

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-30-43>

Управление токсичностью, ассоциированной с применением селуметиниба у детей с нейрофиброматозом 1-го типа и плексиформными нейрофибромами

Ю.В. Диникина, Н.С. Дехтярева*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2***Контакты:** Юлия Валерьевна Диникина dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Согласно статистическим данным крупных исследований, нейрофиброматоз является одним из наиболее распространенных генетических заболеваний, ассоциированных с опухолевым синдромом, встречаемость которого среди населения составляет 1/3000–1/6000 случаев. Среди доброкачественных новообразований, характерных для нейрофиброматоза 1-го типа, наиболее часто встречаются кожные и плексиформные нейрофибромы, составляя в совокупности до 95 % всех доброкачественных опухолей, ассоциированных с данным заболеванием.

Многообещающие результаты в лечении неоперабельных симптоматических плексиформных нейрофибром продемонстрировал препарат селуметиниб – селективный ингибитор митогенактивируемой протеинкиназы 1-го и 2-го типов. Общая доля пациентов с объективным ответом достигла 68 %. В 2021 г. препарат прошел государственную регистрацию и включен в государственный реестр лекарственных средств. Развитие клинически значимых нежелательных явлений на фоне специфической терапии может являться причиной отмены селуметиниба, снизить приверженность пациентов к терапии и, как следствие, отрицательно влиять на общую эффективность лечения.

Представлен обзор профиля нежелательных явлений селуметиниба, методов их профилактики и лечения на основании существующих международных рекомендаций.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, плексиформная нейрофиброма, таргетная терапия, токсичность

Для цитирования: Диникина Ю.В., Дехтярева Н.С. Управление токсичностью, ассоциированной с применением селуметиниба у детей с нейрофиброматозом 1-го типа и плексиформными нейрофибромами. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(1):30–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-30-43>

Management of selumetinib-associated toxicity in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas

Yulia V. Dinikina, Nadezhda S. Dekhtyareva*Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia***Contacts:** Yulia Valerevna Dinikina dinikina_yuv@almazovcentre.ru

According to the statistics of major studies, neurofibromatosis is one of the most common genetic diseases associated with tumor syndrome with incidence rate of 1 case per 3000–6000 people. The most common benign neoplasms typical for neurofibromatosis type 1 are plexiform and cutaneous neurofibromas which amount to up to 95 % of all NF1-associated benign tumors.

Selumetinib is a selective mitogen-activated protein kinase types 1 and 2 inhibitor which showed promising results in the treatment of inoperable symptomatic plexiform neurofibromas. Objective response rate for selumetinib was 68 %. In 2021, selumetinib was registered in the Russian Federation and included into the State Register of Medicinal Remedies. It is important to consider that development of clinically significant adverse events during this therapy can cause drug discontinuation, reduce patients' adherence to therapy and as a result negatively affect the overall treatment effectiveness.

The article presents a review of adverse events of selumetinib, their prevention and treatment options based on the current international guidelines.

Keywords: neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibroma, targeted therapy, toxicity

For citation: Dinikina Yu.V., Dekhtyareva N.S. Management of selumetinib-associated toxicity in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(1):30–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-30-43>

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) имеет характеристики мультисистемного генетически детерминированного моногенного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, 100 % пенетрантностью и широкой вариабельностью экспрессивности [1]. Существует высокая (до 42 %) частота мутаций *de novo*, что объясняется очень большими размерами гена *NF1* и его сложной структурной организованностью [2]. Согласно данным крупных эпидемиологических исследований, частота встречаемости НФ1 варьирует в пределах 1 случая на 2–3 тыс. населения [3]. Однако истинная распространенность по-прежнему неизвестна с учетом низкой выявляемости среди пациентов, имеющих легкую форму заболевания, а также возраст-зависимого появления специфических симптомов, что в ряде случаев определяет позднюю постановку диагноза [4, 5].

Ген-супрессор опухолевого роста *NF1* расположен на длинном плече хромосомы 17 (17q11.2) и кодирует синтез белка нейрофибромин. Нейрофибромин является отрицательным регулятором клеточной пролиферации, роста, дифференцировки и миграции клеток при участии киназы RAS/ее аналогов по сигнальному пути RAS-MAPK, тем самым контролируя ее роль в каскаде событий онкогенеза [6]. Нейрофибромин продуцируется многими тканями в организме человека, однако наибольший уровень его экспрессии обнаружен в нервных клетках и специализированных клетках нейроглии (олигодендроциты и шванновские клетки), что, в частности, определяет и наиболее характерные фенотипические проявления заболевания [7]. Помимо кожных, неврологических, эндокринных, ортопедических нарушений, у пациентов с НФ1 имеет место повышенный риск развития опухолевых заболеваний, сохраняющийся на протяжении всей жизни. Патогенез опухолевого синдрома определяется как двухударная модель, при этом 1-м событием является мутация зародышевой линии в гене *NF1*, а 2-м — соматическая мутация, приводящая к биаллельной инактивации гена *NF1* в клетках опухоли [8].

Подходы к оказанию помощи пациентам с НФ1 основываются на принципах мультидисциплинарности, своевременности, пациент-ориентированности, направлены на максимально возможное улучшение ка-

чества и продолжительности жизни. Определяющее значение имеют динамический мониторинг заболеваний, в том числе опухолевых, и их клинически значимых симптомов, а также персонализированный выбор наиболее эффективных методов их коррекции.

Одним из частых проявлений НФ1, особенно у пациентов детского возраста, являются плексиформные нейрофибромы (ПН). Они представляют собой доброкачественные опухоли из оболочек периферических нервов, частота встречаемости которых находится в пределах 25–40 % [9]. Наиболее частая локализация — области головы и конечностей, тем не менее характерна высокая вариабельность. ПН в большинстве случаев демонстрируют диффузный инфильтративный рост с вовлечением в патологический процесс нервных узлов и сплетений, распространением в окружающие ткани с высокой вероятностью развития неврологической симптоматики. Клинические проявления ПН зависят от ее размеров и локализации, однако для большей части случаев характерны болевой синдром, нарушение функции, косметический дефект [10]. При этом симптомы ПН не всегда имеют прямую связь с размерами опухоли, а в большей степени определяются ее локализацией. В ряде случаев (10–15 %) ПН могут подвергаться трансформации в злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, склонных к метастазированию и имеющих крайне неблагоприятный прогноз с 5-летней общей выживаемостью <50 % [11, 12].

До недавнего времени единственным методом лечения ПН являлось хирургическое удаление. Однако такие факторы, как высокая васкуляризация, диффузный характер роста, определяющие отсутствие четких границ, большие размеры и сложная локализация ПН, являются причиной высокой частоты их нерезектабельности и последующего продолженного роста.

В июне 2021 г. в России для лечения симптоматических неоперабельных ПН у детей старше 3 лет с НФ1 одобрен селуметиниб — пероральный селективный ингибитор митогенактивируемой протеинкиназы (МЕК) 1-го и 2-го типов [13]. Механизм действия селуметиниба заключается в ингибировании активности МЕК и сигнального пути RAF-MEK-ERK, что может блокировать пролиферацию и выживание опухолевых клеток, в которых он активирован (рис. 1) [14].

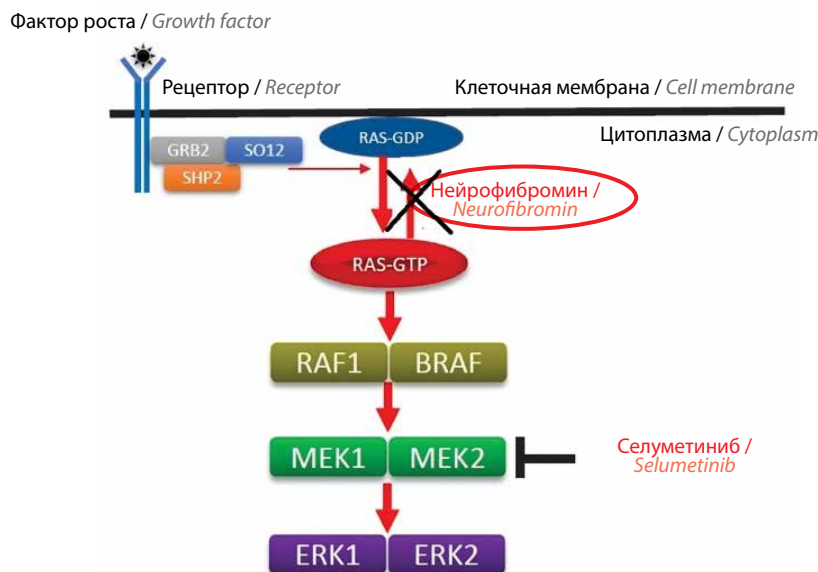


Рис. 1. Механизм действия селуметиниба [14]

Fig. 1. Selumetinib mechanism of action [14]

Результаты исследования SPRINT II фазы продемонстрировали клинически значимую эффективность монотерапии селуметинибом с достижением объективного ответа у 68 % пациентов, который сохранялся не менее года. Помимо уменьшения размеров опухоли, до 68 % пациентов отмечали купирование по крайней мере 1 из ассоциированных с ПН осложнений, включая болевой синдром и функциональные нарушения. При этом большинство детей и родителей (72 и 86 % соответственно) сообщили об улучшении качества жизни на фоне терапии по сравнению с исходным уровнем [15, 16].

Рекомендуемая дозировка селуметиниба составляет 25 мг/м² 2 раза в сутки (каждые 12 ч) в зависимости от площади поверхности тела пациента [17]. Степень тяжести и варианты нежелательных явлений (НЯ), а также возможности их коррекции путем назначения сопроводительной терапии определяют необходимость отмены и/или редукции дозы препарата, а в ряде случаев — прекращения лечения, что может влиять на его эффективность.

Особенности нежелательных явлений, ассоциированных с приемом селуметиниба

Согласно международным данным, основные нежелательные лекарственные реакции, отмеченные у пациентов детского возраста на фоне терапии селуметинибом, были со стороны кожи и ее придатков, желудочно-кишечного тракта, лабораторных показателей, дыхательной системы, органов зрения, также наблюдался ряд других, более редких НЯ (табл. 1) [18]. Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития НЯ зарегистрированы у 78 и 32 % пациентов соответ-

ственно, при этом наиболее частыми показаниями к изменению дозы были тошнота, рвота, паронихии, диарея.

Самым распространенным (до 75 %) вариантом токсичности на фоне применения селуметиниба является возрастзависимое поражение кожи. Возможными причинами этого могут быть созревание сальных желез, изменение микрофлоры кожных покровов, происходящие в период полового созревания [19, 20]. Так, для пациентов препубертатного возраста наиболее характерен ксероз, манифестирующий в 1-й месяц терапии и связанный с изменением гомеостаза кератиноцитов на фоне ингибции MEK. Как правило, ксероз не ограничивается определенными участками тела и может прогрессировать до состояния экземы, напоминая клинические симптомы атопического дерматита [17, 21]. Пациенты в постпубертатном периоде с большей вероятностью будут иметь акнеподобную сыпь с наиболее частым вовлечением кожи лица, груди и спины (рис. 2).

Поражение волос в большинстве случаев характеризуется депигментацией и истончением (рис. 3). Механизм развития можно объяснить ролью пути MAPK в стимулировании выработки пигмента волос и защите волосяного фолликула от иммуноопосредованного повреждения во время стадии катагенеза [22].

Другим распространенным явлением остаются паронихии с преимущественным поражением пальцев ног, представляющие значимые неудобства для пациентов и снижающие их качество жизни, что прежде всего обусловлено выраженностью болевого синдрома, снижением двигательной активности, невозможностью носить привычную обувь [23].

Таблица 1. Наиболее вероятные нежелательные явления на фоне терапии селуметинибом по данным исследования SPRINT, фаза II [15]**Table 1.** The most likely adverse events during selumetinib therapy per the phase II SPRINT trial [15]

Вариант токсичности Toxicity type	Частота возникновения, % Incidence rate, %
Конституциональная: Constitutional:	
утомляемость fatigue	59
лихорадка fever	57
увеличение массы тела increased body weight	12
Кожные покровы: Skin:	
сухость кожи dryness	58
акнеформная сыпь acneiform rash	54
макулопапулезный дерматит maculopapular dermatitis	34
паронихии paronychia	45
Желудочно-кишечный тракт: Gastrointestinal tract:	
рвота vomiting	82
тошнота nausea	73
диарея diarrhea	77
боль в животе stomachache	56
Лабораторные показатели: Laboratory parameters:	
повышение уровня креатинфосфокиназы increased creatine phosphokinase	76
повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы increased alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase	50
Гематологическая токсичность (анемия) Hematological toxicity (anemia)	36

Несмотря на то что НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы встречаются крайне редко, потенциальный вред, который они могут принести пациенту, довольно высок. В исследовании II фазы SPRINT у 22 % участников наблюдалось бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка с медианой времени до ее развития 226 дней. Все зарегистрированные случаи были нетяжелыми, бессимптомными и не приводили к прерыванию/прекращению терапии или снижению дозы [24, 25]. Также следует уделять

**Рис. 2.** Акнеформная сыпь кожи лица у девочки на фоне приема селуметиниба**Fig. 2.** Acneiform rash on a girl's face during selumetinib administration**Рис. 3.** Депигментация волос на фоне приема селуметиниба**Fig. 3.** Hair depigmentation during selumetinib administration**Рис. 4.** Паронихии пальцев стоп на фоне приема селуметиниба**Fig. 4.** Toe paronychia during selumetinib administration

внимание таким признакам сердечно-сосудистой патологии, как увеличение интервала QT, аритмия, неконтролируемая гипертензия [26].

Большинство возникающих офтальмологических НЯ в виде светобоязни, сухости глаз, слезотечения, нечеткости зрения имели доброкачественное течение, не требуя снижения дозировки или прекращения приема селуметиниба [27, 28]. Однако в литературе и в исследовании SPRINT описаны редкие случаи серьезных НЯ на фоне применения ингибиторов MEK, таких как отслойка пигментного эпителия сетчатки или центральная серозная ретинопатия, что определяет необходимость прохождения регулярного офтальмологического обследования в период применения селуметиниба не реже чем 1 раз в 3–6 мес или чаще при появлении жалоб. Более частый мониторинг может быть рекомендован пациентам с имеющимися офтальмологическими нарушениями на момент инициации терапии, детям младшего возраста, пациентам с ограниченными вербальными

навыками, трудностями интерпретации симптомов и вербализации своих жалоб [28–31].

Также одним из редких, но требующих внимания вариантов токсичности селуметиниба являются периферические отеки, механизм развития которых на фоне применения МЕК-ингибиторов до конца не изучен. Отеки часто являются ранним признаком выраженной задержки жидкости и фактором риска развития сердечной недостаточности. При появлении периферических отеков рекомендовано выполнение стандартного кардиологического обследования, включающего электрокардиографию и эхокардиографию [32].

Данные о применении селуметиниба у беременных женщин отсутствуют, тем не менее результаты исследований на животных продемонстрировали наличие токсичности в отношении плода, в частности вероятность эмбриофетальной смерти, структурных пороков развития и снижения массы тела. В связи с указанными рисками беременность является абсолютным противопоказанием к применению селуметиниба; также терапия не рекомендована женщинам репродуктивного возраста, не использующим средства контрацепции. Следует помнить, что селуметиниб может снижать эффективность пероральных контрацептивов, что опре-

деляет необходимость дополнительного использования барьерных методов контрацепции [33].

Мониторинг нежелательных явлений на фоне терапии селуметинибом

Принимая во внимание данные о профиле токсичности селуметиниба, крайне важно проводить динамическое наблюдение за пациентами для ее своевременной диагностики и коррекции [34]. Международные рекомендации по контролю токсичности определяют необходимость динамического клинического мониторинга, лабораторной и инструментальной диагностики, осмотров специалистами узкого профиля (табл. 2). Тем не менее объем и регламентируемые сроки мониторинга могут варьировать и определяться индивидуально в зависимости от типа и степени тяжести НЯ.

Степень тяжести НЯ определяется согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Event, CTCAE) [35], при этом одними из определяющих факторов необходимости редукции дозы являются переносимость конкретного НЯ пациентом и возможность контроля с помощью поддерживающей терапии [36]. Случаи НЯ IV степени тяжести или непереносимость/отсутствие

Таблица 2. Объем и регламентируемые сроки мониторинга нежелательных явлений на фоне терапии селуметинибом

Table 2. Volume and prescribed monitoring times for adverse events during selumetinib therapy

Метод диагностики Diagnosis method	Перед инициацией терапии Prior to therapy initiation	Первые 3 мес терапии First 3 months of therapy	Последующая терапия Subsequent therapy
Осмотр лечащего врача с оценкой соматического статуса (невролог/детский онколог/педиатр) Examination by the treatment physician with evaluation of functional status	+	Ежемесячно (реже — индивидуально) Every month (rarer on individual basis)	
Эхокардиография Echocardiography	+	+	Каждые 3–6 мес (чаще при наличии показаний) Every 3–6 months (if indicated)
Электрокардиография Electrocardiography	+	+	Каждые 3 мес Every 3 months
Клинический анализ крови, уровня креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, липазы Blood work, creatine phosphokinase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lipase levels	+	1 раз в месяц Once a month	Каждые 3–6 мес Every 3–6 months
Осмотр офтальмолога, включая офтальмоскопию и оптическую когерентную томографию (при наличии показаний) Examination by an ophthalmologist including ophthalmoscopy and optical coherence tomography (if indicated)	+	Через 1 мес после инициации терапии One month after therapy initiation	Каждые 3–6 мес Every 3–6 months
Осмтры врачей-специалистов (эндокринолог, дерматолог, кардиолог, гастроэнтеролог) Examination by specialists (endocrinologist, dermatologist, cardiologist, gastroenterologist)	По показаниям If indicated		

Таблица 3. Рекомендации по изменению дозы селуметиниба при развитии нежелательного явления [28]

Table 3. Guidelines on selumetinib dose modification after adverse event [28]

Степень тяжести по СТСАЕ Severity per CTCAE	Рекомендации по изменению дозы Recommendations on dose modification
I или II (переносимая — контролируется с помощью поддерживающей терапии) I or II (manageable: can be controlled using supportive therapy)	Продолжать терапию и контролировать состояние по клиническим показаниям Continue therapy and control the condition per clinical indications
II (непереносимая — не контролируется с помощью поддерживающей терапии) или III II (unmanageable: can't be controlled using supportive therapy) or III	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или I степени, снизить дозу на 1 уровень при возобновлении терапии (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных реакциях) Halt therapy until toxicity decreases to grade 0 or 1, decrease dose by 1 level at therapy continuation (in accordance with the guidelines on dose reduction in case of adverse events)
IV	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или I степени, снизить дозу на 1 уровень при возобновлении терапии (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных реакциях). Рассмотреть необходимость прекращения терапии Halt therapy until toxicity decreases to grade 0 or 1, decrease dose by 1 level at therapy continuation (in accordance with the guidelines on dose reduction in case of adverse events). Consider the necessity to discontinue therapy

Примечание. СТСАЕ — Общие терминологические критерии нежелательных явлений.

Note. CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Event.

контроля при НЯ II–III степеней требуют прекращения терапии до уменьшения токсичности с последующим возобновлением приема препарата. В редких случаях рецидивирующей токсичности IV степени тяжести показано решение вопроса о полной отмене препарата (табл. 3). Подробные рекомендации о снижении дозы препарата в зависимости от площади поверхности тела представлены в инструкции по применению и требуют внимания врача-специалиста, осуществляющего наблюдение за пациентом [33]. Безусловно, снижение дозы или отмена селуметиниба может приводить к утрате эффекта в отношении роста опухоли, тем не менее в случаях кратковременного перерыва с последующим возобновлением терапии статистически значимой корреляции с неблагоприятным прогнозом не отмечено [36].

Профилактика нежелательных явлений и управление токсичностью на фоне таргетной терапии селуметинибом

С учетом необходимой продолжительности таргетной терапии селуметинибом и вариабельности ассоциированных НЯ очевидна необходимость междисциплинарного и тщательного активного наблюдения пациентов на протяжении всего периода лечения. Основная задача врачей-специалистов заключается в своевременной диагностике НЯ, назначении сопроводительной терапии, коррекции принимаемой дозы/временной отмене селуметиниба при наличии показаний [37].

В 2024 г. опубликованы рекомендации по коррекции НЯ, связанных с применением селуметиниба у детей с НФ1 и ПН. Участниками консенсуса являлись специалисты разного профиля, которые представили единое мнение о наилучших методах мониторинга, профилактики и лечения [28]. Эксперты отметили, что оценка НЯ должна быть стандартизована с применением грейдирования согласно терминологии СТСАЕ [35], методы сопроводительной терапии следует применять с учетом локальных стандартов, а принятие решения о снижении дозы/отмене препарата должно основываться на рекомендациях по применению селуметиниба [33]. Одним из ключевых принципов управления токсичностью является ее профилактика, основанная на понимании механизмов развития НЯ (табл. 4).

Как отмечено ранее, управление токсичностью селуметиниба — сложная междисциплинарная проблема, при этом рекомендуемые экспертами методы лечения предложены на основании собственного опыта [28]. Врачи должны принимать во внимание локальные регламентирующие принципы оказания помощи с учетом наличия/доступности лекарственных препаратов/средств для коррекции НЯ. Решение о снижении дозы, прерывании, модификации режима терапии принимается лечащим врачом, имеющим наибольшую компетенцию в таргетной терапии, и в соответствии с инструкцией по применению препарата [33]. Основные рекомендации по управлению НЯ у пациентов детского возраста на фоне приема селуметиниба представлены в табл. 5.

Таблица 4. Рекомендации по профилактике нежелательных явлений на фоне приема селуметиниба [28]

Table 4. Guidelines on adverse event prevention during selumetinib administration [28]

Вариант токсичности Toxicity type	Профилактика Prevention	
	рекомендовано recommended	не рекомендовано not recommended
Все All	Строгое соблюдение рекомендаций по применению селуметиниба; исключение вероятности передозировки, межлекарственных взаимодействий (консультация специалиста при необходимости приема других лекарственных препаратов); своевременное обращение к врачу при наличии любых вопросов или первых признаков НЯ Strict adherence to selumetinib administration guidelines; exclusion of probability of overdosing, drug-drug interactions (consultation with a specialist if other drugs must be administered); timely doctor visit in case of questions or first signs of AE	Самостоятельное изменение принимаемой дозы; несоблюдение рекомендаций врача по профилактике и мониторингу НЯ; самолечение НЯ Self-guided dose modification; non-compliance with doctor's recommendations on AE prevention and monitoring; self-treatment of AE
Дерматологическая Dermatological		
Паронихии Paronychias	Предотвращение травматизации рук и ног, нетравматичный маникюр и педикюр; в случаях рецидивирующего течения — консультации подолога, дерматолога, детского хирурга Prevention of arm and leg injuries, non-traumatic manicure and pedicure; in cases of recurrences, consultations with podiatrist, dermatologist, pediatric surgeon	Ношение тесной обуви; продолжительные прогулки; ношение тяжестей без перчаток; короткое обрезание ногтей, в том числе вблизи ногтевого валика Wearing tight shoes; long walks; heavy lifting without gloves; short nail trimming including near the nail fold
Экзематозная сыпь Eczematous rash	Увлажнение кожи 2 раза в день с использованием эмоллиентов, предпочтительно после принятия душа и по мере необходимости (эмоллиенты — увлажняющие лосьоны, кремы (в том числе содержащие экстракт овса, мочевины), мази (в том числе содержащие минеральное масло)); увлажнение губ (средства с вазелином/парафином, патентованные бальзамы, масло для губ); смягчающие шампуни Moisturizing skin twice a day using emollients, preferably after shower and as necessary (emollients are moisturizing lotions, creams (including containing oat extract, urea), ointments (including containing mineral oils)); moisturizing lips (formulations with vaseline/paraffin, patented balsams, lip oil); soothing shampoos	Частое мытье горячей водой (мытье рук, душ, ванна), частое купание (более 1 раза в день) уменьшает гидратацию кожи; продукты с использованием ароматизаторов Frequent washing with hot water (washing hands, shower, bath), frequent bathing (more than once a day) decreases skin hydration; products with fragrances
Акнеформная сыпь Acneiform rash	Ношение защитной одежды при длительном пребывании на солнце (шляпа, защитные очки, одежда с длинными рукавами, брюки); защита открытых участков кожи с помощью солнцезащитных средств; бережное бритье без использования спиртовых лосьонов; применение мягких очищающих средств для сухой и чувствительной кожи без добавок и ароматизаторов; использование свободного натурального нательного белья Wearing protective clothing during long stays in the sun (hat, protective glasses, clothes with long sleeves, pants); protection of naked areas of the skin with sunscreens; careful shaving without alcohol-containing lotions; use of mild cleaning products for dry and sensitive skin without additives and fragrances; use of natural underwear	Чрезмерное пребывание на солнце; использование мочалок, скрабов, пилингов; ношение синтетического белья Excessive staying in the sun; use of loofas, scrubs, pilings; wearing synthetic underwear

Окончание табл. 4
End of table 4

Вариант токсичности Toxicity type	Профилактика Prevention	
	рекомендовано recommended	не рекомендовано not recommended
Все варианты All types	Доступ к психологической поддержке для снижения компульсивного поведения, приводящего к дерматологическим НЯ или усугубляющего их (например, навязчивое чесание или кусание ногтей) Access to psychological support to decrease compulsive behaviors causing and worsening dermatological AEs (for example, compulsive scratching and nail biting)	—
Гастроинтестинальная Gastrointestinal		
Стоматит Stomatitis	Регулярная гигиена полости рта: чистка зубов не менее 2 раз в день, чистка языка, замена зубных щеток не реже 1 раза в 3 мес; использование антисептических средств для полоскания рта, ополаскивание солевым раствором или бикарбонатом натрия, использование мягких зубных щеток; регулярный осмотр полости рта с оценкой признаков стоматита; профессиональная гигиена полости рта Regular oral hygiene: brushing of teeth at least 2 times a day, tongue cleaning, toothbrush replacement at least every 3 months; use of antiseptics for mouth wash, rinsing with salt solution or sodium bicarbonate, use of soft toothbrushes; regular examination of the oral cavity with evaluation of signs of stomatitis; professional oral hygiene	Использование спиртосодержащих ополаскивателей для полости рта Use of alcohol-containing mouthwashes
Тошнота/рвота, расстройства стула Nausea/vomiting, bowel disorders	Консультация гастроэнтеролога, особенно в случаях анамнеза гастрита; информирование пациента о возможном развитии диареи, необходимости обращения к врачу; учет периодичности дефекации и сопутствующих симптомов; психологическая помощь/консультирование для мотивации следовать рекомендациям диеты Consultation with a gastroenterologist, especially in cases with history of gastritis; informing the patient about possible diarrhea, necessity of consulting a doctor; monitoring of bowel movement frequency and concomitant symptoms; psychological help/consultation to motivate adherence with the diet	Употребление жареной, жирной, соленой пищи Eating fried, fatty, salty foods

Примечание. Здесь и в табл. 5: НЯ — нежелательное явление.
Note. Here and in table 5: AE — adverse event.

Таблица 5. Рекомендации по управлению нежелательными явлениями на фоне приема селуметиниба [28]

Table 5. Guidelines on adverse event management during selumetinib administration [28]

Вариант токсичности Toxicity type	Степень тяжести Severity grade	Местная терапия/общие рекомендации Local therapy/general recommendations	Системная терапия Systemic therapy
Паронихия Paronychia	Все All	Смягчение пораженных ногтей анти-септической (хлоргексидин, раствор повидон-йода) ванночкой 2 раза в сутки; топические антибиотики (при ограниченном поражении) — банеоцин, лосьон клиндамицин, сульфадиазин серебра; комбинированные топические стероиды и топические антибиотики Softening of the affected nails with antiseptic (chlorhexidine, povidone iodine solution) bath twice a day; topical antibiotics (for limited lesions): baneocin, clindamycin lotion, silver sulfadiazine; combination topical steroids and topical antibiotics	—
	Легкая Mild	Топические кортикостероиды (бетаметазон, бетаметазона дипропионат, флуоцинолона ацетонид, мометазона фуроат, триамцинолон, гентамицина сульфат, клобетазола пропионат); при сочетании с инфекцией, но поражении только 1 пальца руки или ноги — местные антибактериальные средства Topical corticosteroids (betamethasone, betamethasone dipropionate, fluocinolone acetonide, mometasone furoate, triamcinolone, gentamicin sulfate, clobetasol propionate); in combination with infection but involving only 1 finger or toe, local antibacterial products	В случаях инфекции, множественного поражения — системная антибактериальная терапия с учетом возраста ребенка, профиля безопасности препарата, чувствительности возбудителя (цефуроксим, ампициллин/сульбактам, амоксициллин и клавулановая кислота, азитромицин, миноциклин (старше 8 лет), клиндамицин; при признаках грибковой инфекции — противогрибковая терапия; избегать системного применения кларитромицина, эритромицина, рифампицина, флуконазола, итраконазола (межлекарственное взаимодействие!) In cases of infection affecting multiple areas, systemic antibacterial therapy taking into account the child's age, drug safety profile, infectious agent sensitivity (cefuroxime, ampicillin/sulbactam, amoxicillin and clavulanic acid, azithromycin, minocycline (for age 8 years and older), clindamycin; in cases of signs of fungal infection, antifungal therapy; avoid systemic administration of clarithromycin, erythromycin, rifampicin, fluconazole, itraconazole (drug-drug interactions!)
	Тяжелая Severe	Консультация специалиста-подолога, хирургическое лечение Consultation with a podiatrist, surgical treatment	При отсутствии эффекта от проводимой терапии рассмотреть возможность снижения дозы или отмены селуметиниба; возобновление терапии — не ранее 2 нед от момента купирования паронихии If the therapy does not have an effect, consider dose reduction or selumetinib discontinuation; therapy continuation at least 2 weeks after paronychia relief

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

Вариант токсичности Toxicity type	Степень тяжести Severity grade	Местная терапия/общие рекомендации Local therapy/general recommendations	Системная терапия Systemic therapy
Экзематозная сыпь Eczematous rash	Все All	Увлажнение кожи эмоллиентами 2 раза в день; топические стероиды низкой активности (гидрокортизон, флуоцинолона ацетонид), при отсутствии эффекта в течение 3–7 дней — переход к сильнодействующим топическим стероидам (бетаметазон, флуоцинолона ацетонид, триамцинолон, клобетазола пропионат); кремы с противовоспалительным эффектом (пимекролимус); при вовлечении кожи головы — смягчающие шампуни, шампуни для раздраженной кожи (содержащие деготь) Moisturizing skin with emollients twice a day; low-potency topical steroids (hydrocortisone, fluocinolone acetonide), in the absence of effect for 3–7 days, transition to potent topical steroids (betamethazone, fluocinolone acetonide, triamcinolone, clobetasol propionate); creams with anti-inflammatory effect (pimecrolimus); if skin on the head is involved, soothing shampoos, shampoos for inflamed skin (with tar)	При наличии зуда — антигистаминные препараты (цетиризин, лоратадин); при нарушении сна — антигистаминные препараты с седативным действием In the presence of itching, antihistamines (cetirizine, loratadine); if sleep is affected, antihistamines with sedative effect
Акнеформная сыпь Acneiform rash	Легкая Mild	Топические антибиотики и/или топические кортикостероиды низкой активности (см. рекомендации для экзематозной сыпи) Topical antibiotics and/or topical low-potency corticosteroids (see recommendations for eczematous rash)	—
	Тяжелая Severe	Для пациентов младше 8 лет предпочтительно использование местных антибиотиков (мупирицин 2 %, клиндамицин 2 %) For patients under 8 years of age, the use of local antibiotics is preferable (mupirocin 2 %, clindamycin 2 %)	Пероральные антибактериальные препараты: доксициклин (старше 8 лет), цефалексин (младше 8 лет), миноциклин (старше 8 лет); избегать: кларитромицин, эритромицин (межлекарственные взаимодействия!) Oral antibacterial drugs: doxycycline (for age 8 years and older), cefalexin (under 8 years of age); to avoid: clarithromycin, erythromycin (drug-drug interactions!)
Стоматит Stomatitis	Все All	Уход за полостью рта (см. раздел профилактики); местные анальгетики: пероральные гели/растворы с лидокаином/кетопрофеном; топические нистатины; антисептики для полоскания полости рта Oral hygiene (see the prevention section); local analgesics: oral gels/solutions with lidocaine/ketoprofen; topical nystatin; antiseptics for mouth wash	Парацетамол при выраженном болевом синдроме Paracetamol for severe pain syndrome
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	Все All	Диета (см. раздел профилактики); исключить течение гастрита Diet (see prevention section); exclude gastritis progression	—

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

Вариант токсичности Toxicity type	Степень тяжести Severity grade	Местная терапия/общие рекомендации Local therapy/general recommendations	Системная терапия Systemic therapy
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	Тяжелая Severe	—	Противорвотные препараты: ондансетрон, дименгидринат, метоклопрамид, гранисетрон; ингибиторы протонной помпы — лансопразол (омепразол нельзя!); консультация гастроэнтеролога Antiemetic drugs: ondansetron, dimenhydrinate, metoclopramide, granisetron; proton pump inhibitors: lansoprazole (omeprazole is forbidden!); consultation with a gastroenterologist
Диарея Diarrhea	Все All	Учет периодичности дефекации и сопутствующих симптомов; диета (см. раздел профилактики) Monitoring of bowel movement frequency and concomitant symptoms; diet (see prevention section)	Дети старше 6 лет — лоперамид; дети 3–6 лет: смектит диоктаэдрический (до 7 дней); диарея тяжелой степени — приостановить прием селуметиниба Children above 6 years of age: loperamide; children 3–6 years of age: smectite dioctahedral (up to 7 days); severe diarrhea: halt selumetinib administration
Периферические отеки Peripheral edema	Все All	Ношение компрессионного белья, массаж, ограничение соли Wearing compression underwear, massage, limited salt	Выявление и коррекция основной причины развития отеков; при отеках тяжелой степени — прерывание терапии селуметинибом/снижение дозы Identification and correction of the main cause of edema; for severe edema, halting selumetinib administration/dose reduction
Снижение фракции выброса левого желудочка Decreased left ventricular ejection fraction	Бессимптомная (снижение ≥ 10 процентных пунктов от исходного значения и ниже установленной нижней границы нормы) Asymptomatic (decrease ≥ 10 percentage points from the baseline and lower than the lower normal limit)	Приостановить терапию до разрешения НЯ; при возобновлении терапии — снижение дозы на 1 уровень, мониторинг Halt therapy until AE is managed; after therapy continuation, dose reduction by 1 level, monitoring	
	Тяжелая (симптоматическое снижение или снижение III или IV степени тяжести) Severe (symptomatic decrease or grade III or IV decrease)	Прекратить применение селуметиниба; консультация кардиолога Discontinue selumetinib administration; consultation with a cardiologist	

Окончание табл. 5
End of table 5

Вариант токсичности Toxicity type	Степень тяжести Severity grade	Местная терапия/общие рекомендации Local therapy/general recommendations	Системная терапия Systemic therapy
Повышение уровня креатинфосфокиназы Increased creatine phosphokinase	Умеренная (в 5 раз выше нормы без рабдомиолиза) Moderate (5 times higher than the norm without rhabdomyolysis)	Коррекция дозы селуметиниба в соответствии с инструкцией по применению Dose correction in accordance with the instructions for use	
	Тяжелая (рабдомиолиз) Severe (rhabdomyolysis)	Перманентная отмена селуметиниба Permanent discontinuation of selumetinib	
Офтальмологические нарушения Ophthalmologic disorders	Отслойка пигментного эпителия сетчатки, центральная серозная ретинопатия Retinal pigment epithelial detachment	Мониторинг НЯ согласно рекомендациям AE monitoring per guidelines	Приостановить терапию до разрешения НЯ; при возобновлении терапии — снижение дозы на 1 уровень, мониторинг Halt therapy until AE relief; after therapy continuation, dose reduction by 1 level, monitoring
	Окклюзия вен сетчатки Retinal vein occlusion		Перманентная отмена селуметиниба Permanent discontinuation of selumetinib

Заключение

Селуметиниб при использовании у пациентов с НФ1 и симптоматическими ПН ассоциирован с широким спектром мультисистемной токсичности, что определяет необходимость активного регулярного мониторинга НЯ с выполнением осмотров врачей-специалистов и применением ряда диагностических методов. Лишь своевременное выявление и коррекция НЯ позволяют достичь удовлетворительной переносимости терапии и минимизировать риски снижения ее эффек-

тивности на фоне вынужденной отмены препарата. Врачи на этапе инициации лечения должны в полном объеме информировать пациентов и их родителей о всех возможных рисках, связанных с приемом селуметиниба, правилах приема, необходимом объеме наблюдения, в то время как пациенты не должны пренебрегать рекомендациями по способам профилактики и коррекции ожидаемых НЯ, а также незамедлительно обращаться за медицинской помощью при их развитии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boyd K.P., Korf B.R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol 2009;61(1):1–14. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.051
- Choi J., An S., Lim S.Y. Current concepts of neurofibromatosis type 1: pathophysiology and treatment. Arch Craniofac Surg 2022;23(1):6–16. DOI: 10.7181/acfs.2022.00633
- Peduto C., Zanolio M., Nigro V. et al. Neurofibromatosis type 1: pediatric aspects and review of genotype-phenotype correlations. Cancers (Basel) 2023;15(4):1217. DOI: 10.3390/cancers15041217
- DeBella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 2000;105(3 Pt 1):608–14. DOI: 10.1542/peds.105.3.608
- Xiong R., Lei J., Wang L. et al. Efficient analysis of adverse drug events and toxicological mechanisms of newly marketed drugs by integrating pharmacovigilance and network toxicology: selumetinib as an example. Front Pharmacol 2024;15:1432759. DOI: 10.3389/fphar.2024.1432759
- Longo J.F., Weber S.M., Turner-Ivey B.P., Carroll S.L. Recent advances in the diagnosis and pathogenesis of neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated peripheral nervous system neoplasms. Adv Anat Pathol 2018;25(5):353–68. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000197
- Bergoug M., Doudeau M., Godin F. et al. Neurofibromin structure, functions and regulation. Cells 2020;9(11):2365. DOI: 10.3390/cells9112365
- Laycock-van Spyk S., Thomas N., Cooper D.N., Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. Hum Genomics 2011;5(6):623–90. DOI: 10.1186/1479-7364-5-6-623
- Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):144–52. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-144-152
- Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas. Rossiyskiy

- zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):144–52. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-144-152
10. Collins-Sawaragi Y.C., Ferner R., Vassallo G. et al. Location, symptoms, and management of plexiform neurofibromas in 127 children with neurofibromatosis 1, attending the National Complex Neurofibromatosis 1 service, 2018–2019. *Am J Med Genet A* 2022;188(6):1723–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.62691
 11. Мустафин Р.Н. Перспективы лечения нейрофиброматоза 1-го типа. *Современная онкология* 2022;24(2):209–15. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201431
 - Mustafin R.N. Prospects for the treatment of neurofibromatosis type 1: a review. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2022;24(2):209–15. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201431
 12. Suppiah S., Mansouri S., Mamatjan Y. et al. Multiplatform molecular profiling uncovers two subgroups of malignant peripheral nerve sheath tumors with distinct therapeutic vulnerabilities. *Nat Commun* 2023;14(1):2696. DOI: 10.1038/s41467-023-38432-6
 13. Пивоварова А.М., Дорофеева М.Ю., Забродина А.Р. и др. Лекарственная терапия плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе 1-го типа. Возможные нежелательные явления и их коррекция. *Русский журнал детской неврологии* 2024;19(2):8–19. DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-2-8-19
 - Pivovarova A.M., Dorofeeva M.Yu., Zabrodina A.R. et al. Pharmacotherapy of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. Possible adverse events and their management. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2024;19(2):8–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-2-8-19
 14. Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5850. DOI: 10.3390/ijms22115850
 15. Gross A.M., Wölters P., Baldwin A. et al. SPRINT: phase II study of the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in children with neurofibromatosis type 1 (NF1) and inoperable plexiform neurofibromas (PN). *Pediatr Oncol* 2018;36(15):10503. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10503
 16. Gross A.M., Wölters P.L., Dombi E. et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382(15):1430–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735
 17. Campagne O., Yeo K.K., Fangusaro J., Stewart C.F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selumetinib. *Clin Pharmacokinet* 2021;60(3):283–303. DOI: 10.1007/s40262-020-00967-y
 18. Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J. et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1605943
 19. Luu M., Boone S.L., Patel J. et al. Higher severity grade of erlotinib-induced rash is associated with lower skin phototype. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(7):733–8. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04117
 20. Borgia P., Piccolo G., Santangelo A. et al. Dermatologic effects of selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1: clinical challenges and therapeutic management. *J Clin Med* 2024;13(6):1792. DOI: 10.3390/jcm13061792
 21. Boull C.L., Gardeen S., Abdali T. et al. Cutaneous reactions in children treated with MEK inhibitors, BRAF inhibitors, or combination therapy: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2020;84(6):1554–61. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.07.044
 22. Akilli Öztürk Ö., Pakula H., Chmielewicz J. et al. Gab1 and Mapk signaling are essential in the hair cycle and hair follicle stem cell quiescence. *Cell Rep* 2015;13(3):561–72. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.09.015
 23. Palmeiro A.G., Silva L., Pimentel B. et al. MEK inhibitor-induced paronychia in a paediatric population: a tertiary centre experience. *Australas J Dermatol* 2023;64(3):e245–51. DOI: 10.1111/ajd.14079
 24. Abdel-Rahman O., ElHalawani H., Ahmed H. Risk of selected cardiovascular toxicities in patients with cancer treated with MEK inhibitors: a comparative systematic review and meta-analysis. *J Glob Oncol* 2015;1(2):73–82. DOI: 10.1200/JGO.2015.000802
 25. Australian product information. Kosalugo® (selumetinib sulfate) capsules. Alexion Pharmaceuticals, Inc. PM-2020-05290-1-4 FINAL. 2024.
 26. Glen C., Tan Y.Y., Waterston A. et al. Mechanistic and clinical overview cardiovascular toxicity of BRAF and MEK inhibitors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol* 2022;4(1):1–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.096
 27. Avery R.A., Trimboli-Heidler C., Kilburn L.B. Separation of outer retinal layers secondary to selumetinib. *J AAPOS* 2016;20(3):268–71. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.01.012
 28. Azizi A.A., Hargrave D., Passos J. et al. Consensus recommendations on management of selumetinib-associated adverse events in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Pract* 2024;11(5):515–31. DOI: 10.1093/nop/npae038
 29. Jeng-Miller K.W., Miller M.A., Heier J.S. Ocular effects of MEK inhibitor therapy: literature review, clinical presentation, and best practices for mitigation. *Oncologist* 2024;29(5):e616–21. DOI: 10.1093/oncolo/oyae014
 30. Hummel L., Ameri M., Alqahtani S. et al. Incidence of ophthalmological complications in NF-1 patients treated with MEK inhibitors. *Curr Oncol* 2024;31(5):2644–9. DOI: 10.3390/curroncol31050199
 31. Coltin H., Perreault S., Larouche V. et al. Selumetinib for symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: a national real-world case series. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69(8):e29633. DOI: 10.1002/pbc.29633
 32. Yang Y., Liu Y.H., Sun X. et al. Risk of peripheral edema in cancer patients treated with MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2017;33(9):1663–75. DOI: 10.1080/03007995.2017.1349657
 33. Общая характеристика лекарственного препарата Коселуго® (капсулы, 10 мг, 25 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(005053)-(ПГ-РУ) от 25.09.2024.
 - General characteristics of the drug Kosalugo® (capsules, 10 mg, 25 mg). Registration certificate LP-No.(005053)-(RG-RU) dated 09/25/2024. (In Russ.).
 34. Kang E., Yoon H.M., Lee B.H. Neurofibromatosis type I: points to be considered by general pediatricians. *Clin Exp Pediatr* 2021;64(4):149–56. DOI: 10.3345/cep.2020.00871
 35. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009
 36. Kim H., Yoon H.M., Kim E.K. et al. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. *Neuro Oncol* 2024;26(12):2352–63. DOI: 10.1093/neuonc/noae121
 37. Yoshida Y., Tozawa K., Koto R. et al. Patient characteristics, treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs among patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 with and without plexiform neurofibromas in Japan. *Curr Med Res Opin* 2024;40(4):723–31. DOI: 10.1080/03007995.2024.2322698

Вклад авторов

Ю.В. Диникина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, научное редактирование;

Н.С. Дехтярева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, составление списка литературы.

Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: research design development, review of publications on the article topic, data analysis, article writing, scientific editing;

N.S. Dekhtyareva: review of publications on the article topic, data analysis, article writing, preparation of the reference list.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Диникина / Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Н.С. Дехтярева / N.S. Dekhtyareva: <https://orcid.org/0000-0001-6547-0925>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of children's data.

Статья поступила: 23.12.2024. Принята к публикации: 05.02.2025. Опубликовано онлайн: 14.04.2025.

Article submitted: 23.12.2024. Accepted for publication: 05.02.2025. Published online: 14.04.2025.