

# Фосфоническая остеомалация опухолевого генеза: современные подходы к диагностике и лечению

Кондрашов А.А., Андрияшкина Д.Ю., Демидова Н.А., Саакян Ю.М., Клименко А.А.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова 1

Фосфоническая остеомалация (ФПОМ) — редкий вариант паранеопластического синдрома, возникающий при синтезе опухоли фактора роста фибробластов (ФРФ) 23. Под действием ФРФ23 происходит снижение реабсорбции фосфатов, уровня кальцитриола, что приводит к развитию выраженной гипофосфатемии и гипокальциемии. Синтез ФРФ23 ассоциирован преимущественно с доброкачественными мезенхимальными опухолями, однако описан и для злокачественных новообразований. Основными клиническими проявлениями ФПОМ являются генерализованная миалгия и миопатия, остеоалгия, патологические переломы и др. Диагностика заболевания предполагает поэтапное обследование с применением методов визуализации, основанных на идентификации рецепторов соматостатина, поскольку именно они обладают самой высокой чувствительностью для выявления новообразований, вызывающих остеомалацию. Хирургическое вмешательство, безусловно, является предпочтительным методом лечения. К перспективным нехирургическим методам можно отнести лечение бурсумабом и аналогами соматостатина.

**Ключевые слова:** остеомалация; гипофосфатемия; фосфоническая остеомалация; опухоль-индуцированная остеомалация; фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23); переломы.

**Контакты:** Артем Александрович Кондрашов; [kaartem@gmail.com](mailto:kaartem@gmail.com)

**Для ссылки:** Кондрашов АА, Андрияшкина ДЮ, Демидова НА, Саакян ЮМ, Клименко АА. Фосфоническая остеомалация опухолевого генеза: современные подходы к диагностике и лечению. Современная ревматология. 2024;18(5):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-7-15

## *Tumor-induced phosphopenic osteomalacia: modern approaches to diagnostics and treatment*

Kondrashov A.A., Andriyashkina D.Yu., Demidova N.A., Sahakyan Yu.M., Klimenko A.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia

Phosphopenic osteomalacia (PPOM) is a rare variant of paraneoplastic syndrome caused by tumor synthesis of fibroblast growth factor 23 (FGF23). FGF23 secretion leads to a decrease in phosphate reabsorption and calcitriol levels, which leads to the development of severe hypophosphataemia and hypocalcaemia. FGF23 synthesis is predominantly associated with benign mesenchymal tumors, but has also been described in malignant neoplasms. The main clinical manifestations of PPOM are generalized myalgias and myopathy, ostealgia, pathological fractures, etc. The diagnosis of the disease requires a step-by-step investigation using somatostatin receptor-based imaging techniques, as these have the highest sensitivity for the detection of neoplasms causing osteomalacia. Surgical intervention is clearly the treatment of choice. Promising non-surgical methods include treatment with burosumab and somatostatin analogues.

**Keywords:** osteomalacia; hypophosphatemia; phosphopenic osteomalacia; tumour-induced osteomalacia; fibroblast growth factor 23 (FGF23); fractures.

**Contact:** Artem Aleksandrovich Kondrashov; [kaartem@gmail.com](mailto:kaartem@gmail.com)

**For reference:** Kondrashov AA, Andriyashkina DYu, Demidova NA, Sahakyan YuM, Klimenko AA. Tumor-induced phosphopenic osteomalacia: modern approaches to diagnostics and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):7–15.

DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-7-15

Остеомалация (ОМ) — метаболическое системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением минерализации костного матрикса [1]. В результате накопления неминерализованного остеоида происходит нарушение микроархитектоники и снижение прочности костной ткани, что приводит к развитию патологических переломов [2].

К основным причинам ОМ относятся дефицит витамина D, синдром мальабсорбции, заболевания паращитовидных желез и почек, воздействие различных лекарственных средств и химических соединений, а также такие редкие врожденные заболевания, как X-связанный или аутосомно-доминантный гипофосфатемические рахиты (табл. 1) [3].

Таблица 1. Причины ОМ  
Table 1. Causes of osteomalacia

Причина	Характеристика
Нарушение питания	Снижение потребления кальция, фосфора или синдром мальабсорбции
Лекарственные препараты (антиконвульсанты, фосфат-связывающие антациды и др.)	Повышение метаболизма витамина D
Эндокринные заболевания (гиперпаратиреоз, псевдогиперпаратиреоз)	Первичный гиперпаратиреоз: увеличение уровня кальция и ПТГ, камни в почках и др. Псевдогиперпаратиреоз: снижение уровня кальция, повышение содержания фосфатов
Экологические факторы (недостаток инсоляции, воздействие фтора)	Уменьшение продукции витамина D в коже
Заболевания ЖКТ и печени	Расстройства циркуляции витамина D в ЖКТ, мальабсорбция, снижение печеночного гидроксирования витамина D
Хроническая болезнь почек	Уменьшение почечного гидроксирования 25-гидроксивитамина D
Неопластические процессы (опухоль-индуцированная ОМ)	Доброкачественные мезенхимальные опухоли. Наиболее частое гистологическое происхождение: фосфатурическая мезенхимальная опухоль, смешанный соединительнотканый вариант. Другие гистологические типы встречаются редко (гигантоклеточная опухоль, гемангиоперицитомы и др.)
Синдром Фанкони	Глюкозурия, аминоацидурия, почечный проксимальный канальцевый ацидоз, указание на интоксикацию солями тяжелых металлов, химиотерапия и др.
Другие состояния, нейрофиброматоз	Генетические повреждения: варибельная симптоматика

**Примечание.** ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Наибольшие трудности для диагностики и лечения представляет фосфопеническая ОМ (ФПОМ), которая может быть приобретенной или наследственной. Основными причинами приобретенной ФПОМ являются либо недостаточное поступление фосфора с пищей, либо наличие мезенхимальной опухоли, секретирующей один из основных регуляторов метаболизма фосфора – фактор роста фибробластов (ФРФ) 23 [4]. Кроме ФРФ23, в регуляции фосфорно-кальциевого обмена участвуют паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитриол и кальцитонин [5]. Так, ПТГ вызывает мобилизацию ионов фосфора в костной ткани (за счет активации остеокластов), подавляет реабсорбцию фосфора в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, увеличивая его содержание в моче и, соответственно, снижает уровень фосфатов в крови, а также стимулирует второе гидроксирование витамина D<sub>3</sub> в почках, превращая этот прогормон в активный гормон 1,25-дигидроксиголекальциферол D<sub>3</sub> (кальцитриол). Кальцитриол увеличивает содержание фосфора в плазме крови за счет усиления реабсорбции фосфата в почечных канальцах и абсорбции из кишечника. Кальцитонин, в свою очередь, подавляет реабсорбцию фосфата в почках, приводя к развитию гипофосфатемии.

#### ФРФ23: регуляция, эффекты

ФРФ23 – белок из семейства ФРФ, который был обнаружен в 2000 г. японским исследователем Т. Yamashita [5] в вентролатеральном ядре таламуса мыши. ФРФ23 представляет собой протеин, состоящий из 251 аминокислоты, с молекулярной массой 30 кДа [6]. Существует две формы белка ФРФ23 – неактивная и активная, баланс между ними имеет важное значение и, вероятно, зависит от концентрации фосфора в крови. Высокая концентрация фосфора опосредованно увеличивает экспрессию белка GALNT3 (UPD-N-ацетил-альфа-D-галактозамин/полипептид-N-ацетилгалактоза-

минил трансфераза 3). Функцией данного фермента является гликозилирование белков. GALNT3 гликозилирует ФРФ23, тем самым осуществляя его посттрансляционную модификацию. Гликозилированный ФРФ23 становится более активным и меньше подвергается протеолизу. Таким образом, GALNT3 увеличивает как активность, так и количество ФРФ23 [7, 8].

Основным индуктором секреции ФРФ23 остеокитами костной ткани является высокий уровень внеклеточного фосфата, который приводит к экспрессии различных генов и фосфорилированию белков, участвующих в обмене ФРФ23 [9, 10]. Также было доказано, что ПТГ стимулирует синтез ФРФ23 [11].

Интересно, что ФРФ23 обладает низким сродством к гепарину и гепарансульфату (в отличие от других представителей семейства ФРФ), поэтому данный пептид не задерживается во внеклеточном матриксе и поступает в системный кровоток [12].

Считается, что для действия ФРФ23 необходима его связь с корцептором – трансмембранным белком  $\alpha$ -Klotho. Данный комплекс, в свою очередь, позволяет пептиду связываться с рецептором ФРФ23 типа 1 [13]. После связывания пептида со своим рецептором происходит активация сигнальных путей передачи, что приводит к снижению реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах и уменьшению всасывания фосфатов в кишечнике [14]. Снижение реабсорбции фосфатов отмечается в результате действия на котранспортеры натрия/фосфата (NaPi2a и NaPi2c) в проксимальных извитых канальцах, что вызывает развитие гипофосфатемии и гиперфосфатурии [15]. Также ФРФ23 снижает концентрацию кальцитриола за счет ингибирования 1 $\alpha$ -гидроксилазы и активации 24-гидроксилазы, что способствует накоплению неактивной формы витамина D<sub>3</sub> [15].

**Эпидемиология ФПОМ**

Впервые ФПОМ опухолевого генеза была описана R.A. McCance [16] в 1947 г. Однако авторы сочли опухоль бедра у пациента не причиной заболевания, а его проявлением. Патогенетическую же связь опухоли с возникновением ОМ предположили A. Prader и соавт. [17] в 1959 г., а в отдельную категорию опухолей с особыми морфологическими характеристиками (в то время использовалось название «витамин-D-резистентная ОМ») ее выделили практически одновременно в 1972 г. D.J. Evans и J.G. Azzopardi [18] и J. Olefsky и соавт. [19]. Сам термин «фосфатурическая мезенхимальная опухоль» был введен в 1987 г., а в классификацию опухолей костей и мягких тканей ВОЗ она была внесена в 2013 г. [20].

ФПОМ, ассоциированная с секрецией опухолью ФРФ23, относится к редким паранеопластическим заболеваниям. При анализе поисковых баз (PubMed, MEDLINE, Elsevier) на 2024 г. выявлено около 1979 клинических случаев ФПОМ, представленных в 769 статьях, при этом чаще всего опухоли были доброкачественные мезенхимальные (гемангиоэпителиомы, липомы, опухоли околоушной железы) [21–23]. Интересно, что даже для немезенхимальных злокачественных опухолей описан данный паранеопластический синдром, который связывают с эпителиально-мезенхимальным переходом в процессе метастазирования [24, 25]. Однако злокачественные новообразования составляют не более 5% всех ФРФ23-продуцирующих опухолей [26].

Описано 15 клинических случаев трансформации мезенхимальных фосфатурических опухолей в саркому. Время от появления опухоли до ее злокачественной трансформации варьировалось в широких пределах (максимально — 22 года). N. Oyama и соавт. [27] попытались выделить предикторы злокачественной трансформации, изучая уровень ФРФ23, количество опухолей, их размер, однако ни один из этих маркеров не был информативен. В свою очередь, для ранней диагностики злокачественной трансформации может быть полезен постоянный контроль уровня ФРФ23.

Чаще всего мезенхимальные опухоли, продуцирующие ФРФ23, выявляются у пациентов среднего возраста (40–55 лет), но могут встречаться в любом возрасте [28, 29]. Самый ранний дебют заболевания описан у девятимесячного ребенка [30]. У детей отмечено преобладание врожденных (генетических) форм гиперсекреции ФРФ23 (РНЕХ-синдром, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта, аутосомно-доминантный гипопаратиреоз и др.) [31].

По данным системного анализа N. Alvarez-Rivas и соавт. [23], включавшего 1979 пациентов с ФПОМ, среди которых было 56,6% мужчин и 43,4% женщин, эпидемиологические гендерные различия практически отсутствовали. В то же время среди пациентов со злокачественными опухолями, продуцирующими ФРФ23, преобладали женщины в соотношении 1:2 [32]. Чаще всего опухоль локализовалась в области нижних конечностей (n=979), головы и шеи (n=534), верхних конечностей (n=146), грудной клетки и брюшной полости (n=66), позвоночника (n=92). При этом локализация в нижних конечностях в основном отмечалась у мужчин, а в области головы — у женщин. Соотношение между костными и мягкоткаными опухолями составляло примерно 1:1. У 97 пациентов первичная опухоль не выявлена [23].

Как показало гистологическое исследование, большинство опухолей были доброкачественными фосфатурическими мезенхимальными (81,2%), у 1,7% пациентов опухоль носила

злокачественный характер. Более редкими гистологическими вариантами были: гемангиоэпителиома (6,3%), гигантоклеточные опухоли (1,8%), доброкачественные опухоли костей (1,6%), костные саркомы (0,9%) и т. д. [23].

По данным датского национального регистра, с 2008 по 2018 г. заболеваемость ФПОМ составила менее 0,13 на 100 тыс. в общей популяции и менее 0,10 на 100 тыс. у взрослых, а распространенность — соответственно менее 0,70 на 100 тыс. и менее 0,43 на 100 тыс. [33].

**Клинические проявления**

Практически все симптомы заболевания ассоциированы с гипопаратиреозом. Так, ранними признаками фосфатурических опухолей являются генерализованные миалгии и миопатии, которые могут персистировать месяцы и годы [28]. Важно отметить, что поражение мышц — это не только ранний признак заболевания, но и высокочувствительный симптом, который встречается у 65% больных. Позже присоединяются выраженные оссалгии, которые наблюдаются практически у всех пациентов с ФРФ23-продуцирующими опухолями. Поражение мышц и оссалгии вызывают нарушение походки (до 93% случаев). Также характерной чертой заболевания является развитие патологических переломов (у 79% пациентов), среди которых преобладают переломы бедренной кости (до 50%), реже отмечаются компрессионные переломы позвонков [28, 34].

При длительной и тяжелой ОМ у взрослых развиваются деформации скелета: искривление позвоночника, деформация грудной клетки и костей таза, реже — длинных трубчатых костей. В ряде случаев могут возникать расстройства психоэмоциональной сферы [22].

Совокупность таких неспецифических симптомов является одной из причин поздней верификации заболевания. По данным разных клинических наблюдений, от манифестации до диагностики заболевания проходит не менее 4–8 лет [35]. Как правило, в 95% случаев первоначально диагностируются межпозвоночная грыжа, спондилоартрит, другие артриты, остеопороз, гиперпаратиреоз, костные метастазы и другие заболевания опорно-двигательного аппарата [34]. Также могут отмечаться внескелетные проявления ФРФ23-продуцирующих опухолей — нефрокальциноз и нефролитиаз как следствие хронической гиперфосфатурии [8].

ФРФ23 является независимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, что, вероятно, связано с кальцификацией коронарных, периферических артерий и аорты [36].

Редко симптомы могут быть обусловлены местным действием опухолевого процесса (например, кровотечение из носа, нарушение оттока из околоносовых пазух и наличие пальпируемых опухолевых образований под кожей) [34].

**Диагностика**

Диагностика ФРФ23-продуцирующих опухолей — сложная задача. Так, по данным W.H. Chong и соавт. [37], от появления симптомов до установления диагноза проходит в среднем 3 года, а до проведения хирургического лечения — 5 лет.

При лабораторном исследовании у таких пациентов отмечают гипопаратиреоз (<0,8 ммоль/л, повышение активности щелочной фосфатазы, ниже-нормальный уровень 25(ОН) витамина D<sub>3</sub> и низкая концентрация активного ме-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE



Рис. 1. Дифференциальная диагностика гипофосфатемии  
Fig. 1. Differential diagnosis of hypophosphatemia

таболита 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, что может привести к повышению уровня ПТГ и кальция [4, 38].

Подходы к дифференциальной диагностике гипофосфатемии представлены на рис. 1.

Повышение уровня ПТГ требует дифференциальной диагностики с гиперпаратиреозом, который может быть ошибочно принят за ведущую причину развития ОМ. Так как основное действие ФРФ23 – индукция фосфатурии, важнейшей частью диагностики является оценка потери фосфора с мочой. Для этого рассчитывают тубулярный индекс реабсорбции фосфора (Tubular Reabsorption of Phosphate, TRP), который в норме равен 85–95% [37]. При ФРФ23-опухоли фосфор активно экскретируется с мочой, и индекс TRP составляет <85%.

Расчет TRP проводится по формуле:

$$TRP = [1 - ((U_{ph}/UCr) \times (P_{Cr}/P_{ph}))] \times 100\%$$

где U<sub>ph</sub> – фосфор разовой мочи (ммоль/л); U<sub>Cr</sub> – креатинин разовой мочи (ммоль/л); P<sub>Cr</sub> – креатинин плазмы либо сыворотки (ммоль/л); P<sub>ph</sub> – фосфор плазмы либо сыворотки (ммоль/л).

При наличии хронической болезни почек стоит рассчитать индекс максимальной реабсорбции фосфатов – TmP/GRF (Glomerular Filtration Rate) с поправкой на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). TmP/GRF рассчитывается по одной из двух формул, в зависимости от уровня TRP. Если TRP ≤0,86 (86%), используют формулу:

$$TmP/GRF = P_{ph} \times TRP$$

где P<sub>ph</sub> – фосфор плазмы либо сыворотки (ммоль/л); TRP выражают в долях.

Низкодоступным лабораторным методом диагностики является определение сывороточного уровня ФРФ23, но необходимо помнить, что данный пептид является крайне нестойким и распадается в течение 15–20 мин после получения

крови [39]. Увеличение концентрации ФРФ23 >30 пг/мл позволяет заподозрить наличие ФРФ23-опосредованной гипофосфатемии [40]. При этом уровень сывороточного ФРФ23 у пациентов с подтвержденной фосфатурической мезенхимальной опухолью может быть нормальным. Учитывая это, определение уровня сывороточного ФРФ23 не является основным методом диагностики данного заболевания.

Когда ФПОМ подтверждена, необходимо исключить наследственные причины болезни. Наиболее известные варианты наследственных синдромов – мутации, влияющие на экспрессию гена ФРФ23 (врожденные рахиты с мутациями в генах *FGF23*, *DMP1*, *ENPP1*, *PHEX*). Краткая характеристика наследственных синдромов, ассоциированных с нарушением обмена ФРФ23, приведена в табл. 2 [41]. Реже встречаются мутации рецепторов (FGFR1) и кофактора α-Klotho, с которыми связывается ФРФ23. Если невозможно провести генетическое тестирование, необходимо ориентироваться на возраст пациентов, наследственность, характер заболевания [42].

Если генетические причины ОМ исключены, рекомендуется начать топический поиск новообразования. Возможно использование мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), однако, к сожалению, опухоли не всегда выявляются при этих исследованиях. Более высокой чувствительностью обладает скинтиграфия с радиофармпрепаратом, визуализирующим опухолевые рецепторы (соматостатиновые 2A типа, SSTR2A) [28]. Наиболее часто применяется скинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-тектротидом или <sup>111</sup>In-октреотидом либо позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с радиофармпрепаратом, содержащим соли галлия, – Ga DOTA-TATE. Широко используемый для поиска новообразований препарат 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) оказался не столь успешным в диагностике ФРФ23-опухолей. Исследование с 18F-ФДГ обладает меньшей чувствительностью по сравнению со скинтиграфией, а лучшим визуализирующим методом считается ПЭТ/КТ с Ga DOTA-TATE [43]. Поскольку 21% опухолей не

## ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 2. Некоторые заболевания, ассоциированные с нарушением обмена ФРФ23  
Table 2. Some diseases associated with FGF23 metabolism disturbances

Заболевание	Тип наследования	Ген	Механизм	Комментарии
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз типа 1	АР	<i>GALNT3</i>	Дефицит ФРФ23	Отсутствует O-гликозилирование ФРФ23, в итоге наблюдается избыточная инактивация ФРФ23
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз типа 2	АР	<i>FGF23</i>	Дефицит ФРФ23	Мутации ФРФ23
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз типа 3	АР	<i>KL</i>	Дефицит ФРФ23	Мутации ФРФ23
X-связанный гипофосфатемический рахит	X-сцепленный	<i>PHEX</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в <i>PHEX</i> стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23
Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит	АД	<i>FGF23</i>	Избыток ФРФ23	Мутантный белок ФРФ23 резистентен к инактивации и протеолизу
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 1-го типа	АР	<i>DMP1</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в генах стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 2-го типа	АР	<i>ENPP1</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в генах стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23
Остеоглофоническая дисплазия	АД?	<i>FGFR1</i>	Резистентность к ФРФ23	Резистентность к ФРФ23

Примечание. АР – аутосомно-рецессивный; АД – аутосомно-доминантный.

имеют на поверхности рецепторов SSTR2A, их поиск на данный момент затруднен [41].

Гистологически фосфатурические опухоли чаще всего представлены остеокластоподобными гигантскими клетками, множественными веретенообразными клетками, зрелым жиром, гипervasкуляризованная капсула отсутствует, а опухоль может инфильтрировать кость между трабекулами и соседними тканями [44]. Признаки клеточной атипии, как правило, отсутствуют. К морфологическим особенностям фосфатурических мезенхимальных опухолей относятся: различная клеточность, миксоматоз матрикса, веретеновидный клеточный компонент, грубодисперсный кальциноз, жировые включения, сосудистые фокусы гемангиоперицитарного строения, микрокисты, кровоизлияния, группы гигантских остеокластов, нечеткий ободок оссификации по периферии; возможен матрикс типа остеоида [28]. Даже доброкачественные ФРФ23-продуцирующие опухоли часто не инкапсулируются и проникают в соседние соединительные ткани и костные трабекулы [4, 28]. Гораздо реже встречаются злокачественные фосфатурические опухоли, которые могут быть первично злокачественными (например, саркомы) или изначально доброкачественными, но с дальнейшей трансформацией в злокачественный процесс. Описаны варианты фосфатурических опухолей, которые при гистологическом исследовании не имели признаков клеточной атипии, однако метастазировали, поэтому точно ответить на вопрос, злокачественная эта опухоль или нет, до сих пор невозможно [45]. При иммуногистохимическом исследованием определяется экспрессия ФРФ23, рецептора соматостатина 2A (в 79% случаев), гена ФРФ23 (в 82%) [41].

Диагностика ФРФ23-продуцирующей опухоли требует комплексной клинической и лабораторно-инструментальной оцен-

ки. Скелетно-мышечные симптомы и гипофосфатемия – основополагающие признаки, позволяющие заподозрить данную патологию. При рассмотрении причин гипофосфатемии нужно исключить особенности диеты, сниженную инсоляцию, прием лекарственных средств (парентеральные препараты железа, цисплатин, изофосфамид, азатиоприн и др.) [46]. Исследуется уровень общего и ионизированного кальция, 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, ПТГ.

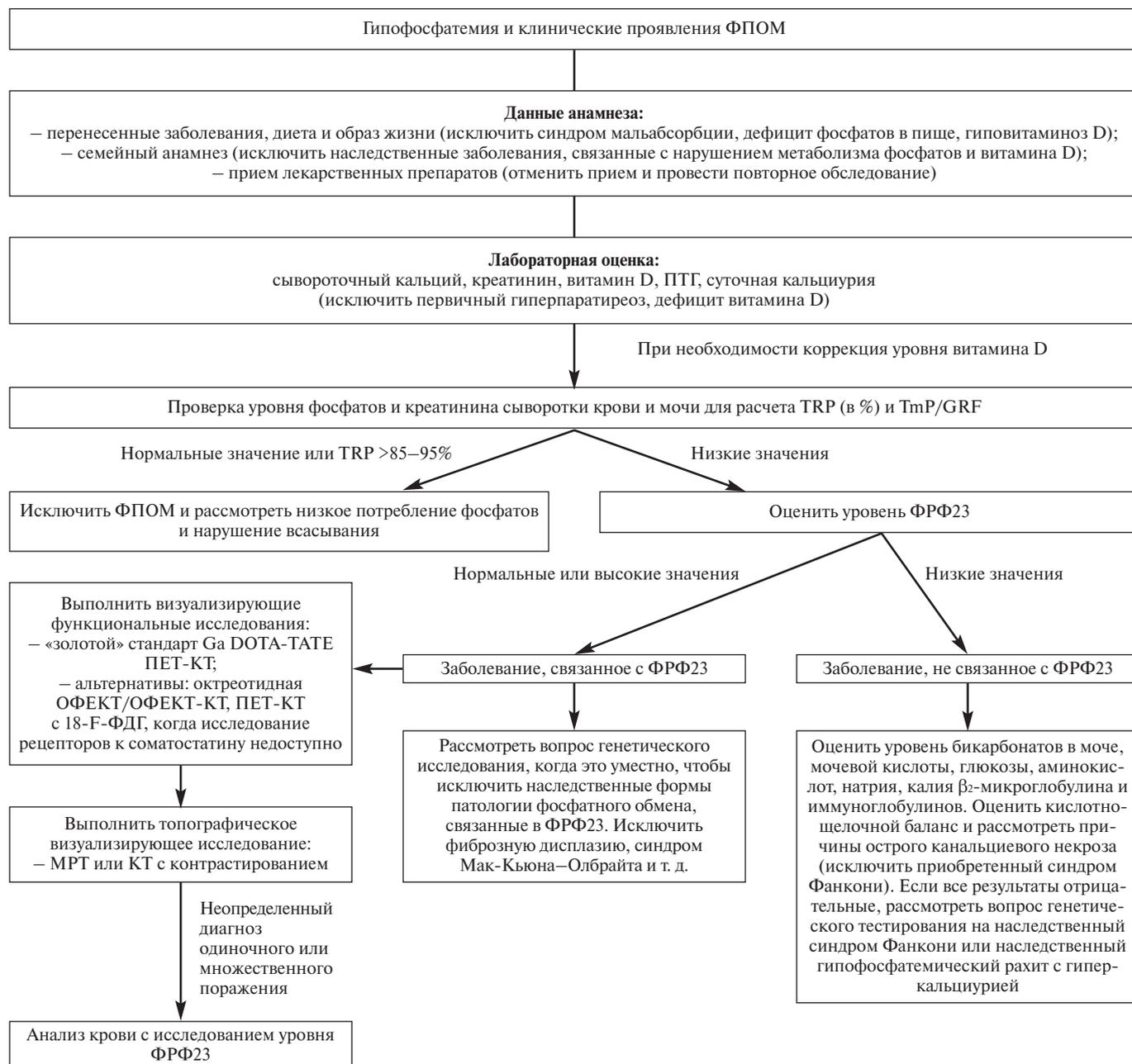
S. Minisola и соавт. [8] предложили алгоритм диагностического поиска при подозрении на ФП Ом (рис. 2).

#### Лечение

Так как большинство ФРФ23-продуцирующих опухолей являются доброкачественными, хирургическое лечение (резекция) считается главным методом при этой патологии. Важно, что частота рецидивов опухоли после резекции, по разным данным, достигает 57% [8]. Вероятно, это связано с тем, что даже доброкачественная опухоль нередко бывает неинкапсулированной. В итоге объем резекции является неполным и часть клеток остается в пределах здоровых тканей [47]. Также, по данным X. Li и соавт. [44], были определены факторы неблагоприятного прогноза: женский пол, опухоль с локализацией в кости, злокачественные опухоли, более низкий уровень фосфатов до операции и высокий уровень ФРФ23 в крови. К сожалению, у больных с мультифокальными злокачественными опухолями при наличии метастазов и ранней манифестации заболевания нередко не достигается ремиссия после хирургического лечения [45, 48, 49].

В послеоперационном периоде при полном удалении фосфатурической опухоли отмечается быстрое (за несколько часов) снижение уровня ФРФ23 в крови и повышение уровня фосфата и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в течение 2 нед [50], а в последующие

ЛЕКЦИЯ / LECTURE



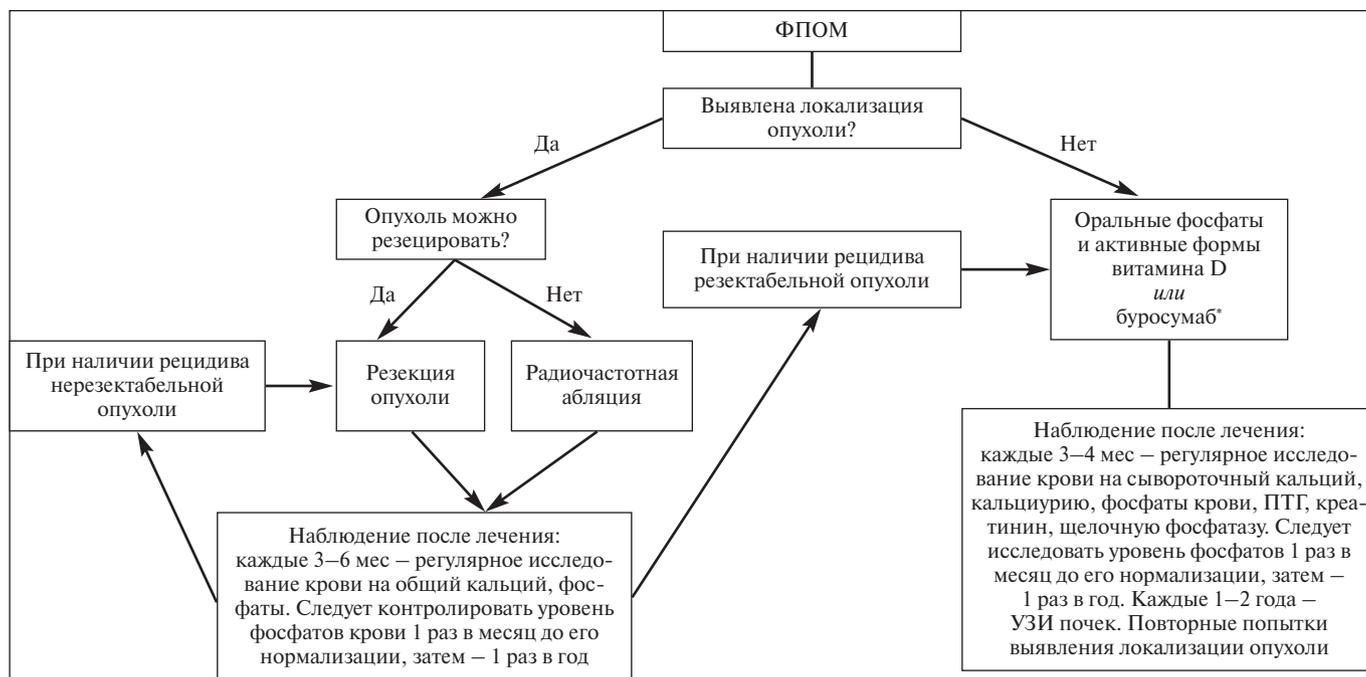
**Рис. 2.** Алгоритм диагностического поиска ФПОМ (адаптировано из [8]).  
 ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
**Fig. 2.** Algorithm for the diagnostic search for PPHOM (adapted from [8]).  
 ОФЭКТ – Single Photon Emission Computed Tomography

несколько недель или месяцев – регресс клинической симптоматики и увеличение минеральной плотности костной ткани [50, 51].

Медикаментозная терапия носит вспомогательный характер и используется, когда хирургическое лечение невозможно и/или развивается послеоперационный рецидив. В этих случаях применяется заместительная терапия фосфатными добавками и активными формами витамина D<sub>3</sub> [52].

Целью консервативного лечения является поддержание в крови уровня фосфора в ниже-нормальных пределах, а концентрации ПТГ, щелочной фосфатазы, кальция – в ре-

ференсных интервалах [53]. Консенсус 2021 г. по консервативному лечению опухоль-индуцированной ОМ рекомендует дозу фосфатов 20–40 мг/кг/сут (1–3 г/сут для взрослых), разделенную на 4–6 приемов, и дозу кальцитриола 20–30 нг/кг/сут (0,5–1,5 мкг/сут для взрослых) [52]. Нужно помнить, что длительный прием фосфатных добавок может привести к вторичному и, возможно, третичному гиперпаратиреозу [54]. Риск возникновения этого побочного эффекта снижается при введении кальцитриола и регулярном контроле уровня магния и витамина D. Нормальный уровень магния в сыворотке крови помогает предотвращать развитие вто-



**Рис. 3.** Алгоритм лечения ФПОМ. \* – не зарегистрирован в Российской Федерации  
**Fig. 3.** Algorithm for the treatment of PPOM. \* – Not registered in the Russian Federation

ричного гиперпаратиреоза, поскольку способствует подавлению секреции паратгормона и усилению регуляции рецепторов витамина D,  $\alpha$ -Klotho, ФРФ23 и рецептора, чувствительного к кальцию [55].

Вместе с тем, если медикаментозная терапия избыточна и проводится долгое время, последствием является гиперкальциурия, которая, в свою очередь, может привести к нефрокальцинозу или нефролитиазу с дальнейшим развитием гиперфосфатурии [37]. Поэтому обязательным является регулярное наблюдение пациентов, получающих такое лечение, чтобы адаптировать терапию к каждому случаю. Предлагается оценивать уровни паратгормона, витамина D, креатинина, кальция, фосфора, альбумина и магния в сыворотке крови, а также 24-часовую экскрецию кальция, креатинина и фосфора с мочой 1 раз в 3 мес.

Когда невозможно определить опухоль, индуцирующую ОМ, назначается консервативная терапия, основанная на приеме кальцитриола (1,0–3,0 мкг/сут) и фосфатных солей (средняя доза – 2,0 г/сут) у пациентов с повышенным уровнем сывороточного ФРФ23, гипофосфатемией и гиперфосфатурией [54].

С 2020 г. используется препарат бурсумаб (KRN23), эффективный и безопасный у данной группы пациентов. Это полностью человеческое моноклональное антитело к ФРФ23, применение которого обеспечивает улучшение качества жизни, восстановление уровня фосфора, увеличение мышечной силы и нормализацию гистоморфометрических параметров (снижение объема неминерализованного остеоида) [56]. Ни в одном исследовании не зарегистрированы неблагоприятные реакции препарата. Бурсумаб был одобрен для лечения онкогенной ОМ в Японии и США. В России препарат не зарегистрирован.

Также разрабатываются препараты, направленные на рецептор ФРФ типа 1, для блокирования роста опухоли и секреции ФРФ23 [57, 58]. Создан ингибитор рецепторов ФРФ типов 1–4, ran-FGFR BGJ398/инфигратиниб, нормализующий содержание ФРФ23 и снижающий опухолевую нагрузку у пациентов с метастазами ФРФ23-опухоли [53]. Однако из-за высокой токсичности препарат показан только при наличии метастазов. В России препарат также не зарегистрирован. В настоящее время безопасность и эффективность ингибиторов FGFR активно изучаются.

Для мониторинга терапии каждые 3 мес исследуются показатели минерально-костного обмена. Кроме того, ежегодно проводится УЗИ почек, чтобы не пропустить развитие мочекаменной болезни на фоне медикаментозной терапии. Адаптированный алгоритм лечения ФПОМ, предложенный S.M. Jan De Veur и соавт. [59], с дополнениями представлен на рис. 3.

### Заключение

Таким образом, ФПОМ – редкое, трудно диагностируемое заболевание, заподозрить которое на ранних сроках позволяет определение содержания фосфора в крови. Заболевание может поражать различные органы и ткани, но в подавляющем большинстве случаев – костную и мягкие ткани. Диагностика ФПОМ предполагает поэтапное обследование с применением методов визуализации, основанных на выявлении рецепторов соматостатина, поскольку именно эти методы обладают самой высокой чувствительностью для идентификации новообразований, вызывающих ОМ. Хирургическое вмешательство, безусловно, является предпочтительным методом лечения. К перспективным нехирургическим методам можно отнести терапию бурсумабом и аналогами соматостатина.

1. Bhatt AA, Mathews SS, Kumari A, Paul TV. Tumour-induced osteomalacia. *Hong Kong Med J*. 2014 Aug;20(4):350.e1-2. doi: 10.12809/hkmj133981.
2. Anumula S, Magland J, Wehrli SL, et al. Multi-modality study of the compositional and mechanical implications of hypomineralization in a rabbit model of osteomalacia. *Bone*. 2008;42:405–13. doi: 10.1016/j.bone.2007.10.011.
3. Еремкина АК, Мирная СС, Горбачева АМ и др. Случай гипофосфатемической остеомалии опухолевого генеза. Ожирение и метаболизм. 2020;17(2):220–227 [Eremkina AK, Mirnaya SS, Gorbacheva AM, et al. The case of oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Ozhirenije i metabolizm*. 2020;17(2):220–227. (In Russ.)].
4. Folpe AL. Phosphaturic mesenchymal tumors: A review and update. *Semin Diagn Pathol*. 2019 Jul;36(4):260–268. doi: 10.1053/j.semdp.2019.07.002. Epub 2019 Jul 5.
5. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Oct 22;277(2):494–8. doi: 10.1006/bbrc.2000.3696.
6. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May 22;98(11):6500–5. doi: 10.1073/pnas.101545198. Epub 2001 May 8.
7. Takashi Y, Fukumoto S. Phosphate-sensing and regulatory mechanism of FGF23 production. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jul;43(7):877–883. doi: 10.1007/s40618-020-01205-9. Epub 2020 Mar 5.
8. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev*. 2023 Mar 4;44(2):323–353. doi: 10.1210/edrv/bnac026.
9. Yamazaki M, Ozono K, Okada T, et al. Both FGF23 and extracellular phosphate activate Raf/MEK/ERK pathway via FGF receptors in HEK293 cells. *J Cell Biochem*. 2010 Dec 1;111(5):1210–21. doi: 10.1002/jcb.22842.
10. Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, et al. Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jun 4;116(23):11418–11427. doi: 10.1073/pnas.1815166116. Epub 2019 May 16.
11. Rhee Y, Bivi N, Farrow E, et al. Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 in vitro and in vivo. *Bone*. 2011 Oct;49(4):636–43. doi: 10.1016/j.bone.2011.06.025. Epub 2011 Jun 25.
12. Goetz R, Beenken A, Ibrahim OA, et al. Molecular Insights into the Klotho-Dependent, Endocrine Mode of Action of Fibroblast Growth Factor 19 Subfamily Members. *Mol Cell Biol*. 2007 May;27(9):3417–28. doi: 10.1128/MCB.02249-06. Epub 2007 Mar 5.
13. Chen G, Liu Y, Goetz R, et al.  $\alpha$ -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling. *Nature*. 2018 Jan 25;553(7689):461–466. doi: 10.1038/nature25451. Epub 2018 Jan 17.
14. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of Fibroblast Growth Factor-23 Signaling by Klotho. *J Biol Chem*. 2006 Mar 10;281(10):6120–3. doi: 10.1074/jbc.C500457200. Epub 2006 Jan 25.
15. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004 Mar;19(3):429–35. doi: 10.1359/JBMR.0301264. Epub 2003 Dec 29.
16. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med*. 1947 Jan;16(1):33–46.
17. Prader A, Illig R, Uehlinger E, Stalder G. Rickets following bone tumor. *Helv Paediatr Acta*. 1959 Dec;14:554–65.
18. Evans DJ, Azzopardi JG. Distinctive tumours of bone and soft tissue causing acquired vitamin-D-resistant osteomalacia. *Lancet*. 1972 Feb 12;1(7746):353–4. doi: 10.1016/s0140-6736(72)92844-9.
19. Olefsky J, Kempson R, Jones H, Reaven G. "Tertiary" Hyperparathyroidism and Apparent "Cure" of Vitamin-D-Resistant Rickets after Removal of an Ossifying Mesenchymal Tumor of the Pharynx. *N Engl J Med*. 1972 Apr 6;286(14):740–5. doi: 10.1056/NEJM197204062861402.
20. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*. 2014 Feb;46(2):95–104. doi: 10.1097/PAT.000000000000050.
21. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006 Dec 7;444(7120):770–4. doi: 10.1038/nature05315. Epub 2006 Oct 29.
22. Гребенникова ТА, Умярова ДШ, Слэшук КЮ и др. Фосфопеническая остеомалия опухолевого генеза: клинический случай. Остеопороз и остеопатии. 2018;21(4):24–28. [Grebennikova TA, Umiarova DSh, Slashchuk KY, et al. Tumor-induced osteomalacia: a clinical case report. *Osteoporoz i osteopatii*. 2018;21(4):24–28. (In Russ.)].
23. Alvarez-Rivas N, Lugo-Rodriguez G, Maneiro JR, et al. Tumor-induced osteomalacia: A systematic literature review. *Bone Rep*. 2024 May 8;21:101772. doi: 10.1016/j.bonr.2024.101772. eCollection 2024 Jun.
24. Layman AAK, Joshi S, Shah S. Metastatic prostate cancer presenting as tumour-induced osteomalacia. *BMJ Case Rep*. 2019 Jul 16;12(7):e229434. doi: 10.1136/bcr-2019-229434.
25. Abramson M, Glezerman IG, Srinivasan M, et al. Hypophosphatemia and FGF23 tumor-induced osteomalacia in two cases of metastatic breast cancer. *Clin Nephrol*. 2021 Feb;95(2):104–111. doi: 10.5414/CN110242.
26. Гронская СА, Голоунина ОО, Буклемишев ЮВ и др. Клинический случай фосфопенической формы остеомалии вследствие паранеопластической секреции метастатического рака предстательной железы. Остеопороз и остеопатии. 2022;25(4):43–51. [Gronskaya SA, Golounina OO, Buklemishev YuV, et al. A clinical case of phosphopenic osteomalacia due to paraneoplastic secretion of metastatic prostate cancer. *Osteoporoz i osteopatii*. 2022;25(4):43–51. (In Russ.)].
27. Oyama N, Kojima-Ishii K, Toda N, et al. Malignant transformation of phosphaturic mesenchymal tumor: a case report and literature review. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(2):69–75. doi: 10.1297/cpe.29.69. Epub 2020 Apr 16.
28. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most Osteomalacia-associated Mesenchymal Tumors Are a Single Histopathologic Entity: An Analysis of 32 Cases and a Comprehensive Review of the Literature. *Am J Surg Pathol*. 2004 Jan;28(1):1–30. doi: 10.1097/0000478-200401000-00001.
29. Agaimy A, Michal M, Chiosea S, et al. Phosphaturic Mesenchymal Tumors: Clinicopathologic, Immunohistochemical and Molecular Analysis of 22 Cases Expanding their Morphologic and Immunophenotypic Spectrum. *Am J Surg Pathol*. 2017 Oct;41(10):1371–1380. doi: 10.1097/PAS.0000000000000890.
30. Jung GH, Kim JD, Cho Y, et al. A 9-month-old phosphaturic mesenchymal tumor mimicking the intractable rickets. *J Pediatr Orthop B*. 2010 Jan;19(1):127–32. doi: 10.1097/BPB.0b013e32832f59cb.
31. Tella SH, Amalou H, Wood BJ, et al. Multimodality Image-Guided Cryoablation for Inoperable Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2017 Nov;32(11):2248–2256. doi: 10.1002/jbmr.3219. Epub 2017 Sep 6.
32. Rendina D, Abate V, Cacace G, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Systematic Review and Individual Patient's Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):e3428–e3436. doi: 10.1210/clinem/dgac253.
33. Abrahamsen B, Smith CD, Minisola S. Epidemiology of Tumor-Induced Osteomalacia in Denmark. *Calcif Tissue Int*. 2021 Aug;109(2):147–156. doi: 10.1007/s00223-021-00843-2. Epub 2021 Apr 5.
34. Feng J, Jiang Y, Wang O, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J*. 2017 Jul 28;64(7):675–683. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0587. Epub 2017 May 26.
35. Гронская СА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ и др. Клинические проявления, принципы диагностики и лечения фосфатурических мезенхимальных опухолей, секретирующих фактор роста фибробластов 23: результаты наблюдения 40 случаев. Проблемы эндокринологии. 2023;69(5):25–38. [Gronskaya SA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Clinical features, diagnostics and treatment of FGF23 secreting tumors: series of 40 clinical cases. *Problemy Endokrinologii*. 2023;69(5):25–38. (In Russ.)].
36. Balci M, Kirkpantur A, Gulbay M, Gurbuz OA. Plasma fibroblast growth factor 23 levels are independently associated with

- carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2010 Oct; 14(4):425-32. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00480.x.
37. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011 Jun 8;18(3):R53-77. doi: 10.1530/ERC-11-0006. Print 2011 Jun.
38. Mamedova E, Dimitrova D, Przhivalovskaya E, et al. Non-lethal Raine Syndrome in a Middle-Aged Woman Caused by a Novel FAM20C Mutation. *Calcif Tissue Int.* 2019 Nov;105(5):567-572. doi: 10.1007/s00223-019-00599-w. Epub 2019 Aug 30.
39. Hana T, Tanaka S, Nakatomi H, et al. Definitive surgical treatment of osteomalacia induced by skull base tumor and determination of the half-life of serum fibroblast growth factor 23. *Endocr J.* 2017 Oct 28;64(10):1033-1039. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0177. Epub 2017 Aug 2.
40. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, et al. Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int.* 2021 Jan;108(1):128-142. doi: 10.1007/s00223-020-00691-6. Epub 2020 Jun 5.
41. Гронская СА, Белая ЖЕ, Мельниченко ГА. ФРФ23-индуцированная остеомалиция опухолевого генеза. Проблемы эндокринологии. 2022;68(5):56-66. [Gronskaya SA, Belaya ZhE, Melnichenko GA. FGF23 tumor induced osteomalacia. *Problemy Endokrinologii.* 2022;68(5):56-66. (In Russ.)].
42. Гребенникова ТА, Белая ЖЕ, Цориев ТТ и др. Эндокринная функция костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2015;18(1):28-37. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Tsoriev TT, et al. The endocrine function of the bone tissue. *Osteoporoz i osteopatii.* 2015;18(1):28-37. (In Russ.)].
43. El-Maouche D, Sadowski SM, Papadakis GZ, et al. 68Ga-DOTATATE for Tumor Localization in Tumor-Induced Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct;101(10):3575-3581. doi: 10.1210/je.2016-2052. Epub 2016 Aug 17.
44. Li X, Jiang Y, Huo L, et al. Nonremission and Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia: A Retrospective Study. *J Bone Miner Res.* 2020 Mar;35(3):469-477. doi: 10.1002/jbmr.3903. Epub 2019 Nov 15.
45. Yavropoulou MP, Poullos C, Foroulis C, et al. Distant lung metastases caused by a histologically benign phosphaturic mesenchymal tumor. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018 May 16;2018:18-0023. doi: 10.1530/EDM-18-0023. eCollection 2018.
46. Naswa N, Sharma P, Kumar A, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT in Patients With Carcinoma of Unknown Primary of Neuroendocrine Origin. *Clin Nucl Med.* 2012 Mar;37(3):245-51. doi: 10.1097/RLU.0b013e31823ea730.
47. Sun Z, Jin J, Qiu G, et al. Surgical treatment of tumor-induced osteomalacia: a retrospective review of 40 cases with extremity tumors. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Feb 26;16:43. doi: 10.1186/s12891-015-0496-3.
48. Higley M, Beckett B, Schmahmann S, et al. Locally aggressive and multifocal phosphaturic mesenchymal tumors: two unusual cases of tumor-induced osteomalacia. *Skeletal Radiol.* 2015 Dec;44(12):1825-31. doi: 10.1007/s00256-015-2246-x. Epub 2015 Sep 4.
49. Qiu S, Cao LL, Qiu Y, et al. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor with pulmonary metastasis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr;96(17):e6750. doi: 10.1097/MD.00000000000006750.
50. Jiang Y, Xia W, Xing X, et al. Tumor-induced osteomalacia: An important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res.* 2012 Sep;27(9):1967-75. doi: 10.1002/jbmr.1642.
51. Colangelo L, Pepe J, Nieddu L, et al. Long-term bone mineral density changes after surgical cure of patients with tumor-induced osteomalacia. *Osteoporos Int.* 2020 Jul;31(7):1383-1387. doi: 10.1007/s00198-020-05369-1. Epub 2020 Mar 17.
52. Jiang Y, Li X, Huo L, et al. Consensus on clinical management of tumor-induced osteomalacia. *Chin Med J (Engl).* 2021 Apr 1;134(11):1264-1266. doi: 10.1097/CM9.0000000000001448.
53. Miller CB, Bergwitz C, Blau J, et al. Response of tumor-induced osteomalacia (TIO) to the FGFR inhibitor BGJ398. *JCO.* 2016;34(15\_suppl):e22500-e22500. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.e22500.
54. Huang QL, Feig DS, Blackstein ME. Development of tertiary hyperparathyroidism after phosphate supplementation in oncogenic osteomalacia. *J Endocrinol Invest.* 2000 Apr; 23(4):263-7. doi: 10.1007/BF03343720.
55. Rodriguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Feb;29(2):282-9. doi: 10.1093/ndt/gft400. Epub 2013 Oct 8.
56. Jan De Beur S, Miller P, Weber T, et al. OR13-1 Burosumab Improves the Biochemical, Skeletal, and Clinical Symptoms of Tumor-Induced Osteomalacia Syndrome. *Journal of the Endocrine Society.* 2019;3(Supplement 1):OR13-1. doi: 10.1210/je.2019-OR13-1.
57. Федеянин МЮ, Хмелькова ДН, Серебрянская ТС и др. Перспективы терапевтического воздействия на сигнальный путь FGFR. Успехи молекулярной онкологии. 2015;(2):027. [Fedyanin MYu, Khmelkova DN, Serebriyskaya TS, et al. Prospects of therapeutic action on FGFR signaling pathway. *Uspexhi molekulyarnoi onkologii.* 2015;(2):027. (In Russ.)].
58. Fumarola C, Bozza N, Castelli R, et al. Expanding the Arsenal of FGFR Inhibitors: A Novel Chloroacetamide Derivative as a New Irreversible Agent With Anti-proliferative Activity Against FGFR1-Amplified Lung Cancer Cell Lines. *Front Oncol.* 2019 Mar 26;9:179. doi: 10.3389/fonc.2019.00179. eCollection 2019.
59. Jan De Beur SM, Minisola S, Xia W, et al. Global guidance for the recognition, diagnosis, and management of tumor induced osteomalacia. *J Intern Med.* 2023 Mar;293(3):309-328. doi: 10.1111/joim.13593. Epub 2022 Dec 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
16.08.2024/30.09.2024/03.10.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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 investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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.

Кондрашов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>  
Андряшкіна Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>  
Демидова Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>  
Саакян Ю.М. <https://orcid.org/0000-0002-0457-8921>  
Клименко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>