

ПАРЕНХИМАТОЗНО-СТРОМАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ В ОПУХОЛЯХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА КАК ИНДИКАТОР МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

*Н.М. ИМАНБАЕВ¹, Е.М. ИЗТЛЕУОВ¹, А.К. КОЙШЫБАЕВ¹,
Е.Ж. БЕКМУХАМБЕТОВ², О.Н. УРАЗАЕВ¹, Э.А. КЫДЫРБАЕВА¹*

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актюбе, Республика Казахстан;

²ОИПиюЛ «Национальная палата здравоохранения», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Колоректальный рак (КРР) входит в пятерку самых распространённых раков во всем мире и характеризуется трендами заболеваемости, инвалидизации и смертности. КРР характеризуется значительной частотой рецидива и ранним метастазированием. Множество метаанализов в мировой литературе направлены на поиск факторов определения вероятного исхода заболевания.

Цель исследования – оценить роль паренхиматозно-стромального соотношения в прогрессировании колоректального рака.

Методы: при микрокопировании в 40-кратном увеличении измеряли площадь паренхимы (S_p) и стромы (S_m) в зонах поверхностного роста опухоли и глубокой инвазии. Рассчитывали показатель паренхиматозно-стромального соотношения (ПСС) по формуле $ПСС = S_p/S_m$ и определяли корреляционную взаимосвязь с метастазированием опухоли.

Результаты: С увеличением глубины инвазии опухоли отмечается повышение частоты метастазирования в печень. Показатель метастазирования при инвазии в слизисто-подслизистый слой (T1) и мышечную оболочку (T2) составил 4% соответственно. Показатель возрастал до 80% при вовлечении субсерозной оболочки (T3). Метастазы в регионарные лимфатические узлы ухудшали исход заболевания в 3 раза. При местно-распространённом и локально-регионарном в зоне глубокой инвазии преобладает паренхиматозный компонент над стромой. ПСС составляет 2,5:1,0 и 1,6:1,0. При диссеминированном росте КРР в зоне глубокой инвазии опухоли ПСС равен 1,0:1,4 с преобладанием стромального компонента до 57%.

Заключение: отмечается снижение ПСС в поверхностных зонах роста при диссеминированных формах КРР по сравнению с местным и локально-регионарным типом рака. Преобладание стромального компонента в зоне глубокой инвазии прямо пропорционально с высоким неблагоприятным исходом.

Ключевые слова: колоректальный рак, микроокружение опухоли, паренхиматозно-стромальное соотношение (ПСС).

Введение: Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в мире по частоте среди всех злокачественных новообразований. Заболеваемость более 1 млн пациентов ежегодно и смертность около 700 тысяч. По данным ряда авторов прогрессирование КРР зависит от стромального микроокружения опухоли: межклеточный матрикс, кровеносные сосуды, клетки воспалительного инфильтрата и фибробласты. Дисрегуляция между паренхимой и стромой приводит изменению нормальных клеток стромы с приобретением аномальных фенотипов, которые способствуют росту и прогрессированию новообразования.

Имеются работы по определению новых морфологических признаков риска прогрессирования опухолей, характеризующих внутренние свойства паренхиматозных клеток и взаимодействие компонентов опухолевого микроокружения.

Исследование AJCC (1996-2015г.) опухолей пяти локализаций (рак лёгкого, КРР, меланома, рак молочной железы и предстательной железы) определило 176 прогностических инструментов (формулы, баллов риска, калькуляторов, номограмм и т.д.) для установления дополнительных независимых прогностических маркеров, которые компенсируют недостатки системы определения рисков неблагоприятных исходов [1].

Для прогнозирования выживаемости пациентов с КРР выделено 53 модели [2]. Данные методики комбинируют клинические данные и сведения патологоанатомического заключения характеристики опухоли для оценки веро-

ятности наступления определённого исхода, в определённое время [3, 4]. Однако в данных моделях не учитываются составляющие опухолевого микроокружения. Анализ работ показал отсутствие универсальных систем патоморфологической оценки вероятных исходов заболевания. Мы не нашли модель патоморфологической характеристики первичной опухоли, которая позволила спрогнозировать развитие метастазов у пациентов с локализованным КРР. Персонализация прогноза неблагоприятных исходов необходима при I и II стадии заболевания, так как частота отдалённых метастазов после радикальной операции может достигать до 10%. Вышеописанное позволяет поставить перед собой цель исследования.

Цель исследования – оценить роль паренхиматозно-стромального соотношения в прогрессировании колоректального рака.

Материалы и методы: Изучены клинические данные медицинских карт 50 пациентов в возрасте 30-75 лет, проходивших лечение в Медицинском центре НАО Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова за период с 2021 по 2022 гг. Количество пациентов мужского и женского пола: 26 (52%) и 24 (48%). Опухоль в сигмовидной кишке выявлена у 21 пациента, в ректосигмоидном отделе – у 11 (22%), в ободочной кишке – у 9 (18%), у 6 (12%) опухоль локализовалась в прямой кишке, у 3 – в слепой кишке. Все пациенты в зависимости от степени формы роста опухоли были разделены на три группы: 1 – с местнораспространен-

ным, 2 – с локально-регионарным, 3 – с диссеминированным ростом КРР. По группам пациенты распределились следующим образом: 1-я группа – 17 человек (9 мужчин и 8 женщин, с КРР в сигмовидной кишке – 12 и ободочном отделе – 5), 2-я группа – 18 человек (9 мужчин и 9 женщин, с КРР в слепой кишке – 3, сигмовидной кишке – 9, ободочной кишке – 4, ректосигмоидном отделе – 2), 3-я группа – 15 человек (8 мужчин и 7 женщин, с КРР в прямой кишке – 6, в ректосигмоидном отделе – 9).

Для проверки нормальности распределения исследуемых количественных показателей в группах использовали критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Статистическую обработку проводили с использованием U критерия Манна-Уитни в программном пакете Statistica 8.0.

Во фрагментах удаленного толстого кишечника, при стандартном патоморфологическом исследовании оценивали степень дифференцировки опухоли, глубину инвазии в кишечную стенку, наличие или отсутствие лимфогенных и гематогенных метастаз. С использованием микроскопа Nikon eclipse E200 (Япония) с использованием программного обеспечения Genesis (Genesis Software, Индия) для оценки количественного и качественного микроокружения в 5 полях зрения при 40-кратном увеличении сканировали область поверхностного роста и глубокой инвазии опухоли, с последующим измерением площади паренхимы (Sp) и стромы (Sm). Рассчитывали показатель паренхиматозно-стромального соотношения (ПСС) по формуле $ПСС = Sp/Sm$.

Результаты: При анализе клинических данных было установлено, что прогрессирование аденокарциномы не зависело от пола, возраста, степени дифференцировки опухоли. Однако число гематогенных метастазов пропорционально зависело от локализации опухоли, глубины инвазии и наличия лимфогенных метастазов. При локализации опухоли в сигмовидной кишке процент гематогенных метастазов достигал 48%. Степень глубины инвазии опухоли в стенку кишки прямо пропорционально к частоте метастазирования в печень. При инвазии в слизисто-подслизистый слой (Т1) и мышечную оболочку (Т2) показатель метастазирования составил 4% соответственно. При инвазии в субсерозную оболочку (Т3) процент метастазирования достигал 80%. Метастазы в регионарные лимфатические узлы ухудшали прогноз в 3 раза.

При местно-распространённом и локально-регионарным в зоне глубокой инвазии преобладает паренхиматозный компонент над стромой. ПСС составило 2,5:1,0 и 1,6:1,0.

При диссеминированном росте КРР в зоне глубокой инвазии опухоли ПСС равен 1,0:1,4 с преобладанием стромального компонента до 57% [5].

Обсуждение: Для колоректального рака чаще применяют понятие «степень дифференцировки», а не «степень гистологической злокачественности». Это объясняется тем, что нет четкой взаимосвязи между степенью дифференцировки и инвазивностью, метастазированием. Степень дифференцировки не означает агрессивность опухоли при КРР. Способность привести к неблагоприятному исходу за относительно короткий срок базируется на всем комплексе свойств неопластических клеток и их микроокружения. Исследователи описывают вероятность перехода одного типа в другой в зависимости от микроокружения опухоли [6–8].

Индивидуальный тип инвазии развивается согласно механизму эпителиально-мезенхимального перехо-

да (ЭМП). Морфологическим проявлением феномена ЭМП считают, так называемое «почкование», то есть возникновение отдельных опухолевых клеток в инвазивном фронте опухоли. «Почкование» показывает степень готовности отделения опухолевых клеток на раннем этапе метастатического процесса, и относится к числу факторов высокого риска. «Почкование» имеет более высокое прогностическое значение, по сравнению со степенью дифференцировки опухоли [9–11].

Колоректальные аденокарциномы характеризуются «калейдоскопом» стромально-паренхиматозных элементов. Множество различных вариантов клеточной кооперации и коллаборации, сложившихся в процессе развития каждого морфотипа опухоли, определяют её дальнейшее поведение и исход заболевания. При максимальном приближении характеристик паренхимы и стромы опухоли к строению нормальной слизистой оболочки толстой кишки и с сохранением «оберегающей» функции иммунной системы, опухоль КРР характеризуется медленной прогрессией и несклонностью к метастазированию.

Заключение: Таким образом, нами установлено различие ПСС в зависимости от степени инвазии опухоли. Отмечается снижение ПСС в поверхностных зонах роста при диссеминированных формах КРР по сравнению с местным и локально-регионарным распространением. Преобладание стромального компонента над паренхимой в зонах глубокой инвазии характеризует высокую степень метастазирования.

Современный подход к эпидемиологии рака и канцерогенезу характеризует злокачественные опухоли как инвазивный паразит. Который занимает соответствующее место в экосистеме первичных органов, а затем распространяется с образованием регионарных и отдаленных сообществ вокруг метастаз, образуя единую систему взаимосвязанных экосистем по всему организму. При метастазировании опухолевые клетки подвергаются определённым рискам [12, 13]. Они приобретают метастатический фенотип, изменяют метаболизм, теряют пролиферативное преимущество и трансформируются из эпителиальной клетки в мезенхимальную. Когда клетка инициирует инвазию, успешно избегая иммунного надзора и проникает в сосуды, она подвергается высокому риску гибели во время циркуляции в кровотоке. Риски, связанные с метастазированием, объясняют необходимость внешнего сигнала для начала метастазирования. Таким образом, приобретение метастатической способности не означает, что опухолевая клетка обязательно должна покинуть экосистему материнской опухоли. Метастатические мигранты реагируют на сигнал начать инвазию. Стремительная локальная пролиферация клеток не обеспечивается имеющимся ангиогенным процессом, поэтому опухоль перерастает сосудистую сеть. Анаболически процесс влечет за собой локальную гипоксию и дистрофию, накопление метаболических продуктов распада, снижение pH, что приводит к непродуктивному токсическому болоту – опухолевому заболачиванию [14, 15]. Все перечисленное становится сигналом к инициированию метастазирования.

Учитывая, что по данным ряда авторов прогрессирование колоректального рака зависит и от стромального микроокружения опухоли (межклеточный матрикс, кровеносные сосуды, клетки воспалительного инфильтрата и фибробласты) данный вопрос мы осветим в следующей научной публикации.

Список использованных источников:

1. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging // *CA Cancer J. Clin.* – 2017. – Vol. 67(2). – P. 93-99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
2. Mahar A.L., Compton C., Halabi S., Hess K.R., Weiser M.R., Groome P.A. Personalizing prognosis in colorectal cancer: A systematic review of the quality and nature of clinical prognostic tools for survival outcomes // *J. Surg. Oncol.* – 2017. – Vol. 116(8). – P. 969-982. <https://doi.org/10.1002/jso.24774>
3. Kratochwil C., Flechsig P., Lindner T., Abderahim L., Altmann A., Mier W., Adebeg S., Rathke H., Röhrich M., Winter H., Plinkert P.K., Marme F., Lang M., Kauczor H.U., Jäger D., Debus J., Haberkorn U., Giesel F.L. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer // *J Nucl Med.* – 2019. – Vol. 60. – P. 801-805. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227967>
4. Barrett R.L., Puré E. Cancer-associated fibroblasts and their influence on tumor immunity and immunotherapy // *Elife.* – 2020. – Vol. 9. – Art. no. e57243. <https://doi.org/10.7554/elife.57243>
5. Petrelli F., Pezzica E., Cabiddu M., Coiu A., Borgonovo K., Ghilardi M., Lonati V., Corti D., Barni S. Tumour Budding and Survival in Stage II Colorectal Cancer: a Systematic Review and Pooled Analysis // *J. Gastrointest. Cancer.* – 2015. – Vol. 46 (3). – P. 212-218. <https://doi.org/10.1007/s12029-015-9716-1>
6. van Wyk H.C., Roseweir A., Alexander P., Park J.H., Horgan P.G., McMillan D.C., Edwards, J. The relationship between tumor budding, the tumor microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 26(13). – P. 4397-4404. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07931-6>
7. Ray K.M., Kerlikowske K., Lobach I.V., Hofmann M.B., Greenwood H.L., Arasu V.A., Hylton N.M., Joe B.N. Effect of background parenchymal enhancement on breast MR imaging interpretive performance in community-based practices // *Radiology.* – 2018. – Vol. 286. – P. 822-829. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170811>
8. Patil N.S., Nabet B.Y., Müller S., Koeppen H., Zou W., Giltnane J., Au-Yeung A., Srivats S., Cheng J.H., Takahashi C., de Almeida P.E., Chitre A.S.,

- Grogan J.L., Rangell L., Jayakar S., Peterson M., Hsia A.W., O’Gorman W.E., Ballinger M., Banchereau R., Shames D.S. Intratumoral plasma cells predict outcomes to pd-L1 blockade in non-small cell lung cancer // *Cancer Cell.* – 2022. – Vol. 40(3). – P. 289-300.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.002>
9. Fridman W.H., Miller I., Sautès-Fridman C., Byrne A.T. Therapeutic targeting of the colorectal tumor stroma // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 158(2). – P. 303-21. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.045>
10. Menon H., Ramapriyan R., Cushman T.R., Verma V., Kim H.H., Schoenhals J.E., Atalar C., Selek U., Chun S.G., Chang J.Y., Barsoumian H.B., Nguyen Q.N., Altan M., Cortez M.A., Hahn S.M., Welsh J.W. Role of radiation therapy in modulation of the tumor stroma and microenvironment // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. no. 193. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00193>
11. Wu J., Liang C., Chen M., Su W. Association between tumor-stroma ratio and prognosis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. – P. 68954-68965. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12135>
12. Huijbers A., Tollenaar R.A., Zeestraten E.C., Dutton S., McConkey C.C., Domingo E., Smit V.T.H.B.M., Midgley R., Warren B.F., Johnstone E.C., Kerr D.J., Mesker W.E. The proportion of tumor-stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: validation in the VICTOR trial // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 179-185. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds246>
13. Ribeiro Franco P.I., Rodrigues A.P., de Menezes L.B., Pacheco Miguel M. Tumor microenvironment components: Allies of cancer progression // *Pathol. Res. Pract.* – 2020. – Vol 216. – P. 152729. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152729>
14. van Pelt G.W., Sandberg T.P., Morreau H., Gelderblom H., van Krieken J.H.J.M., Tollenaar R.A.E.M., Mesker W.E. The tumor-stroma ratio in colon cancer; the biological role and its prognostic impact // *Histopathology.* – 2018. – Vol. 73. – P. 197-206. <https://doi.org/10.1111/his.13489>
15. Isella C., Terrasi A., Bellomo S.E., Petti C., Galatola G., Muratore A., Mellano A., Senetta R., Cassenti A., Sonetto C., Inghirami G., Trusolino L., Fekete Z., De Ridder M., Cassoni P., Storme G., Bertotti A., Medico E. Stromal contribution to the colorectal cancer transcriptome // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47. – P. 312-319. <https://doi.org/10.1038/ng.3224>

АНДАТПА

ҚОЛРЕКТАЛЫҚ РАКТЫҢ ІСІКТЕРІНДЕГІ ПАРЕНХИМАТАЛЫҚ-СТРОМАЛДЫҚ ҚАТЫНАСЫ МЕТАСТАЗДАРДЫҢ КӨРСЕТКІШІ РЕТІНДЕ

Н.М. Иманбаев¹, Е.М. Изтлеуов¹, А.К. Койшыбаев¹, Е.Ж. Бекмұхамбетов², О.Н. Уразаев¹, Э.А. Кыдырбаева¹

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КЕАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы;
²«Ұлттық Денсаулық Сақтау Палатасы» ҚР, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Колоректалды қатерлі ісік әлемдегі ең көп таралған бес ісіктің бірі болып табылады және ауру, мүгедектік және өлім теңденуімен сипатталады. КҚІ елеулі қайталану жылдамдығымен және ерте метастазбен сипатталады. Әлемдік әдебиеттердегі көптеген мета-талдаулар аурудың ықтимал нәтижесін анықтайтын факторларды табуға бағытталған.

Зерттеудің мақсаты – колоректалды қатерлі ісіктің өршуіндегі паренхималды-стромалды қатынастың ролін бағалау.

Әдістері: 40 есе үлкейту кезінде микрокошіру кезінде паренхиманың (Sp) және строманың (Sm) ауданы ісіктердің үстіңгі осу және терең инвазия аймақтарында өлшенді. Паренхималық-стромалды қатынас $PSS=Sp/Sm$ формуласы арқылы есептелді және ісік метастазымен корреляция анықталды.

Нәтижелері: Ісік инвазиясының тереңдігінің жоғарылауымен бауырға метастаздың жиілігінің жоғарылауы байқалады. Шырышты-су асты қабатына (T1) және бұлышқет қабатына (T2) инвазия үшін метастаздың жылдамдығы сәйкесінше 4% құрады. Субсерозды мембрананың (T3) қатысуы кезінде көрсеткіш 80%-ға дейін өсті. Аймақтық лимфа түйіндеріндегі метастаздар аурудың нәтижесін 3 есе нашарлатты. Терең инвазия аймағында жергілікті кең таралған және жергілікті аймақтық болғандықтан, паренхималық компонент стромадан басым болады. PSS 2,5:1,0 және 1,6:1,0. Ісіктердің терең инвазиясы аймағындағы CRC диссеминацияланған осуімен PSS стромалды компоненттің 57%-ға дейін басым болуымен 1,0:1,4 құрайды.

Қорытынды: ісіктің жергілікті және жергілікті-аймақтық түрлерімен салыстырғанда колоректалды обырдың диссеминацияланған түрлерінде үстіңгі осу аймақтарында PSS төмендеуі байқалады. Терең инвазия аймағында стромалды компоненттің басым болуы жоғары қолайсыз нәтижеге тікелей пропорционалды.

Түйінді сөздер: колоректалды қатерлі ісік, ісік микроортасы, паренхималды-стромалды қатынас.

ABSTRACT

PARENCHYMATOUS-STROMAL RATIO IN COLORECTAL CANCER TUMORS AS AN INDICATOR OF METASTASIS

N.M. Imanbaev¹, E.M. Iztleuov¹, A.K. Koishybaev¹, E.J. Bekmukhambetov², O.N. Urazaev¹, E.A. Kadyrbaeva¹

¹«Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan;
²«National Chamber of Health» OIPILE, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Colorectal cancer (CRC) is one of the five most common cancers worldwide and is characterized by trends in incidence, disability, and mortality. A significant recurrence rate and early metastasis characterize CRC. Many meta-analyses in the world literature are aimed at finding factors that determine the probable outcome of the disease.

The study aimed to evaluate the role of the parenchymal-stromal ratio in the progression of colorectal cancer.

Methods: When microcopying at 40x magnification, the parenchyma (Sp) and stroma (Sm) area were measured in the areas of superficial tumor growth and deep invasion. The parenchymal-stromal ratio (PSR) was calculated using the formula $PSS=Sp/Sm$, and the correlation with tumor metastasis was determined.

Results: With an increase in the depth of tumor invasion, the frequency of metastasis to the liver also increased. The metastasis rate for invasion into the muco-submucosal layer (T1) and the muscular layer (T2) was 4%, respectively. The rate increased to 80% with the involvement of the subserous membrane (T3). Metastases in regional lymph nodes worsened the outcome of the disease threefold. With locally widespread and locally regional in the zone of deep invasion, the parenchymal component predominates over the stroma. PSS is 2.5:1.0 and 1.6:1.0. With CRC disseminated growth in the zone of deep tumor invasion, PSS was 1.0:1.4 with a predominance of the stromal component up to 57%.

Conclusion: There is a decrease in PSS in superficial growth zones in disseminated forms of colorectal cancer compared with local and local-regional types of cancer. The predominance of the stromal component in the zone of deep invasion is directly proportional to the high adverse outcome.

Keywords: colorectal cancer (CRC), tumor microenvironment, parenchymal-stromal ratio (PSR).

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Изтлеуов Е.М.; научный дизайн – Бекмухамбетов Е.Ж.; исполнение заявленного научного исследования – Иманбаев Н.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Иманбаев Н.М., Койшыбаев А.К., Кыдырбаева Э.А.; создание научной статьи – Иманбаев Н.М., Уразаев О.Н.

Сведения об авторах:

Иманбаев Н.М. (корреспондирующий автор) – докторант 2-го года НАО «ЗКМУ имени Марат Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77019450703, e-mail: nauyuzbai92@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-8339-9373;

Изтлеуов Е.М. – к.м.н., руководитель МЦ НАО «ЗКМУ имени Марат Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77756988866, e-mail: ermar80@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5303-8593;

Койшыбаев А.К. – к.м.н., асс. проф., зав. каф. онкологии НАО «ЗКМУ имени Марат Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77053800481, e-mail: arip_koish@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6164-8009;

Бекмухамбетов Е.Ж. – д.м.н., профессор, ОИПиЮЛ “Национальная палата здравоохранения”, Астана, Республика Казахстан, тел. +77019258888, e-mail: office@npzdrav.kz, ORCID ID: 0000-0003-4148-4075;

Уразаев О.Н. – PhD, зав отделением онкохирургии МЦ НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77757290400, e-mail: u_olzhas@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4426-342X;

Кыдырбаева Э.А. – докторант НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77756988899, e-mail: elay_vip_k@mail.ru, ORCID ID: 0009-0009-4160-1893.

Адрес для корреспонденции: Иманбаев Н.М., НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, улица Маресьева 68, Актобе 030000, Республика Казахстан.