

Опыт применения сампэгинтерферона бета-1а в реальной клинической практике Московской области



Пешкин А.Н., Лиждвой В.Ю., Котов С.В., Сутормин М.В.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Сопряжение полиэтиленгликоля с интерфероном бета-1а расширило терапевтические возможности лечения рассеянного склероза (РС). Продлив период полураспада интерферона бета-1а и увеличив его воздействие, эта новая формула обеспечивает безопасную и эффективную терапию первой линии с сокращенной частотой введения.

Цель исследования – изучить безопасность и эффективность внутримышечного сампэгинтерферона бета-1а (СПИ) у пациентов с ремиттирующим РС, а также факторы, влияющие на прекращение лечения.

Материал и методы. Проанализированы данные 14 пациентов с ремиттирующим РС с умеренной активностью, получавших терапию препаратом СПИ в Центре рассеянного склероза Московской области за период с июня 2024 г. по май 2025 г.

Результаты. В течение года до назначения СПИ обострения РС отмечались почти у половины (40%) пациентов, в период терапии СПИ (1 год) не было обострений. Положительный эффект СПИ подтверждался данными нейровизуализации головного мозга, отсутствием нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS за все время наблюдения. Все зафиксированные побочные реакции были первой или второй степени тяжести и не требовали отмены СПИ. Особенностью применения СПИ было значимое снижение частоты местных реакций, что способствовало повышению приверженности пациентов проводимому методу терапии.

Заключение. Результаты предварительного анализа показывают эффективность и безопасность терапии СПИ у пациентов с ремиттирующим течением РС. Редкие инъекции препарата способствуют повышению приверженности пациентов патогенетическому лечению и улучшению качества их жизни.

Ключевые слова: пегилированные интерфероны; сампэгинтерферон бета-1а; рассеянный склероз; интерферон.

Контакты: Александр Николаевич Пешкин; kornef_alex@icloud.com

Для цитирования: Пешкин АН, Лиждвой ВЮ, Котов СВ, Сутормин МВ. Опыт применения сампэгинтерферона бета-1а в реальной клинической практике Московской области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(4):50–54. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-50-54>

Experience with the use of sampeginterferon beta-1a in real clinical practice in the Moscow region

Peshkin A.N., Lyzhdvoy V.Yu., Kotov S.V., Sutormin M.V.

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow;
61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia*

The combination of polyethylene glycol with interferon beta-1a has expanded the therapeutic possibilities for treating multiple sclerosis (MS). By prolonging the half-life of interferon beta-1a and increasing its effect, this new formula provides safe and effective first-line therapy with reduced frequency of administration.

Objective: to investigate the safety and efficacy of intramuscular sampeginterferon beta-1a (SPI) in patients with relapsing-remitting MS, as well as factors influencing discontinuation of treatment.

Material and methods. Data from 14 patients with relapsing-remitting MS with mild activity who received SPI therapy at the Moscow Region Multiple Sclerosis Centre between June 2024 and May 2025 were analysed.

Results. During the year prior to the appointment of SPI, exacerbations of MS were observed in almost half (40%) of patients; during the period of SPI therapy (1 year), there were no exacerbations. The positive effect of SPI was confirmed by brain neuroimaging data and the absence of an increase in neurological deficit on the EDSS scale throughout the observation period. All recorded adverse reactions were of first or second degree severity and did not require discontinuation of SPI. A distinctive feature of SPI use was a significant reduction in the frequency of local reactions, which contributed to increased patient adherence to the therapy.

Conclusion. Preliminary analysis results demonstrate the efficacy and safety of SPI therapy in patients with relapsing-remitting MS. Infrequent injections of the drug contribute to increased patient adherence to pathogenetic treatment and improved quality of life.

Keywords: pegylated interferons; sampeginterferon beta-1a; multiple sclerosis; interferon.

Contact: Aleksandr Nikolaevich Peshkin; kornef_alex@icloud.com

For citation: Peshkin AN, Lyzhdvoy VYu, Kotov SV, Sutormin MV. Experience with the use of sampeginterferon beta-1a in real clinical practice in the Moscow region. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):50–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-50-54>

Интерферон бета-1а (ИФНβ-1а; interferon beta-1a, IFNβ-1a) был одним из первых препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), одобренных для лечения пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза (РС). Несмотря на появление в дальнейшем многих новых ПИТРС, терапия ИФНβ-1а остается важным аспектом в клинической практике лечения РС, особенно для пациентов, у которых безопасность и переносимость умеренно эффективных ПИТРС могут перевесить преимущества высокоэффективных ПИТРС [1, 2]. Лечение интерфероном также оказывает широкие противовирусные свойства, включая возможность воздействия на вирусную инфекцию Эпштейна–Барр – одну из основных возможных причин развития РС [3, 4].

Интерфероны – это природные цитокины, терапия которыми, как правило, хорошо переносится. Исследование PRISMS [5] сообщило о распространенных побочных эффектах лечения ИФНβ-1а, включая реакции в месте инъекции (покраснение, отек), гриппоподобный синдром, головную боль и миалгию. Большинство реакций в месте инъекции были легкими, только у восьми пациентов развился некроз кожи (на более чем 150 тыс. инъекций). Менее распространенные, но серьезные побочные эффекты включают снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов и повышение уровней ферментов печени [6, 7].

Первоначально были сообщения о том, что терапия ИФНβ вызывает увеличение заболеваемости депрессией. Учитывая неврологическую составляющую РС и его хроническую прогрессирующую природу, предполагаемая распространенность тяжелой депрессии при РС в течение жизни может достигать 50% [8, 9]. При таком высоком уровне сопутствующей заболеваемости депрессией среди пациентов с РС [10] трудно окончательно связать терапию ИФНβ с повышенным риском депрессии. Не было существенной разницы между группами лечения в исследовании PRISMS; о депрессии сообщили 28% пациентов, получавших плацебо, 21% пациентов, получавших 22 мкг ИФНβ-1а, и 24% пациентов, получавших 44 мкг ИФНβ-1а [5]. Кроме того, не было обнаружено никакой разницы в заболеваемости депрессией между пациентами, получающими терапию ИФНβ и глатирамера ацетатом [11].

Со временем было разработано несколько составов и способов введения ИФНβ-1а, включая подкожную пегилированную форму – пегинтерферон бета-1а (pegylated IFNβ-1a, PEG-IFNβ-1a). Процесс пегилирования продлевает период полураспада и увеличивает системное воздействие ИФНβ-1а, что позволяет снизить частоту введения [12].

Добавление полиэтиленгликоля (ПЭГ) увеличивает размер макромолекулы, что, как правило, увеличивает ее растворимость, стабильность и подвижность [13, 14]. Пегилирование также способствует снижению скорости почечного клиренса. Это приводит к увеличению воздействия, периода полураспада и концентрации препарата в сыворотке. Другим потенциальным преимуществом пегилирования является снижение иммуногенности, так как ПЭГ может потенциально маскировать распознавание эпитопов [15].

Внутримышечная форма оригинального препарата сампегинтерферон бета-1-а (СПИ) была зарегистрирована

в 2023 г. (ТЕНЕКСИА®, АО «Биокад»). Внутримышечный путь введения СПИ может являться предпочтительным вариантом лечения у пациентов с РС ввиду меньшей частоты развития местных реакций в сравнении с подкожными формами интерферона. Препарат показал преимущество по оцениваемой эффективности в сравнении с низкодозным ИФНβ [16].

Сопряжение ПЭГ с ИФНβ-1а расширило терапевтические возможности лечения РС. Продлив период полураспада ИФНβ-1а и увеличив его воздействие, эта новая форма обеспечивает безопасную и эффективную терапию первой линии с сокращенной частотой введения. Внутримышечный путь введения СПИ может снизить риск развития нежелательных реакций в месте введения, характерных для подкожных форм.

Цель исследования – изучить реальную безопасность и эффективность СПИ у пациентов с ремиттирующим РС, а также факторы, влияющие на прекращение лечения.

Материал и методы. Проанализированы данные 14 пациентов с ремиттирующим РС с умеренной активностью, получавших терапию препаратом СПИ в Центре рассеянного склероза Московской области за период с июня 2024 г. по май 2025 г. Пять пациентов ранее получали терапию другими ПИТРС первой линии, на фоне которых отмечались нежелательные явления (НЯ) в виде гриппоподобного синдрома, а также выраженные реакции в виде уплотнения, покраснения в местах инъекций. Девяти пациентам иммуномодулирующая терапия была назначена впервые после постановки диагноза.

Обобщенные демографические данные пациентов и исходные клинические характеристики заболевания представлены в табл. 1.

Таблица 1. *Характеристики пациентов (n=14)*
Table 1. *Patient characteristics (n=14)*

Показатель	Значение
Возраст, годы	34,5±9,8
Пол: женщины/мужчины, n	9/5
Срок от дебюта РС до начала терапии СПИ, годы	4,2±3,8
Оценка по шкале EDSS до начала терапии, баллы	2,1±0,6
СЧО за год до начала терапии СПИ	0,9±0,5
Число рецидивов за предшествующий год, n (%):	
0 рецидивов	3 (21,4)
1 рецидив	10 (71,5)
2 рецидива	1 (7,1)
Сведения о лечении РС до СПИ из анамнеза, n (%):	
без терапии ПИТРС	8 (57,1)
один ПИТРС первой линии	3 (21,4)
два ПИТРС первой линии	3 (21,4)
Препарат, с которого осуществлен перевод на СПИ, число пациентов, n (%):	
ИФНβ-1а 30 мкг	1 (7,1)
ИФНβ-1b 250 мкг	3 (21,4)
пэгинтерферон бета-1а 125 мкг	1 (7,1)
терифлуномид 14 мг	1 (7,1)

Возраст пациентов на начало терапии СПИ варьировал от 21 года до 49 лет. Длительность периода от дебюта заболевания до начала терапии препаратом варьировала от 4 мес до 10 лет. Выраженность инвалидизации на начало терапии составляла от 1,5 до 3 баллов по Расширенной шкале степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), среднее исходное значение – $2,1 \pm 0,6$ балла. До начала терапии СПИ 21,4% пациентов получали один из препаратов первой линии терапии (глатирамера ацетат, интерфероны бета или тифлуномид), также 21,4% пациентов имели в анамнезе два ПИТРС первой линии. На предыдущие препараты отмечались выраженные НЯ или низкая приверженность пациентов лечению из-за частых инъекций.

Последующий перевод их на терапию СПИ был обусловлен либо повышением качества жизни пациентов вследствие снижения частоты инъекций (четыре случая – на фоне терапии ИФН β -1b 250 мкг, или ИФН β -1a 44 мкг, или глатирамера ацетатом), либо соображениями безопасности (уменьшение нежелательных реакций в виде уплотнения, покраснения в местах инъекций).

В случае перевода с других ПИТРС на терапию СПИ не требовалось соблюдения отмывочного периода.

Терапия СПИ начиналась постепенно. Первая внутримышечная инъекция включала дозу 60 мкг, вторая (на 15-й день) – 120 мкг, начиная с третьей инъекции использовалась полная доза 240 мкг.

Всем пациентам перед стартом терапии СПИ проводились обследования: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки; для исключения иммунодефицитных состояний пациенты обследовались на ВИЧ, сифилис, гепатиты, туберкулез.

Оценка эффективности терапии СПИ проводилась путем определения ее влияния на частоту обострений, прогрессирование инвалидизации и активность патологического процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Оценивалась средняя частота обострений за год. Влияние на прогрессирование инвалидизации исследовалось на основании изменений показателей по шкале EDSS. Повторное МРТ-исследование проводилось через 6 мес на фоне терапии СПИ и в случае подозрений на рецидив заболевания.

Таблица 2. *НЯ, зарегистрированные на фоне приема СПИ (n=14)*

Table 2. *Adverse events reported during SPI treatment (n=14)*

НЯ	Число пациентов, n (%)
ГПС	10 (71)
В том числе:	
гипертермия	10 (71)
озноб	2 (14)
головная боль	3 (21)
мышечные и суставные боли	1 (7)
тошнота	1 (7)
Реакции в месте инъекции	1 (7)

Примечание. ГПС – гриппоподобный синдром.

При проведении анализа переносимости и безопасности оценивались любые НЯ, о которых сообщал пациент, возникшие на фоне приема СПИ, а также динамика клинических и биохимических показателей крови, показателя тиреотропного гормона (ТТГ) щитовидной железы. Гематологические исследования проводились через 3 мес в течение первого года, ТТГ – через 6 мес. Изменение количества лейкоцитов и лимфоцитов оценивалось по общей шкале токсичности [17].

С целью определения влияния интерферонов на эмоциональный фон пациентов с РС проводилось их тестирование с применением Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression, HADS) до начала терапии СПИ и через 6 мес.

Результаты. За предшествующий год до начала терапии СПИ обострения, подтвержденные данными МРТ, зарегистрированы у 85,7% пациентов, из них в двух случаях – бессимптомное обострение (отсутствие клинических симптомов при наличии активных очагов по данным МРТ). Из шести пациентов, которые ранее получали ПИТРС, обострения отмечались у троих, что было связано с частыми пропусками инъекций. У всех наивных пациентов за предшествующий год отмечались обострения: в 87,5% случаев зафиксировано одно обострение, в 12,5% – два легких обострения.

На фоне терапии СПИ обострений РС не зафиксировано. Терапию СПИ больше 1 года получают пять пациентов, обострений патологического процесса в данной группе пациентов не зафиксировано.

Средняя частота обострений у данных пациентов снизилась с 0,6 случая за предшествующий год до нуля за последующий год. На фоне терапии уровень инвалидизации по EDSS у пациентов оставался неизменным в течение 1 года наблюдения. До терапии и после первого года лечения средний уровень инвалидизации составлял 2,1 балла.

За период наблюдения не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ. Все зафиксированные симптомы, возникшие на фоне приема СПИ, были первой или второй степени тяжести. НЯ, о которых сообщали пациенты, представлены в табл. 2.

НЯ, развивающиеся на фоне интерферонотерапии, чаще всего были представлены ГПС и местными реакциями. ГПС проявлялся гипертермией, ознобом, головной болью, мышечными и суставными болями, тошнотой. Развитие ГПС отмечено у 10 пациентов из 14, что составило 71%. У всех пациентов ГПС проявлялся в виде гипертермии, сохраняющейся от 4 ч до 2 сут после инъекции, у трех пациентов (21%) зафиксирована головная боль, у двух (14%) – озноб, реже отмечались тошнота (7%) и мышечные и суставные боли (7%). Для коррекции ГПС пациентам был рекомендован прием парацетамола или ибупрофена в день инъекции и при сохранении НЯ повторный прием нестероидного противовоспалительного препарата на следующий день.

Реакции в местах инъекций в виде покраснения и уплотнения отмечались только у одного пациента (7%).

На фоне терапии СПИ статистически значимой динамики показателей баллов по субшкалам «тревога» и «депрессия» шкалы HADS не зафиксировано, усугубления депрессивных и тревожных расстройств в наблюдаемой группе не отмечалось.

У пациентов, получавших СПИ в течение 1 года, клинически значимых изменений показателей крови не отмечалось. Лабораторные изменения 2, 3, 4-й степени зафиксированы не были.

Обсуждение. Результаты исследования применения сампэгинтерферона бета-1а (СПИ) у пациентов с ремиттирующим РС демонстрируют его эффективность и безопасность в реальной клинической практике, что согласуется с данными предыдущих исследований ИФНβ-1а и их пегелированных форм.

На фоне терапии СПИ не было зафиксировано обострений РС у всех 14 пациентов, включая тех, кто ранее получал другие ПИТРС первой линии. Средняя частота обострений снизилась с 0,6 до нуля случаев в год, что подтверждает высокую эффективность препарата в отношении контроля активности заболевания. Эти данные соответствуют результатам клинических испытаний, где пегелированные формы ИФНβ-1а показали преимущество в снижении частоты рецидивов по сравнению с низкодозными интерферонами [16]. Кроме того, стабилизация показателей по шкале EDSS (2,1 балла до и после терапии) свидетельствует о способности СПИ замедлять прогрессирование инвалидизации, что также отмечалось в исследованиях PRISMS для ИФНβ-1а [5, 6].

Наиболее частым НЯ был ГПС, который наблюдался у 71% пациентов. Это согласуется с данными литературы, согласно которым ГПС является распространенным побочным эффектом интерферонотерапии [5, 6]. Однако в данном исследовании ГПС был легкой или умеренной степени тяжести и купировался приемом противовоспалительного препарата. Реакции в месте инъекции отмечались редко (7%), что может быть связано с внутримышечным путем введения препарата [16]. Важно отметить, что серьезных НЯ зарегистрировано не было, а лабораторные по-

казатели оставались в пределах нормы, что подтверждает безопасность СПИ.

Перевод пациентов на СПИ с других препаратов первой линии (например, ИФНβ-1а 250 мкг или глатирамера ацетата) был обусловлен улучшением переносимости и снижением частоты инъекций. Это соответствует данным о том, что пегелирование продлевает период полураспада интерферона, позволяя сократить количество введений [12]. Кроме того, отсутствие необходимости в «отмывочном» периоде при переходе на СПИ упрощает процесс смены терапии, что важно для клинической практики.

Несмотря на положительные результаты, исследование имеет ограничения: небольшая выборка (14 пациентов) и короткий период наблюдения (до 1 года). Для более полной оценки эффективности и безопасности СПИ необходимы долгосрочные исследования с большим числом участников. Кроме того, отсутствие контрольной группы затрудняет прямое сравнение с другими ПИТРС.

Заключение. Таким образом, результаты предварительного анализа эффективности и безопасности терапии СПИ у пациентов с ремиттирующим течением РС в Московской области соответствуют результатам предыдущих клинических исследований и подчеркивают целесообразность применения СПИ у пациентов с ремиттирующим РС. Профиль безопасности СПИ в нашем наблюдении также не отличается от полученных ранее данных, а редкие внутримышечные инъекции препарата способствовали повышению приверженности пациентов патогенетическому лечению и улучшению качества их жизни. Использование СПИ может стать перспективным направлением в терапии РС, особенно в случаях непереносимости других ПИТРС первой линии. Дальнейшие исследования помогут уточнить его место в алгоритмах лечения РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cohan SL, Hendin BA, Reder AT, et al. Interferons and Multiple Sclerosis: Lessons from 25 Years of Clinical and Real-World Experience with Intramuscular Interferon Beta-1a (Avonex). *CNS Drugs*. 2021 Jul;35(7):743-67. doi: 10.1007/s40263-021-00822-z
- Filipi M, Jack S. Interferons in the Treatment of Multiple Sclerosis: A Clinical Efficacy, Safety, and Tolerability Update. *Int J MS Care*. 2020 Jul-Aug;22(4):165-72. doi: 10.7224/1537-2073.2018-063
- Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Oct;14(4):778-809, table of contents. doi: 10.1128/CMR.14.4.778-809.2001
- Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222
- Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504. Erratum in: *Lancet*. 1999 Feb 20;353(9153):678.
- PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1628-36. doi: 10.1212/wnl.56.12.1628. Erratum in: *Neurology*. 2001 Sep 25;57(6):1146.
- Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J; PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol*. 2005 Aug;12(8):649-56. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01083.x
- Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Apr;76(4):469-75. doi: 10.1136/jnnp.2004.054635
- Patten SB, Francis G, Metz LM, et al. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Apr;11(2):175-81. doi: 10.1191/1352458505ms11440a
- Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2015 Mar;21(3):305-17. doi: 10.1177/1352458514564487
- Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, et al. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. *J Neurol*. 2016 Jul;263(7):1418-26. doi: 10.1007/s00415-016-8146-8
- Hu X, Miller L, Richman S, et al. A novel PEGylated interferon beta-1a for multiple sclerosis: safety, pharmacology, and biology. *J Clin Pharmacol*. 2012 Jun;52(6):798-808. doi: 10.1177/0091270011407068. Erratum in: *J Clin Pharmacol*. 2012 Sep;52(9):NP4-5.
- Fishburn CS. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. *J Pharm Sci*. 2008 Oct;97(10):4167-83. doi: 10.1002/jps.21278

14. Turecek PL, Bossard MJ, Schoetens F, Ivens IA. PEGylation of Biopharmaceuticals: A Review of Chemistry and Nonclinical Safety Information of Approved Drugs. *J Pharm Sci.* 2016 Feb;105(2):460-75. doi: 10.1016/j.xphs.2015.11.015

15. Baker DP, Pepinsky RB, Brickelmaier M, et al. PEGylated interferon beta-1a: meeting an unmet medical need in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res.* 2010 Oct;30(10):777-85. doi: 10.1089/jir.2010.0092

16. Бойко АН, Бойко ОВ, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сампегинтерферона β-1а для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 [Boiko AN, Boyko OV, Bakhtiyarova KZ, et al. Efficacy and safety of sampeginterferon β-1a in the treatment of relapsing remitting multiple

sclerosis: results of 52 weeks of therapy in a randomized, double-blind clinical trial. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 (In Russ.).

17. Клинические рекомендации МЗ РФ «Рассеянный склероз», ID 739_2, 2025. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Multiple sclerosis", ID 739_2, 2025 (In Russ.).]

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

02.05.2025 / 28.07.2025 / 29.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биокад». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Biocad. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Пешкин А.Н. <https://orcid.org/0009-0009-9726-7679>

Лиждвой В.Ю. <http://orcid.org/0000-0003-0367-8282>

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Сутормин М.В. <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>