

# Эффективность атезолизумаба у пациентов с резистентностью к платиносодержащей химиотерапии. Результаты исследования AURORA-RU: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia

Е.А. Усынин<sup>1</sup>, О.В. Леонов<sup>2,3</sup>, Е.И. Копыльцов<sup>2</sup>, С.А. Фурсов<sup>4,5</sup>, Е.А. Бухонин<sup>5</sup>, Р.А. Зуков<sup>6,7</sup>, Ю.В. Анжиганова<sup>6</sup>, Д.Д. Кадырова<sup>6</sup>, М.А. Зафинова<sup>8</sup>, И.Ю. Али<sup>8</sup>, В.Н. Захаров<sup>9,10</sup>, А.В. Соболев<sup>9</sup>, Н.П. Модин<sup>9,10</sup>, А.К. Гураль<sup>11</sup>, З.А. Юрмазов<sup>1</sup>, Л.В. Себякина<sup>12</sup>, М.Ю. Мостовой<sup>13</sup>, О.С. Цирульникова<sup>13</sup>, А.М. Дегтярев<sup>14</sup>, М.А. Яворская<sup>14</sup>, Н.А. Ригер<sup>14</sup>, Г.А. Рафикова<sup>14</sup>, Е.С. Воробьева<sup>14</sup>, В.В. Кузнецова<sup>14</sup>, Е.М. Анохина<sup>15</sup>, А.Д. Мурских<sup>15</sup>, Д.М. Дубовиченко<sup>16</sup>, В.В. Курилкина<sup>17</sup>, М.А. Оганян<sup>17</sup>, В.С. Мягкова<sup>18</sup>, В.С. Бобров<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный 5;

<sup>2</sup>БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

<sup>3</sup>ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный пр-кт, 52;

<sup>5</sup>ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер»; Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 2;

<sup>6</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

<sup>8</sup>ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

<sup>9</sup>ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»; Россия, 650036 Кемерово, ул. Волгоградская, 35;

<sup>10</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 650056 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а;

<sup>11</sup>ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634009 Томск, пр-кт Ленина, 115;

<sup>12</sup>ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» Минздрава Краснодарского края; Россия, 353915 Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, 7;

<sup>13</sup>ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

<sup>14</sup>ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края; Россия, 354057 Сочи, ул. Дагомысская, 38;

<sup>15</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

<sup>16</sup>ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; Россия, 163045 Архангельск, пр-кт Обводный канал, 145, корп. 1;

<sup>17</sup>ГБУ РО «Клинико-диагностический центр «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3;

<sup>18</sup>ГБУ РО «Онкодиспансер»; Россия, 344006 Ростов-на-Дону, пр-кт Соколова, 9;

<sup>19</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

**Контакты:** Евгений Анатольевич Усынин [gusi70@list.ru](mailto:gusi70@list.ru)

**Введение.** Десятилетний опыт использования ингибиторов контрольных точек в реальной клинической практике в России позволил провести лечение сотням больных с уротелиальными опухолями. Российское наблюдательное исследование IV фазы AURORA-RU инициировано для оценки эффективности атезолизумаба у больных уротелиальным раком с резистентностью к платиносодержащей химиотерапии. Статья основана на результатах анализа за 2019–2025 гг. и содержит данные по эффективности терапии у российских больных во 2-й и более линиях лекарственной терапии.

**Цель исследования** – дать оценку клинической эффективности монотерапии атезолизумабом у пациентов с уротелиальным раком верхних и нижних мочевыводящих путей с прогрессированием на фоне платиносодержащей химиотерапии в условиях реальной клинической практики. Первичными конечными точками являлись выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Вторичными конечными точками – подгрупповой анализ эффективности в зависимости от линии терапии, в том числе в подгруппе раннего прогрессирования после неoadьювантной или адьювантной химиотерапии, возрастной когорты, сайтов метастазирования, локализации первичной опухоли (мочевой пузырь, верхние мочевыводящие пути).

**Материалы и методы.** В исследование включены данные о лечении 152 пациентов (75 % мужчин, 25 % женщин) с верифицированным мышечно-инвазивным местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком, получавших монотерапию ингибитором PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1) (атезолизумаб) в 13 центрах России с 2019 по 2025 г. Лечение атезолизумабом проводили у больных с прогрессированием на фоне платиносодержащей химиотерапии. Более половины пациентов (55,9 %) были старше 65 лет. Преобладало число больных (78,3 %) с локализацией первичной опухоли в полости мочевого пузыря. В качестве 2-й линии терапии ингибитором PD-L1 проведена в 57,9 % случаев, и каждый 5-й пациент (21,7 %) получил лечение в 3-й линии. У 86,8 % пациентов лечение проведено без определения уровня экспрессии PD-L1.

**Результаты.** В общей группе наблюдений медиана ВБП достигла 5,5 мес, 36-месячная ВБП – 15,9 %, 48-месячная ВБП – 9,9 %. Медиана ОВ составила 12,0 мес, 3-летний период пережили 21,9 % больных, в течение 5 лет под наблюдением находились 14,3 % пациентов. При переходе на онкоиммунологическое лечение после быстрой прогрессии на фоне неoadьювантной или адьювантной химиотерапии медиана ОВ составила 17,4 мес. Медиана ОВ для 2-й линии по отношению к 3-й была в 2 раза выше: 13,9 мес против 6,1 мес. Отмечена высокая эффективность терапии у пациентов в возрастной группе старше 70 лет (медиана ВБП 8,7 мес, медиана ОВ 14,9 мес).

**Заключение.** В реальной практике достигнуты показатели ВБП, ОВ, сопоставимые с таковыми в регистрационном исследовании и исследованиях реальной клинической практики. Отсутствие определения уровня экспрессии PD-L1 в целом не влияло на эффективность онкоиммунологической терапии у пациентов с уротелиальным раком.

**Ключевые слова:** уротелиальный рак, атезолизумаб, выживаемость, исследование реальной клинической практики, исследование IV фазы

**Для цитирования:** Усынин Е.А., Леонов О.В., Копыльцов Е.И. и др. Эффективность атезолизумаба у пациентов с резистентностью к платиносодержащей химиотерапии. Результаты исследования AURORA-RU: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia. Онкоурология 2025;21(4):76–87.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-76-87>

## Efficacy of atezolizumab in patients resistant to platinum-based chemotherapy. Results of the AURORA-RU Study: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia

E.A. Usynin<sup>1</sup>, O.V. Leonov<sup>2,3</sup>, E.I. Kopyltsov<sup>2</sup>, S.A. Fursov<sup>4,5</sup>, E.A. Bukhonin<sup>5</sup>, R.A. Zukov<sup>6,7</sup>, Yu.V. Anzhiganova<sup>6</sup>, D.D. Kadyrova<sup>6</sup>, M.A. Zafirova<sup>8</sup>, I.Yu. Ali<sup>8</sup>, V.N. Zakharov<sup>9,10</sup>, A.V. Sobolev<sup>9</sup>, N.P. Modin<sup>9,10</sup>, A.K. Gural<sup>11</sup>, Z.A. Yurmazov<sup>1</sup>, L.V. Sebyakina<sup>12</sup>, M.Yu. Mostovoy<sup>13</sup>, O.S. Tsirulnikova<sup>13</sup>, A.M. Degtyarev<sup>14</sup>, M.A. Yavorskaya<sup>14</sup>, N.A. Riger<sup>14</sup>, G.A. Rafikova<sup>14</sup>, E.S. Vorobyeva<sup>14</sup>, V.V. Kuznetsova<sup>14</sup>, E.M. Anokhina<sup>15</sup>, A.D. Murskikh<sup>15</sup>, D.M. Dubovichenko<sup>16</sup>, V.V. Kurilkina<sup>17</sup>, M.A. Oganyan<sup>17</sup>, V.S. Myagkova<sup>18</sup>, V.S. Bobrov<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

<sup>2</sup>Clinical Oncology Dispensary; Build. 1, 9 Zaveryaeva St., Omsk 644013, Russia;

<sup>3</sup>Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;

<sup>4</sup>Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

<sup>5</sup>Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia;

<sup>6</sup>A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

<sup>7</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

<sup>8</sup>Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Soboleva St., Yekaterinburg 620036, Russia;

<sup>9</sup>Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after M.S. Rappoport; 35 Volgogradskaya St., Kemerovo 650036, Russia;

<sup>10</sup>Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; 22a Voroshilova St., Kemerovo 650056, Russia;

<sup>11</sup>Tomsk Regional Oncology Dispensary; 115 Lenina Prospekt, Tomsk 634009, Russia;

<sup>12</sup>Oncology Dispensary No. 3, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 7 Leytenanta Shmidta St., Novorossiysk 353915, Russia;

<sup>13</sup>Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

<sup>14</sup>Oncology Dispensary No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 38 Dagomysskaya St., Sochi 354057, Russia;

<sup>15</sup>St. Luke Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

<sup>16</sup>Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary; Build. 1, 145 Obvodny Kanal Prospekt, Arkhangelsk 163045, Russia;

<sup>17</sup>Clinical and Diagnostic Center “Zdorovye” in Rostov-on-Don; 70/3 Dolomanovsky Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

<sup>18</sup>Rostov Regional Oncology Dispensary; 9 Sokolova Prospekt, Rostov-on-Don 344006, Russia;

<sup>19</sup>P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

**Contacts:** Evgeniy Anatolyevich Usynin [gusi70@list.ru](mailto:gusi70@list.ru)

**Background.** The decade-long use of checkpoint inhibitors in real-world clinical practice in Russia allowed to treat hundreds of patients with urothelial malignancies. The AURORA-RU Phase IV observational Russian study was initiated to evaluate the efficacy of atezolizumab in patients with urothelial carcinoma resistant to platinum-based chemotherapy. This article is based on an analysis conducted at a median follow-up of 60.7 months and provides data on treatment efficacy in Russian patients receiving second-line and subsequent lines of systemic therapy.

**Aim.** To evaluate the clinical efficacy of atezolizumab monotherapy in patients with urothelial carcinoma of the upper and lower urinary tract progressing on platinum-based chemotherapy in a real-world clinical setting. The primary endpoints were progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Secondary endpoints included subgroup analyses of efficacy based on the line of therapy (including the subgroup with early progression after neo/adjuvant chemotherapy [NACT/ACT]), age cohort, metastatic sites, and primary tumor location (bladder vs. upper urinary tract).

**Materials and methods.** The study included data from 152 patients with verified muscle-invasive locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who received PD-L1 inhibitor (atezolizumab) monotherapy across 13 centers in the Russian Federation between 2019 and 2025. Atezolizumab treatment was administered to patients who progressed on platinum-based chemotherapy. More than half of the patients (55.9 %) were over 65 years of age. The cohort consisted of 75.0 % men and 25.0 % women. The majority of patients (78.3 %) had a primary tumor located in the bladder. PD-L1 inhibitor therapy was administered as second-line treatment in 57.9 % of cases, while one in five patients (21.7 %) received third-line treatment. In 86.8 % of cases, treatment was administered without prior assessment of PD-L1 expression levels.

**Results.** In the overall cohort, the median PFS reached 5.5 months, with 36-month and 48-month PFS rates of 15.9 % and 9.9 %, respectively. The median OS was 12.0 months; 21.9 % of patients survived 3 years, and 14.3 % of patients remained under observation for five years. In patients transitioning to immuno-oncology treatment after rapid progression following NACT/ACT, the median OS was 17.4 months. The median OS for second-line therapy was two-fold higher than for third-line therapy: 13.9 months *versus* 6.1 months. High treatment efficacy was noted in patients over 70 years of age (median PFS of 8.7 months; median OS of 14.9 months).

**Conclusion.** In real-world practice, PFS and OS rates were comparable to those reported in registration trials and other real-world evidence studies. The lack of PD-L1 expression testing generally did not affect the efficacy of immuno-oncology therapy in patients with urothelial carcinoma.

**Keywords:** urothelial carcinoma, atezolizumab, survival, real-world evidence study, phase IV study

**For citation:** Usynin E.A., Leonov O.V., Kopyltsov E.I. et al. Efficacy of atezolizumab in patients resistant to platinum-based chemotherapy. Results of the AURORA-RU Study: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):76–87. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-76-87>

## Введение

Терапия ингибиторами контрольных точек является стандартом лечения уротелиального рака [1, 2]. В основном она рекомендована как монотерапия у больных с противопоказаниями к назначению цисплатина и карбоплатина после прогрессирования на фоне платиносодержащих режимов, а также может быть использована в комбинации и режиме поддержки [1–12]. Данные рекомендации основаны на положительных результатах клинических исследований [4–10]. В клиническом исследовании II фазы IMvigor210 (NCT02108652) атезолизумаб продемонстрировал высокую эффективность в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у больных после прогрессирования на фоне платиносодержащей терапии [13]. В рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-045 применение

пембролизумаба у пациентов после рецидива или прогрессирования на фоне платиносодержащей терапии позволило добиться высоких показателей частоты объективного ответа и ОВ по сравнению с альтернативными неплатиновыми режимами химиотерапии [7]. В клинических исследованиях терапия атезолизумабом ассоциирована с хорошей переносимостью у пациентов с наличием почечной недостаточности и у пациентов возрастной группы 75 лет и старше [5, 6, 13].

Российское наблюдательное исследование IV фазы инициировано для оценки эффективности монотерапии атезолизумабом у пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком в условиях реальной практики. Настоящая статья основана на результатах анализа за 2019–2025 гг. и отражает данные по эффективности терапии атезолизумабом в российской популяции пациентов.

**Цель исследования** — оценка клинической эффективности монотерапии атезолизумабом у пациентов с уротелиальным раком верхних и нижних мочевыводящих путей с прогрессированием на фоне платино-содержащей химиотерапии в условиях реальной клинической практики.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 13 клинических центров России. Осуществляли сбор ретроспективных данных из первичной медицинской документации с 2019 по 2025 г., период сбора данных с 01.09.2025 по 15.12.2025. Препарат атезолизумаб использовали в рамках рутинной клинической практики. Препарат одобрен к медицинскому применению на территории России, регистрационное удостоверение ЛП-№(001980)-(РГ-RU) (концентрат для приготовления раствора для инфузий).

Критерии включения:

- возраст пациента 18 лет и старше;
- верифицированный уротелиальный рак;
- местно-распространенная или метастатическая форма;
- начало терапии атезолизумабом не позднее 31 декабря 2024 г.;
- терапия атезолизумабом назначена в связи с ранним (менее 12 мес) рецидивом либо прогрессированием после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии либо непереносимой токсичностью предшествующей химиотерапии.

Критерии исключения:

- пациенты, получившие только 1 введение атезолизумаба с летальным исходом в течение 1 мес после начала терапии.

Основные первичные точки исследования — ВБП и ОВ в общей выборке. Вторичные конечные точки включали подгрупповой анализ эффективности в зависимости от линии терапии, в том числе в подгруппе раннего прогрессирования после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии, возраста, сайтов метастазирования, локализации первичной опухоли (мочевой пузырь, верхние мочевыводящие пути).

Обследование пациентов осуществляли на основании локальных протоколов. Терапию атезолизумабом проводили в соответствии с инструкцией по применению препарата. Возможность использования дополнительных методов обследования (позитронно-эмиссионная томография) в рамках исследования не рассматривали.

В окончательный анализ включены 152 пациента (75 % мужчин, 25 % женщин). Более половины пациентов (55,9 %) составили лица старше 65 лет, медиана возраста — 66 лет (диапазон 39–93 года). У большей части пациентов первичная опухоль была локализована в полости мочевого пузыря ( $n = 119$ ; 78,3 %), реже

встречались опухоли лоханки почки или мочеточника ( $n = 32$ ; 21,1 %). У всех 152 больных диагноз верифицирован как уротелиальная карцинома. Самыми частыми локализациями метастазов были лимфатические узлы ( $n = 61$ ; 40,1 %), легкие ( $n = 45$ ; 29,6 %), кости скелета ( $n = 43$ ; 28,3 %) и печень ( $n = 28$ ; 18,4 %). Подтвержденные метастазы в головном мозге были зарегистрированы у 1 пациента.

Предшествующее лечение уротелиального рака включало системную противоопухолевую комбинированную химиотерапию. Больные, включенные в исследование, получали атезолизумаб при раннем рецидиве после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии ( $n = 31$ ; 20,4 %), во 2-й линии терапии неоперабельного уротелиального рака ( $n = 88$ ; 57,9 %), в 3-й и последующих линиях ( $n = 33$ ; 21,7 %). Режимы 1-й линии соответствовали схемам GemCis, GemCp и MVAC. Единично встречались больные, получившие комбинацию паклитаксела и карбоплатина в качестве предшествующей линии. Режимы 2-й линии химиотерапии включали монотерапию доцетакселом, винфлунином, паклитакселом и комбинацию паклитаксела с гемцитабином. Гиперэкспрессия PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1) была выявлена у 4,6 % ( $n = 7$ ) пациентов, не выявлена у 8,6 % ( $n = 13$ ) и не определялась у большинства (86,8 %;  $n = 132$ ).

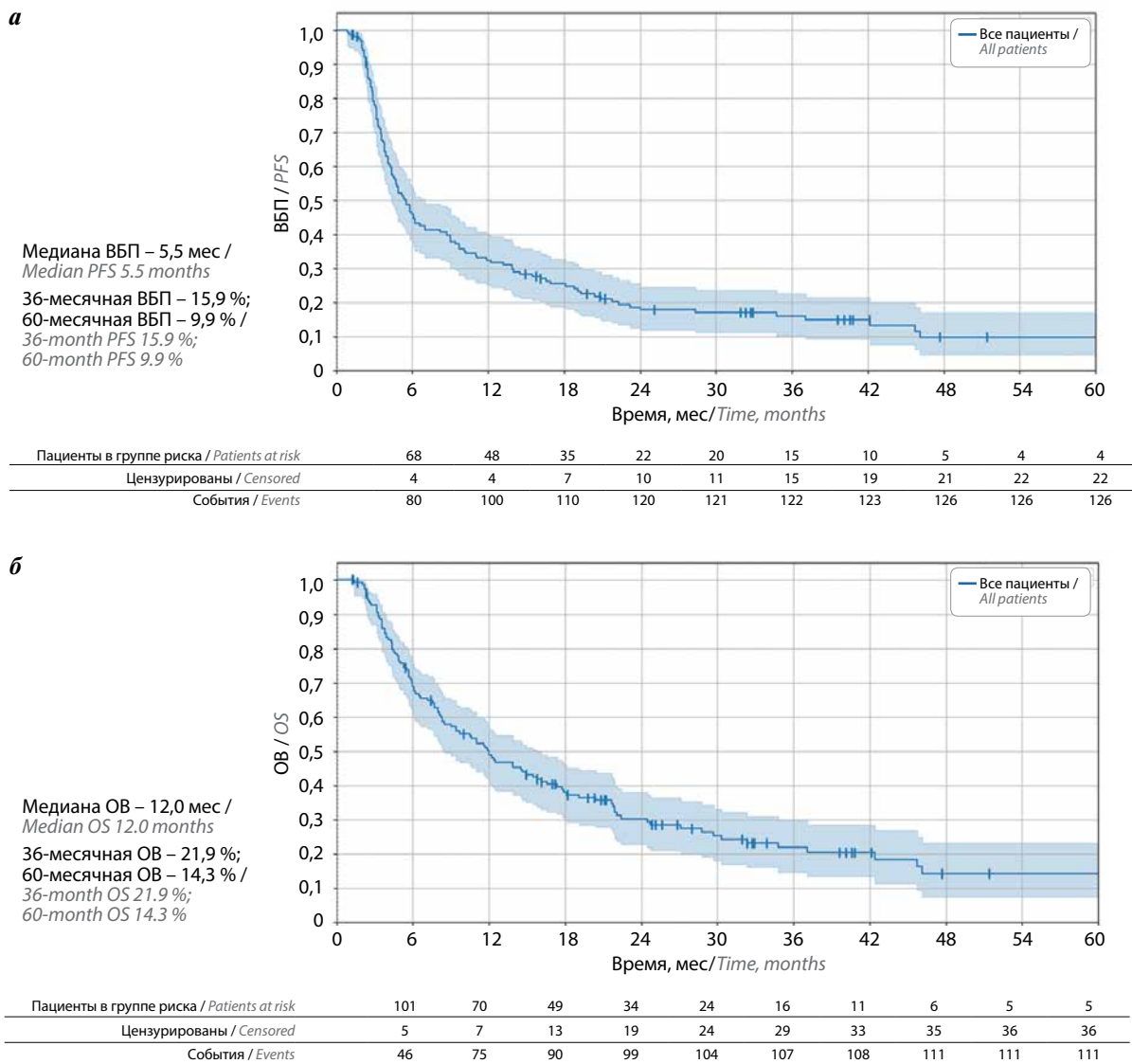
Атезолизумаб назначали в виде внутривенной инфузии в дозе 1200 мг/сут 1 раз в 3 нед или 840 мг/сут 1 раз в 2 нед. Терапию проводили до прогрессирования заболевания, отказа пациента, утраты клинической пользы или непереносимой токсичности [14].

Медицинские данные вносили в электронные таблицы Excel с применением разработанного для этого кодификатора. Статистический анализ данных выполняли с использованием языка программирования Python (версии 3.10). Ответ на терапию оценивали в соответствии с локальным протоколом. Продолжительность жизни рассчитывали от даты начала терапии атезолизумабом до летального исхода. Неблагоприятным исходом для ВБП считали прогрессирование или смерть. Пациенты, у которых не был зарегистрирован неблагоприятный исход, цензурировались на дату последнего наблюдения. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера.

### Результаты

Медиана времени наблюдения за всеми пациентами составила 33,9 (1,2–65,3) мес.

Данные по оценке глубины ответа были доступны только для 95 (65,5 %) пациентов, в остальных случаях оценка была затруднена или не репортировалась центрами. Среди пациентов, для которых доступны данные о максимальном ответе, полные регрессии на фо-



**Рис. 1.** Выживаемость больных уротелиальным раком при терапии атезолизумабом в исследовании AURORA-RU: а – выживаемость без прогрессирования (ВВП); б – общая выживаемость (ОВ)  
**Fig. 1.** Survival of patients with urothelial carcinoma during atezolizumab therapy in the AURORA-RU trial: а – progression-free survival (PFS); б – overall survival (OS)

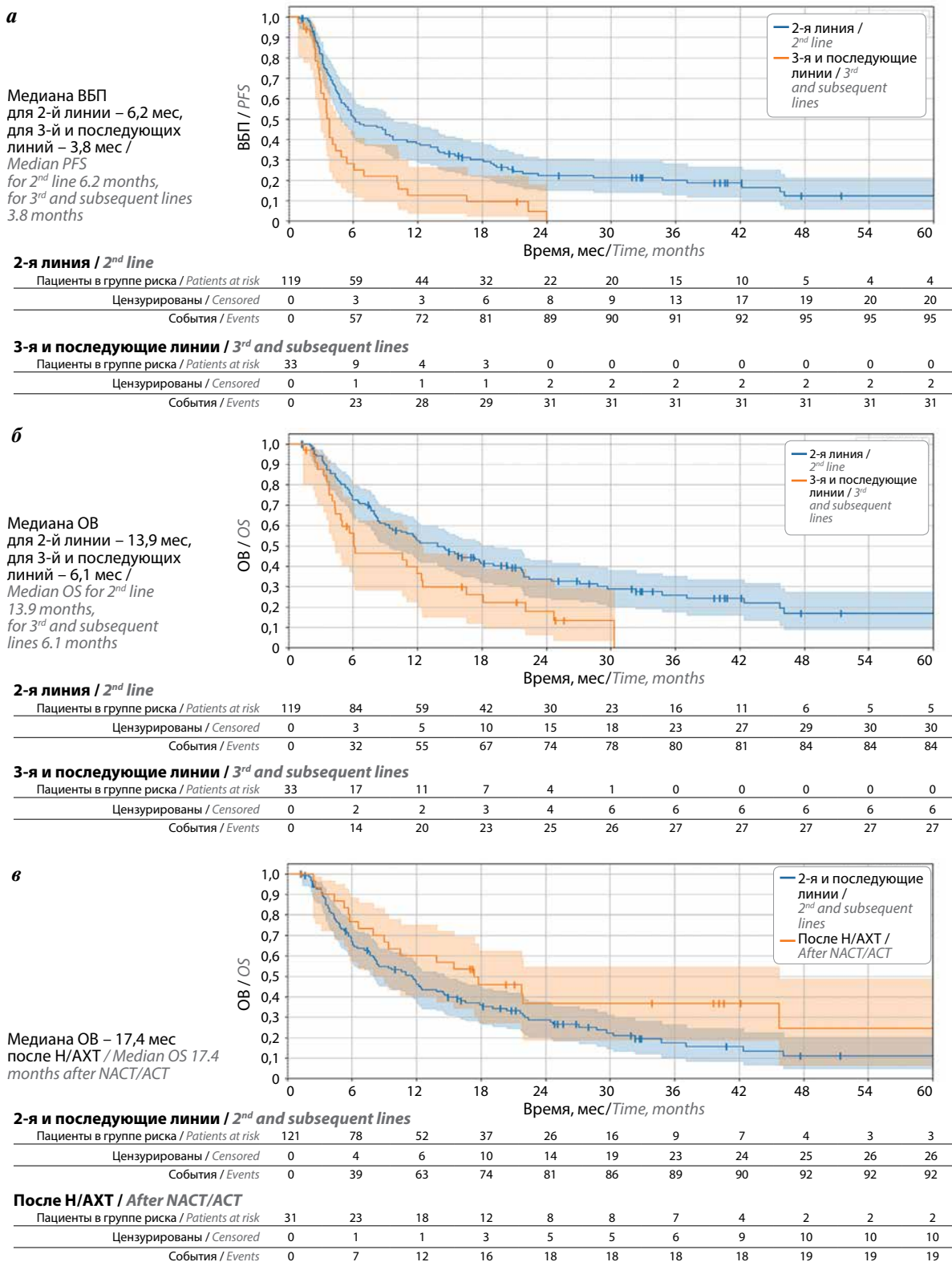
не иммунотерапии отмечены у 5 (5,3 %) пациентов, частичный ответ зарегистрирован у 6 (6,3 %), стабилизация – у 45 (47,4 %).

На момент завершения сбора данных 15,8 % ( $n = 24$ ) больных были живы. Медиана ОВ во всей выборке составила 12,0 мес. На отметке 36 мес от начала лечения ОВ составила 21,9 %, через 60 мес – 14,3 %. Медиана ВВП зарегистрирована при сроке наблюдения 5,5 мес. Через 3 года наблюдения (36 мес) прогрессирование отсутствовало у 15,9 % больных; 5-летняя ВВП соответствовала 9,9 % (рис. 1).

Проведен подгрупповой анализ ОВ и ВВП при применении атезолизумаба при раннем прогрессировании (в течение 12 мес) после неoadъювантной или адъювант-

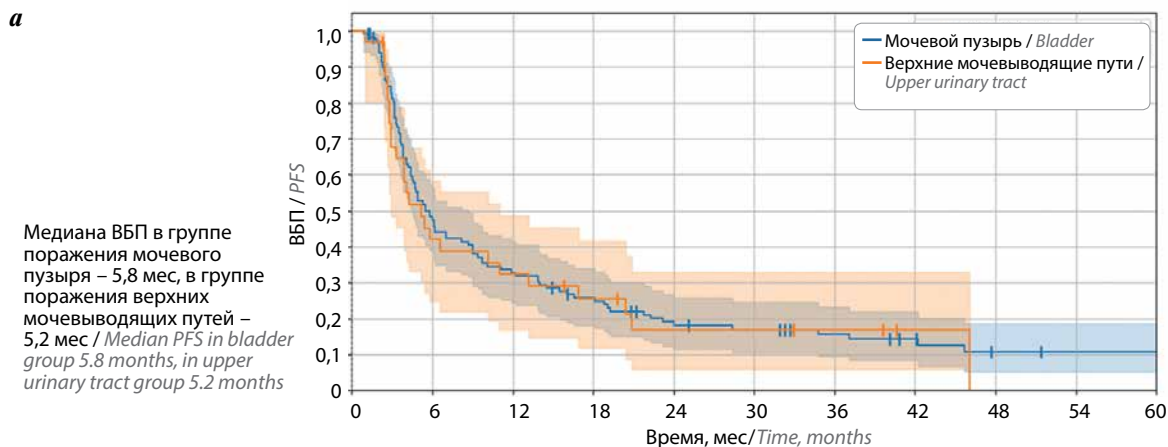
ной химиотерапии в зависимости от возраста, локализации метастатических очагов и локализации первичной опухоли (мочевой пузырь, верхние мочевыводящие пути).

Анализ эффективности в группе пациентов ( $n = 31$ ) после прогрессирования на фоне неoadъювантной или адъювантной химиотерапии в течение 12 мес после ее завершения показал, что медиана ОВ для этих больных была более продолжительна и составила 17,4 мес по сравнению с медианой ОВ 12,0 мес в общей группе пациентов. Была изучена эффективность терапии атезолизумабом во 2-й линии ( $n = 119$ ; группа включала пациентов с прогрессированием после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии) по сравнению с 3-й и последующими ( $n = 33$ ) линиями лечения (рис. 2).



**Рис. 2.** Эффективность атезолизумаба в зависимости от линии терапии: а – выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах пациентов, получавших атезолизумаб во 2-й линии, а также 3-й и последующих линиях; б – общая выживаемость (ОБ) в группах пациентов, получавших атезолизумаб во 2-й линии, а также 3-й и последующих линиях; в – ОБ в подгруппе пациентов с прогрессированием после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии (Н/АХТ)

**Fig. 2.** Efficacy of atezolizumab depending on therapy line: а – progression-free survival (PFS) in patient groups receiving atezolizumab in the 2<sup>nd</sup> line, as well as 3<sup>rd</sup> and subsequent lines; б – overall survival (OS) in patient groups receiving atezolizumab in the 2<sup>nd</sup> line, as well as 3<sup>rd</sup> and subsequent lines; в – OS in patient subgroup with progression after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy (NACT/ACT)

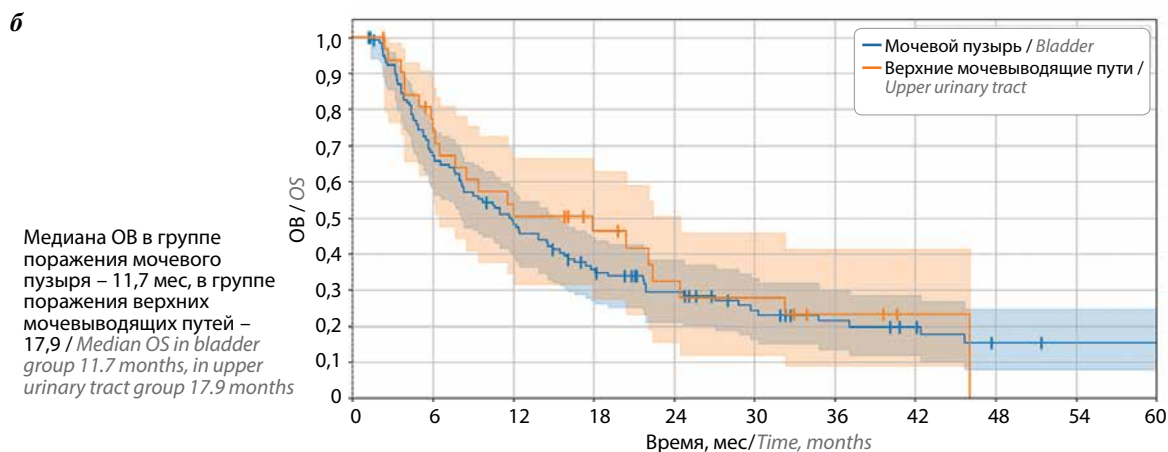


**Мочевой пузырь / Bladder**

Пациенты в группе риска / Patients at risk	119	55	38	28	18	16	12	9	5	4	4
Цензурированы / Censored	0	3	3	5	7	8	11	13	15	16	16
События / Events	0	61	78	86	94	95	96	97	99	99	99

**Верхние мочевыводящие пути / Upper urinary tract**

Пациенты в группе риска / Patients at risk	32	13	10	7	4	4	3	1	0	0	0
Цензурированы / Censored	0	1	1	2	3	3	4	6	6	6	6
События / Events	0	18	21	23	25	25	25	25	26	26	26



**Мочевой пузырь / Bladder**

Пациенты в группе риска / Patients at risk	119	78	55	38	27	18	13	10	6	5	5
Цензурированы / Censored	0	3	4	7	12	17	20	22	24	25	25
События / Events	0	38	60	74	80	84	86	87	89	89	89

**Верхние мочевыводящие пути / Upper urinary tract**

Пациенты в группе риска / Patients at risk	32	22	15	11	7	6	3	1	0	0	0
Цензурированы / Censored	0	2	2	5	6	6	8	10	10	10	10
События / Events	0	8	15	16	19	20	21	21	22	22	22

**Рис. 3.** Эффективность использования атезолизумаба после платиносодержащей химиотерапии у пациентов с поражением верхних и нижних мочевыводящих путей: а – выживаемость без прогрессирования (ВВП); б – общая выживаемость (ОВ)  
**Fig. 3.** Efficacy of atezolizumab after platinum-based chemotherapy in patients with upper and lower urinary tract disease: а – progression-free survival (PFS); б – overall survival (OS)

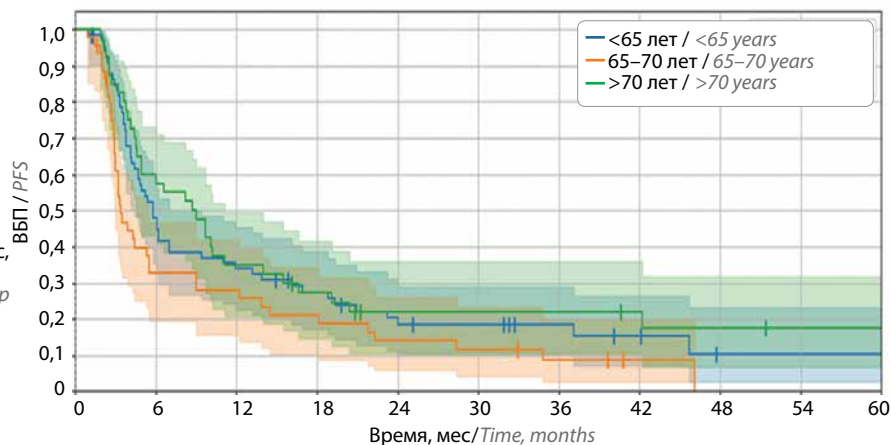
Так, для 2-й линии медиана ВВП зарегистрирована на отметке 6,2 мес, медиана ОВ – 13,9 мес. Для 3-й и последующих линий показатели были существенно ниже и составили соответственно 3,8 и 6,1 мес.

Представлял интерес анализ результатов лечения в зависимости от локализации опухоли в мочевом пу-

зыре или верхних мочевыводящих путях. В нашем наблюдательном исследовании пациентов с первичным поражением мочевого пузыря зарегистрировано 119 человек, 32 пациента составили группу с поражением верхних мочевыводящих путей, 1 пациент имел неопределяемый первичный очаг (T0). Сравнительный

**а**

Медиана ВБП  
 в группе <65 лет – 5,8 мес,  
 в группе 65–70 лет – 3,4 мес,  
 в группе >70 лет – 8,7 мес /  
 Median PFS in <65 years group  
 5.8 months,  
 in 65–70 years group  
 3.4 months, in >70 years  
 group 8.7 months



**65 лет / <65 years**

Пациенты в группе риска / Patients at risk	67	31	22	16	10	9	9	4	1	1	1
Цензурированы / Censored	0	2	2	4	5	6	6	10	12	12	12
События / Events	0	34	43	47	52	52	52	53	54	54	54

**65–70 лет / 65–70 years**

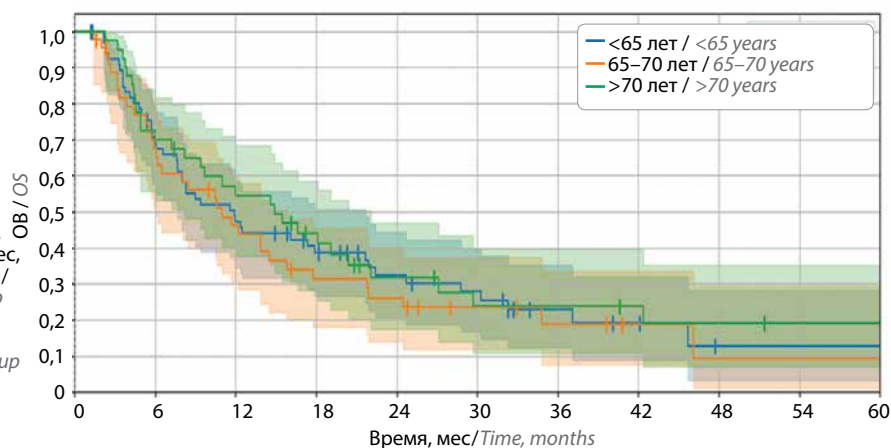
Пациенты в группе риска / Patients at risk	45	14	12	9	6	5	3	1	0	0	0
Цензурированы / Censored	0	2	2	2	2	2	3	5	5	5	5
События / Events	0	29	31	34	37	38	39	39	40	40	40

**>70 лет / >70 years**

Пациенты в группе риска / Patients at risk	40	23	14	10	6	6	6	5	4	3	3
Цензурированы / Censored	0	0	0	1	3	3	3	4	4	5	5
События / Events	0	17	26	29	31	31	31	31	32	32	32

**б**

Медиана ОВ  
 в группе <65 лет – 11,9 мес,  
 в группе 65–70 лет – 11,0 мес,  
 в группе >70 лет – 14,9 мес /  
 Median OS in <65 years group  
 11.9 months,  
 in 65–70 years group  
 11.0 months, in >70 years group  
 14.9 months



**65 лет / <65 years**

Пациенты в группе риска / Patients at risk	67	44	30	22	15	12	6	4	1	1	1
Цензурированы / Censored	0	3	3	6	10	11	15	16	18	18	18
События / Events	0	20	34	39	42	44	46	47	48	48	48

**65–70 лет / 65–70 years**

Пациенты в группе риска / Patients at risk	45	29	19	12	10	6	4	2	1	1	1
Цензурированы / Censored	0	2	3	4	4	7	8	10	10	10	10
События / Events	0	14	23	29	31	32	33	33	34	34	34

**>70 лет / >70 years**

Пациенты в группе риска / Patients at risk	40	28	21	15	9	6	6	5	4	3	3
Цензурированы / Censored	0	0	1	3	5	6	6	7	7	8	8
События / Events	0	12	18	22	26	28	28	28	29	29	29

**Рис. 4.** Эффективность использования атезолизумаба после платиносодержащей химиотерапии в зависимости от возраста пациентов: а – выживаемость без прогрессирования (ВБП); б – общая выживаемость (ОВ)  
**Fig. 4.** Efficacy of atezolizumab after platinum-based chemotherapy depending on patient age: а – progression-free survival (PFS); б – overall survival (OS)

анализ эффективности применения атезолизумаба по показателю ВВП не выявил статистической разницы: для группы поражения мочевого пузыря медиана ВВП составила 5,8 мес, а для группы с поражением верхних мочевыводящих путей – 5,2 мес. Наиболее интересные данные получены при изучении медианы ОВ: для группы с поражением верхних мочевыводящих путей медиана ОВ составила 17,9 мес, с поражением мочевого пузыря – 11,7 мес (рис. 3).

Нами проведен сравнительный анализ эффективности лечения в зависимости от возраста пациентов. Все больные были разделены на подгруппы: до 65 лет ( $n = 67$ ; 44,1 %), от 65 до 70 лет ( $n = 45$ ; 29,6 %) и старше 70 лет ( $n = 40$ ; 26,3 %). При анализе первичной документации не отмечено существенной разницы в длительности терапии и ее переносимости в зависимости от возраста. Наилучшие результаты по эффективности были отмечены в группе больных старше 70 лет. Для них медиана ОВ составила 14,9 мес, а медиана ВВП – 8,7 мес. Наиболее короткий период ВВП отмечен в группе пациентов 65–70 лет и составил 3,4 мес (рис. 4).

Как уже было приведено выше, самыми частыми локализациями метастазов были лимфатические узлы ( $n = 61$ ; 40,1 %), далее – легкие ( $n = 45$ ; 29,6 %), кости скелета ( $n = 43$ ; 28,3 %) и печень ( $n = 28$ ; 18,4 %). Проведенный сравнительный анализ не позволил выявить статистически значимую разницу в эффективности в зависимости от метастатических сайтов. По нашим данным, некоторое преимущество имеют больные с локализацией метастазов в легких и лимфатических узлах: медиана ВВП в этих группах составила 7,0 и 5,5 мес соответственно.

Среди репортируемых нежелательных явлений, приводивших к отмене терапии, зарегистрировано 4 (2,6 %) случая тиреоидита и 2 случая (1,3 %) анемии, в большей степени связанной с хронической гематурией, обусловленной опухолью мочевого пузыря. Количество репортируемых нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений было недостаточным для проведения детального анализа по изучению токсичности терапии.

Терапию атезолизумабом в течение 5 лет завершил 131 (85,7 %) больной по причинам прогрессирования, отказа пациента, утраты клинической пользы или непереносимости лечения. Данные о подтвержденном прогрессировании на фоне лечения атезолизумабом есть для 78 пациентов из всей выборки. При прогрессировании редко использовались локальные методы лечения: выполнялась спасительная дистанционная лучевая терапия ( $n = 4$ ), хирургическая операция ( $n = 1$ ). Части пациентов с сохраненным соматическим статусом терапия атезолизумабом была продолжена, несмотря на наличие радиологических признаков прогрессирования ( $n = 8$ ). Большинство пациентов (60,8 %;  $n = 48$ )

получали следующую линию специфического противоопухолевого лечения после атезолизумаба.

### Обсуждение

Терапия ингибитором PD-L1 атезолизумабом имеет доказанную эффективность при распространенном, метастатическом и нерезектабельном уротелиальном раке. В трехрукавном рандомизированном клиническом исследовании IMvigor130, включившем 1213 больных уротелиальным раком, убедительно доказаны преимущества монотерапии атезолизумабом по сравнению с химиотерапией: в группе гиперэкспрессоров лиганда PD-L1  $\geq 5$  % для пациентов, не подходящих для лечения цисплатином, преимущества атезолизумаба перед химиотерапией по показателю медианы ОВ составили более 8 мес (медиана ОВ 18,6 мес в группе атезолизумаба и 10,0 мес в группе химиотерапии) [11]. Исследования IMvigor210 и 211 дали основания считать перспективным использование атезолизумаба у категории пациентов, не подходящих для терапии препаратами платины или имеющих прогрессирование на ее фоне [5, 6, 15]. Также эти исследования предоставили данные долгосрочного наблюдения, которые отмечают длительность эффектов. У пациентов, у которых получен ответ на терапию, эффект длится годами: медиана длительности ответа на лечение атезолизумабом в исследовании IMvigor210 во 2-й линии у пациентов с прогрессированием после платиносодержащей терапии составила 24,8 мес, а в 1-й линии у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 – 93,8 мес [6]. Вероятно, длительный ответ, демонстрируемый атезолизумабом, является следствием биохимической структуры его молекулы, которая отличается от других ингибиторов контрольных точек иммунитета. Атезолизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело (IgG1), Fc-домен которого модифицирован для исключения антителозависимой клеточной цитотоксичности. Это позволяет сохранить работающие Т-лимфоциты в течение более длительного времени и максимизировать силу иммунного ответа [16].

В наблюдательных исследованиях и исследованиях реальной клинической практики (SAUL [17], IMreal [18], национальные исследования реальной клинической практики Турции и Испании [19, 20]) также убедительно доказано положительное влияние атезолизумаба на показатели ОВ и ВВП пациентов с резистентностью к платиносодержащей химиотерапии. Проведенное нами наблюдательное исследование AURORA-RU: Atezolizumab in UROthelial cancer: Real-world Analysis of RUssia позволило обобщить данные российских центров реальной клинической практики в отношении эффективности использования атезолизумаба у пациентов с резистентностью к платиносодержащей терапии. Нами получены самые обнадеживающие результаты по медиане ОВ на большой выборке пациентов: в исследовании AURORA-RU медиана ОВ составила 12,0 мес, а в анализ

вошли 152 пациента. В исследование реальной клинической практики Турции были включены 115 пациентов, медиана ОВ составила 9,8 мес [20]. Медиана ВБП 5,5 мес, полученная в исследовании AURORA-RU, сопоставима с данными реальной клинической практики Турции (3,8 мес) и исследования IMreal (4,4 мес) [18, 20]. Благодаря охвату большого временного горизонта (с 2019 по 2025 г.) в настоящем исследовании были показаны и долгосрочные результаты ОВ: контроль над заболеванием в течение 4 лет в российской популяции составил 14,3 %, что согласуется с данными исследования IMvigort210, где под наблюдением через 48 мес оставались 15,3 % пациентов [6].

Нами отмечена достаточно высокая эффективность монотерапии атезолизумабом у больных в возрасте старше 70 лет, что согласуется с данными исследования SAUL [17]. Несмотря на факт низкой частоты тестирования опухолевого материала по уровню экспрессии PD-L1, отсутствие его определения не оказывало отрицательного влияния на результаты лечения в данной группе пациентов.

Сильными сторонами данного исследования являются многоцентровой дизайн, включение пациен-

тов, отражающих реальную клиническую практику, большой объем выборки и длительность наблюдения. Слабые стороны исследования – ретроспективный дизайн, неполный объем клинических данных в первичной медицинской документации (низкая частота оценки ответа опухоли на лечение в реальной практике, оценка ответа согласно локальным протоколам, низкая частота репортирования нежелательных явлений), малый объем некоторых подгрупп при подгрупповом анализе.

### Заключение

Таким образом, у больных с уротелиальными опухолями на фоне резистентности к платиносодержащей химиотерапии продемонстрирована возможность продолжения лечения с использованием ингибиторов контрольных точек во 2-й и последующих линиях лечения. Терапия атезолизумабом возможна у всех пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1, в том числе в возрастной группе старше 70 лет. Лечение атезолизумабом продолжает демонстрировать удовлетворительный профиль безопасности, а также предсказуемый и управляемый спектр токсичности.

## Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации Минздрава России, 2023. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/11\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/11_3) (дата обращения: 06.02.2026). Bladder cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, 2023. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/11\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/11_3) (accessed on 06.02.2026). (In Russ.).
2. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей. Клинические рекомендации Минздрава России, 2023. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/526\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/526_2) (дата обращения: 06.02.2026). Urothelial cancer of the upper urinary tract. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, 2023. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/526\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/526_2) (accessed on 06.02.2026). (In Russ.).
3. Усынин Е.А., Гураль А.К., Таширева Л.А. и др. Неoadъювантная комбинированная лекарственная терапия в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2025;21(3):124–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-3-124-129 Usynin E.A., Gural A.K., Tashireva L.A. et al. Neoadjuvant combination drug therapy in treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):124–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2025-21-3-124-129
4. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
5. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2. Erratum in: Lancet 2017;390(10097):848. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32213-4
6. Rosenberg J.E., Galsky M.D., Powles T. et al. Atezolizumab monotherapy for metastatic urothelial carcinoma: final analysis from the phase II IMvigort210 trial. ESMO Open 2024;9(12):103972. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103972
7. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
8. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2
9. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7
10. Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17(11):1590–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X
11. Bamias A., Davis I.D., Galsky M.D. et al. Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigort130): final overall survival analysis from a randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2024;25(1):46–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00539-9
12. Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D. et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy

- in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1574–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30541-6. Erratum in: *Lancet Oncol* 2021;22(1):e5. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30734-8
13. Perez-Gracia J.L., Loriot Y., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: outcomes by prior number of regimens. *Eur Urol* 2018;73(3):462–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.023. Erratum in: *Eur Urol* 2019;75(3):e82–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.032
14. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr* 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.00911
15. Van der Heijden M.S., Loriot Y., Durán I. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a long-term overall survival and safety update from the phase 3 IMvigor211 clinical trial. *Eur Urol* 2021;80(1):7–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.03.024
16. Inman B.A., Longo T.A., Ramalingam S., Harrison M.R. Atezolizumab: a PD-L1-blocking antibody for bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(8):1886–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1417
17. Sternberg C.N., Loriot Y., Choy E. et al. Final results from SAUL, a single-arm international study of atezolizumab in unselected patients with pretreated locally advanced/metastatic urinary tract carcinoma. *Eur Urol Focus* 2024;10(6):938–46. DOI: 10.1016/j.euf.2024.05.007
18. Girard N., Popat S., Shoshkova S. et al. Effectiveness and safety data from IMreal cohort 1: patients (pts) with urothelial cancer (UC) receiving atezolizumab after platinum-containing chemotherapy (plt chemo) under real-world conditions. *Immun Oncol Technol* 2022. DOI: 10.1016/j.iotech.2022.100179
19. Diaz Acedo R., Galvan Banqueri M., Artacho Criado S. et al. Real-world data of atezolizumab in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer. *Int J Clin Pharm* 2024;46(2):382–9. DOI: 10.1007/s11096-023-01667-w
20. Tural D., Ölmez Ö.F., Sümbül A.T. et al. Atezolizumab in patients with metastatic urothelial carcinoma who have progressed after first-line chemotherapy: results of real-life experiences. *Eur Urol Focus* 2021;7(5):1061–6. DOI: 10.1016/j.euf.2020.09.010

#### Вклад авторов

Е.А. Усынин: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, сбор и обработка материала, обзор литературы, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;  
О.В. Леонов, Е.И. Копыльцов, С.А. Фурсов, Е.А. Бухонин, Р.А. Зуков, Ю.В. Анжиганова, Д.Д. Кадырова, М.А. Зафирова, И.Ю. Али, В.Н. Захаров, А.В. Соболев, Н.П. Модин, А.К. Гураль, З.А. Юрмазов, Л.В. Себякина, М.Ю. Мостовой, О.С. Цирульникова, А.М. Дегтярев, М.А. Яворская, Н.А. Ригер, Г.А. Рафикова, Е.С. Воробьева, В.В. Кузнецова, Е.М. Анохина, А.Д. Мурских, Д.М. Дубовиченко, В.В. Курилкина, М.А. Оганян, В.С. Мягкова: утверждение окончательного варианта статьи;  
В.С. Бобров: сбор и обработка материала, анализ материала, статистическая обработка, утверждение окончательного варианта статьи.

#### Authors' contributions

E.A. Usynin: development of the concept and design of the study, article writing, collecting and processing material, reviewing the literature, analyzing the material, editing, approving the final version of the article;  
O.V. Leonov, E.I. Kopyltsov, S.A. Fursov, E.A. Bukhonin, R.A. Zukov, Yu.V. Anzhiganova, D.D. Kadyrova, M.A. Zafirova, I.Yu. Ali, V.N. Zakharov, A.V. Sobolev, N.P. Modin, A.K. Gural, Z.A. Yurmazov, L.V. Sebyakina, M.Yu. Mostovoy, O.S. Tsurulnikova, A.M. Degtyarev, M.A. Yavorskaya, N.A. Riger, G.A. Rafikova, E.S. Vorobyeva, V.V. Kuznetsova, E.M. Anokhina, A.D. Murskikh, D.M. Dubovichenko, V.V. Kurilkina, M.A. Oganyan, V.S. Myagkova: approving the final version of the article;  
V.S. Bobrov: collecting and processing material, analyzing the materia, statistical processing, approving the final version of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Усынин / E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>  
О.В. Леонов / O.V. Leonov: <https://orcid.org/0000-0001-6667-7135>  
Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: <https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>  
С.А. Фурсов / S.A. Fursov: <https://orcid.org/0009-0004-1637-256X>  
Е.А. Бухонин / E.A. Bukhonin: <https://orcid.org/0009-0000-1050-4999>  
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>  
Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>  
Д.Д. Кадырова / D.D. Kadyrova: <https://orcid.org/0009-0001-3134-4979>  
М.А. Зафирова / M.A. Zafirova: <https://orcid.org/0009-0007-7248-4242>  
И.Ю. Али / I.Yu. Ali: <https://orcid.org/0009-0007-9232-238X>  
В.Н. Захаров / V.N. Zakharov: <https://orcid.org/0009-0003-1731-1534>  
А.В. Соболев / A.V. Sobolev: <https://orcid.org/0009-0002-8283-0763>  
Н.П. Модин / N.P. Modin: <https://orcid.org/0009-0001-4253-1972>  
А.К. Гураль / A.K. Gural: <https://orcid.org/0000-0002-0454-7930>  
З.А. Юрмазов / Z.A. Yurmazov: <https://orcid.org/0000-0001-5629-8908>  
Л.В. Себякина / L.V. Sebyakina: <https://orcid.org/0009-0009-3814-5241>  
М.Ю. Мостовой / M.Yu. Mostovoy: <https://orcid.org/0009-0003-5197-5924>  
О.С. Цирульникова / O.S. Tsurulnikova: <https://orcid.org/0009-0001-4292-0521>  
А.М. Дегтярев / A.M. Degtyarev: <https://orcid.org/0009-0006-2271-9675>  
М.А. Яворская / M.A. Yavorskaya: <https://orcid.org/0009-0001-4149-5252>  
Н.А. Ригер / N.A. Riger: <https://orcid.org/0009-0005-2984-6856>  
Г.А. Рафикова / G.A. Rafikova: <https://orcid.org/0000-0002-8763-6102>  
Е.С. Воробьева / E.S. Vorobyeva: <https://orcid.org/0009-0008-9485-8601>  
В.В. Кузнецова / V.V. Kuznetsova: <https://orcid.org/0009-0000-8257-0688>  
Е.М. Анохина / E.M. Anokhina: <https://orcid.org/0000-0002-9787-2117>  
А.Д. Мурских / A.D. Murskikh: <https://orcid.org/0009-0006-1825-6196>  
Д.М. Дубовиченко / D.M. Dubovichenko: <https://orcid.org/0000-0002-1287-0279>

В.В. Курилкина / V.V. Kurilkina: <https://orcid.org/0009-0000-3394-7522>  
М.А. Оганян / M.A. Oganyan: <https://orcid.org/0009-0007-1074-8409>  
В.С. Мягкова / V.S. Myagkova: <https://orcid.org/0000-0002-8481-8795>  
В.С. Бобров / V.S. Bobrov: <https://orcid.org/0009-0006-4697-622X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 25.12.2025. **Принята к публикации:** 31.01.2026. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.  
**Article submitted:** 25.12.2025. **Accepted for publication:** 31.01.2026. **Published online:** 27.02.2026.