



© М.В. Беркут¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}, В.И. Турин¹, Н.В. Митюшкина¹,
 А.С. Артемьева¹, А.К. Носов¹

Клиническая оценка значимости изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке: ретроспективный анализ

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Mariya V. Berkut¹, Evgeniy N. Imyanitov^{1,2}, Vladislav I. Tiurin¹, Natalya V. Mitiushkina¹,
 Anna S. Artemyeva¹, Alexander K. Nosov¹

Clinical Evaluation of the Significance of FGFR2/3 Genomic Alterations in Urothelial Cancer: A Retrospective Analysis

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Выбор оптимального периоперационного лекарственного лечения локализованного уротелиального рака (УР) опирается на клинические и морфологические особенности опухоли, а также соматический статус пациента. В медицинской практике отсутствуют предиктивные биомаркеры, способные сократить избыточное лечение пациентов и выявить заранее клинические случаи, которые не будут отвечать на проводимую терапию.

Цель. Данное исследование направлено на оценку безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с УР в зависимости от изменений в генах рецептора фактора роста фибробластов (Fibroblast growth factor receptors; *FGFR*) и проведенной нео- и/или адъювантной лекарственной терапии.

Материалы и методы. Выполнено молекулярно-генетическое тестирование 24 образцов операционного материала, полученного после выполнения радикальной цистэктомии у больных с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП). Все образцы опухолевой ткани, фиксированные в формалине и залитые парафином, были подвергнуты мануальной микродиссекции опухолевых клеток. Нуклеиновые кислоты были выделены из срезов с помощью фенол-хлороформной экстракции. Наличие мутаций в гене *FGFR3* и транслокаций с участием генов *FGFR2* и *FGFR3* в исследованных образцах определяли при помощи собственной тест-системы, разработанной на основе высокочувствительных методов — цифровой капельной полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР в реальном времени.

Результаты. В группу клинически значимых мутаций/транслокаций генов *FGFR* включено 6 случаев (25,0 %): мутации в гене *FGFR3* составили 4 случая и два случая транслокации *FGFR3*. Во вторую группу включены пациенты без выявленных мутаций в генах *FGFR2/3* ($n = 18$). Неоадъювантная лекарственная терапия (НТ) проведена в 50,0 % случаев в группе aberrаций семейства генов *FGFR* и в 72,2 % случаев в группе без мутаций ($p = 0,362$). Адъювантная лекарственная терапия (АТ) проведена в половине случаев в каждой из групп пациентов ($p = 1,0$). Частота

Introduction. The selection of the optimal pharmacological treatment for urothelial cancer (UC) depends on the clinical and morphological characteristics of the tumor as well as the somatic status of the patient. Predictive biomarkers that can reduce overtreatment of patients and identify cases that will not respond to chemotherapy are currently lacking in medical practice.

Aim. This study aims to retrospectively evaluate recurrence-free and overall survival in patients with UC based on fibroblast growth factor receptor (FGFR) alterations and neo- and/or adjuvant drug therapy.

Materials and Methods. Molecular genetic testing was performed on 24 samples of surgical material obtained after radical cystectomy in patients with muscle invasive bladder cancer (MIBC). All formalin-fixed and paraffin-embedded tissue samples were subjected to manual microdissection of tumor cells. Nucleic acids (DNA and RNA) were extracted from the sections using phenol-chloroform extraction. The presence of mutations in the *FGFR3* gene and translocations involving the *FGFR2* and *FGFR3* genes in the samples tested was determined using a proprietary test system developed based on highly sensitive methods - digital droplet PCR and real-time PCR.

Results. The group of clinically significant mutations/translocations of FGFR genes included 6 cases (25.0 %): mutations in the *FGFR3* gene accounted for 4 cases and 2 cases of *FGFR3* translocation. The second group included patients without *FGFR2/3* mutational burden ($n = 18$). Neoadjuvant therapy (NT) was given in 50.0 % of cases in the FGFR aberration group and in 72.2 % of cases in the non-mutation group ($p = 0.362$). Adjuvant therapy (AT) was administered in half of the cases in each patient group ($p = 1.0$). The recurrence rate of MIBC with NT did not depend on mutation status and

рецидива УР при применении НТ не зависела от мутационного статуса и не влияла на показатели БРВ и ОВ. При оценке взаимосвязи БРВ с АТ методом регрессии Кокса установлено, что только проведение послеоперационной терапии снижало риск развития рецидива УР в 4,687 раза (HR 0,213, 95 % ДИ: 0,062–0,734; $p = 0,014$) вне зависимости от клинико-морфологических показателей, в т. ч. и статуса аберраций в генах семейства *FGFR*.

Выводы. Данный ретроспективный анализ эффективности проведенной периоперационной лекарственной терапии не продемонстрировал зависимость выявления аберраций в генах *FGFR2/3* от клинико-морфологических показателей и показателей онкологической выживаемости.

Ключевые слова: уротелиальный рак; рак мочевого пузыря; *FGFR3*; мутация; транслокация

Для цитирования: Беркут М.В., Имянитов Е.Н., Тюрин В.И., Митюшклина Н.В., Артемьева А.С., Носов А.К. Клиническая оценка значимости изменений в генах *FGFR2/3* при уротелиальном раке: ретроспективный анализ. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 685-695.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-685-695

✉ Контакты: Беркут Мария Владимировна, berkutv91@gmail.com

Введение

Рак мочевого пузыря занимает десятое место среди онкологических заболеваний в мире и шестое место в Российской Федерации (РФ) [1, 2]. В 2022 г., по данным Национального Канцер-регистра РФ, было выявлено 624 835 новых случаев злокачественных новообразований, из которых 13 695 случаев (2,19 %) относились к раку мочевого пузыря [2]. При этом на момент первичного обращения у 25–30 % больных уже имеется вовлечение мышечного слоя стенки мочевого пузыря, для которого основным методом лечения в соответствии с клиническими рекомендациями остается радикальная цистэктомия (РЦЭ) [3].

Результаты десятилетнего наблюдения за пациентами после РЦЭ демонстрируют неудовлетворительные показатели общей выживаемости: 43 % — по данным J.P. Stein и соавт. (2001); 43,4 % — по данным Б.К. Комякова и соавт. (2016); 58,2% — в аналитической работе В.А. Перепечая и соавт. (2017) [4, 5, 6]. Указанные статистические данные демонстрируют, что изолированное применение хирургического вмешательства не приводит к излечению большинства пациентов, поэтому при адекватных показателях скорости клубочковой фильтрации (> 60 мл/мин) пациентам требуется проведение НТ [3]. Однако основными причинами отказа от применения предоперационной лекарственной терапии остаются высокая токсичность цисплатин-содержащих схем лечения и небольшой выигрыш для пациентов в показателях общей выживаемости, составляющий от 5 % до 10 % [7]. Вопрос о целесообразности адъювантной терапии, оптимальном режиме химиотерапии и о сроках ее проведения остается предметом клинических исследований.

did not affect DFS and OS. When evaluating the relationship between DFS and AT using Cox regression, postoperative therapy alone was associated with a 4.687-fold reduction in the risk of MIBC recurrence (HR 0.213, 95 % CI: 0.062–0.734; $p = 0.014$), independent of clinical and morphological indicators, including *FGFR* aberration status.

Conclusion. This retrospective analysis of the efficacy of perioperative drug therapy did not show any dependence of aberration rates in the *FGFR2/3* genes on clinical and morphological parameters or oncological survival.

Keywords: urothelial cancer; bladder cancer; *FGFR3*; mutation; translocation

For Citation: Mariya V. Berkut, Evgeniy N. Imyanitov, Vladislav I. Tiurin, Natalya V. Mitiushkina, Anna S. Artemyeva, Alexander K. Nosov. Clinical evaluation of the significance of *FGFR2/3* genomic alterations in urothelial cancer: a retrospective analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 685-695. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-685-695

На данный момент выбор оптимального лекарственного лечения УР опирается на клинические и морфологические особенности опухоли, а также соматический статус пациента. В медицинской практике отсутствуют предиктивные биомаркеры, способные сократить избыточное лечение пациентов и выявить клинические случаи, которые не будут реагировать на химиотерапию [8]. Важно отметить, что использование консенсуса Европейской ассоциации урологии по молекулярной классификации МИРМП может оказать дополнительное влияние на эффективность выбора лекарственной терапии для пациентов с уротелиальным раком [9]. Понимание фенотипической структуры опухоли, молекулярной биологии и целенаправленное применение препаратов, например, тирозинкиназных ингибиторов фактора роста фибробластов, предоставляет возможность для улучшения результатов лечения УР. Данное исследование направлено на ретроспективную оценку безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с УР в зависимости от изменений в генах рецептора фактора роста фибробластов и проведенной нео- и/или адъювантной лекарственной терапии.

Материалы и методы

Данная работа является ретроспективным когортным исследованием, выполненным на базе отделения онкоурологии и лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В анализ включены результаты лечения 24 пациентов, которым с февраля 2017 по сентябрь 2023 гг. проведено комбинированное лечение в объеме радикальной цистэктомии с нео- и/или адъювантной терапией.

24 образца опухолевой ткани после РЦЭ, фиксированные в формалине и залитые парафином, были подвергнуты мануальной микродиссекции опухолевых клеток. Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) были выделены из срезов с помощью фенол-хлороформной экстракции [10]. Наличие мутаций в гене *FGFR3* и транслокаций с участием генов *FGFR2* и *FGFR3* в исследованных образцах определяли молекулярно-генетическими методами, как было описано ранее [11]. В частности, для выявления четырех соматических мутаций в гене *FGFR3* (*c.746C>G p.S249C COSM715*; *c.1118A>G p.Y373C COSM718*; *c.742C>T p.R248C COSM714*; *c.1108G>T p.G370C COSM716*) использовали подход на основе цифровой капельной ПЦР. ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией применялась для выявления распространенных слияний: *FGFR3-TACC3v1 (F17;T11)*, *FGFR3-TACC3v3 (F17;T10)*, *FGFR3-BAIAP2L1 (F17;B2)*, *FGFR2-BICC1 (F17;B3)* и *FGFR2-CASP7 (F17;C2)*. Частота выявления мутации в гене *FGFR3* составила четыре случая (14,8 %) и два случая транслокации *FGFR3* (7,4 %).

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более десяти), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее десяти). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Оценка функции вы-

живаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Майера, статистическая значимость оценена при помощи Log rank теста.

Результаты

Всего в ретроспективный анализ включено 16 (66,7 %) мужчин и 8 (33,3 %) женщин. Группы были сбалансированы по возрасту пациентов, индексу массы тела и гистологическому варианту опухоли (см. табл. 1). Курильщики преобладали в группе отсутствия клинически значимых мутаций/транслокаций генов *FGFR2/3* – семь случаев (38,9 %).

Среднее время от момента выявления МИРМП до проведения радикального хирургического лечения в группах составило $178,54 \pm 128,81$ дней и статистически не отличалось между группами ($p = 0,250$). НТ проведена в 50,0 % случаев в группе мутаций/транслокаций генов семейства *FGFR* и в 72,2 % случаев в группе без генетических изменений ($p = 0,362$). При этом в группе геномно-стабильных опухолей платиносодержащая НТ химиотерапия проводилась у меньшего числа пациентов — ($n = 7$) 38,9 %, в остальных случаях (61,1 %) пациенты получили лекарственное лечение, включающее иммунотерапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) PD-1 и PD-L1 в монорежиме или в комбинации с другими препаратами. Среднее число циклов НТ между группами не отличалось ($p = 0,810$). АТ проведена в половине случаев в каждой из групп пациентов ($p = 1,0$), при этом в подавляющем числе случаев использовался ИКТ PD-1 в монорежиме: у десяти (55,6 %) пациентов в группе без мутаций и у двух больных (16,7 %) с выявленными точечными мутациями в гене *FGFR3*.

Хирургическое лечение выполнено всем 24 пациентам в объеме РЦЭ с различными вариантами уродеривации: во второй группе без мутаций *FGFR2/3* – в одном случае (5,6 %) сформирован ортотопический резервуар, в большинстве случаев (72,2 %) выполнена гетеротопическая деривация. В группе с абберациями семейства генов *FGFR2/3* у трех пациентов выполнена гетеротопическая уродеривация и у одного пациента операция завершена наложением нефростомического дренажа. По вариантам уродеривации группы были сопоставимы ($p = 0,081$).

При оценке частоты рецидива МИРМП при комбинированном лечении в зависимости от мутационного статуса не установлено значимых отличий по продолжительности БРВ (log rank test $p = 0,414$): медиана в группе без аббераций генов семейства *FGFR* составила 25,0 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 12 – ∞ мес.), медиана БРВ в группе пациентов с выявленными мутациями и транслокациями генов семейства

FGFR не превышала 10,0 мес. от начала лечения (95 % ДИ: 3 – ∞ мес.) (см. рис. 1). Трехлетняя БРВ в группе с абберациями в гене *FGFR3* была несколько ниже, и составила 41,7 % (95 % ДИ: 5,6–76,7) в сравнении с группой больных без аббераций в генах *FGFR2/3*– 49,8 % (95 % ДИ: 23,7–71,3). Медиана продолжительности общей выживаемости не была достигнута в обеих группах ($p = 0,907$), при этом трехлетняя ОВ в группе с мутациями составила 83,3 % (95 % ДИ: 27,3–97,5), а в группе без мутаций была незначительно выше 85,6 % (95 % ДИ: 52,5–96,3) (см. рис. 2).

Дополнительно были проанализированы результаты в зависимости от проведенной неоадьювантной и/или адьювантной терапии. Так, проведение НТ не оказало значимого влияния на частоту рецидивов УР: медиана БРВ в группе без НТ составила 25,0 мес. (95 % ДИ: три – ∞ мес.), а группе с предоперационной терапией была выше на девять мес. – 34,0 мес. от начала

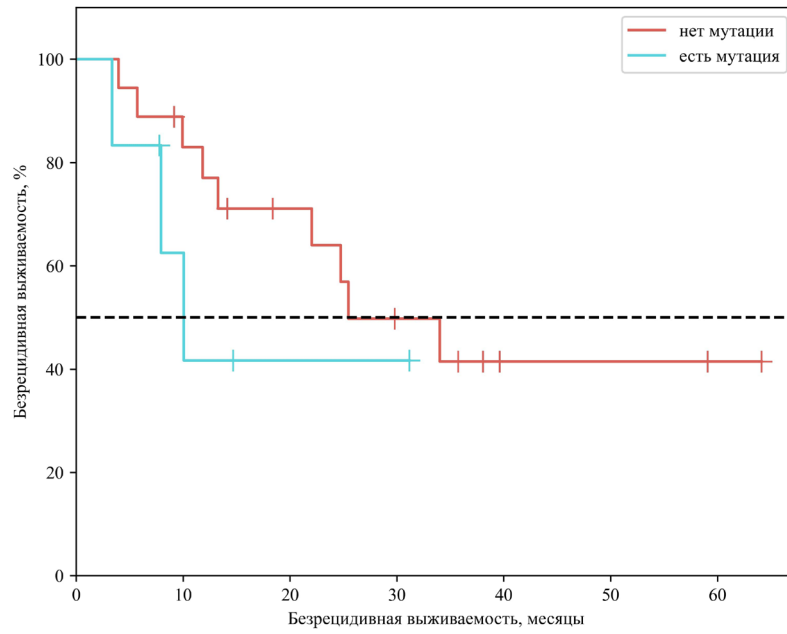
лечения пациента (95 % ДИ: 10 – ∞ мес.). Трехлетняя БРВ составила в группах 43,8 % (95 % ДИ: 10,1–74,2) и 50,5 % (95 % ДИ: 22,1–73,4) соответственно ($p = 0,920$) (см. рис. 3).

Анализ влияния адьювантной терапии на продолжительность БРВ показал, что медиана в группе пациентов без терапии составила 12 мес. (95 % ДИ: 6–34 мес.), а в группе проведения АТ медиана БРВ не была достигнута (95 % ДИ: 3 – ∞ мес.). При оценке трехлетней БРВ в группе больных без АТ составила 17,9 % (95 % ДИ: 1,1–51,6), а в группе пациентов, которым проводилась АТ с ИКТ составила 65,8 % (95 % ДИ: 32,0–85,8, $p = 0,011$) (см. рис. 4). При оценке взаимосвязи БРВ с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса установлено, что только проведение АТ снижало риск развития рецидива в 4,687 раза (HR 0,213, 95 % ДИ: 0,062–0,734; $p = 0,014$) вне зависимости от других показателей, в т. ч. и статуса аббераций *FGFR*.

Таблица 1. Базовая характеристика включенных пациентов
Table 1. Baseline characteristics of patients included

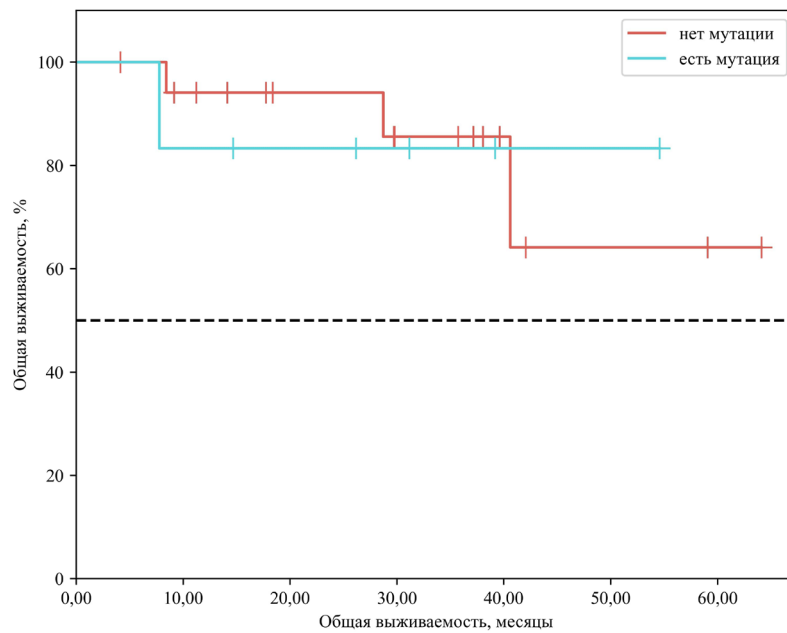
Параметр	Абберации в генах <i>FGFR2/3</i> n = 6	Нет абберации в генах <i>FGFR2/3</i> n = 18	P value
Пол, мужской, абс. (%)	4 (66,7)	12 (66,7)	1,0
Курение в анамнезе, абс. (%)	0 (0,0)	7 (38,9)	0,130
Возраст M ± SD (95 % CI), годы	67,8 ± 13,0 (54,2 – 81,5)	62,8 ± 11,3 (57,2 – 68,4)	0,370
ИМТ M ± SD (95 % CI)	25,57 ± 3,10 (22,32 – 28,82)	28,40 ± 5,25 (25,79 – 31,01)	0,228
Гистологический вариант, абс. (%) – уротелиальный тип; – вариантный тип	5 (83,3) 1 (16,7)	14 (77,8) 4 (22,2)	1,0
cT1N0, абс. (%)	1 (16,7)	2 (11,1)	0,349
cT2N0, абс. (%)	2 (33,3)	10 (55,6)	
cT3N0, абс. (%)	1 (16,7)	5 (27,8)	
cT4N2, абс. (%)	1 (16,7)	0 (0,0)	
cT2N1, абс. (%)	1 (16,7)	1 (5,6)	
ypT0N0, абс. (%)	2 (33,3)	3 (16,7)	0,568
pTNM остальные, абс. (%)	4 (66,7)	15 (83,3)	0,362
Неоадьювантная терапия, абс. (%)	3 (50,0)	13 (72,2)	0,306
GC/GemCarbo/CMV ¹	0 (0,0)	7 (38,9)	
GC+ИКТ ²	3 (50,0)	3 (16,7)	
КАП ³ +ИКТ	0 (0,0)	1 (5,6)	
ИКТ	1 (16,7)	2 (11,1)	1,0
Адьювантная терапия, абс. (%)	3 (50,0)	10 (55,6)	0,176
GC/GemCarbo/CMV	1 (16,7)	0 (0,0)	
ИКТ	2 (33,3)	10 (55,6)	0,250
Время до проведения РЦЭ M±SD, дней	125,17 ± 134,63	196,33 ± 125,61	0,081
Варианты уродеривации, абс. (%) – гетеротопическая; – ортотопическая; – нефро/кутанеостома	3 (50,0) 0 (0,0) 1 (16,7)	13 (72,2) 1 (5,6) 4 (22,2)	0,081

Примечания: GC — гемцитабин и цисплатин; GemCarbo — гемцитабин и карбоплатин; CMV — цисплатин, метотрексат, винбластин; ИКТ — ингибитор контрольных иммунных точек PD-1 или PD-L1; КАП — конъюгат антитело-препарат.



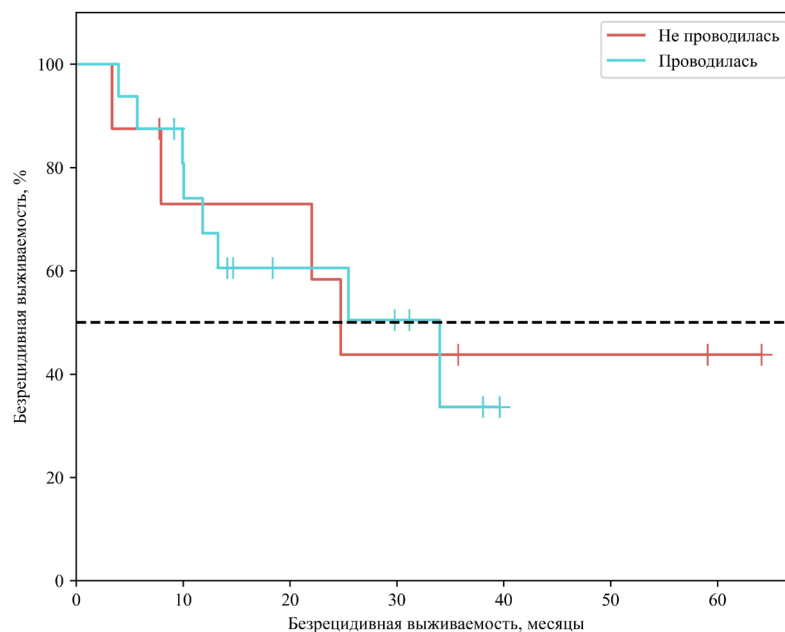
нет мутации							
Наблюдений	18	14	10	6	2	2	1
Цензурировано	0	1	3	4	7	7	8
Событий	0	3	5	8	9	9	9
есть мутация							
Наблюдений	6	3	1	1	0	0	0
Цензурировано	0	1	2	2	3	3	3
Событий	0	2	3	3	3	3	3

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса aberrаций в генах *FGFR2/3*
 Fig. 1. Disease-free survival depending on the status of *FGFR 2/3* aberrations



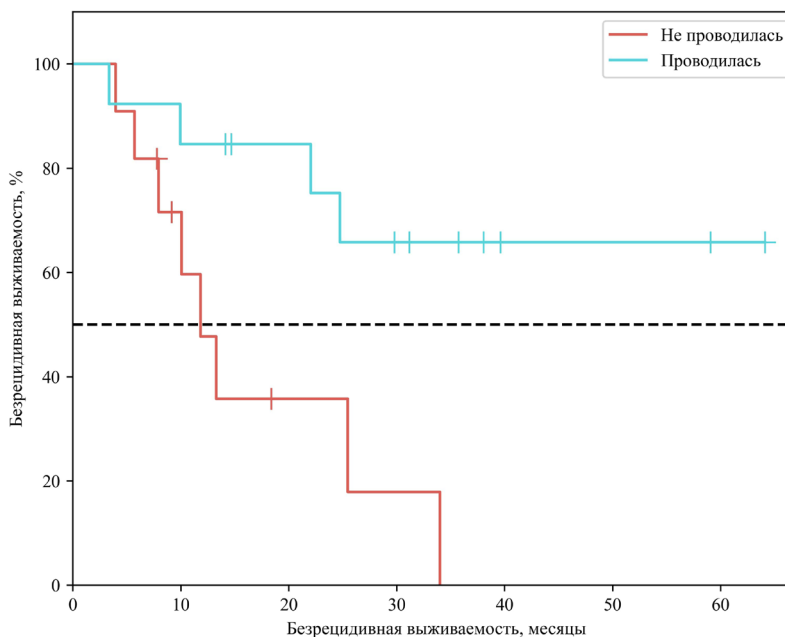
нет мутации							
Наблюдений	18	15	11	8	4	2	1
Цензурировано	0	2	6	8	12	13	14
Событий	0	1	1	2	2	3	3
есть мутация							
Наблюдений	6	5	4	3	1	1	0
Цензурировано	0	0	1	2	4	4	5
Событий	0	1	1	1	1	1	1

Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от статуса aberrаций в генах *FGFR2/3*
 Fig. 2. Overall survival depending on the status of *FGFR 2/3* aberrations



Не проводилась							
Наблюдений	8	5	5	3	2	2	1
Цензурировано	0	1	1	1	2	2	3
Событий	0	2	2	4	4	4	4
Проводилась							
Наблюдений	16	12	6	4	0	0	0
Цензурировано	0	1	4	5	8	8	8
Событий	0	3	6	7	8	8	8

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от проведения неoadъювантной терапии
 Fig. 3. Disease-free survival depending on neoadjuvant therapy



Не проводилась							
Наблюдений	11	6	2	1	0	0	0
Цензурировано	0	2	3	3	3	3	3
Событий	0	3	6	7	8	8	8
Проводилась							
Наблюдений	13	11	9	6	2	2	1
Цензурировано	0	0	2	3	7	7	8
Событий	0	2	2	4	4	4	4

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от проведения адъювантной терапии
 Figure 4. Disease-free survival depending on adjuvant therapy

Обсуждение

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря характеризуются разнообразными молекулярно-генетическими нарушениями, которые определяют особенности онкогенеза, клиническое поведение опухоли и обладают важным прогностическим и предиктивным значением. Самыми частыми генетическими изменениями являются мутации в генах *PIK3CA*, выявляемые в 25 % случаев, а также мутации в генах семейства *HRAS* (6 %), *NRAS* (2,4 %), *PTEN* (6 %) и *FGFR3* (19 %) [12]. В последнее время особое внимание уделяется генам семейства *FGFR* в связи с одобрением ингибитора тирозинкиназного рецептора фактора роста фибробластов у пациентов с прогрессирующим УР в процессе или после химиотерапии [13]. Это открывает новые перспективы для лечения и предоставляет возможность персонализированного подхода в лечении пациентов с раком мочевого пузыря, учитывая их молекулярные характеристики.

Семейство трансмембранных белков FGFR1-4 экспрессируется в разных типах клеток и контролирует пролиферацию, выживание и миграцию клеток, играет существенную роль в эмбриональном развитии и регуляция ангиогенеза [14]. Наиболее распространенной аномалией является амплификация гена *FGFR* (66 %), мутации встречаются в 26 % и слияние генов в 8 % случаев [15]. У пациентов с уротелиальными опухолями соматическая мутация в гене *FGFR3* встречается в 15 % случаев, амплификация *FGFR1* — в 7 %, а также слияние генов — в 6% случаев. Наиболее часто наблюдаемые мутации гена *FGFR3* включают в себя точечные изменения *S249C*, *Y373C*, *R248C* и *G370C*, которые могут возникать как во внеклеточных, так и в трансмембранных доменах рецептора и в конечном итоге приводить к независимой от лиганда активации белка [16]. Что касается транслокаций, наиболее часто выявляются слияния между генами *FGFR3* и *TACC3*, что также приводит к лиганд-независимой активации белка [17, 18].

Вопрос частоты встречаемости aberrаций в генах семейства *FGFR* изучался и в нескольких отечественных работах. Известно, что самая высокая частота активирующих мутаций гена *FGFR3* установлена при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. Например, в исследовании А.И. Ролевича и соавт. (2015), проведенном на 265 образцах опухолевой ткани после трансуретральной резекции мочевого пузыря, активирующие мутации гена *FGFR3* были выявлены в 168 случаях (63,4 %). Авторы продемонстрировали значительную прогностическую ценность этого маркера в подгруппе пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря

стадии T1 высокой степени злокачественности [19]. В исследовании Е.М. Олюшиной и соавт. (2023) общее количество выявленных нарушений в гене *FGFR3* составило 35 % (14/40) при тестировании образцов рака мочевого пузыря. Частота генетических aberrаций не зависела от пола и возраста пациентов, однако они статистически значимо чаще наблюдались в группе папиллярных высококодифференцированных мышечно-неинвазивных опухолей. В отличие от этого, нарушения в гене *FGFR3* при стадии заболевания pT2-T3 составили всего три случая (12,5 %) [20]. В работе А.А. Кельна и соавт. (2022) общая частота aberrаций в генах семейства *FGFR* при УР вне зависимости от стадии заболевания, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования, составила лишь 13,7 % (n = 13) [21]. Согласно результатам текущего анализа, исследовано методом ПЦР 24 образца опухолевой ткани с МИРМП, было выявлено всего шесть случаев aberrаций (25,0 %), что соответствует общемировым статистическим показателям частоты выявления геномных изменений при УР.

По данным из Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA), уротелиальный рак I люминального подтипа обычно характеризуется папиллярной структурой, и в большинстве случаев обнаруживаются мутации гена *FGFR3*. Несколько исследований указывают на то, что этот подтип УР имеет наименьшую частоту ответа на ИКТ, такие как атезолизумаб и ниволумаб, по сравнению с другими подтипами рака [22, 23]. Предполагается, что отсутствие инфильтрации иммунных клеток и экспрессии иммунных маркеров может быть потенциальной причиной низкой эффективности ингибиторов при наличии мутации в данном гене. Однако этим данным противоречит финальный анализ исследования NORSE 2, в котором использовался пан-ингибитор рецептора FGFR эрдафитиниб в сочетании с ингибитором PD-1 цетрелимабом у пациентов с метастатическим УР без предшествующего лечения и не подходящих для химиотерапии с цисплатином. Было установлено, что при медиане наблюдения в 14,2 мес. частота объективного ответа оказалась выше в группе, получавшей комбинацию препаратов, по сравнению с монотерапией пан-ингибитором рецептора FGFR: 54,5 % против 44,2 % [24]. Подобные результаты, с учетом клинической значимости и хорошей переносимости комбинированной терапии, косвенно указывают на иммуномодулирующий эффект эрдафитиниба в микроокружении опухоли, что требует проведения дополнительных исследований.

В данной ретроспективной работе в качестве контрольной точки оценивались показате-

ли онкологической выживаемости. При анализе частоты выявления рецидива РМП после проведенного комбинированного лечения РМП не удалось выявить статистически значимых различий (95 % ДИ: 0,158–6,346; Точный критерий Фишера $p = 1,000$). При этом трехлетняя БРВ в группе с аберрациями *FGFR3* рецептора была несколько ниже 41,7 % в сравнении с группой больных без аберраций — 49,8 % ($p = 0,414$). Среди факторов, наиболее значимо оказавших влияние на БРВ, была адъювантная лекарственная иммунотерапия ингибиторами контрольных точек, проведенная у 12 (50,0 %) пациентов, снизившая риск рецидива на 78,7 % (HR 0,213, 95 % ДИ: 0,062–0,734; $p = 0,014$) вне зависимости от других показателей, в т. ч. и статуса аберраций *FGFR*. Кроме того, при оценке показателей ОБ в зависимости от АТ медиана ОБ без послеоперационной терапии составила 40,59 мес., а в группе с терапией медиана достигнута не была.

Таким образом, в результате данного ретроспективного анализа использование ингибиторов контрольных точек значительно снизило риск рецидива РМП, делая АТ ИКТ наиболее значимым фактором влияния на онкологическую выживаемость. Важно отметить, что адъювантная терапия также привела к улучшению показателей и общей выживаемости, что подчеркивает актуальность результатов исследования D.F. Vajogin и соавт. (2021) по применению ниволумаба в адъювантном режиме [25]. Тем не менее литературный поиск не дал однозначного ответа относительно эффективности комбинированного лечения в случае наличия аберраций гена *FGFR* при уротелиальном раке, и данные оказались разрозненными [26, 27].

Так, в работе Zh. Yang и соавт. (2018) выполнена оценка частоты объективного ответа на проводимую НТ препаратами гемцитабин и цисплатин в зависимости от выявления соматической мутации гена *FGFR3*. Всего в работу было включены результаты лечения 52 пациентов, среди которых выявлен патоморфологический ответ опухоли у 39 больных (частичный ответ в виде патоморфологической стадии урТ1, урТа или урТсис, $n = 33$ (63,5 %) полный патоморфоз в виде стадии урТ0N0 $n = 6$ (11,5 %)). Частота выявления соматической мутаций в генах *FGFR3* (14/39, 35,9 %), *PIK3CA* (6/39, 15,4 %) и *ERBB2* (3/39, 7,7 %) чаще выявлена в группе патоморфологического ответа на проводимую НТ ($p < 0,01$) [28]. Полученные данные противоречат двум предшествующим значимым клиническим исследованиям D.J. McConkey и соавт. (2016) и R. Seiler и соавт. (2017), в которых абсолютный успех от применения НТ демонстрировали опухоли базального подтипа,

т. е. без мутаций в генах семейства *FGFR*, что, вероятно, обусловлено разными методами молекулярной классификации УР и разной комбинацией препаратов, применяемых во время НТ [29, 30].

Основными ограничениями нашей работы являются ее ретроспективный характер и ограниченная выборка пациентов, что не позволяет однозначно определить взаимосвязь между показателями безрецидивной выживаемости и общей выживаемости в зависимости от статуса аберраций в генах *FGFR2/3* и проведения комбинированного лечения. Учитывая ограниченность данных в нашем исследовании, можно предположить, что выбор между пред- и послеоперационной терапией может зависеть от результатов молекулярного типирования гистологического материала и выявления аберраций в генах семейства *FGFR* на момент проведения радикальной цистэктомии. Однако необходимо продолжить накопление данных для получения более убедительных результатов.

Выводы

В рамках данного ретроспективного анализа эффективности проведенной неадъювантной и адъювантной терапии не удалось продемонстрировать зависимость частоты встречаемости аберраций в генах *FGFR2/3* от возраста, пола, стадии заболевания, гистологических характеристик опухоли, показателей онкологической выживаемости в виду ограниченности выборки исследования. А полученные практические данные в отношении эффективности применения адъювантной терапии с ингибиторами контрольных иммунных точек у большинства включенных пациентов, в т. ч. с соматическими мутациями, демонстрирует необходимость дальнейшего научного поиска по практическому применению молекулярного типирования уротелиального рака на большей выборке пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол No 11/282 от 28.09.2022. *Compliance with patient rights and principles of bioethics*
The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, as amended in 2013. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol No 11/282 dated 28.09.2022.

Финансирование

Работа была поддержана грантом РФФ No 22-15-00487.
Financing

The work was funded by RSF grant No22-15-00487.

Участие авторов

Беркут М.В. — планирование исследования, сбор клинических данных, анализ результатов, написание статьи; Имянитов Е.Н. — планирование исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;

Тюрин В.И. — планирование исследования, разработка методов, анализ результатов;

Митюшкина Н.В. — анализ результатов, проведение экспериментов;

Артемьева А.С. — сбор клинических данных, проведение экспериментов;

Носов А.К. — планирование исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Berkut M.V. — developed the research design, collected clinical data, wrote the article;

Imyanitov E.N. — developed the research design, edited the manuscript and added valuable intellectual content;

Tiurin V.I. — developed the research design and methods, analyzed data;

Mitiushkina N.V. — analyzed data and conducted experiments;

Artemyeva A.S. — collected clinical data, conducted experiments;

Nosov A.K. — developed the research design, edited the manuscript and added valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J, Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI:10.3322/caac.21660.— URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 239.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. The State of Oncological Care to the Population of Russia in 2022. Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. M: P.A. Herzen Moscow State Research Institute - a branch of FSBI «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of Health of Russia. 2022; 239.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. (in Rus)].
- Witjes J.A., Bruins M.H., Carrión A., et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2023 guidelines. *Eur Urol.* 2024; 85(1): 17-31.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.08.016>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283823030737?via%3Dihub>.
- Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19(3): 666-675.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>.
- Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Сергеев А.В., et al. Выживаемость больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии. *Онкоурология.* 2016; 12 (1): 29-35.-EDN WALWIB.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35>.-URL: https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/468?locale=ru_RU. [Komyakov B.K., Guliev B.G., Sergeev A.V., et al. Survival of patients with bladder cancer after radical cystectomy. *Cancer Urology.* 2016; 12 (1): 29-35.-EDN WALWIB.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35>.-URL: https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/468?locale=ru_RU. (in Rus)].
- Перепечай В.А., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Анализ достоверности факторов прогноза выживаемости после радикальной цистэктомии. *ЭКУ.* 2016; 1: 28-35-EDN: ZEHONB.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_29899514_24673287.pdf. [Perepechay V.A., Vasiliev O.N., Spitsyn I.M., Kogan M.I. Analysis of the reliability of predictive factors for survival after radical cystectomy. *ECU.* 2016; 1: 28-35-EDN: ZEHONB.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_29899514_24673287.pdf. (in Rus)].
- Vale C.L. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data: Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol.* 2005; 48: 202-206.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.04.006>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283805002137?via%3Dihub>.
- Grossman H.B., Bellmunt, J., Black P.C. Can biomarkers guide the use of neoadjuvant chemotherapy in T2 bladder cancer? *Eur Urol Oncol.* 2019; 2(5): 597-602.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.06.002>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S258893111930077X?via%3Dihub>.
- Kamoun A., de Reyniès A., Allory Y., et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2020; 77(4): 420-433.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.006>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283819306955?via%3Dihub>.
- Chomczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat Protoc.* 2006; 1(2): 581-585.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.83>.-URL: <https://www.nature.com/articles/nprot.2006.83>.
- Анускина А.А., Митюшкина Н.В., Тюрин В.И., et al. Анализ клинически значимых изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(1): 69-75.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-1-69-75>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1-24-analysis/1805>. [Anuskina A.A., Mitiushkina N.V., Tiurin V.I., et al. Analysis of clinically significant FGFR3 genomic alterations in urothelial cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(1): 69-75.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-1-69-75>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1-24-analysis/1805>. (in Rus)].
- Hayashi T., Fujita K., Hayashi Y., et al. Mutational landscape and environmental effects in bladder cancer. *Int J*

- Mol Sci.* 2020; 21(17): 6072.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176072>.-URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6072>.
13. Lorient Y., Necchi A., Park S.H., et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 338-348.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817323>.-URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1817323?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
 14. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signaling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010; 10: 116-129.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2780>.-URL: <https://www.nature.com/articles/nrc2780>.
 15. Helsten T., Schwaederle M., Kurzrock R. Fibroblast growth factor receptor signaling in hereditary and neoplastic disease: biologic and clinical implications. *Cancer Metastasis Rev.* 2015; 34(3): 479-96.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-015-9579-8>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4573649>.
 16. Dienstmann R., Rodon J., Prat A., et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. *Ann Oncol.* 2014; 25: 552-563.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt419>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419342589>.
 17. Babina I.S., Turner N.C. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17: 318-332.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.8>.-URL: <https://www.nature.com/articles/nrc.2017.8>.
 18. Kato M. FGFR inhibitors: effects on cancer cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis (review). *Int J Mol Med.* 2016; 38:3-15.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2620>.-URL: <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/38/1/3>.
 19. Ролевич А.И., Смалъ М.П., Красный С.А., Гончарова Р.И. Роль мутационного статуса гена FGFR3 в предсказании прогрессирования рака мочевого пузыря без мышечной инвазии. *Онкоурология.* 2015; 11 (3): 62-70.-EDN: UZGCPV.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-62-70>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24915914_15764748.pdf. [Rolevich A.I., Smal M.P., Krasnyi S.A., Goncharova R.I. Role of the FGFR3 gene mutation status in predicting progression of non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Urology.* 2015; 11 (3): 62-70.-EDN: UZGCPV.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-62-70>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24915914_15764748.pdf. (in Rus)].
 20. Олюшина Е.М., Завалишина Л.Э., Алексеенок Е.Ю., et al. Исследование мутационного статуса гена FGFR3 в уротелиальной карциноме мочевого пузыря. *Архив патологич.* 2023; 85 (2):5-12.-EDN: STXYON.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol2023850215>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2023/2/1000419552023021005>. [Oliushina E.M., Zavalishina L.E., Alekseenok E.Yu., et al. Investigation of the mutational status of the FGFR3 gene in urothelial bladder carcinoma. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2023; 85 (2):5-12.-EDN: STXYON.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol2023850215>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2023/2/1000419552023021005>. (In Rus)].
 21. Кельн А.А., Зотов П.Б., Купчин А.В., et al. Частота встречаемости абберации гена FGFR при раке мочевого пузыря. *Университетская медицина Урала.* 2022; 1 (28): 21-22.-EDN: FIXQGU.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_48158795_86088235.pdf. [Keln A.A., Zotov P.B., Kupchin A.V., et al. Frequency of occurrence of FGFR gene aberration in bladder cancer. *University medicine of the Urals.* 2022; 1 (28): 21-22.-EDN: FIXQGU.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_48158795_86088235.pdf. (In Rus)].
 22. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 2016; 387: 1909-1920.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00561-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00561-4/abstract).
 23. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Check-Mate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 312-322.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30065-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30065-7/abstract).
 24. Siefker-Radtke A.O., Powles T., Moreno V., et al. Erdafitinib (ERDA) vs ERDA plus cetrelimab (ERDA+CET) for patients (pts) with metastatic urothelial carcinoma (mUC) and fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRa): Final results from the phase 2 Norse study. *JCO.* 2023; 41(16 suppl): 4504-4504.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4504.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4504.
 25. Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J.E., et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384 (22): 2102-2114.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034442>.-URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034442>.
 26. Sjö Dahl G., Abrahamsson J., Holmsten K., et al. Different responses to neoadjuvant chemotherapy in urothelial carcinoma molecular subtypes. *Eur Urol.* 2022; 81(5): 523-532.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.10.035>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283821021382?via%3Dihub>.
 27. Esteban-Villarrubia J., Torres-Jiménez J., Bueno-Bravo C., et al. Current and future landscape of perioperative treatment for muscle-invasive bladder cancer. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (3): 566.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030566>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/3/566>.
 28. Yang Z., Zhang R., Ge Y., et al. Somatic FGFR3 mutations distinguish a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with response to neoadjuvant chemotherapy. *EBioMedicine.* 2018; 35: 198-203.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.06.011>.-URL: [https://www.thelancet.com/article/S2352-3964\(18\)30218-4/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S2352-3964(18)30218-4/fulltext).
 29. McConkey D.J., Choi W., Shen Y., et al. A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naïve urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: a phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with bevacizumab in urothelial cancer. *Eur Urol.* 2016; 69: 855-862.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.034>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283815007794?via%3Dihub>.
 30. Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N., et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol.* 2017; 72: 544-554.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.030>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283817302518?via%3Dihub>.

Поступила в редакцию / Received / 03.03.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 05.04.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Мария Владимировна Беркут / Mariya V. Berkut / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeniy N. Imyaninov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

Владислав Ильич Тюрин / Vladislav I. Tiurin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0157-5952>.

Наталья Владимировна Митюшкина / Natalya V. Mitiushkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-3191>.

Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-код:5760-5463.

Александр Константинович Носов / Alexander K. Nosov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.

