

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-61-66>

Исследование противоопухолевой эффективности пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (Инг-Рас) на ксенографтной модели немелкоклеточного рака легкого

Т.М. Кулинич, Е.А. Кудинова, А.В. Иванов, А.М. Шишкин, В.В. Каминский, О.Б. Князева, И.А. Пучков, В.К. Боженко

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Татьяна Михайловна Кулинич sobral@mail.ru

Актуальной проблемой терапии онкологических заболеваний в последние годы является лечение опухолей, в патогенезе которых участвует онкоген *RAS*. Высокая доля мутаций в этом гене характерна для опухолей различных локализаций, что делает его привлекательной мишенью. Современные препараты, селективно ингибирующие мутантный *KRAS*, имеют значительные преимущества по сравнению с традиционными методами лечения, но обладают и недостатками, среди которых высокая частота развития побочных эффектов. Поэтому разработка новых препаратов – ингибиторов Ras-ГТФаз, имеющих улучшенные фармакодинамические характеристики, является важной задачей. Цель работы – исследование *in vivo* специфической фармакологической активности нового пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (Инг-Рас), на ксенографтной модели немелкоклеточного рака легкого человека.

Получены статистически значимые данные об увеличении продолжительности жизни мышей, которым вводили ингибитор Ras-ГТФазы, по сравнению с контрольной группой: на 16 % при дозе 5 мг/кг и на 36,3 % при дозе 10 мг/кг. Также наблюдалось дозозависимое торможение роста опухоли на 30,5 и 57,3 % соответственно. Высокая специфичность, обусловленная механизмом действия пептидной конструкции, позволяет ожидать минимизацию побочных эффектов потенциального лекарственного средства Инг-Рас.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, Инг-Рас, *RAS*, ингибитор Ras-ГТФазы, таргетная терапия

Для цитирования: Кулинич Т.М., Кудинова Е.А., Иванов А.В. и др. Исследование противоопухолевой эффективности пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (Инг-Рас) на ксенографтной модели немелкоклеточного рака легкого. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(1):61–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-61-66>

Study of antitumor effectiveness of Ras GTPase peptide inhibitor (Inh-Ras) in xenograft model of non-small cell lung cancer

T.M. Kulinich, E.A. Kudinova, A.V. Ivanov, A.M. Shishkin, V.V. Kaminsky, O.B. Knyazeva, I.A. Puchkov, V.K. Bozhenko

Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Tatiana Mikhailovna Kulinich sobral@mail.ru

In recent years, treatment of tumors associated with the *RAS* oncogene has become an important problem. High level of mutations in this gene is characteristic of tumors of various locations which makes it an attractive target. Modern drugs selectively inhibiting mutant *KRAS* have significant benefits compared to traditional treatment methods but also have shortcomings including high rate of adverse events. Therefore, development of new drugs – Ras GTPase inhibitors – with better pharmacodynamics characteristics is an important task.

Aim. To study *in vivo* specific pharmacological activity of a new peptide inhibitor of Ras GTPase (Inh-Ras) in a xenograft model of human non-small cell lung cancer.

Statistically significant data on increased lifespan of mice who were administered Ras GTPase inhibitor compared to the control group were obtained: by 16 % for dose 5 mg/kg and by 36.3 % for dose 10 mg/kg. Additionally, dose-dependent slowing of tumor growth by 30.5 and 57.3 %, respectively, was observed. High specificity due to the mechanism of action of the peptide construct allows to anticipate minimization of side effects of the potential drug Inh-Ras.

Keywords: non-small cell lung cancer, Ing-Ras, *RAS*, Ras-GTPase inhibitor, targeted therapy

For citation: Kulinich T.M., Kudinova E.A., Ivanov A.V. et al. Study of antitumor effectiveness of Ras GTPase peptide inhibitor (Inh-Ras) in xenograft model of non-small cell lung cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2025;12(1):61–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-61-66>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что гены семейства *RAS* являются одними из самых распространенных онкогенов человека, долгое время эта терапевтическая мишень была недоступна для фармакологических препаратов. Только в 2021 г. (в РФ в 2023 г.) появились первые разрешенные к клиническому применению селективные ингибиторы Ras-ГТФазы. Однако даже их использование не уменьшает важность проблемы поиска новых фармацевтически активных молекул, направленных на данную мишень, что связано с большим количеством побочных эффектов, характерных для низкомолекулярных ингибиторов.

Результаты анализа 4 крупнейших баз данных, содержащих молекулярно охарактеризованные образцы опухолей, показали, что приблизительно 19 % опухолей различных локализаций (примерно 3,4 млн новых случаев в год во всем мире) имеют мутации в гене *RAS*, при этом мутации в гене *KRAS* ответственны за формирование 75 % новообразований [1]. Высокая частота мутаций в гене *RAS* наблюдается при аденокарциномах различных отделов кишечника, раке легкого (РЛ), щитовидной железы, эндометрия, мочевого пузыря, холангиокарциномы, меланомы кожи и других форм рака [2]. При раке поджелудочной железы *RAS*-мутации встречаются более чем в 90 % случаев [3]. РЛ является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием: в 2022 г. зарегистрировано почти 2,5 млн новых случаев, и при этом данное заболевание является основной причиной смертности от рака и приводит к 1,8 млн смертей в год [4]. При аденокарциноме легкого мутация в гене *KRAS* наблюдается более чем в 30 % случаев [1].

Традиционные способы лечения немелкоклеточного РЛ не дают значительного увеличения показателей безрецидивной и общей выживаемости, что обусловило потребность в поиске новых терапевтических подходов [5, 6]. Большинство исследований в области разработки новых средств, ингибирующих Ras-ГТФазу, направлены на поиск низкомолекулярных соединений, в связи с облегченным внутриклеточным транспортом малых молекул. Разрешенные к клиническому применению препараты (соторасиб и адаграсиб) представляют собой низкомолекулярные соединения, направленные на мутантный *KRAS* (*mKRAS*), и нарушают его взаимодействие с гуанозинтрифосфатом, что обеспечивает терапевтический эффект, но приводит к развитию большого количества побочных эффектов.

Одной из ключевых проблем разработки новых лекарственных препаратов является поиск эффективных методов их доставки. Предлагаемый нами подход к созданию новых противоопухолевых препаратов основан на использовании технологии внутриклеточной доставки высокомолекулярных соединений на основе интернализуемых пептидов (cell penetrating peptides, CPP). В рамках этой технологии мы исследовали спектр химерных пептидных конструкций, в состав одной полипептидной цепи которых входят транспортная и функциональная последовательности, направленные на ингибирование внутриклеточной мишени. Полученные результаты показали перспективность использования данного подхода для получения антипролиферативных препаратов, имеющих широкий спектр противоопухолевой активности [7]. Используя технологию, предполагающую объединение в одной молекуле CPP и функционального фрагмента, мы получили пептидную конструкцию — потенциальный лекарственный препарат на основе пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (Инг-Рас), включающий транспортную последовательность ANTP и ингибирующий взаимодействие белков Ras и Raf [8]. Ранее в исследованиях *in vitro* было показано, что пептидная конструкция Инг-Рас обладает цитостатической и цитотоксической активностями в отношении культур клеток линий аденокарцином легкого человека A549, толстой кишки человека HT29 и рака яичника человека OAW-42 и OVCAR3 [9, 10].

Цель исследования — изучение специфической фармакологической активности *in vivo* потенциального лекарственного средства Инг-Рас на ксенографтной модели немелкоклеточного РЛ (перевивной клеточной линии A549).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях *in vivo* изучено воздействие пептидного ингибитора Ras-ГТФазы (Инг-Рас) на рост подкожных трансплантатов клеток линии A549 (ATCC® CCL-185™) [11] у иммунодефицитных мышей линии BALBc/nude.

Согласно ранее проведенным исследованиям эффективности ингибитора Ras-ГТФазы *in vitro* подобраны следующие его дозы: 5 и 10 мг/кг. Доза препарата готовилась в 0,2 мл раствора 0,9 % NaCl [9].

Схема введения препарата: 1 раз в 2 дня (через день), начиная с 6-го дня после перевивки опухоли и появления пальпируемого опухолевого узла. Животным контрольной группы внутривенно вводили 0,2 мл

раствора 0,9 % NaCl. Количество введений — 8 (до гибели всех животных контрольной группы на 24-й день эксперимента). Всего в эксперименте участвовали 36 животных.

Стадии эксперимента

Стадия 1 — создание ксенографтной модели. Культивирование и манипуляции с клеточной линией проводили в стерильных условиях. Клетки линии A549 культивировали при 37 °C и 5 % CO₂ в среде DMEM («ПанЭко», Россия), к которой добавляли фетальную бычью сыворотку до 10 % (HyClone, США), стрептомицин (до 100 мкг/мл), пенициллин G (до 100 Ед/мл) и панетицин (G420) (1 мг/мл). Количество жизнеспособных клеток определяли путем подсчета в камере Горяева после окрашивания раствором трипанового синего. Для трансплантации клетки разводили в стерильном растворе Хенкса до концентрации 5×10^6 клеток/мл.

Для получения стандартного прививочного материала штамм клеток A549, выращенный в условиях *in vitro*, вводили подкожно одной мыши линии BALBc/nude. После получения пальпируемого опухолевого образования узел извлекали, гомогенизировали (10 мл фосфатно-солевого буфера («ПанЭко», Россия) с центрифугированием 5 мин при 300g), и клеточный материал повторно вводили другому животному. После повторной перевивки и получения гомогената опухолевых клеток считалось, что получен стандартный прививочный материал, который вводили подкожно животным контрольной и экспериментальных групп в день исследования (0-й день). Рост опухоли определяли по появлению пальпируемого узла.

Стадия 2 — исследование динамики роста опухоли.

Динамику роста опухоли определяли путем оценки размеров пальпируемой подкожной опухоли. Измеряли больший размер опухоли (длину) и перпендикулярный ему меньший размер (ширину). Объем опухоли (V) рассчитывали в мм³ по общепринятой формуле:

$$V = L \times W^2 / 2,$$

где L — длина опухоли, W — ширина опухоли.

Торможение опухолевого роста (ТРО) рассчитывали по формуле:

$$\text{ТРО} = (V_{\text{контроль}} - V_{\text{опыт}}) / V_{\text{контроль}} \times 100 \%,$$

где $V_{\text{контроль}}$ — объем опухоли у мышей контрольной группы, $V_{\text{опыт}}$ — объем опухоли у мышей опытной группы.

При оценке продолжительности жизни мышей последним днем жизни считался предыдущий день перед днем гибели. Процент увеличения продолжительности жизни (УПЖ) животных вычисляли по формуле:

$$\text{УПЖ} = (\text{СПЖ}_{\text{опыт}} - \text{СПЖ}_{\text{контроль}}) / \text{СПЖ}_{\text{контроль}} \times 100 \%,$$

где СПЖ_{опыт} — средняя продолжительность жизни животных в опытной группе, СПЖ_{контроль} — средняя продолжительность жизни животных в контрольной группе.

Статистический анализ

Описательная статистика представлена медианой и интерквартильным размахом (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для сравнения значений количественных переменных между группами применяли тест Краскела—Уоллиса, для попарных межгрупповых сравнений — тест Данна. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.2 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании динамики роста опухоли и выживаемости мышей линии BALBc/nude с подкожно трансплантированной опухолью культуры A549 значимых различий между самцами и самками внутри каждой группы выявлено не было, поэтому данные по самцам и самкам объединены.

Результаты анализа выживаемости экспериментальных животных показали, что введение через день двух доз ингибитора Ras-ГТФазы — 5 мг/кг (группа 1) и 10 мг/кг (группа 2) — значительно увеличивает показатели выживаемости. Когда все животные контрольной группы, получавшие только 0,9 % NaCl, погибли, в группе препарата Инг-Рас в дозе 5 мг/кг оставались живы 66 % мышей, в группе препарата Инг-Рас в дозе 10 мг/кг — 69 %.

Дальнейшее наблюдение показало отсутствие гибели животных в группе 2 вплоть до завершения периода наблюдения (29-й день эксперимента). В группе 1 в ходе наблюдения зафиксированы случаи гибели животных в последний день исследования; остались живы 33 % мышей (рис. 1).

Получены значимые различия в увеличении продолжительности жизни мышей между контрольной группой и группами 1 и 2. В группе 1, где доза препарата составляла 5 мг/кг, она увеличилась на 16 % по сравнению с контрольной группой, в группе 2, где доза была 10 мг/кг, — на 36,3 %. Таким образом, при подкожном введении опухоли культуры A549 (РЛ у человека) применение ингибитора Ras-ГТФазы через день способствует увеличению показателей выживаемости.

Изучение влияния ингибитора Ras-ГТФазы на рост подкожно трансплантированной аденокарциномы легкого человека у мышей BALBc/nude при использовании двух доз препарата показало значительное замедление роста опухоли.

Когда все животные в контрольной группе погибли, у мышей, получавших ингибитор Ras-ГТФазы каждые 2 дня в дозе 10 мг/кг, наблюдалось снижение роста

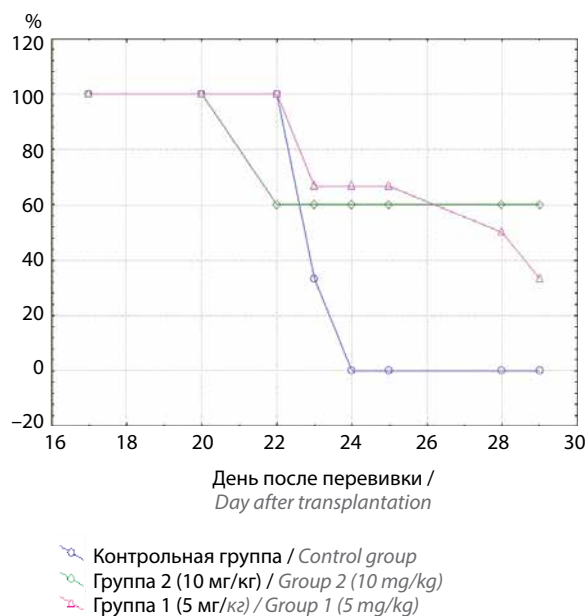


Рис. 1. Выживаемость мышей линии BALBc/nude (самцы + самки), которым подкожно трансплантировали аденокарциному легкого человека (A549) и внутривенно вводили ингибитор Ras-ГТФазы в дозах 0,1 мг/мышь (5 мг/кг) и 0,2 мг/мышь (10 мг/кг)

Fig. 1. Survival of BALBc/nude (males + females) mice who received subcutaneous transplants of human lung adenocarcinoma (A549) and intravenous Ras GTPase inhibitor at doses 0.1 mg/mouse (5 mg/kg) and 0.2 mg/mouse (10 mg/kg)

опухоли на 57,3 %, а у мышей, получавших этот препарат в дозе 5 мг/кг, — на 30,5 % (рис. 2).

Согласно данным, представленным на рис. 2, минимальные различия в объемах опухолей наблюдались с 8-го дня после перевивки опухолей после 1 инъекции ингибитора Ras-ГТФазы. На 22-й день после перевивки (после 8 инъекций лекарственного средства в режиме введения через день) различия между группами были максимальными (рис. 3).

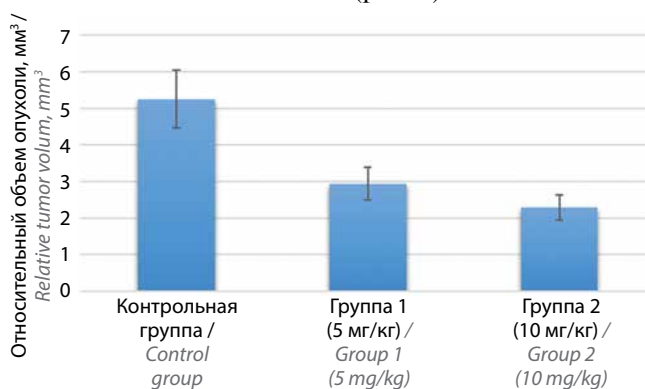


Рис. 3. Изменения относительного объема опухолей у мышей линии BALBc/nude (самцы + самки) при внутривенном введении ингибитора Ras-ГТФазы в дозах 0,1 мг/мышь (5 мг/кг) и 0,2 мг/мышь (10 мг/кг) на 22-й день перевивки опухоли

Fig. 3. Changes in the relative volume of tumors in BALBc/nude mice (males + females) with intravenous administration of a Ras-GTPase inhibitor in doses of 0.1 mg/mouse (5 mg/kg) and 0.2 mg/mouse (10 mg/kg) on the 22nd day of tumor grafting

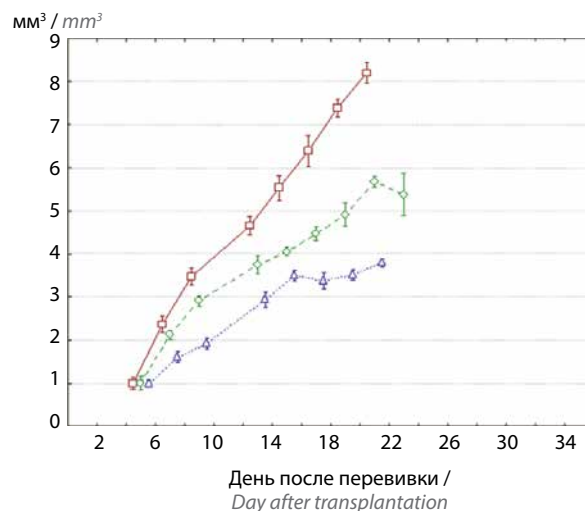


Рис. 2. Изменение объема подкожно трансплантированной аденокарциномы легкого человека (A549) в группах мышей линии BALBc/nude (самцы + самки) при внутривенном введении ингибитора Ras-ГТФазы в дозах 5 и 10 мг/кг. Приведены средние арифметические значения со стандартным отклонением

Fig. 2. Volume variation of subcutaneously transplanted human lung adenocarcinoma tumor (A549) in groups of BALBc/nude mice (males + females) upon intravenous administration of a Ras-GTPase inhibitor in doses of 5 and 10 mg/kg. Arithmetic means with a standard error are given

На рис. 3 представлены изменения относительного объема опухолей (относительно объема опухоли на момент начала введения лекарственного средства) в исследуемых группах на 22-й день после перевивки.

Таким образом, внутривенное введение пептидного ингибитора Ras-ГТФазы в исследуемых группах увеличивает продолжительность жизни мышей и тормозит развитие опухоли. Наибольший эффект наблюдается при использовании препарата в дозе 10 мг/кг: продолжительность жизни животных увеличилась на 36,3 % относительно контрольной группы, торможение роста опухоли на момент гибели всех мышей группы контроля составило 57,3 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка эффективных ингибиторов Ras является важной клинической и научной задачей, однако ее решение с помощью использования низкомолекулярных соединений затруднительно в связи с высоким сродством мутантного гена *Ras* к гуанозинтрифосфату, что приводит к развитию большого количества побочных эффектов при системном применении неселективных/низкомолекулярных ингибиторов.

Результаты исследований нового пептидного ингибитора Ras показали, что разработанная последовательность способна эффективно проявлять цитостатические противоопухолевые свойства. Пептидный ингибитор Ras-ГТФазы тормозит развитие

опухолевого узла аденокарциномы легкого (A549) и увеличивает продолжительность жизни мышей. Многократные внутривенные инъекции исследуемого препарата хорошо переносились животными, исследуемые дозы оказывали статистически значимые противоопухолевые эффекты.

В связи с особенностями структуры пептидного ингибитора Ras-ГТФазы предполагается снижение количества побочных эффектов, описанных, в частности, для одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) селективных

ингибиторов Ras-ГТФазы соторасиба и адаграсиба [12–14]. Нежелательные последствия терапии Инг-Рас будут минимальными за счет высокой специфичности и отсутствия эффектов off-target.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что пептидный ингибитор Ras-ГТФазы обладает противоопухолевым эффектом в отношении клеток немелкоклеточного РЛ человека (A549), что позволяет рассматривать его в качестве перспективного противоопухолевого средства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prior I.A., Hood F.E., Hartley J.L. The frequency of Ras mutations in cancer. *Cancer Res* 2020;80(14):2969–74. DOI: 10.1158/0008-5472.can-19-3682
2. Simanshu D.K., Nissley D.V., McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease. *Cell* 2017;170(1):17–33. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.009
3. Kleeff J., Korc M., Apte M. et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;16022. DOI: 10.1038/nrdp.2016.22
4. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
5. Hudson A., Chan C., Woolf D. et al. Is heterogeneity in stage 3 non-small cell lung cancer obscuring the potential benefits of dose-escalated concurrent chemo-radiotherapy in clinical trials? *Lung Cancer* 2018;118:139–47. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.02.006
6. Pöttgen C., Eberhardt W., Stamatis G. et al. Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. *Oncotarget* 2017;8(25):41670–8. DOI: 10.18632/oncotarget.16471
7. Кулинич Т.М., Иванов А.В., Захаренко М.В. и др. Интернализуемые пептиды (cell-penetrating peptides, CPPs) и возможности их терапевтического применения. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии* 2020;20(4):106–26. Kulinich T.M., Ivanov A.V., Zakharenko M.V. et al. Internalized peptides (cell-penetrating peptides, Cps) and the possibilities of their therapeutic use. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology* 2020;20(4):106–26. (In Russ.).
8. Боженко В.К., Гончаров С.В., Кудинова Е.А. и др. Оценка безопасности с установлением максимально переносимой дозы ингибитора RAS-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительные результаты исследования I. *Альманах клинической медицины* 2023;51(7):376–96. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-045 Bozhenko V.K., Goncharov S.V., Kudinova E.A. et al. Safety assessment with the establishment of the maximum tolerated dose of RAS-GTPase inhibitor (Ing-Ras) for the treatment of tumors of the gastrointestinal tract: preliminary results of study I. *Al'manah klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2023;51(7):376–96. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-045
9. Кулинич Т.М., Иванов А.В., Большакова О.Б. и др. Изучение специфической фармакологической активности последовательности пептидного ингибитора Ras-ГТФазы в условиях *in vitro*. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии* 2022;22(4):347–60. Kulinich T.M., Ivanov A.V., Bolshakova O.B. et al. To study the specific pharmacological activity of the Ras-GTPase peptide inhibitor sequence *in vitro*. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology* 2022;22(4):347–60. (In Russ.).
10. Кулинич Т.М., Шишкин А.М., Иванов А.В. и др. Изучение противоопухолевых свойств пептидной конструкции, включающей интернализуемую последовательность и ингибитор Ras-ГТФазы, в отношении клеток линий рака толстой кишки (HT29) и рака яичника (OAW-42, OVCAR-3). *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии* 2021;21(4):100–20. Kulinich T.M., Shishkin A.M., Ivanov A.V. et al. To study the antitumor properties of a peptide construct, including an internalized sequence and a Ras-GTPase inhibitor, in relation to colon cancer (HT29) and ovarian cancer (OAW-42, OVCAR-3) cell lines. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology* 2021;21(4):100–20. (In Russ.).
11. American Type Culture Collection (ATCC): cell products/human cells/CRM-CCL-185. Available at: <https://www.atcc.org/products/crm-ccl-185/>.
12. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Нелюбина Л.А. и др. KRAS-мутированный немелкоклеточный рак легкого: новые стратегии терапии. *Сибирский онкологический журнал* 2024;23(2):72–81. DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-72-81 Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Nelyubina L.A. et al. KRAS-mutated non-small cell lung cancer: new treatment strategies. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2024;23(2):72–81. DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-72-81
13. Amgen Inc. LUMAKRAS™ (sotorasib) tablets, for oral use: US prescribing information. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214665s000lbl.pdf.
14. Jänne P.A., Riely G.J., Gadgeel S.M. et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS G12C mutation. *New Engl J Med* 2022;387(2):120–31. DOI: 10.1056/nejmoa2204619

Благодарность. Авторы выражают благодарность д.м.н., академику Российской академии наук, профессору, заслуженному врачу РФ, директору ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России В.А. Солодкому за оказанную помощь в проведении данного исследования.

Acknowledgment. The authors would like to thank V.A. Solodky, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Director of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology of the Ministry of Health of Russia for his assistance in conducting this study.

Вклад авторов

Т.М. Кулинич: разработка концепции исследования, планирование экспериментальных исследований, анализ и интерпретация результатов, редактирование;

Е.А. Кудинова, А.В. Иванов, А.М. Шишкин: планирование и проведение экспериментальных исследований, анализ результатов, написание текста статьи;

В.В. Каминский: планирование и проведение экспериментальных исследований;

О.Б. Князева: проведение и анализ экспериментальных исследований;

И.А. Пучков: планирование и проведение экспериментальных исследований, написание текста статьи;

В.К. Боженко: разработка плана исследований, формирование базы экспериментальных данных, анализ результатов, редактирование.

Authors' contributions

T.M. Kulinich: development of the research concept, planning of experimental studies, analysis and interpretation of results, editing;

E.A. Kudinova, A.V. Ivanov, A.M. Shishkin: planning and conducting experimental studies, analyzing the results, article writing;

V.V. Kaminsky: planning and conducting experimental research;

O.B. Knyazeva: conducting and analyzing experimental studies;

I.A. Puchkov: planning and conducting experimental research, article writing;

V.K. Bozhenko: development of a research plan, formation of a database of experimental data, analysis of results, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.А. Кулинич / T.M. Kulinich: <https://orcid.org/0000-0003-2331-5753>

Е.А. Кудинова / E.A. Kudinova: <https://orcid.org/0000-0002-5530-0591>

А.В. Иванов / A.V. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-6660-5895>

А.М. Шишкин / A.M. Shishkin: <https://orcid.org/0000-0003-4492-9543>

В.В. Каминский / V.V. Kaminsky: <https://orcid.org/0000-0001-8382-3579>

О.Б. Князева / O.B. Knyazeva: <https://orcid.org/0000-0001-8382-3579>

И.А. Пучков / I.A. Puchkov: <https://orcid.org/0009-0001-6651-8975>

В.К. Боженко / V.K. Bozhenko: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России.

Funding. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of Russia.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (протокол № 4 от 26.04.2018).

Исследование проведено в строгом соответствии с положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 4 dated 26.04.2018).

The study was conducted in strict accordance with the provisions of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union dated 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Статья поступила: 27.09.2024. **Принята к публикации:** 20.02.2025. **Опубликована онлайн:** 05.04.2025.

Article submitted: 27.09.2024. **Accepted for publication:** 20.02.2025. **Published online:** 05.04.2025.