

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы и ингибиторы иммунных контрольных точек

А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов, В.А. Самусевич, Э.Э. Мирзоев, А.О. Кортышкова, М.Т. Айвазов, Ф.Э. Мирзоев

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Лекарственное лечение некоторых злокачественных новообразований мочеполовой системы претерпело революцию благодаря внедрению в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек. Однако применение иммунотерапии при раке предстательной железы несколько ограничено в связи с ее низкой эффективностью. На сегодняшний день пембролизумаб является единственным ингибитором иммунных контрольных точек, одобренным для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРПЖ) у пациентов с наличием микросателлитной нестабильности или высокой мутационной нагрузкой опухоли. В отношении некоторых комбинаций с ингибиторами иммунных контрольных точек, включающих радиолиганды, лучевую терапию, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, ингибиторы интерлейкина и противораковые вакцины, изучается потенциальный синергетический эффект. Контрольная точка иммунитета В7-Н3 является альтернативной, которая может многообещающе дополнить схему лечения мКРПЖ. Цель обзора – обобщить исследования ингибиторов иммунных контрольных точек в области монотерапии и комбинированной терапии, а также новые стратегии комбинированной иммунотерапии с определением целевых показателей лечения мКРПЖ.

Ключевые слова: ингибитор иммунных контрольных точек, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, комбинация, иммунотерапия

Для цитирования: Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Гафанов Р.А. и др. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы и ингибиторы иммунных контрольных точек. Онкоурология 2024;20(1):153–63. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-153-163>

Metastatic castration-resistant prostate cancer and immune checkpoint inhibitors

A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, R.A. Gafanov, V.A. Samusevich, E.E. Mirzoev, A.O. Kortyshkova, M.T. Aivazov, F.E. Mirzoev

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Rustem Airatovich Gafanov docgra@mail.ru

Therapeutic landscape of several genitourinary malignancies has been revolutionized by the development of immune checkpoint inhibitors; however, the utility of immunotherapies in prostate cancer has been limited, partly due to the immunologically “cold” tumor microenvironment of prostate cancer. As of today, pembrolizumab is the only immune checkpoint inhibitor approved for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in a select group of patients with high microsatellite instability, deficient mismatch repair, or high tumor mutational burden. Currently, several combinations with immune checkpoint inhibitors involving radioligands, radiotherapy, PARP inhibitors, interleukin inhibitors, and cancer vaccines are being explored for potential synergistic effect. Furthermore, B7-H3 is an alternative checkpoint that may hold promise in treatment of mCRPC. This review aims to summarize previous monotherapy and combination therapy trials of immune checkpoint inhibitors as well as novel immunotherapy combinations and treatment targets in mCRPC.

Keywords: immune checkpoint inhibitor, metastatic castration-resistant prostate cancer, combination, immunotherapy

For citation: Pavlov A.Yu., Dzidzaria A.G., Gafanov R.A. et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer and immune checkpoint inhibitors. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(1):153–63. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-153-163>

Введение

Рак предстательной железы является серьезной проблемой здравоохранения, одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний. В 2022 г. в мире рак предстательной железы был диагностирован у 268 490 человек, относительная 5-летняя выживаемость составила 96,8 %. Однако у пациентов с отдаленными метастазами относительная 5-летняя выживаемость резко снижается до 32,3 % [1]. За последние десятилетия стратегия лечения рака предстательной железы значительно изменилась, но тем не менее ожидаемая выживаемость пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) остается низкой.

Иммунотерапия, направленная на белок программированной клеточной смерти (PD-1)/его лиганд (PD-L1) и гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA4), известные как ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ), произвела революцию в лечении злокачественных новообразований мочеполовой системы, таких как почечно-клеточный рак и уротелиальная карцинома. Однако пока не доказана их эффективность в лечении мКРРПЖ [2]. В настоящее время существует потребность в персонализации лечения мКРРПЖ, и, хотя монотерапия ИИКТ не столь эффективна, может оказаться полезным изучение данной группы препаратов в комбинации с другими таргетными методами лечения [3, 4].

Важно учитывать опухолевый ландшафт мКРРПЖ при разработке новых комбинированных методов лечения или персонализированных схем терапии для пациентов [5, 6]. В настоящее время проводится оценка новых стратегий комбинированного лечения и терапевтических мишеней для продвижения использования ИИКТ при раке предстательной железы.

Цель обзора — обобщить исследования ИИКТ при мКРРПЖ и обсудить стратегии комбинирования препаратов данной группы и новые терапевтические мишени для пациентов с этим диагнозом.

Материалы и методы

В этом обзоре мы проанализировали литературу, посвященную исследованиям моно- и комбинированной терапии ИИКТ, особенно при мКРРПЖ. Поиск литературы проведен в базе PubMed с момента ее создания по 5 апреля 2023 г. Названия и тезисы были проверены на актуальность, а полные тексты статей оценены на предмет их пригодности для рецензирования. Кроме этого, также были проанализированы прорывные результаты более поздних исследований, представленные на конференциях. Особое внимание было уделено знаковым испытаниям II и III фаз, которые выявили степень полезности ИИКТ в лечении мКРРПЖ. Также включены более поздние исследования, в которых изучались ИИКТ в сочетании с другими препаратами при мКРРПЖ.

Результаты

На сегодняшний день пембролизумаб, нацеленный на PD-1, является единственным ИИКТ, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения рака предстательной железы, но для пациентов с мКРРПЖ с наличием высокого уровня микросателлитной нестабильности (high microsatellite instability, MSI-H), недостаточной репарацией несоответствий (мутационная нагрузка опухоли ≥ 10 мутаций/Мб). Кроме этого, препарат рекомендуется только в качестве последующей терапии пациентам с мКРРПЖ, у которых выявлено прогрессирование на фоне лечения доцетакселом или иной терапии [7]. Это было выявлено в ходе исследования KEYNOTE-158 II фазы, в котором изучалась эффективность пембролизумаба у пациентов с ранее леченными распространенными неколоректальными опухолями с наличием MSI-H. В исследовании наблюдался объективный ответ у 20 из 102 пациентов с мутационной нагрузкой опухоли ≥ 10 мутаций/Мб и у 43 из 688 пациентов с < 10 мутациями/Мб [8]. Также пембролизумаб был одобрен для лечения пациентов с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями MSI-H, у которых отмечено прогрессирование при предшествующем лечении [7]. В исследовании, в которое были включены 65 пациентов с мКРРПЖ и 19 из них получили анти-PD-1-терапию, показаны частота общего ответа по уровню простатического специфического антигена (ПСА) 65 % и медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) 4 нед [9].

Проведено несколько исследований, в которых изучалась монотерапия ИИКТ, включая пембролизумаб, при мКРРПЖ. Однако их результаты показали, что существует очень ограниченный ответ на терапию ИИКТ с одним препаратом (табл. 1).

Так, в исследовании KEYNOTE-199 258 пациентам с мКРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел и одну или несколько таргетных препаратов, был назначен пембролизумаб. Пациентам, у которых заболевание прогрессировало на фоне лечения энзалутамидом, в комбинации с последним назначался пембролизумаб. В группе монотерапии пембролизумабом наблюдались низкие показатели объективного ответа и ПСА-ответа, однако у пациентов, у которых получен ответ на монотерапию, как правило, наблюдались более стойкие эффекты. Кроме этого, в группах энзалутамида и пембролизумаба общая частота ответа оказалась выше, чем в группе монотерапии [10].

Монотерапия ипилимумабом изучалась в 2 крупных исследованиях III фазы у пациентов, не получавших химиотерапию, и у пациентов с мКРРПЖ, ранее получавших доцетаксел, но ни в одном из этих исследований не отмечено увеличения общей выживаемости (ОВ) [11, 12]. Однако применение ипилимумаба увеличивало ВБП и частоту ПСА-ответа у подгруппы па-

Таблица 1. Исследования монотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы
Table 1. Trials of monotherapies with checkpoint inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer

Исследование Trial	Фаза Phase	Группа пациентов Patient group	Лечение Treatment	Оцениваемая характеристика Endpoint	Результат Result
CA184-095 (NCT01057810)	III	Бессимптомные пациенты без висцеральных метастазов или с минимальными проявлениями заболевания, не получающие химиотерапию Asymptomatic patients without visceral metastases or with minimal disease manifestations not receiving chemotherapy	Монотерапия ипилимумабом против плацебо Ipilimumab monotherapy versus placebo	Общая выживаемость Overall survival	28,7 мес (95 % ДИ 24,5–32,5) в группе ипилимумаба по сравнению с 29,7 мес (95 % ДИ 26,1–34,2) в группе плацебо (отношение рисков 1,11; 95 % ДИ 0,88–1,39; $p = 0,3667$) 28.7 months (95 % CI 24.5–32.5) in the ipilimumab group compared to 29.7 months (95 % CI 26.1–34.2) in the placebo group (hazard ratio 1.11; 95 % CI 0.88–1.39; $p = 0.3667$)
KEYNOTE-199 (NCT02787005)	II	Пролеченные пациенты (1-я группа – PD-L1(+), 2-я группа – PD-L1(–), 3-я группа – пациенты с преобладанием метастазов в костях независимо от экспрессии PD-L1) Treated patients (1 st group: PD-L1(+); 2 nd group: PD-L1(–); 3 rd group: patients with predominance of bone metastases irrespective of PD-L1 expression)	Монотерапия пембролизумабом Pembrolizumab monotherapy	Частота объективного ответа Objective response rate	5 % (95 % ДИ 2–11) в 1-й группе и 3 % (95 % ДИ <1–11) во 2-й группе 5 % (95 % CI 2–11) in the 1 st group and 3 % (95 % CI <1–11) in the 2 nd group
CA184-043 (NCT00861614)	III	Пациенты, ранее получавшие доцетаксел Patients previously receiving docetaxel	Ипилимумаб против плацебо после лучевой терапии Ipilimumab versus placebo after radiotherapy	Общая выживаемость Overall survival	11,2 мес (95 % ДИ 9,5–12,7) в группе ипилимумаба и 10,0 мес (95 % ДИ 8,3–11,0) в группе плацебо (отношение рисков 0,85; 95 % ДИ 0,71–1,00; $p = 0,053$) 11.2 months (95 % CI 9.5–12.7) in the ipilimumab group and 10.0 months (95 % CI 8.3–11.0) in the placebo group (hazard ratio 0.85; 95 % CI 0.71–1.00; $p = 0.053$)
PCD4989g (NCT01375842)	Ib	Пациенты с прогрессированием на фоне лечения сипулеуцелом-Т или энзалутамидом Patients with progression during sipuleucel-T or enzalutamide treatment	Монотерапия атезолизумабом Atezolizumab monotherapy	Безопасность и переносимость Safety and tolerability	Побочные эффекты, связанные с лечением, наблюдались у 60 % пациентов Treatment-associated adverse events were observed in 60 % of patients

Примечание. ДИ – доверительный интервал; PD-L1 – лиганд программированной клеточной смерти 1.
Note. CI – confidence interval; PD-L1 – programmed death-ligand 1.

циентов с мКРРПЖ. Также в исследовании I фазы, в котором изучалось применение атезолизумаба у 35 пациентов с мКРРПЖ с прогрессированием на фоне лечения сипулейцелом-Т или энзалутамидом, была установлена минимальная частота ответа на изменение уровня ПСА — 8,6 % [13]. Ниволумаб был изучен в исследовании I фазы, в которое были включены пациенты с меланомой, немелкоклеточным раком легкого, мКРРПЖ, почечно-клеточной карциномой и колоректальной карциномой [14]. Однако в подгруппе пациентов с раком предстательной железы объективных ответов на монотерапию ниволумабом не выявлено.

Помимо описанных также были проведены исследования, в которых изучались комбинированные методы иммунотерапии при раке предстательной железы (табл. 2).

Так, в исследовании III фазы Ambassador 250 сравнивались атезолизумаб + энзалутамид с монотерапией энзалутамидом (759 пациентов с мКРРПЖ) [15]. Однако в этом исследовании не была достигнута первичная конечная точка — увеличение ОБ. Аналогичные результаты получены в исследовании III фазы KEYNOTE-641, в котором оценивался пембролизумаб в комбинации с энзалутамидом и андрогендепривационной терапией при мКРРПЖ, которое было прекращено после того, как промежуточный анализ не показал улучшения в показателях ВБП или ОБ [16].

В исследовании II фазы CheckMate 9KD эффективность ниволумаба и доцетаксела была изучена у 41 пациента с мКРРПЖ, не получавших химиотерапию, на фоне продолжающейся андрогендепривационной терапии. Частота общего ответа у пациентов с поддающимся измерению заболеванием составила 36,8 %, тогда как частота ПСА-ответа — 46,9 % [17]. Считается, что иммунотерапия может усилить действие доцетаксела. В настоящее время продолжается клиническое исследование III фазы CheckMate 7DX для дальнейшего изучения этих результатов [18].

В исследовании KEYNOTE-365 изучалась комбинированная терапия пембролизумабом с доцетакселом и преднизолоном у пациентов с мКРРПЖ, не получавших химиотерапию. Среди 104 пациентов частота объективного ответа по уровню ПСА составила 34 % [19]. В исследовании III фазы KEYNOTE-921 также оценивались пембролизумаб, доцетаксел и преднизолон у пациентов, не получавших химиотерапию [20]. Его результаты были представлены на симпозиуме по злокачественным опухолям мочеполовой системы Американского общества клинической онкологии (ASCO GU 2023) и показали, что первичные конечные точки ВБП и ОБ не были достигнуты [21].

Также были проведены исследования ингибиторов двойных иммунных контрольных точек. В исследовании II фазы CheckMate 650 оценивалась эффективность ипилимумаба и ниволумаба у пациентов с мКРРПЖ,

которые ранее получали доцетаксел. Было показано, что у пациентов, особенно с высокой мутационной нагрузкой опухоли, комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом обладала клинической значимостью, однако лечение было прекращено из-за ранней выраженной токсичности [22]. Дополнительные результаты, представленные на ASCO GU 2023, касались недавно включенных пациентов с альтернативной схемой лечения ипилимумабом и ниволумабом по сравнению с монотерапией ипилимумабом и кабацитакселем. У нескольких пациентов, получавших комбинацию ипилимумаба и ниволумаба, наблюдались уменьшение (на 75–100 %) размера опухоли и снижение уровня ПСА [23].

Важно понять, может ли иммунотерапия в комбинации с различными методами лечения достичь синергетического эффекта у пациентов с раком предстательной железы. Для этого важно более внимательно изучить сложное опухолевое микроокружение при раке предстательной железы и определить другие терапевтические мишени, которые могут быть использованы наряду с ИИКТ [24]. Например, цитокины, в частности интерлейкины (ИЛ), такие как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15 и ИЛ-23, играют важную роль в распространении рака. Было доказано, что при раке предстательной железы ИЛ-6 участвует в развитии резистентности к лучевой терапии [25]. Несмотря на проведение нескольких доклинических исследований методов лечения, нацеленных на исследование цитокинов при раке предстательной железы, из них не было успешных, которые привели к значимым клиническим результатам [26]. В исследовании II фазы силтуксимаба (моноклональное антитело против ИЛ-6) был оценен уровень ИЛ-6 у пациентов с мКРРПЖ, которые ранее получали химиотерапию. Однако частота ПСА-ответа составила всего 3,8 % и результаты были в значительной степени разочаровывающими [27].

Кроме того, противораковые вакцины, такие как сипулейцел-Т, были первоначальной основой лечения рака предстательной железы. Проводились исследования, в которых изучалась комбинация сипулейцела-Т с ИИКТ. Так, в исследовании Ib фазы изучалась комбинация сипулейцела-Т с атезолизумабом у 37 бессимптомных пациентов или пациентов с минимальными проявлениями мКРРПЖ [28]. Из 23 пациентов только у 4,3 % был объективный ответ. Несмотря на то что комбинация хорошо переносилась, необходимы дальнейшие исследования в более крупных группах, чтобы определить, действительно ли эта комбинация полезна.

Ингибиторы поли-АДФ-рибозаполимеразы (ПАРП), действия которых нарушают механизмы репарации повреждений ДНК, могут сочетаться с ИИКТ. Несмотря на то что существуют исследования ингибиторов, таких как олапариб и рукапариб, лишь не-

Таблица 2. Исследования комбинированной терапии при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы
Table 2. Combination therapy trials in metastatic castration-resistant prostate cancer

Исследование Trial	Фаза Phase	Группа пациентов Patient group	Лечение Treatment	Оцениваемая характеристика Endpoint	Результат Result
IMbassador250 (NCT03016312)	III	Пациенты, у которых отмечено прогрессирование на фоне лечения абиратероном Patients with progression during abiraterone treatment	Атезолизумаб + энзалутамид против энзалутамида в монорежиме Atezolizumab + enzalutamide versus enzalutamide monotherapy	ОВ OS	Прекращено досрочно из-за низкой вероятности достижения первичной конечной точки исследования с учетом риска побочных эффектов Stopped early due to low probability of reaching the primary endpoint considering the risk of adverse events
KEYNOTE-641 (NCT03834493)	III	Пациенты, не получающие химиотерапию, у которых нет ответа на лечение абиратероном или наблюдается его непереносимость либо имеется прогрессирование заболевания на его фоне Patients not receiving chemotherapy, without response to abiraterone therapy or with abiraterone intolerance or with disease progression during its administration	Пембролизумаб + энзалутамид против плацебо + энзалутамид Pembrolizumab + enzalutamide versus placebo + enzalutamide	ОВ, ВБП OS, PFS	Прекращено после того, как промежуточный анализ не показал улучшения в показателях ВБП или ОВ Stopped after intermediate analysis did not show improvement in PFS or OS
CheckMate 9KD (NCT03338790)	II	Пациенты, не получающие химиотерапию, на фоне андрогендепривационной терапии, применявшие ранее не более 2 новых гормональных препаратов Patients not receiving chemotherapy, receiving androgen-deprivation therapy, previously administered no more 2 new hormone therapy drugs	Ниволумаб и доцетаксел с преднизолоном, а затем ниволумаб Nivolumab and docetaxel with prednisone, then nivolumab	ЧОО, частота ПСА-ответа ORR, PSA response rate	Подтвержденное ОР 40,0 % (95 % ДИ 25,7–55,7). Подтвержденная частота ПСА-ответа – 46,9 % (95 % ДИ 35,7–58,3) Confirmed HR 40.0 % (95 % CI 25.7–55.7). Confirmed PSA response rate 46.9 % (95 % CI 35.7–58.3)
CheckMate 7DX (NCT04100018)	III	Пациенты, не получающие химиотерапию, на фоне андрогендепривационной терапии, применявшие ранее не более 2 новых гормональных препаратов Patients not receiving chemotherapy, receiving androgen-deprivation therapy, previously administered no more 2 new hormone therapy drugs	Ниволумаб + доцетаксел против плацебо + доцетаксел Nivolumab + docetaxel versus placebo + docetaxel	ОВ, ВБП OS, PFS	Ожидаются результаты Awaiting results

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Исследование Trial	Фаза Phase	Группа пациентов Patient group	Лечение Treatment	Оцениваемая характеристика Endpoint	Результат Result
KEYNOTE-365 (NCT02861573)	1b/II	Пациенты, не получавшие химиотерапии, у которых заболевание прогрессировало на 4-й неделе или более после приема абиратерона или энзалутамида Patients not receiving chemotherapy, with disease progression at week 4 and later after the start of abiraterone or enzalutamide administration	Пембролизумаб + доцетаксел + преднизолон Pembrolizumab + docetaxel + prednisolone	Безопасность, частота ПСА-ответа, ЧОО Safety, PSA response rate, ORR	Подтвержденная частота ПСА-ответа составила 34 %. Подтверждено 7 (6,7 %) смертей, связанных с лечением Confirmed PSA response rate was 34 %. Confirmed ORR was 23 %. 7 (6,7 %) deaths associated with treatment were registered
KEYNOTE-921 (NCT03834506)	III	Пациенты, не получавшие химиотерапии, у которых заболевание прогрессировало на 4-й неделе или более после приема абиратерона или энзалутамида Patients not receiving chemotherapy, with disease progression at week 4 and later after the start of abiraterone or enzalutamide administration	Пембролизумаб + доцетаксел против доцетаксела Pembrolizumab + docetaxel versus docetaxel	ОВ, ВБП OS, PFS	Результаты, представленные на симпозиуме ASCO GU 2023: медиана ВБП – 8,6 мес в группе пембролизумаб + доцетаксел против 8,3 мес в группе плацебо + доцетаксел (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,712–1,01; $p = 0,0335$); медиана ОВ – 19,6 мес против 19,0 мес (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,782–1,09; $p = 0,1677$) Results presented at the ASCO GU 2023: median PFS was 8.6 months in the pembrolizumab + docetaxel group versus 8.3 months in the placebo + docetaxel group (HR 0.85; 95 % CI 0.712–1.01; $p = 0.0335$); median OS was 19.6 months versus 19.0 months (HR 0.92; 95 % CI 0.782–1.09; $p = 0.1677$)
CheckMate 650 (NCT02985957)	II	Бессимптомные пациенты или с минимальными проявлениями заболевания, у которых оно прогрессировало после гормональной терапии 2-го поколения, не получавшие химиотерапию по поводу мКРПЖ (когорты 1), и пациенты, у которых заболевание прогрессировало после химиотерапии на основе таксана (когорты 2) Asymptomatic patients or patients with minimal disease manifestations, with progression after 2 nd generation hormone therapy, not receiving chemotherapy for mCRPC (cohort 1) and patients with disease progression after taxanes-based chemotherapy (cohort 2)	Ипилимумаб + ниволумаб Ipilimumab + nivolumab	ЧОО, ВБП ORR, PFS	Медиана ВБП (95 % ДИ) – 5,5 (3,5–7,1) мес в когорте 1 и 3,8 (2,1–5,1) мес в когорте 2. У пациентов с опухолевой мутационной нагрузкой выше и ниже медианы ЧОО составила 50,0 % (95 % ДИ 26,0–74,0) против 5,3 % (95 % ДИ 0,1–26,0) Median PFS (95 % CI) was 5.5 (3.5–7.1) months in cohort 1 and 3.8 (2.1–5.1) months in cohort 2. In patients with tumor mutational load above and below median, ORR was 50.0 % (95 % CI 26.0–74.0) versus 5.3 % (95 % CI 0.1–26.0)

Окончание табл. 2
End of table 2

Исследование Trial	Фаза Phase	Группа пациентов Patient group	Лечение Treatment	Оцениваемая характеристика Endpoint	Результат Result
CheckMate 650 (NCT02985957) дополнительные результаты additional results	II	Пациенты, ранее получавшие доцетаксел Patients previously receiving docetaxel	Ниволумаб + ипилимумаб 3 нед по 4 дозы, затем ниволумаб 1 нед (когорта 1). Ниволумаб 3 нед по 8 доз и ипилимумаб 6 нед по 4 дозы, затем ниволумаб 1 нед (когорта 2). Ипилимумаб в монорежиме (когорта 3). Кабазитаксел в монорежиме (когорта 4) Nivolumab + ipilimumab 4 doses for 3 weeks, then nivolumab 1 week (cohort 1). Nivolumab 8 doses for 3 weeks and ipilimumab 4 doses for 6 weeks, then nivolumab 1 week (cohort 2). Ipilimumab monotherapy (cohort 3). Cabazitaxel monotherapy (cohort 4)	ЧОО, частота ПСА-ответа, ВБП ORR, PSA response rate, PFS	ЧОО – 9 % (когорта 1), 15 % (когорта 2), 4 % (когорта 3), 11 % (когорта 4). Частота ПСА-ответа – 14 % (когорта 1), 18 % (когорта 2), 5 % (когорта 3), 24 % (когорта 4) ORR were 9 % (cohort 1), 15 % (cohort 2), 4 % (cohort 3), 11 % (cohort 4). PSA response rates were 14 % (cohort 1), 18 % (cohort 2), 5 % (cohort 3), 24 % (cohort 4)

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ЧОО – частота объективного ответа; ПСА – простатический специфический антиген; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ASCO GU 2023 – симпозиум по злокачественным опухолям мочевого пузыря и простаты Американского общества клинической онкологии 2023 г.; мКРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.
Note. OS – overall survival; PFS – progression-free survival; ORR – objective response rate; PSA – prostate-specific antigen; HR – hazard ratio; CI – confidence interval; ASCO GU 2023 – American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium 2023; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer.

многие изучали их синергетические эффекты с ИИКТ [29]. Однако в исследовании KEYNOTE-365 изучалось применение пембролизумаба и олапариба у 102 пациентов с мКРППЖ с прогрессированием заболевания, предварительно получавших доцетаксел. У 59 пациентов частота объективного ответа составила 8,5 %. Выживаемость без рентгенологического прогрессирования — 4,5 мес, медиана ОВ — 14 мес [30]. Помимо этого в исследовании III фазы KEYLYNK-010 сравнивается применение комбинации пембролизумаба и олапариба с монотерапией энзалутамидом или абиратероном у пациентов, ранее получавших лечение энзалутамидом или абиратероном, имеющих прогрессирование на фоне химиотерапии [31]. Результаты KEYLYNK-010 были представлены на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии в 2022 г. Было показано, что первичные конечные точки — безрецидивная выживаемость и ОВ — не были достигнуты [32]. Кроме того, в исследовании II фазы дурвалумаба, ингибитора PD-L1, и олапариба при мКРППЖ показано, что ПСА-ответ составил более 50 % у 47 % пациентов [33]. Особенно это было заметно у пациентов с мутациями репарации повреждений ДНК, что указывает на то, что пациенты с этими мутациями могут получить дополнительный положительный эффект при сочетании иммунотерапии и лечения ингибиторами ПАРП.

Несмотря на то что было проведено несколько исследований комбинаций ИИКТ с радиолигандной терапией, возможно, стоит дополнительно изучить радиолигандную терапию как вариант повышения чувствительности иммунологически «холодных» опухолей предстательной железы к ИИКТ [34]. В исследовании PRINCE фазы Ib/II применения пембролизумаба в комбинации с 177-Lu-PSMA-617 у пациентов с мКРППЖ показана частота ПСА-ответа 76 % и объективного ответа 78 %. Кроме того, на совещании ASCO GU 2023 были представлены данные продолжающегося исследования II фазы EVOLUTION, посвященного изучению ипилимумаба и ниволумаба в комбинации с 177-Lu-PSMA-617. Первичная конечная точка — 12-месячная ВБП по уровню ПСА. Продолжаются трансляционные исследования, изучающие влияние микроокружения опухоли и предикторов ответа на эту комбинированную терапию [35]. В настоящее время проводятся дополнительные доклинические исследования, изучающие полезность актиния в дополнение к ИИКТ [36]. Например, в исследовании на мышинной модели, проведенном J. Czernin и соавт., мышей лечили 225Ac-PSMA-617, антителом против PD-1, или двумя препаратами сразу. Было показано, что комбинированная терапия увеличивала время до прогрессирования и выживаемость по сравнению с монотерапией [36]. Наконец, было проведено множество доклинических исследований и исследований

II фазы, показывающих, что лучевая терапия в сочетании с ИИКТ может привести к регрессии опухоли. Однако в последующих исследованиях III фазы не было выявлено существенной разницы между ИИКТ и лучевой терапией. В исследовании, в котором оценивался атезолизумаб и радий-223 у пациентов с метастазами в костях, лимфатических узлах и/или висцеральных органах, не было отмечено четких клинических проявлений пользы комбинированной терапии. Кроме этого, комбинированный режим обладал большей токсичностью по сравнению с любым из препаратов по отдельности [37].

В7-Н3 — альтернативная контрольная точка иммунитета при раке предстательной железы. Также к изучению комбинированных схем лечения с классическими ИИКТ (PD-1, PD-L1, CTLA4) альтернативным подходом является проверка дополнительных контрольных точек в качестве потенциальных терапевтических мишеней при раке предстательной железы. С этой целью молекула В7-Н3 (также известная как PD-L3 или CD276) суперсемейства В7 стала новой мишенью исследования при раке предстательной железы [38]. PD-L1 и PD-L2, В7-Н3 экспрессируются на гораздо более высоких уровнях при раке предстательной железы [39] и обнаруживаются в >80 % образцов первичной и устойчивой к кастрации опухоли [40]. Первоначально предполагалось, что В7-Н3 обладает иммуностимулирующим действием, накопленные данные подтверждают его негативную регуляторную роль в иммунном ответе [41, 42]. В соответствии с этими выводами высокий уровень В7-Н3 экспрессии связан с более низкой плотностью CD3⁺-Т-клеток и более высокой плотностью Treg и обратно коррелирует с негроидной расой (экспрессия выше у пациентов европеоидной расы по сравнению с пациентами африканского происхождения) [43]. Интересно, что экспрессия В7-Н3 сильно коррелирует с передачей сигналов андрогенных рецепторов и их кофакторов (FOXA1, HOXB13). Результаты исследований показали, что промотор В7-Н3 и дистальные энхансерные области непосредственно связаны с его кофакторами, подразумевая, что экспрессия В7-Н3 находится под контролем транскрипции андрогенных рецепторов [44]. В недавнем неoadъювантном исследовании с использованием моноклонального антитела эноблитузумаба, нацеленного на В7-Н3, у 32 пациентов с локализованным раком предстательной железы высокого риска ингибирование В7-Н3 привело к снижению уровня ПСА и баллов по шкале Глисона при одновременном повышении активности CD8⁺-Т-клеток, адаптивном увеличении PD-1/PD-L1 и признаков иммунной активации (повышенный уровень гранзима В, передачи сигналов гамма и миелоидного воспаления) [45]. В настоящее время разрабатываются более масштабные рандомизированные адъювантные исследования

эноблитузумаба при раке предстательной железы высокого риска. С учетом высокой экспрессии B7-H3 во всех странах он рассматривается несколькими схемами в качестве антигенной мишени без цели прерывания его действия на иммунорегуляторные функции. Несколько схем, включающие конъюгаты антитело-лекарственного средства (DS-7300 и MGC018), три-специфичные NK-клетки и химерные антигенные рецепторы CAR-T и CAR-NK-клеток, находятся на различных стадиях доклинической разработки и ранней стадии клинического течения [46–50]. Несмотря на то что стратегии не функционируют по типичному механизму ингибирования иммунных контрольных точек, фокусируясь на блокировании ингибирующей роли молекул ИИКТ, они могут обеспечить новую альтернативу для использования высоких уровней экспрессии B7-H3 при раке предстательной железы.

Обсуждение

Можно отметить, что исследования ИИКТ с монотерапией при мКРПЖ не были многообещающими, но на данный момент существует множество исследований, в которых ИИКТ сочетались со стандартной химиотерапией, а также с таргетной терапией. Комбинированная терапия ИИКТ может сыграть определенную роль в таргетной терапии пациентов (за исключением пембролизумаба, другие противоопухолевые препараты не были одобрены для лечения рака предстательной железы) [6]. Использование других мишеней в сигнальном пути микроокружения рака предстательной железы может привести к синергетическому эффекту с ИИКТ. Например, как уже обсуждалось, применение комбинации ИИКТ с химиотерапией, радиолигандами, лучевой терапией, ингибиторами ПАРП, ИЛ и противо-

раковыми вакцинами обещает в будущем новый вариант лечения мКРПЖ. Не только это, но и изучение различных целей контрольных точек, отличных от обычных PD-1, PD-L1, может создать новую стратегию лечения, которая принесет пользу пациентам. Дальнейшие крупнокортные исследования необходимо проводить с использованием различных комбинаций ИИКТ, чтобы определить, какие группы пациентов получают наибольшую пользу от различных вариантов лечения.

Заключение

Несмотря на то что ИИКТ произвели революцию в лечении многих злокачественных новообразований, они, как правило, уступают по эффективности при мКРПЖ. Учитывая резистентность к лечению и иммунологически «холодные» характеристики рака предстательной железы, важно глубже изучить микроокружение опухоли и определить дополнительные мишени для терапии и комбинированных схем, которые повысят чувствительность опухолей к ИИКТ. Было проведено несколько исследований, в которых изучалась эффективность ИИКТ при раке предстательной железы, однако лишь в нескольких клинических испытаниях была одобрена комбинированная терапия. Определенные комбинаторные подходы с ИИКТ, включающие радиолиганды, лучевую терапию, ингибиторы ПАРП, ингибиторы ИЛ и противораковые вакцины, могут создать синергетический эффект и в будущем стать новым вариантом терапии мКРПЖ. Кроме этого, альтернативные контрольные точки (такие как B7-H3) могут быть более перспективными в качестве лучших терапевтических мишеней при данном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seer Cancer Statistics. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (accessed on 18 March 2023).
2. Mitsogiannis I., Tzelvels L., Dellis A. et al. Prostate cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther* 2022;22(5):577–90. DOI: 10.1080/14712598.2022.2027904
3. Claps M., Mennitto A., Guadalupi V. et al. Immune-checkpoint inhibitors and metastatic prostate cancer therapy: learning by making mistakes. *Cancer Treat Rev* 2020 Aug;88:102057. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102057
4. Venkatachalam S., McFarland T.R., Agarwal N., Swami U. Immune checkpoint inhibitors in prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(9):2187. DOI: 10.3390/cancers13092187
5. Iannantuono G.M., Torino F., Rosenfeld R. et al. The role of histology-agnostic drugs in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2022;23(15):8535. DOI: 10.3390/ijms23158535
6. Pestana R.C., Sen S., Hobbs B.P., Hong D.S. Histology-agnostic drug development – considering issues beyond the tissue. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(9):555–68. DOI: 10.1038/s41571-020-0384-0
7. National Comprehensive Cancer Network Guideline Version 1.2023 Prostate Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed on 18 March 2023).
8. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1–10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105
9. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
10. Antonarakis E.S., Piulats J.M., Gross-Goupil M. et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 2020;38(5):395–405. DOI: 10.1200/JCO.19.01638
11. Kwon E.D., Drake C.G., Scher H.I. et al. CA184-043 Investigators. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-

- blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):700–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5
12. Beer T.M., Kwon E.D., Drake C.G. et al. Double-blind, phase III trial of ipilimumab *versus* placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(1):40–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.1584
13. Petrylak D.P., Lortie Y., Shaffer D.R. et al. Safety and clinical activity of atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase I study. *Clin Cancer Res* 2021;27(12):3360–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1981
14. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690
15. Powles T., Yuen K.C., Gillesen S. et al. Atezolizumab with enzalutamide *versus* enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2022;28(1):144–53. DOI: 10.1038/s41591-021-01600-6
16. Merck News Release. Available at: <https://www.merck.com/news/merck-provides-update-on-phase-3-trials-keynote-641-and-keynote-789/> (accessed on 18 March 2023).
17. Fizazi K., González Mella P., Castellano D. et al. Nivolumab plus docetaxel in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the phase II CheckMate 9KD trial. *Eur J Cancer* 2022;160:61–71. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.09.043
18. Fizazi K., Ulys A., Sengeløv L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of maintenance therapy with tasquinimod in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer responsive to or stabilized during first-line docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol* 2017;28(11):2741–6. DOI: 10.1093/annonc/mdx487
19. Yu E.Y., Kolinsky M.P., Berry W.R. et al. Pembrolizumab plus docetaxel and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long-term results from the phase 1b/2 KEYNOTE-365 cohort B study. *Eur Urol* 2022;82(1):22–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.02.023
20. Petrylak D.P., Ratta R., Gafanov R. et al. KEYNOTE-921: phase III study of pembrolizumab plus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2021;17(25):3291–9. DOI: 10.2217/fon-2020-1133
21. Petrylak D.P., Ratta R., Matsubara N. et al. Pembrolizumab plus docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Randomized, double-blind, phase 3 KEYNOTE-921 study. *J Clin Oncol* 2023;41(6_suppl):19. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.19
22. Sharma P., Pachynski R.K., Narayan V. et al. Nivolumab plus ipilimumab for metastatic castration-resistant prostate cancer: preliminary analysis of patients in the CheckMate 650 trial. *Cancer Cell* 2020;38(4):489–99.e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.007
23. Sharma P., Krainer M., Saad F. et al. Nivolumab plus ipilimumab for the treatment of post-chemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): additional results from the randomized phase 2 CheckMate 650 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(6_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.22
24. Heidegger I., Necchi A., Pircher A. et al. EAU-YAU Prostate Cancer Working Party. A systematic review of the emerging role of immune checkpoint inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer: will combination strategies improve efficacy? *Eur Urol Oncol* 2021;4(5):745–54. DOI: 10.1016/j.euo.2020.10.010
25. Chen X., Chen F., Ren Y. et al. IL-6 signaling contributes to radioresistance of prostate cancer through key DNA repair-associated molecules ATM, ATR, and BRCA 1/2. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(6):1471–84. DOI: 10.1007/s00432-019-02917-z
26. Mughees M., Kaushal J.B., Sharma G. et al. Chemokines and cytokines: axis and allies in prostate cancer pathogenesis. *Semin Cancer Biol* 2022;36(Pt 3):497–512. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.02.017
27. Dorff T.B., Goldman B., Pinski J.K. et al. Clinical and correlative results of SWOG S0354: a phase II trial of CNT0328 (siltuximab), a monoclonal antibody against interleukin-6, in chemotherapy-pre-treated patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(11):3028–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3122
28. Dorff T., Hirasawa Y., Acoba J. et al. Phase Ib study of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with different sequencing regimens of atezolizumab and sipuleucel-T. *J Immunother Cancer* 2021;9(8):e002931. DOI: 10.1136/jitc-2021-002931
29. De Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
30. Yu E.Y., Piulats J.M., Gravis G. et al. Pembrolizumab plus olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long-term results from the phase 1b/2 KEYNOTE-365 cohort A study. *Eur Urol* 2023;83(1):15–26. (Erratum in: *Eur Urol* 2023;83(3):e87). DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.005
31. LeVee A., Lin C.Y., Posadas E. et al. Clinical utility of olaparib in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of current evidence and patient selection. *Onco Targets Ther* 2021;14:4819–32. (Erratum in: *Onco Targets Ther* 2021;14:5167–8). DOI: 10.2147/OTT.S315170
32. ESMO Congress 2022 OncologyPro. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/pembrolizumab-olaparib-vs-abiraterone-abi-or-enzalutamide-enza-for-patients-pts-with-previously-treated-metastaticcastration-resistant-pro> (accessed on 18 March 2023).
33. Karzai F., VanderWeele D., Madan R.A. et al. Activity of durvalumab plus olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer in men with and without DNA damage repair mutations. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):141. DOI: 10.1186/s40425-018-0463-2
34. Bellavia M.C., Patel R.B., Anderson C.J. Combined targeted radio-pharmaceutical therapy and immune checkpoint blockade: from preclinical advances to the clinic. *J Nucl Med* 2022;63(11):1636–41. DOI: 10.2967/jnumed.122.264373
35. Sandhu S., Subramaniam S., Hofman M.S. et al. Evolution: phase II study of radionuclide 177 Lu-PSMA-617 therapy *versus* 177 Lu-PSMA-617 in combination with ipilimumab and nivolumab for men with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC; ANZUP 2001). *J Clin Oncol* 2023;41(6_suppl):TPS271. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.TPS271
36. Czernin J., Current K., Mona C.E. et al. ²²⁵Ac-PSMA617 efficacy in a mouse model of prostate cancer. *J Nucl Med* 2021;62(2):228–31. DOI: 10.2967/jnumed.120.246041
37. Fong L., Morris M.J., Sartor O. et al. A phase Ib study of atezolizumab with radium-223 dichloride in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(17):4746–56. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0063
38. Shenderov E., Antonarakis E.S. B7-H3 and prostate cancer: new therapeutic dance partners. *Eur Urol* 2023;83(3):239–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.10.019
39. Benzon B., Zhao S., Haffner M. et al. Correlation of B7-H3 with androgen receptor, immune pathways and poor outcome in prostate cancer: an expression-based analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:28–35. DOI: 10.1038/pcan.2016.49
40. Guo C., Figueiredo I., Gurel B. et al. B7-H3 as a therapeutic target in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2023;83(3):224–38. (Erratum in: *Eur Urol* 2023;83(6):e168–9). DOI: 10.1016/j.eururo.2022.09.004
41. Chapoval A., Ni J., Lau J. et al. B7-H3: a costimulatory molecule for T cell activation and IFN- γ production. *Nat Immunol* 2001;2:269–74. DOI: 10.1038/85339
42. Kontos F., Michelakos T., Kurokawa T. et al. B7-H3: an attractive target for antibody-based immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2021;27(5):1227–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2584
43. Mendes A.A., Lu J., Kaur H.B. et al. Association of B7-H3 expression with racial ancestry, immune cell density, and androgen receptor activation in prostate cancer. *Cancer* 2022;128(12):2269–80. DOI: 10.1002/cncr.34190
44. Shenderov E., De Marzo A.M., Lotan T.L. et al. Neoadjuvant enoblituzumab in localized prostate cancer: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med* 2023;29(4):888–97. DOI: 10.1038/s41591-023-02284-w

45. Shi X., Day A., Bergom H.E. et al. Integrative molecular analyses define correlates of high B7-H3 expression in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *NPJ Precis Oncol* 2022;6(1):80. DOI: 10.1038/s41698-022-00323-2
46. Doi T., Patel M., Falchook G.S. et al. 453O DS-7300 (B7-H3 DXd Antibody-Drug Conjugate [ADC]) shows durable antitumor activity in advanced solid tumors: extended follow-up of a phase I/II study. *Ann Oncol* 2022;33:S744–5. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.582
47. Jang S., Powderly J.D., Spira A.I. et al. Phase I dose escalation study of MGC018, an Anti-B7-H3 Antibody-Drug Conjugate (ADC), in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):2631. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2631
48. Miller J.S., Zorko N., Merino A. et al. 755P B7H3-targeted tri-specific killer engagers deliver IL-15 to NK cells but not T-cells, and specifically target solid tumors as a pan-tumor antigen strategy mediated through NK cells. *Ann Oncol* 2022;33:S889. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.881
49. Zhang Y., He L., Sadagopan A. et al. Targeting radiation-resistant prostate cancer stem cells by B7-H3 CAR T cells. *Mol Cancer Ther* 2021;20(3):577–88. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0446
50. Zorko N., Cichocki F., Goulding J. et al. Preclinical development of multiplexed-engineered iPSC-derived NK cells expressing a novel camelid nanobody Chimeric Antigen Receptor (CAR) targeting pan-cancer antigen B7-H3. *Cancer Res* 2022;82(Suppl_S12):2761(abstract). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2022-2761

Вклад авторов

А.Ю. Павлов, Э.Э. Мирзоев, А.О. Кортышкова, М.Т. Айвазов, Ф.Э. Мирзоев: написание и редактирование текста статьи;
А.Г. Дзидзария: подготовка и оформление иллюстраций;
Р.А. Гафанов: идея статьи;
В.А. Самусевич: подготовка данных литературы.

Authors' contributions

A.Yu. Pavlov, E.E. Mirzoev, A.O. Kortyshkova, M.T. Aivazov, F.E. Mirzoev: article writing and editing;
A.G. Dzidzaria: illustration design and processing;
R.A. Gafanov: article idea;
V.A. Samusevich: preparation of literature data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
Р.А. Гафанов / R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
В.А. Самусевич / V.A. Samusevich: <https://orcid.org/0000-0003-1760-214X>
Э.Э. Мирзоев / E.E. Mirzoev: <https://orcid.org/0000-0001-7875-3756>
А.О. Кортышкова / A.O. Kortyshkova: <https://orcid.org/0009-0004-5312-1495>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.