

© Коллектив авторов, 2024  
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-98-102

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛЮРИГОРМОНАЛЬНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

И.А. Хрипун, С.В. Воробьев, Н.А. Кузьменко, Е.С. Енгибарян, В.О. Перевалова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Опухоли гипофиза чаще всего являются доброкачественными новообразованиями, однако существуют сложности в диагностике и лечении, что связано с неспецифичностью симптоматики и невозможностью прогнозирования роста новообразования. Большое клиническое значение имеет гормональная активность опухоли. В большей степени аденомы гипофиза являются пролактиномами, но гиперсекреция пролактина может сочетаться с избыточной продукцией соматотропного гормона, в этом случае клиническая картина гиперпролактинемии сопровождается симптомами акромегалии. В представленном клиническом случае основными причинами обращения пациентки к врачу являлись нарушение менструального цикла, прегравидарная подготовка. Была обнаружена гиперпролактинемия, но в результате проведенного лечения была достигнута медикаментозная компенсация: наступила беременность, которая завершилась родами без акушерских осложнений. В дальнейшем возникли другие жалобы, которые расширили диагностический поиск и выявили наличие плюригормонального характера опухоли.

**Ключевые слова:** плюригормональная аденома гипофиза, нейроэндокринная опухоль гипофиза, пролактинома, соматотропинома, каберголин, трансназальное удаление опухоли.

**Для цитирования:** Хрипун И.А., Воробьев С.В., Кузьменко Н.А., Енгибарян Е.С., Перевалова В.О. Клинические аспекты формирования плюригормональной аденомы гипофиза. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):98-102. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-98-102.

**Контактное лицо:** Елизавета Суреновна Енгибарян, liza.blikyan@bk.ru

## CLINICAL ASPECTS OF THE PLURIHORMONAL PITUITARY ADENOMA FORMATION

I.A. Khripun, S.V. Vorobyev, N.A. Kuzmenko, E.S. Engibaryan, V.O. Perevalova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Generally pituitary tumors have a benign growth, however, there are difficulties in diagnosis and treatment because of non-specific symptoms and the inability to predict the tumor growth. In clinical practice a hormonal activity of tumors has the significant role. To a greater extent, pituitary adenomas are prolactinomas, but the hypersecretion of prolactin could be combined with an excessive production of somatotrophic hormone. In this case, the clinical picture of hyperprolactinemia is accompanied by acromegaly symptoms. The presented clinical case demonstrates the main reasons for the clinical appointment such as menstrual cycle disorders, prenatal preparation. A hyperprolactinemia has been detected, but as a treatment result, drug compensation was achieved and pregnancy occurred, then the woman gave birth without obstetric complications. Subsequently, other complaints arose, which expanded the diagnostic search and revealed the presence of a plurihormonal tumor.

**Keywords:** plurihormonal pituitary adenoma, pituitary neuroendocrine tumor, prolactinoma, somatotroph adenoma, cabergoline, transsphenoidal pituitary surgery.

**Для цитирования:** Khripun I.A., Vorobyev S.V., Kuzmenko N.A., Engibaryan E.S., Perevalova V.O. Clinical aspects of the plurihormonal pituitary adenoma formation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):98-102. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-98-102.

**Контактное лицо:** Elizaveta S. Engibaryan, liza.blikyan@bk.ru

## Введение

Аденомы гипофиза — доброкачественные новообразования, но тяжесть состояния больного связана с поражением различных органов и тканей, с развитием многосторонней симптоматики. Они являются третьим по распространённости видом опухолей головного мозга: на них приходится 10–15% всех образований (после глиом и менингиом) [1]. Увеличение доступности магнитно-резонансной томографии (МРТ) привело к случайному обнаружению поражений гипофиза, которые, несмотря на яркость клинических проявлений, на ранних этапах выявить сложно, учитывая невыраженность клинических проявлений у пациента. Опухоль диаметром менее 10 мм определяется как микроаденома, диаметром  $\geq 10$  мм (как макроаденома), в то время как «гигантская» макроаденома имеет максимальный диаметр  $> 40$  мм [2]. По результатам эпидемиологических исследований, распространённость аденом гипофиза в общей популяции составляет 1 случай на 1000 населения в целом [3]. По рентгенологическим сведениям и результатам аутопсий, из общего числа доброкачественных опухолей гипофиза чаще всего встречаются пролактиномы, частота которых составляет от 25 до 41% [4]. Микропролактиномы особенно распространены у молодых женщин, при этом гиперпролактинемия является наиболее частой гипофизарной причиной вторичной аменореи. Исследования анамнеза болезни пациентов с микропролактиномами продемонстрировали, что они редко увеличиваются в размерах в отсутствие лечения. У мужчин пролактиномы встречаются реже, чем у женщин, но доля макроаденом, особенно крупных инвазивных опухолей, выше [5]. Пролактиномы могут быть частью генетического синдрома, такого как множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (MEN1) или 4-го типа (MEN4), мутации сукцинатдегидрогеназы (SDHx) и синдрома семейной аденомы гипофиза, связанным с белком, взаимодействующим с ариловыми углеводородными рецепторами (AIP). Обследование больных с пролактиномой всегда должно сопровождаться подробным семейным анамнезом и генетическим тестированием, проводимым в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [6]. Консервативная терапия пролактином эффективна в 85% случаев [2]. Длительное время методом выбора для лечения пролактином был бромокриптин. Сравнительное исследование двух средств для лечения гиперпролактинемической аменореи было опубликовано в 1994 г. В этом исследовании каберголин превосходил бромокриптин по эффективности в восстановлении нормопролактинемии и

овуляторного менструального цикла, требовал менее частого приёма и имел меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [7].

Исследование, опубликованное Colao et al. в 2003 г., показало, что у некоторых пациентов с пролактиномами возможно вызвать длительный период биохимической ремиссии после отмены каберголина. Наличие остаточной опухоли было значительным фактором риска рецидива по сравнению с пациентами без видимой опухоли [8].

Согласно рекомендациям по гиперпролактинемии Российской ассоциации эндокринологов, уменьшение дозы каберголина или его отмена возможны не ранее, чем через два года непрерывного лечения при условии продолжительной нормализации уровня пролактина и выраженном уменьшении опухоли или отсутствии её на МРТ головного мозга [9].

В то же время статья, опубликованная Итальянской ассоциацией клинических эндокринологов, рекомендует пожизненное лечение мужчин с микропролактиномами, но плановую отмену у женщин по достижении ими менопаузы. Это связано с тем, что отмена препарата у пациентов с макропролактиномами лишь изредка бывает успешной. При этом контроль уровня сывороточного пролактина рекомендуется проводить через три месяца после отмены, частота дальнейшего мониторинга зависит от первоначального результата [10].

Хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия показаны в случае, если резистентность к каберголину не преодолевается увеличением дозы препарата до максимально переносимой или по личному выбору пациента. Признаки резистентности к каберголину в инвазивных и пролиферативных опухолях могут указывать на биологическую агрессивность, что требует альтернативных терапевтических подходов, в основном основанных на применении темозоломида в качестве монотерапии или в сочетании с лучевой терапией [11].

Распространённость аденом, продуцирующих соматотропин, значительно меньше и составляет 30–60 случаев на миллион [12]. Эффективность их консервативного и даже оперативного лечения гораздо ниже. К тому же даже в специализированных клиниках с квалифицированными нейрохирургами доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50% [13]. Состояние больного обостряется при смешанном генезе опухоли. По данным гистологических исследований, плюригормональные аденомы гипофиза являются причиной акромегалии довольно редко — в 3–6% случаев [14].

## Описание клинического случая

Больная М., 24 года, впервые обратилась в ФГБОУ ВО «РостГМУ» с жалобами на утомляемость, нарушение менструального цикла, утомляемость, головные боли. Из анамнеза известно, что клинические проявления пациентка отмечает в течение года, когда впервые появились жалобы на нарушение менструального цикла и головные боли, гинекологом была выявлена пролактинсекретирующая аденома гипофиза. Принимала бромкриптин 2,5 мг 2 раза в сутки, в течение 3 месяцев, после чего самочувствие улучшилось, нормализовался уровень пролактина (90 мЕд/л), поэтому терапия была отменена. Но вскоре симптомы возобновились в более тяжелой степени, вследствие чего больная обратилась в ФГБОУ ВО РостГМУ к эндокринологу. На объективном осмотре состояние средней степени тяжести, телосложение нормостеническое: рост — 154 см, вес — 65 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 27,4 кг/м<sup>2</sup>, пульс — 67 ударов в минуту, артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт.ст. По результатам МРТ головного мозга, аденома гипофиза с признаками интра-, супраселлярного роста, размером 11 мм.; обнаружено увеличение аденомы в динамике на 1 мм в вертикальном направлении. Поставлен диагноз «Макroadенома гипофиза (пролактинома)». Лечение: каберголин по 1 таблетке 0,5 мг 1 раз в неделю, на фоне которого была достигнута нормопролактинемия.

Через полгода наступила беременность. Несмотря на общепринятую практику отмены каберголина с наступлением беременности, в связи с трансформацией микроаденомы в макроаденому в анамнезе и усугублением клинической картины, было принято решение продолжить каберголин во время беременности. Беременность протекала нормально, без акушерских и перинатальных осложнений, в 2011 г. завершилась родоразрешением путём кесарева сечения. Ребенок соматически здоров.

Несмотря на отсутствие в настоящее время чётких рекомендаций по запрету лактации при приеме каберголина, пациентка самостоятельно приняла решение её прервать в связи с приемом препарата.

После родов, в течение 6 лет было совершено несколько попыток отмены каберголина, что сопровождалось гиперпролактинемией и аменореей. Исходя из этого терапия каберголином была продолжена в дозе 0,5 мг 1 раз в неделю.

В 2017 г. пациентка обратилась с жалобами на утомляемость, головные боли, боли в суставах, прибавку массы тела на 9 кг. Объективный осмотр показал состояние средней степени тяжести, ИМТ — 30,8 кг/м<sup>2</sup>, пульс — 70 ударов в минуту, АД — 125/90 мм рт.ст., периферические

отёки, увеличение размеров и изменение конфигурации пястно-фаланговых суставов. Согласно результатам проведённых исследований, пролактин — 464 мЕд/л (норма — до 557 мЕд/л), соматотропный гормон (СТГ) — 4,8 нг/мл (норма — до 5 нг/мл), тиреотропный гормон (ТТГ) — 2,5 мЕд/л (норма — 0,23–4,90 мЕд/л). Ранее назначенная терапия продолжена.

Больная проконсультирована ревматологом, установлен диагноз «Ревматоидный артрит». Были назначены внутрисуставные инъекции бетаметазона для снятия болей и метилпреднизолон перорально.

В 2019 г. пациентка обратилась из-за неэффективности ранее проведённой терапии ревматологического заболевания с жалобами на боли в суставах, отёки, деформации кистей, ввиду этого возникла диагностическая гипотеза развития акромегалии. Результаты проведённых исследований: Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) — 330,7 нг/мл (норма — 125–311 нг/мл); СТГ — 9,3 нг/мл (норма — до 5 нг/мл), СТГ в ходе глюкозо-толерантного теста — 7,3–8,6–6,9 нг/мл (норма — подавление до 1 нг/мл), адренотропный гормон (АКТГ) — 14 пг/мл (норма — до 46 пг/мл), ТТГ — 0,143 мЕд/л (норма — 0,23–4,90 мЕд/л); Т3 свободный — 4,2 пмоль/л (норма до 2,9–4,9 пмоль/л), Т4 свободный — 10,33 пмоль/л (норма — 9–19 пмоль/л). Глюкозо-толерантный тест, глюкоза — 4,9–6,2–6,7 ммоль/л. МРТ головного мозга — без динамики. Клинический диагноз — «Макroadенома гипофиза (соматотропинома и пролактинома). Вторичный гипотиреоз». Сопутствующий диагноз — «Избыточная масса тела». Пациентке в связи с возможным MEN-1 синдромом, были рекомендованы сдача крови на определение уровня ионизированного Са, консультация врача-генетика, с рассмотрением вопроса о проведении генетического обследования — исследования гена MEN-1 (полного секвенирования). Назначена медикаментозная терапия: октреотид по 20 мг в/м 1 раз в 28 дней, каберголин по ½ таблетки 1 раз в неделю. В динамике потребность в октреотиде возрастала, дозу увеличили до 40 мг, в связи с чем было принято решение об оперативном лечении.

В 2022 г. пациентке выполнена операция в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России — микрохирургическое трансназальное трансфеноидальное удаление эндоселлярной опухоли гипофиза с эндоскопической ассистенцией. Операция прошла успешно. После операции возникли вторичный гипогонадизм и несахарный диабет, сохранился вторичный гипотиреоз, возникший за счёт сдавления тиреотрофов опухолевой тканью до оперативного вмешательства. При нейроофтальмо-

логическом осмотре отрицательной динамики не обнаружено. Лабораторные исследования: пролактин — 285 мМЕ/мл (110–562 мМЕ/мл), СТГ — 0,17 нг/мл (норма <8,00 нг/мл), ТТГ — 1,35 мЕД/л (норма — 0,23–4,90 мЕД/л), тироксин свободный — 11,4 пмоль/л (норма 10–35 пмоль/л); инсулиноподобный фактор роста-1 — 423,0 нг/мл (норма — 115,0–307,0 нг/мл), ионизированный Са — 1,18 ммоль/л.

Из выписки о послеоперационном ведении: левотироксин натрия 100 мкг, гидрокортизон 10 мг, десмопрессин 0,1 мг 3 раза в день. В медицинской документации отсутствовала информация о признаках надпочечниковой недостаточности, однако в нейрохирургическом отделении был использован гидрокортизон (назначение данного препарата пациентке diskutabelно). У больной на фоне проводимой заместительной гормональной терапии симптомы гипопитуитаризма и несахарного диабета в течение месяца регрессировали. На МРТ головного мозга признаков опухоли не выявлено. Согласно информации из консультативного бланка нейрохирургического центра, опухоль преимущественно состояла из соматотрофов и небольшого количества лактотрофов, документация гистологического исследования отсутствует. Лабораторные исследования: ТТГ — 0,226 мМЕ/л, Т4 свободный — 1,25 нг/дл, пролактин — 1,12 нг/мл, СТГ — 2 нг/мл, ИФР-1 — 110,2 нг/мл, СТГ в ходе глюкозо-толерантного теста — 0,1–0,1–0,03 нг/мл. От генетического обследования больная отказалась. В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное, последние ре-

зультаты лабораторных исследований: ТТГ — 2,3 мМЕ/л, Т4 свободный — 0,78 нг/дл, пролактин — 1,09 нг/мл, СТГ — 0,1 нг/мл, ИФР-1 — 220,1 нг/мл, СТГ в ходе глюкозо-толерантного теста — 0,03–0,1–0,1 нг/мл, ионизированный Са — 1,13 ммоль/л. Достигнута клиническая ремиссия, пациентка жалоб не предъявляет, продолжает терапию левотироксином натрия в дозе 88 мкг.

## Заключение

Возможны случаи прогрессирования опухоли, при которых вероятно возникновение таких клинических ситуаций, когда изменение гормональной активности аденомы проявляется поэтапно, что обуславливает необходимость периодического скрининга тропных гормонов. Постепенное развитие нарушений часто приводит к задержке диагностики патологического процесса. При первичном обследовании необходимо провести полноценную оценку гормонального статуса с обязательным исследованием всех тропных гормонов, причём это исследование должно проводиться в динамике вне зависимости от достижения нормопролактинемии и уменьшения размеров аденомы гипофиза.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chin SO. Epidemiology of Functioning Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2020;35(2):237–242. DOI: 10.3803/EnM.2020.35.2.237
2. Inder WJ, Jang C. Treatment of Prolactinoma. *Medicina* (Kau-nas). 2022;58(8):1095. DOI: 10.3390/medicina58081095
3. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):347–355. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.04.002
4. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017;317(5):516–524. DOI: 10.1001/jama.2016.19699
5. Barry S, Korbonits M. Update on the Genetics of Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):433–452. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.05.005
6. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(12):722–740. *Erratum in: Nat Rev Endocrinol*. 2023. PMID: 37670148. DOI: 10.1038/s41574-023-00886-5
7. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):236–263. DOI: 10.20945/2359-3997000000032
8. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, Pivonello R, Cappabianca P, Caranci F, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(3):426–433. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02905.x
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Андреева Е.Н., Гринева Е.Н., Марова Е.И., и др. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2023;20(2):170–188. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Andreeva E.N., Grineva E.N., Marova E.I., et al. Clinical guidelines 'Hyperprolactinemia' (draft). *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):170–188. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet13002
10. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Battista C, Bozzao A, Caputo M, et al. Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(3):P1–P33. DOI: 10.1530/EJE-21-0977



11. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the Patient With Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(9):2400-2423. DOI: 10.1210/clinem/dgad174
12. Ganz JC. Pituitary adenomas. *Prog Brain Res.* 2022;268(1):191-215. DOI: 10.1016/bs.pbr.2021.10.032
13. Иловайская И.А. Современный взгляд на лечение акромегалии аналогами соматостатина. *Медицинский Совет.* 2017;(3):75-79. Ilovaiskaya I.A. Current views on the treatment of acromegaly with somatostatin analogues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(3):75-79. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-75-79
14. Дзеранова Л.К., Абойшева Е.А., Федорова Н.С., Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А., Лапшина А.М. Сложности в диагностике аденом со смешанной секрецией соматотропного гормона и пролактина. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(3):233-240. Dzeranova L.K., Aboishava L.A., Fedorova N.S., Vorotnikova S.Y., Pigarova E.A., Lapshina A.M. Difficulties in diagnosis of adenomas with mixed prolactin and growth hormone secretion: case presentation. *Obesity and metabolism.* 2020;17(3):233-240. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12669

#### Информация об авторах

**Хрипун Ирина Алексеевна**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0284-295X>; [khripun.irina@gmail.com](mailto:khripun.irina@gmail.com).

**Воробьев Сергей Владиславович**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7884-2433>; [endocrinrostov@mail.ru](mailto:endocrinrostov@mail.ru).

**Кузьменко Наталия Александровна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2767-4959>; [natalia-kuzmenko@yandex.ru](mailto:natalia-kuzmenko@yandex.ru).

**Енгибарян Елизавета Суреновна**, ординатор кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0006-0995-6932>; [liza.blikyan@bk.ru](mailto:liza.blikyan@bk.ru).

**Перевалова Виолетта Олеговна**, ординатор кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2510-9582>; [violettaperevalova\\_com@mail.ru](mailto:violettaperevalova_com@mail.ru).

#### Information about the authors

**Irina A. Khripun**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology (with the course of Pediatric Endocrinology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0284-295X; [khripun.irina@gmail.com](mailto:khripun.irina@gmail.com).

**Sergey V. Vorobyev**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology (with the course of Pediatric Endocrinology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7884-2433; [endocrinrostov@mail.ru](mailto:endocrinrostov@mail.ru).

**Natalia A. Kuzmenko**, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology (with the course of Pediatric Endocrinology) of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-2767-4959; [natalia-kuzmenko@yandex.ru](mailto:natalia-kuzmenko@yandex.ru).

**Elizaveta S. Engibaryan**, Resident of the Department of Endocrinology (with a course in Pediatric Endocrinology), Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-0995-6932>; [liza.blikyan@bk.ru](mailto:liza.blikyan@bk.ru).

**Violetta O. Perevalova**, Resident of the Department of Endocrinology (with a course in Pediatric Endocrinology), Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2510-9582>; [violettaperevalova\\_com@mail.ru](mailto:violettaperevalova_com@mail.ru).

Получено / Received: 16.05.2024

Принято к печати / Accepted: 06.06.2024