pathological pathways associated with immunity, DNA repair, oncogenic and stromal signatures. The proposed typologies improve diagnosis and treatment of this pathology. The review describes currently available classifications of gastric tumors and considers their practical potential.

Keywords: gastric cancer, chromosomal instability, The Cancer Genome Atlas, Asian Cancer Research Group, Epstein–Barr virus-associated gastric cancer, microsatellite instability-associated gastric cancer, chromosomally unstable gastric cancer, genomically stable gastric cancer

For citation: Nemtsova M.V., Molchanov A.D., Kuznetsova E.B., Bure I.V. Molecular classifications of gastric cancer and their clinical potential. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(2):40–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-40-49>

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место по распространенности в мире и составляет 7 % заболеваемости злокачественными новообразованиями. Чаще всего данная патология диагностируется в Азии [1]. Обычно РЖ выявляют на поздних стадиях, поэтому пациенты с этим заболеванием имеют неблагоприятный прогноз и ограниченные возможности лечения [2]. Традиционно по гистологической классификации Lauren выделяют кишечный, диффузный и смешанный типы РЖ [3]. Несмотря на то что эта система широко используется в клинической практике, она не дает точной информации о течении опухолевого процесса и не позволяет выбрать оптимальный терапевтический подход.

Относительная частота кишечного, диффузного и недифференцированного типов РЖ составляет около 53, 32 и 15 % соответственно [4]. Кишечный и диффузный типы значительно различаются по этиологии, эпидемиологии, механизмам канцерогенеза, биологическому поведению и прогнозу [5]. Диффузный РЖ ассоциирован с мутациями в гене *CDH1*, кодирующем молекулу клеточной адгезии E-кадгерин [6], и часто демонстрирует изменение экспрессии гена *RHOA* (ras homolog family member A), который относится к семейству малых ГТФаз и участвует в формировании цитоскелета и клеточной адгезии. Кишечный РЖ связан с атрофическим гастритом и инфекцией *Helicobacter pylori* [7].

Исследовательская группа проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) предложила классификацию опухолей, основанную на профилировании молекулярных изменений в опухолевом геноме [8]. При использовании подходов на основе анализа полноэкзомного секвенирования, изменения копийности хромосомных локусов, экспрессии генов, метилирования ДНК и активности белков РЖ разделен на 4 подтипа: ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), ассоциированный с микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability, MSI), хромосомно-нестабильный и геномно-стабильный [3, 8]. Предложенная молекулярная классификация способствует развитию исследований, направленных на улучшение диагностики и лечения пациентов с РЖ. Однако в настоящее время некоторые молекулярные подтипы этой опухоли, включая хромосомно-нестабильный и геномно-стабильный, еще недостаточно охарактеризованы и не имеют эффективных маркеров,

которые можно использовать для диагностики и молекулярной и гистологической верификации [9].

Известно, что злокачественные опухоли характеризуются высоким уровнем аномальных геномных изменений, называемых нестабильностью генома. Геномную нестабильность можно разделить на MSI и хромосомную нестабильность (chromosome instability, CIN). Оба эти типа нестабильности указывают на мутаторный фенотип опухоли [10]. Мутации, которые накапливаются с высокой частотой в микросателлитных повторах, являются отличительной чертой MSI. Микросателлитная нестабильность связана с генетическими или эпигенетическими изменениями генов *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *MLH1*, кодирующих белки системы репарации неспаренных оснований (MMR) [11]. Нарушение репарации неспаренных оснований способствует накоплению мутаций в опухолевой ткани и формированию гипермутаторного фенотипа опухоли.

Если для опухоли характерны накопление геномных изменений на хромосомном уровне, появление инсерций/делений или изменения копийности определенных локусов, то можно говорить о CIN. Сегодня определение подтипа РЖ с MSI не вызывает затруднений, однако диагностика других молекулярных подтипов РЖ представляет сложность и требует глубокого знания основных механизмов развития таких опухолей. Современные классификации используют MSI и CIN в качестве биологических характеристик, позволяющих выделить молекулярные подтипы новообразований.

На данный момент также существуют классификации РЖ по ответу опухоли на определенные виды лечения, например ингибиторами контрольных точек иммунитета. Они имеют непосредственный практический интерес, поскольку позволяют определить чувствительность и эффективность использования конкретных лекарственных средств.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЖЕЛУДКА, ОСНОВАННАЯ НА РЕЗУЛЬТАТАХ ПРОЕКТА «АТЛАС РАКОВОГО ГЕНОМА»

Для молекулярных классификаций типов опухоли использованы геномные сведения и высокотехнологичные методики. На основе анализа мутационных, экспрессионных, метиломных и протеомных данных, а также результатов исследования копийности определенных хромосомных локусов и профилирования микроРНК исследовательская группа TCGA предло-

Таблица 1. Характеристика молекулярных подтипов рака желудка (РЖ) по классификации, основанной на результатах проекта «Атлас ракового генома» (*The Cancer Genome Atlas*)

Table 1. Characteristics of gastric cancer (GC) molecular subtypes per classification based on the results of *The Cancer Genome Atlas* project

Показатель Parameter	РЖ, ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр (8,8 %) GC associated with Epstein-Barr virus (8.8 %)	РЖ, ассоциированный с микросателлитной нестабильностью (21,7 %) GC associated with microsatellite instability (21.7 %)	Геномно-стабильный РЖ (19,7 %) Genomically stable GC (19.7 %)	Хромосомно-нестабильный РЖ (49,8 %) Chromosomally unstable GC (49.8 %)
Локализация Location	Антральный отдел, тело желудка Antrum, gastric body	Любая Any	Любая Any	Пищеводно-желудочный переход (кардия) Gastroesophageal junction (cardia)
Гистологический тип опухоли Histological type	Любой Any	Кишечный Intestinal	Диффузный Diffuse	Кишечный Intestinal
Молекулярные маркеры Molecular markers	Гиперметилирование <i>CDKN2A/p16INK4A</i> , гиперэкспрессия лигандов рецепторов программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и 2 (PD-L2). Частые мутации в <i>PIK3CA</i> (80 % случаев) и <i>ARID1A</i> (55 % случаев), редкие – в <i>TP53</i> CDKN2A/p16INK4A hypermethylation, programmed cell death-ligands 1 (PD-L1) and 2 (PD-L2) hyperexpression. Frequent mutations in <i>PIK3CA</i> (80 % of cases) and <i>ARID1A</i> (55 % of cases), rare – in <i>TP53</i>	Микросателлитная нестабильность, мутаторный фенотип. Частые мутации в <i>TP53</i> , <i>KRAS</i> , <i>PIK3A</i> и <i>ARID1A</i> . Гиперметилирование <i>MLH1</i> Microsatellite instability, mutator phenotype. Frequent mutations in <i>TP53</i> , <i>KRAS</i> , <i>PIK3A</i> and <i>ARID1A</i> . <i>MLH1</i> hypermethylation	Частые мутации в <i>CDH1</i> и <i>RHOA</i> . Наличие химерных генов <i>CLDN18/ARHGAP</i> . Гиперэкспрессия генов клеточной адгезии и подвижности клеток Frequent mutations in <i>CDH1</i> and <i>RHOA</i> . Presence of chimeric <i>CLDN18/ARHGAP</i> genes. Hyperexpression of cell adhesion and cell motility genes	Часто встречаются анеуплоидия, амплификация генов рецепторов тирозинкиназ, мутации в <i>TP53</i> Aneuploidy, receptor tyrosine kinase gene amplification, mutations in <i>TP53</i> are common
Клинические маркеры Clinical markers	Чаще встречается у мужчин (81 % случаев) More common in men (81 % of cases)	Поздний возраст манифестации (72 года). Чаще встречается у женщин (56 % случаев) Manifests at older age (72 years). More common in women (56 % of cases)	Ранний возраст манифестации (59 лет) Manifests at younger age (59 years)	—

жила молекулярную классификацию опухолей. В результате осуществления этого международного проекта охарактеризованы более 20 тыс. образцов первичных опухолей 33 типов и образцов неопухолевого ткани. Сегодня на основе результатов TCGA разработана молекулярная классификация для рака молочной железы, желудка, легкого, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки, колоректального рака и др.

Согласно этой классификации выделены 4 молекулярных подтипа РЖ: 1) ассоциированный с ВЭБ (ВЭБ-зависимый подтип); 2) ассоциированный с MSI; 3) геномно-стабильный; 4) с хромосомной нестабильностью [8] (табл. 1).

РАК ЖЕЛУДКА, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

По результатам, полученным в ходе реализации проекта TCGA, ВЭБ-зависимый подтип РЖ состав-

ляет примерно 9 % исследованных образцов РЖ и характеризуется наличием ВЭБ. К этому подтипу относятся аденокарциномы желудка, развивающиеся в результате клонального роста ВЭБ-инфицированных эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка [12]. Данный подтип РЖ характеризуется уникальными геномными aberrациями, клинико-патологическими особенностями и хорошим прогнозом. Выживаемость пациентов с РЖ и ВЭБ-положительным статусом составляет 8,5 года, с ВЭБ-отрицательным статусом – 5,3 года [13]. Отличительной чертой этого подтипа РЖ является характерный фенотип метилирования CpG-островков некоторых генов, а также самый высокий уровень гиперметилирования опухолевой ДНК.

Благодаря достижениям, связанным с использованием технологии высокопроизводительного секвенирования, проведено наиболее полное исследование

механизма метилирования ДНК в ВЭБ-положительных опухолях. J. Zhao и соавт. выявили гиперметилирование промоторов 886 генов, участвующих в молекулярных путях, ассоциированных с развитием ВЭБ-зависимого РЖ [14]. Специфический профиль метилирования включал гены *p14ARF*, *AQP3*, *p15*, *p16INK4A*, *DLC1*, *p73*, *Rec8*, *ACSS1*, *WWOX*, *FAM3B*, *BCL7A*, *IHH*, *BLU*, *TRABD*, *TFF1*, *TIMP3*, *FHIT*, *DAPK*, *FSD1*, *GSTP1*, *APC*, *SSTR1*, *CRBP1* и др. [15]. Два из этих генов, *PIK3CA* и *ARID1A*, имели самую высокую степень метилирования [16]. Интересно, что гиперметилирование промотора *CDKN2A/p16INK4A* и гиперметилирование промотора *MLH1* оказались взаимосоключающими событиями. Для этого подтипа РЖ характерно метилирование *CDKN2A/p16INK4A* при отсутствии метилирования *MLH1* [17].

Рак желудка, ассоциированный с ВЭБ, характеризуется высокой частотой соматических мутаций *PIK3CA* (80 % случаев) и *ARID1A* (55 % случаев), однако при этом в опухолях редко обнаруживают мутации в гене *TP53* [8]. Важной для терапевтического использования особенностью данного подтипа РЖ является гиперэкспрессия лигандов программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и 2 (PD-L2) в сочетании с усилением экспрессии определенных генов иммунного ответа [18].

РАК ЖЕЛУДКА С МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ

Ко второму подтипу РЖ относятся опухоли с MSI. Он встречается в 21,7 % исследуемых образцов. Микросателлитная нестабильность – это процесс изменения репликации микросателлитных повторов в опухолевом геноме, связанный с нарушением процессов репарации неспаренных оснований, которые контролируются генами *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*. Проблемы репарации способствуют усилению мутационного статуса и развитию гипермутаторного фенотипа опухоли. По данным TCGA, гипермутаторный фенотип РЖ, ассоциированного с MSI, включает 37 мутировавших генов, таких как *TP53*, *KRAS*, *PIK3A* и *ARID1A* [8]. Эти гены участвуют в осуществлении важных жизненных процессов, включая регуляцию клеточного цикла, транскрипции, апоптоза, поддержание целостности ДНК, ремоделирование хроматина и передачу клеточного сигнала.

Рак желудка, ассоциированный с MSI, отличается определенным фенотипом метилирования CpG-островков различных генов, включая гиперметилирование промотора *hMLH1*. Более 50 % образцов РЖ данного подтипа характеризуются гиперметилированием промотора *hMLH1*, тогда как мутации в этом гене присутствуют примерно в 15 % случаев [19].

Повышение интереса к MSI при РЖ связано с терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета. Недавно для лечения всех типов солидных опухолей, имеющих MSI, был одобрен пембролизумаб. Статус

MSI, а также показатели мутационной нагрузки и нарушение системы репарации непарных оснований (MMR) являются маркерами для назначения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета [20].

Кроме того, статус MSI является прогностическим фактором для пациентов с РЖ, которым назначается химиотерапия. Исследование MAGIC продемонстрировало худшие показатели выживаемости у больных с резектабельным первичным РЖ, ассоциированным с MSI высокой степени, при использовании химиотерапии в дополнение к хирургическому лечению [21]. Считается, что частота встречаемости MSI у пациентов с РЖ зависит от этнической принадлежности, поэтому определение этого маркера в различных национальных группах является важной задачей и позволяет выявить потребность в лечении ингибиторами контрольных точек.

Остальные опухоли согласно классификации, основанной на результатах проекта TCGA, разделены на подтипы в зависимости от изменения копийности генов и локусов, а также наличия крупных хромосомных аберраций в опухолевом геноме.

ГЕНОМНО-СТАБИЛЬНЫЙ РАК ЖЕЛУДКА

Третий подтип РЖ – геномно-стабильный – составляет 19,7 % исследованных образцов. К нему относятся опухоли с диффузным типом по классификации Lauren, имеющие наибольшую частоту мутаций в гене *CDH1*. Кроме того, новообразования этого подтипа характеризуются мутациями в гене *RHOA*, наличием химерных генов *CLDN18-ARHGAP* и гиперэкспрессией генов, отвечающих за процессы клеточной адгезии и подвижности опухолевых клеток.

Геномно-стабильный РЖ сегодня наименее изучен. Изначально считалось, что он имеет сходство с диффузным РЖ (по классификации Lauren). Сегодня показано, что эти подтипы РЖ значительно различаются. Несмотря на то что в образцах и того и другого подтипа обнаружены общие гипермутированные гены *CDH1* и *RHOA* [22], их мутационные профиль и сигнатуры, а также активируемые сигнальные пути имеют большие различия. Геномно-стабильный РЖ характеризуется мутациями в генах, участвующих в пролиферации клеток, что способствует развитию дифференцированной опухоли, тогда как при диффузном РЖ часто мутируют гены, контролирующие дифференцировку, поэтому опухоли преимущественно низкодифференцированные. Анализ показал, что диффузный РЖ связан с активацией патологических путей, регулирующих плюрипотентность и миграцию клеток, а геномно-стабильный – с активацией путей, ассоциированных с развитием бактериальной инфекции и нарушением клеточного цикла. Хотя сегодня не существует биологических маркеров, характеризующих геномно-стабильный РЖ, активация различных патологических путей позволяет объяснить его отличия от диффузного РЖ [23].

ХРОМОСОМНО-НЕСТАБИЛЬНЫЙ РАК ЖЕЛУДКА

Четвертый подтип РЖ – хромосомно-нестабильный – составляет 49,8 % исследованных образцов РЖ и характеризуется повышением частоты анеуплоидий и/или структурных хромосомных перестроек в опухолевых клетках. Хромосомная нестабильность делится на численную, связанную с изменением числа целых хромосом (анеуплоидия) или целых геномов (полиплоидия), и структурную нестабильность, ассоциированную с накоплением хромосомных перестроек. Большую роль в развитии CIN играют нарушения в генах, отвечающих за регуляцию клеточного деления и организацию его веретена. Идентифицированы несколько генов, специфически связанных с хромосомно-нестабильным РЖ, включая *AURKA*, *AURKB*, *CCNB1* и *CDK1*. Эти гены участвуют в регуляции митоза и контроле клеточного цикла; они часто амплифицируются или гиперэкспрессируются при таком подтипе РЖ [24]. По данным TCGA, хромосомно-нестабильные опухоли обычно демонстрируют кишечный фенотип по классификации Lauren и часто имеют мутации в *TP53* (71 % случаев) [8]. Сегодня существуют доказательства, что потеря функции *TP53* может являться

причиной возникновения CIN и быть связанной с развитием хромосомно-нестабильного РЖ [25]. Исследования мутационного профиля *TP53* при РЖ подтвердили повышение частоты соматических мутаций в хромосомно-нестабильных карциномах желудка [26]. Мутации в *TP53* при РЖ с CIN связаны с плохим прогнозом, а также с устойчивостью к химиопрепаратам и таргетным агентам.

По классификации, основанной на данных TCGA, подтипы РЖ имеют специфические клинические признаки. Опухоли с CIN чаще локализуются в желудочно-пищеводном переходе и кардии, тогда как ВЭБ-зависимые опухоли – в антральном отделе и теле желудка. Для геномно-стабильного РЖ характерен более ранний возраст манифестации (медиана возраста пациентов 59 лет) по сравнению с РЖ с MSI (медиана возраста пациентов 72 года). Рак желудка, ассоциированный с MSI, чаще встречается у женщин (56 % случаев), а ВЭБ-зависимый РЖ – у мужчин (81 % случаев) (см. табл. 1). К геномно-стабильному подтипу относятся опухоли диффузного типа по классификации Lauren (73 %), а к подтипу с MSI – преимущественно опухоли интестинального типа по этой классификации.

Таблица 2. Молекулярные подтипы рака желудка (РЖ) по классификации Азиатской группы по исследованию рака (Asian Cancer Research Group)

Table 2. Molecular subtypes of gastric cancer (GC) according to the classification of the Asian Cancer Research Group

Показатель Parameter	РЖ с MSI (23 %) GC with MSI (23 %)	РЖ с MSS и фенотипом эпителиально-мезенхималь- ного перехода (15 %) GC with MSS and epithelial- mesenchymal transition phenotype (15 %)	РЖ с MSS и активным <i>TP53</i> (26 %) GC with MSS and active <i>TP53</i> (26 %)	РЖ с MSS и инактивиро- ванным <i>TP53</i> (36 %) GC with MSS and inactive <i>TP53</i> (36 %)
Локализация Location	Антральный отдел желудка Antrum	Любая Any	Любая Any	Любая Any
Гистологический тип опухоли Histological type	Кишечный Intestinal	Диффузный Diffuse	Любой Any	Любой Any
Молекулярные маркеры Molecular markers	Микросателлитная неста- бильность. Гипермутирован- ный фенотип. Частые мутации в <i>TP53</i> , <i>KRAS</i> , <i>PIK3A</i> и <i>ARID1A</i> Microsatellite instability. Hypermutated phenotype. Frequent mutations in <i>TP53</i> , <i>KRAS</i> , <i>PIK3A</i> and <i>ARID1A</i>	Стабильные микросател- литные повторы. Гипому- тированный фенотип. Гиперэкспрессия генов эпителиально-мезенхи- мального перехода Microsatellite stable. Hypomutated phenotype. Hyperexpression of epithelial- mesenchymal transition genes	Стабильные микроса- теллитные повторы. Активная экспрессия <i>TP53</i> . Высокий процент опухолей с положительным ВЭБ-статусом Microsatellite stable. Active <i>TP53</i> expression. High percentage of EBV-positive tumors	Стабильные микро- сателлитные повторы. Нет экспрессии <i>TP53</i> , частые мутации в <i>TP53</i> Microsatellite stable. No <i>TP53</i> expression, frequent mutations in <i>TP53</i>
Клинические маркеры Clinical markers	Благоприятный прогноз. Низкая частота развития рецидивов. Лучшие показате- ли общей выживаемости Favorable prognosis. Low recurrence rate. Longest overall survival	Плохой прогноз. Ранний возраст манифестации. Высокая частота развития рецидивов Poor prognosis. Early age of manifestation. High recurrence rate	Промежуточный прогноз Intermediate prognosis	Промежуточ- ный прогноз Intermediate prognosis

Примечание. ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр; MSI – микросателлитная нестабильность; MSS – микросателлитная стабильность.
Note. EBV – Epstein–Barr virus; MSI – microsatellite instability; MSS – microsatellite stability.

Однако с точки зрения прогноза ни один из 4 подтипов РЖ не имеет существенных различий в показателях выживаемости пациентов.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЖЕЛУДКА АЗИАТСКОЙ ГРУППЫ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ РАКА

Существует также молекулярная классификация РЖ Азиатской группы по исследованию рака (Asian Cancer Research Group, ACRG), согласно которой выделяют 4 подтипа РЖ: 1) с MSI; 2) с микросателлитной стабильностью (microsatellite stability, MSS) и фенотипом эпителиально-мезенхимального перехода; 3) с MSS и активным *TP53* (MSS/*TP53*+); 4) с MSS и инактивированным *TP53* (MSS/*TP53*-) (табл. 2) [26].

По результатам исследования ACRG подтип с MSI составляет 23 % образцов РЖ и характеризуется наличием MSI и высокой частотой мутаций в генах *ARID1A*, *PIK3CA*, *PTEN*, *KRAS* и *ALK*. Этот подтип имеет некоторое сходство с аналогичным подтипом по классификации, основанной на данных TCGA. Опухоли с MSI имеют кишечный гистологический тип по классификации Lauren, локализируются преимущественно в антральном отделе желудка; их чаще выявляют на I и II стадиях. С учетом обнаружения новообразований данного подтипа на ранних стадиях у пациентов наблюдаются лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с другими подтипами РЖ.

По данным ACRG, РЖ с MSS и фенотипом эпителиально-мезенхимального перехода составляет 15 % образцов РЖ. Для него характерны наименьшее количество соматических мутаций и высокая экспрессия генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом, а также более ранний возраст манифестации по сравнению с другими подтипами этой опухоли. Данный подтип РЖ относится к диффузному гистологическому типу по классификации Lauren. У пациентов с этой патологией отмечаются худшие показатели общей выживаемости по сравнению с пациентами с другими подтипами РЖ, а также самая высокая частота развития рецидивов, особенно с перитонеальной диссеминацией.

Оставшиеся опухоли с MSS разделены на подтипы в зависимости от активности гена *TP53*. Рак желудка подтипа MSS/*TP53*+ составляет 26 % и характеризуется высокой экспрессией *TP53*. Кроме того, среди MSS/*TP53*+ опухолей чаще всего встречаются новообразования с ВЭБ-положительным статусом. Подтип РЖ MSS/*TP53*- составляет 36 % и, напротив, характеризуется отсутствием экспрессии *TP53* и высокой частотой мутаций в этом гене.

Названные 4 подтипа РЖ также имеют характерные клинические проявления, отличающие их от подтипов РЖ по классификации, основанной на данных TCGA. Подтипы, выделенные по классификации ACRG, демонстрируют различия в выживаемости пациентов, что подтверждено другими исследованиями [26].

Несмотря на то что *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является важным фактором патогенеза РЖ, статус этой бактерии не учитывался ни в одной из классификаций. В исследованиях, выполненных в ходе реализации проекта TCGA, *H. pylori* обнаруживалась редко, а в исследованиях ACRG — часто (43 % из 127 протестированных образцов), но не было выявлено связи этой инфекции с определенным подтипом РЖ.

Различия классификаций TCGA и ACRG, вероятно, отражают особенности набора клинической группы. Характерные черты подтипов РЖ также могут варьировать в зависимости от этнических особенностей больных и географического положения страны. Показано, например, что уровень заболеваемости РЖ в Западной Европе выше, чем в ЮАР (~19 и ~10 % соответственно), несмотря на большую распространенность инфекции *H. pylori* в Южной Африке. Сравнение подтипов РЖ показало различия в частоте встречаемости MSI у британских пациентов (3 % случаев) и пациентов Южной Африки (24 % случаев). В то же время у больных из Великобритании выявлена более высокая частота анеуплоидий и хромосомных перестроек (~27 % случаев) по сравнению с больными из ЮАР (~16 % случаев) [27]. Помимо геномной нестабильности, существуют и другие различия подтипов РЖ у пациентов из разных географических регионов. Сообщалось о более высокой активности Т-клеточных путей (например, передачи сигналов CTLA-4) и более выраженной инфильтрации опухоли иммунными клетками у японских пациентов с РЖ по сравнению с пациентами из Европы [28]. Своеобразие паттернов геномной нестабильности отражает вероятное различие биологических механизмов, вызывающих РЖ, у больных из разных географических регионов [29].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ РАКА ЖЕЛУДКА

В последнее время предпринимались попытки создания альтернативных классификаций молекулярных подтипов РЖ. Так, предложено разделить РЖ на группы в зависимости от чувствительности к лечению ингибиторами контрольных точек иммунитета. Решающее значение в повышении эффективности иммунотерапии имеет определение прогностических биомаркеров ответа на лечение, таких как экспрессия PD-L1 [30], нарушение репарации неспаренных оснований ДНК или MSI [31], опухолевая мутационная нагрузка [32]. Известно, что опухоли с высокой иммунной инфильтрацией более активно отвечают на иммунотерапию, чем опухоли с низкой иммунной инфильтрацией. По данным иммуногеномного анализа при РЖ мутации в *TP53* коррелируют с супрессией противоопухолевого иммунитета [33].

В своем исследовании L. Li и X. Wang выделили 3 подтипа РЖ на основе активности 15 патологических путей, ассоциированных с иммунитетом, процессами репарации ДНК, онкогенными и стромальными

сигнатурами: низкоиммунный подтип, подтип, обогащенный стромальным компонентом, и высокоиммунный подтип. Низкоиммунный подтип характеризовался низкой инфильтрацией иммунными клетками, высокой активностью репарации ДНК, высоким уровнем анеуплоидии, внутриопухолевой гетерогенности и частыми мутациями в *TP53*. Подтип, обогащенный стромальным компонентом, показал низкую активность репарации ДНК, геномную стабильность, низкую внутриопухолевую гетерогенность и плохой прогноз. Для высокоиммунного подтипа характерны сильно выраженная иммунная инфильтрация, высокая активность репарационных процессов, мутационная нагрузка опухоли и частота микросателлитной нестабильности, а также мутации в *ARID1A*, повышенная экспрессия PD-L1 и благоприятный прогноз. Идентификация новых подтипов РЖ позволяет по-новому взглянуть на опухолеобразование, а также имеет потенциальное клиническое значение для лечения РЖ [34].

Еще одна альтернативная классификация предложена Z. Lei и соавт., которые проанализировали закономерности экспрессии генов в 248 опухолях желудка и выявили 3 их подтипа: пролиферативный, метаболический и мезенхимальный [35]. Проллиферативный РЖ характеризовался повышенной экспрессией генов, связанных с регуляцией клеточного цикла, высокими частотой мутаций в *TP53*, частотой структурных нарушений (особенно амплификацией онкогенов *CCNE1*, *MYC*, *ERBB2* и *KRAS*) и кишечным типом по классификации Lauren. Опухоли этого подтипа имели высокий уровень нестабильности генома и гипометилирования ДНК. Для метаболического подтипа РЖ характерны активация генов, которые экспрессируются в нормальной слизистой оболочке желудка, а также гиперактивация путей, связанных с развитием определенного типа метаплазии и экспрессией спазмолитических пептидов. Опухоли данного подтипа были более чувствительны к лечению 5-фторурацилом по сравнению с другими подтипами РЖ, что подтверждено исследованием с участием двух независимых групп пациентов. Мезенхимальный подтип отличался повышенной экспрессией генов, связанных с клеточной адгезией, гиперэкспрессией *CDH2* (N-кадгерин) и низкой экспрессией *CDH1* (E-кадгерин), что характерно для мезенхимальных клеток, а также активацией путей, регулирующих эпителиально-мезенхимальный переход и стволовые опухолевые клетки. Данный подтип РЖ связан с диффузным типом по классификации Lauren и низкой частотой изменения копийности некоторых локусов (CNV); в нем определяли активацию путей эпителиально-мезенхимального перехода, трансформирующего фактора роста β (TGF- β), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF- κ B), мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) и сигнального пути Sonic Hedgehog (SHH). Клеточные линии мезенхимального

подтипа показали чувствительность к ингибиторам PI3K/АКТ/mTOR, что согласуется с гиперактивацией молекулярного пути mTOR. Несмотря на различия в геномных изменениях и реакции на лекарства, эти 3 подтипа не показали существенных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости.

Еще одна классификация РЖ – Single-patient classifier (SPC) – разработана на основе полимеразной цепной реакции в реальном времени для прогноза ответа на адьювантную химиотерапию пациентов с резектабельным РЖ II–III стадии [36]. Она основана на определении экспрессии 4 генов в парафинизированных срезах опухолевой ткани РЖ, фиксированных формалином. Используемые гены *GZMB*, *WARS*, *SFRP4* и *CDX1* идентифицированы из набора транскриптомных данных 1259 образцов опухолей. В отличие от других критериев молекулярного типирования РЖ, которые не применимы к отдельным пациентам, эту классификацию можно использовать для конкретного случая. Исследователи определили 3 клинически значимых подтипа РЖ (иммунный, эпителиальный и стволоподобный), для которых характерны определенные уровни экспрессии генов и клинически полезные биомаркеры, позволяющие распределить пациентов по подтипам (табл. 3). Классификация SPC предполагает использование двухуровневого алгоритма разделения на группы.

Классификацию SPC впервые применили в группе 307 пациентов с РЖ, также она использовалась в независимом исследовании CLASSIC на выборке 625 пациентов [36]. Данная классификация позволяет разделить опухоли по чувствительности к химиотерапии и прогнозу. По прогностической составляющей пациентов распределили на группы низкого, промежуточного и высокого риска, 5-летняя общая выживаемость которых составила 83,2; 74,8 и 66 % соответственно. К группе низкого риска относится иммунный РЖ (высокий уровень экспрессии *GZMB* и *WARS*), к группе высокого риска – стволоподобный РЖ (высокий уровень экспрессии *SFRP4*). Пациенты с низким уровнем экспрессии гена *SFRP4* отнесены к группе промежуточного риска. Эпителиальный РЖ (высокий уровень экспрессии *CDX1*) – подтип, при котором наблюдается хороший ответ опухоли на химиотерапию по сравнению с новообразованиями с низким уровнем экспрессии *CDX1*. В последующем исследовании подтверждено, что прогностическая ценность SPC превосходит прогностическую ценность традиционной классификации опухолей Tumor, Nodus and Metastasis [37]. Классификацию SPC рекомендуется применять для стратификации пациентов с локализованным резектабельным РЖ после операции с целью облегчения принятия терапевтических решений [36]. Так, для больных с иммунным РЖ не требуется адьювантная химиотерапия после хирургического вмешательства, поскольку у них обычно благоприятный прогноз, а дополнительная химиотерапия не улучшает показатели общей выжи-

Таблица 3. Молекулярные подтипы рака желудка (РЖ) по классификации Single-patient classifier (SPC)**Table 3.** Molecular subtypes of gastric cancer (GC) according to the Single-patient classifier (SPC)

Показатель Parameter	Иммунный РЖ Immune GC	Эпителиальный РЖ Epithelial GC	Стволоподобный РЖ Stem-like GC
Экспрессия генов Gene expression	<i>GZMB, WARS</i>	<i>CDX1</i>	<i>SFRP4</i>
Клинико-патологические характеристики Clinical and pathological characteristics	Положительный ВЭБ-статус, пожилой возраст Positive EBV status, elderly age	Отрицательный ВЭБ-статус, наличие стабильных микросателлитных повторов (MSS/MSI-L), ранний возраст манифестации Negative EBV status, presence of stable microsatellite repeats (MSS/MSI-L), early age of manifestation	Геномно-стабильный подтип (по классификации исследовательской группы TCGA, диффузный тип (по классификации Lauren) Genomically stable subtype (per TCGA research group classification), diffuse type (per Lauren classification)
Клиническое значение Clinical significance	Хороший прогноз, опухоль нечувствительна к химиотерапии Favorable prognosis, tumor is insensitive to chemotherapy	Ранний возраст манифестации, возраст, опухоль чувствительна к химиотерапии Early age of manifestation, tumor is sensitive to chemotherapy	Плохой прогноз Poor prognosis

Примечание. ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр; MSI-L – микросателлитная нестабильность низкого уровня; MSS – микросателлитная стабильность; TCGA – проект «Атлас ракового генома».

Note. EBV – Epstein–Barr virus; MSI-L – low microsatellite instability; MSS – microsatellite stability; TCGA – The Cancer Genome Atlas.

ваемости. Пациентам с эпителиальным РЖ рекомендуется адъювантная химиотерапия после операции, так как она повышает показатели выживаемости в этой группе. Авторы также подчеркнули необходимость разработки новых вариантов лечения стволоподобного РЖ, который имеет худший прогноз [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижения в диагностике и стратегиях лечения РЖ, во многих случаях данная патология выявляется на поздних стадиях, что приводит к неблагоприятному прогнозу. В связи с молекулярной гетерогенностью РЖ традиционные классификации, основанные на морфологии опухолей, не всегда позволяют подобрать оптимальную для пациента тактику терапии. В последнее время все большее значение приобретают классификации, базирующиеся на молекулярных особенностях опухолей и ответе на опре-

деленные виды лечения. Использование подходов на основе полноэкзомного секвенирования, анализа копийности хромосомных локусов, экспрессии генов, метилирования ДНК и активности белков позволило определить молекулярные подтипы РЖ, которые могут давать более подробную информацию об опухоли, чем гистопатологические характеристики. Сегодня продолжается работа, направленная на использование данных, полученных при выявлении и исследовании молекулярных подтипов, в клиническую практику, а также определение клинических, диагностических и прогностических маркеров для выделенных подтипов РЖ (классификации TCGA, ACRG и др.). Еще одним важным направлением исследований является установление связи молекулярно-генетических подтипов РЖ и ответа опухоли на терапию, а также разработка новых терапевтических агентов для успешного лечения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210
- Japanese gastric cancer association japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021;24(1):1–21. DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y
- Grabsch H.I., Tan P. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. *Dig Surg* 2013;30(2):150–8. DOI: 10.1159/000350876
- Hu B., El Hajj N., Sittler S. et al. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(3):251–61. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021
- Lin X., Zhao Y., Song W.-M., Zhang B. Molecular classification and prediction in gastric cancer. *Comput Struct Biotechnol J* 2015; 13:448–58. DOI: 10.1016/j.csbj.2015.08.001
- Немцова М.В., Буре И.В., Залетаев Д.В. и др. Е-кадгерин в опухолевой прогрессии рака желудка. *Медицинская генетика* 2022;21(5):3–17. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.05.3-17

- Nemtsova M.V., Bure I.V., Zaletaev D.V. et al. E-cadherin in gastric cancer tumorigenesis. *Medicinskaya genetika = Medical Genetics* 2022;21(5):3–17. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2022.05.3-17
7. Ma J., Shen H., Kapesa L., Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol Lett* 2016;11(5):2959–64. DOI: 10.3892/ol.2016.4337
 8. Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202–9. DOI: 10.1038/nature13480
 9. Strand M.S., Lockhart A.C., Fields R.C. Genetics of gastric cancer. *Surg Clin North Am* 2017;97(2):345–70. DOI: 10.1016/j.suc.2016.11.009
 10. Loeb L.A. A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 2001;61(8):3230–9.
 11. Kawakami H., Zaanan A., Sinicrope F.A. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16(7):30. DOI: 10.1007/s11864-015-0348-2
 12. Naseem M., Barzi A., Brezden-Masley C. et al. Outlooks on Epstein–Barr virus associated gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;66:15–22. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.03.006
 13. Sun K., Jia K., Lv H. et al. EBV-positive gastric cancer: current knowledge and future perspectives. *Front Oncol* 2020;10:583463. DOI: 10.3389/fonc.2020.583463
 14. Zhao J., Liang Q., Cheung K.-F. et al. Genome-wide identification of Epstein–Barr virus-driven promoter methylation profiles of human genes in gastric cancer cells. *Cancer* 2013;119(2):304–12. DOI: 10.1002/cncr.27724
 15. Wang J., Liu W., Zhang X. et al. LMP2A induces DNA methylation and expression repression of AQP3 in EBV-associated gastric carcinoma. *Virology* 2019;534:87–95. DOI: 10.1016/j.virol.2019.06.006
 16. Ignatova E., Seriak D., Fedyanin M. et al. Epstein–Barr virus-associated gastric cancer: disease that requires special approach. *Gastric Cancer* 2020;23(6):951–60. DOI: 10.1007/s10120-020-01095-z
 17. Geddert H., zur Hausen A., Gabbert H.E., Sarbia M. EBV-infection in cardiac and non-cardiac gastric adenocarcinomas is associated with promoter methylation of P16, P14 and APC, but not HMLH1. *Cell Oncol (Dordr)* 2011;34(3):209–14. DOI: 10.1007/s13402-011-0028-6
 18. Koh J., Ock C.-Y., Kim J.W. et al. Clinicopathologic implications of immune classification by PD-L1 expression and CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes in stage II and III gastric cancer patients. *Oncotarget* 2017;8(16):26356–67. DOI: 10.18632/oncotarget.15465
 19. Ratti M., Lampis A., Hahne J.C. et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci* 2018;75(22):4151–62. DOI: 10.1007/s00018-018-2906-9
 20. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K. et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895–902. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0275
 21. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C. et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1197–203. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.6762
 22. Nam S., Kim J.H., Lee D.H. RHOA in gastric cancer: functional roles and therapeutic potential. *Front Genet* 2019;10:438. DOI: 10.3389/fgene.2019.00438
 23. Ling Y., Watanabe Y., Nagahashi M. et al. Genetic profiling for diffuse type and genomically stable subtypes in gastric cancer. *Comput Struct Biotechnol J* 2020;18:3301–8. DOI: 10.1016/j.csbj.2020.10.021
 24. Ma H., He Z., Chen J. et al. Identifying of biomarkers associated with gastric cancer based on 11 topological analysis methods of cytohubba. *Sci Rep* 2021;11(1):1331. DOI: 10.1038/s41598-020-79235-9
 25. Zhang R., Liu Z., Chang X. et al. Clinical significance of chromosomal integrity in gastric cancers. *Int J Biol Markers* 2022;37(3):296–305. DOI: 10.1177/03936155221106217
 26. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M. et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21(5):449–56. DOI: 10.1038/nm.3850
 27. Buffart T.E., Louw M., van Grieken N.C.T. et al. Gastric cancers of Western European and African patients show different patterns of genomic instability. *BMC Med Genomics* 2011;4:7. DOI: 10.1186/1755-8794-4-7
 28. Lin S.J., Gagnon-Bartsch J.A., Tan I.B. et al. Signatures of tumour immunity distinguish asian and non-asian gastric adenocarcinomas. *Gut* 2015;64(11):1721–31. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308252
 29. Chia N.-Y., Tan P. Molecular classification of gastric cancer. *Ann Oncol* 2016;27(5):763–9. DOI: 10.1093/annonc/mdw040
 30. Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R. et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20(19):5064–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3271
 31. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
 32. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L. et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;16(11):2598–2608. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386
 33. Jiang Z., Liu Z., Li M. et al. Immunogenomics analysis reveals that TP53 mutations inhibit tumor immunity in gastric cancer. *Transl Oncol* 2018;11(5):1171–87. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.07.012
 34. Li L., Wang X. Identification of gastric cancer subtypes based on pathway clustering. *NPJ Precis Oncol* 2021;5(1):46. DOI: 10.1038/s41698-021-00186-z
 35. Lei Z., Tan I.B., Das K. et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 2013;145(3):554–65. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.010
 36. Cheong J.-H., Yang H.-K., Kim H. et al. Predictive test for chemotherapy response in resectable gastric cancer: a multi-cohort, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2018;19(5):629–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30108-6
 37. Choi Y.Y., Jang E., Seo W.J. et al. Modification of the TNM staging system for stage II/III gastric cancer based on a prognostic single patient classifier algorithm. *J Gastric Cancer* 2018;18(2):142–51. DOI: 10.5230/jgc.2018.18.e14
 38. Jeon J., Cheong J.-H. Clinical implementation of precision medicine in gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2019;19(3):235–53. DOI: 10.5230/jgc.2019.19.e25

Вклад авторов

М.В. Немцова, Е.Б. Кузнецова: написание текста статьи, редактирование;
 А.Д. Молчанов: подбор литературы по теме статьи, подготовка таблиц и рисунков;
 И.В. Буре: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contributions

M.V. Nemtsova, E.B. Kuznetsova: article writing, editing;
 A.D. Molchanov: selection of literature on the topic of the article, preparation of tables and figures;
 I.V. Bure: literature review on the topic of the article, article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID authors

М.В. Немцова / M.V. Nemtsova: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

Е.Б. Кузнецова / E.B. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0001-5825-0430>

И.В. Буре / I.V. Bure: <https://orcid.org/0000-0003-2043-5848>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-75-10117-П).

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No 20-75-10117-P).

Статья поступила: 06.10.2023. **Принята к публикации:** 19.03.2024.

Article submitted: 06.10.2023. **Accepted for publication:** 19.03.2024.