

© Е.Е. Самарцева^{1,2}, С.Н. Новиков¹, Н.Д. Ильин¹, Ю.О. Мережко¹,
 Р.В. Новиков^{1,3}, М.Ю. Готовчикова¹, Ю.С. Мельник¹, О.И. Пономарева⁴,
 Ф.Е. Антипов¹, Н.О. Кузнецов⁵, С.В. Канаев¹

Использование режима умеренного гипофракционирования дозы при облучении тазовых лимфатических узлов у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива: предварительные результаты

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 «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ekaterina E. Samartseva^{1,2}, Sergey N. Novikov¹, Nikolay D. Ilyin¹, Yuriy O. Merezko¹,
 Roman V. Novikov^{1,3}, Maria Yu. Gotovchikova¹, Yulia S. Melnik¹, Olga I. Ponomareva⁴,
 Philip E. Antipov¹, Nikita O. Kuznetsov⁵, Sergey V. Kanaev¹

Moderate hypofractionation of dose in pelvic lymph node irradiation for patients with high and very high risk prostate cancer: preliminary results

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

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named N.P. Napalkov, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В последние два десятилетия наблюдается значительное повышение интереса к использованию режима гипофракционирования дозы при проведении лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ). К настоящему времени опубликованы результаты лишь единичных рандомизированных исследований, изучавших эффективность и безопасность режима умеренного гипофракционирования (УГФ) при РПЖ высокого и очень высокого риска рецидива (ВОВРР). В связи с этим особый интерес приобретает анализ результатов независимых проспективных исследований, оценивающих возможности различных режимов фракционирования дозы в лечении больных данной сложной категории.

Цель. Оценить эффективность и безопасность УГФ-дозы при проведении сочетанной лучевой терапии (СЛТ) РПЖ ВОВРР на фоне андроген-депривационной терапии (АДТ).

Материалы и методы. В период с 2019 по 2020 гг. 84 больным РПЖ ВОВРР проведено комбинированное

Introduction. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer (PCa) has garnered significant interest over the past two decades. To date, only a limited number of randomized studies have evaluated the efficacy and safety of moderately hypofractionated regimens radiotherapy in high-risk and very high-risk PCa. Consequently, the analysis of independent prospective studies investigating the potential of various dose fractionation schedules in the management of this complex patient population is of particular relevance.

Aim. To evaluate the long-term efficacy and safety of moderately hypofractionated radiotherapy with elective pelvic nodal irradiation and a prostate boost, combined with androgen deprivation therapy (ADT), in patients with high and very high-risk prostate adenocarcinoma (HVHR PCa).

Materials and Methods. From 2019 to 2020, 84 patients with HVHR PCa were treated with combined modality therapy,

лечение, включавшее в себя СЛТ с облучением тазовых лимфатических узлов и предстательной железы (ПЖ) в режиме умеренного гипофракционирования дозы на фоне АДТ. Дистанционная лучевая терапия выполнялась в режиме 13 фракций по 3 Гр ежедневно пять раз в неделю (EQD2 ($\alpha/\beta = 1,5$) 50,1 Гр). Дополнительное облучение (*boost*) предстательной железы и семенных пузырьков проводилось с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы (БТ-ВМД) в режиме 1 сеанса 15 Гр (64 больных) или стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) (20 больных). Анализ лучевой токсичности осуществлялся в соответствии с общепринятыми критериями RTOG/EORTC с учетом терминологических рекомендаций CTCAE v 5.0.

Результаты. Пятилетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива РПЖ ВОВРР составила 83,4 %: в группе высокого риска рецидива — 88,9 %, очень высокого риска рецидива — 80,7 %. Показатели локального и регионарного контроля достигли 96,4 и 97,6 % соответственно. Ранняя токсичность II и III степени со стороны мочевыводящих путей (МВП) составила 36,9 и 0 %, со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 45,2 и 2,4 % соответственно. Поздняя токсичность II и III степени наблюдалась со стороны МВП в 8,3 и 2,4 %, со стороны ЖКТ — в 20,2 и 2,4 % случаев.

Заключение. У больных РПЖ ВОВРР облучение тазовых лимфатических узлов и ПЖ в режиме умеренного гипофракционирования дозы (13 фракций по 3 Гр) с последующим подведением дополнительной дозы к ПЖ характеризуется высокой эффективностью при низком риске выраженной (III степени и более степени) токсичности.

Ключевые слова: рак предстательной железы; высокий и очень высокий риск; умеренное гипофракционирование; облучение таза; радиотерапия; выживаемость; токсичность

Для цитирования: Самарцева Е.Е., Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Новиков Р.В., Готовчикова М.Ю., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Антипов Ф.Е., Кузнецов Н.О., Канаев С.В. Использование режима умеренного гипофракционирования дозы при облучении тазовых лимфатических узлов у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива: предварительные результаты. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2451

✉ Контакты: Самарцева Екатерина Евгеньевна, samarceva83@bk.ru

Введение

У больных раком предстательной железы с высоким и очень высоким риском возникновения рецидива (РПЖ ВОВРР) комбинированные методы лечения на основе сочетанной лучевой терапии (СЛТ) на фоне антиандрогенной депривационной терапии (АДТ) рассматриваются в качестве одной из наиболее эффективных лечебных опций [1, 2]. Проведенный нами сравнительный анализ возможностей хирургического лечения РПЖ ВОВРР, в т. ч. с использованием неoadъювантной АДТ в монорежиме или в сочетании с химиотерапией, с комбинированной терапией в виде СЛТ на фоне АДТ показал эффективность лучевого лечения, которая проявлялась в более высоких показателях пятилетней выживаемости без признаков биохимического рецидива заболевания [3].

До настоящего времени сохраняется разнообразие в подходах к лучевому лечению РПЖ

including moderately hypofractionated radiotherapy to the pelvic lymph nodes and prostate concurrent with ADT. External beam radiotherapy was delivered in 13 fractions of 3.0 Gy administered five times per week (EQD2 $\alpha/\beta = 1.5$: 50.1 Gy). A subsequent boost to the prostate and seminal vesicles was delivered using either high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) in a single fraction of 15.0 Gy (64 patients) or stereotactic body radiotherapy (SBRT) in three fractions of 7.0 Gy (20 patients). Radiation-induced toxicity was assessed according to the RTOG/EORTC grading system and the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0).

Results. The 5-year biochemical recurrence-free survival was 83.4 % overall: 88.9 % in high-risk and 80.7 % in very high-risk PCa patients. Local and regional control rates reached 96.4 and 97.6 %, respectively. Early grade II and III genitourinary toxicity rates were 36.9 % and 0 %, while gastrointestinal toxicity rates were 45.2 and 2.4 %, respectively. Late grade II and III toxicities were observed in 8.3 and 2.4 % of patients for genitourinary effects, and 20.2 and 2.4 % for gastrointestinal effects.

Conclusion. Moderately hypofractionated radiotherapy to the pelvic lymph nodes and prostate (13 fractions of 3.0 Gy) followed by a boost to the prostate demonstrates high efficacy with a low risk of severe (grade III or higher) toxicity in patients with HVHR PCa.

Keywords: prostate cancer; high and very high risk; moderate hypofractionation; pelvic irradiation; radiotherapy; survival; toxicity

For Citation: Ekaterina E. Samartseva, Sergey N. Novikov, Nikolay D. Ilyin, Yuriy O. Merezko, Roman V. Novikov, Maria Yu. Gotovchikova, Yulia S. Melnik, Olga I. Ponomareva, Philip E. Antipov, Nikita O. Kuznetsov, Sergey V. Kanaev. Moderate hypofractionation of dose in pelvic lymph node irradiation for patients with high and very high risk prostate cancer: preliminary results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2451

ВОВРР. V. Murphy и соавт. в проспективном рандомизированном исследовании показали, что сочетание конформного облучения регионарных тазовых лимфатических узлов (ЛНУ) и предстательной железы на фоне АДТ с последующим дополнительным облучением (*boost*) предстательной железы с помощью брахитерапии обеспечивает более высокие показатели пятилетней безрецидивной выживаемости, нежели облучение только предстательной железы, что позволяет рассматривать СЛТ в качестве современного стандарта лечения РПЖ ВОВРР [4]. Кроме того, накопленный клинический опыт использования различных режимов фракционирования дозы указывает на важные радиобиологические особенности РПЖ, характеризующегося низким показателем α/β — от 1,5 до 3, что, в свою очередь, позволяет предположить более высокую чувствительность опухоли к облучению с высокой разовой дозой [5, 6]. Интересно, что анализ результатов гипофракционированной

лучевой терапии 5 969 больных РПЖ, выполненный R. Miralbell и соавт., показал, что α/β РПЖ равен 1,5 и существенно не отличается у пациентов с различным риском рецидива [7]. В настоящее время у больных РПЖ накоплен большой клинический опыт успешного использования режимов умеренного и экстремально-го гипofракционирования дозы при облучении только предстательной железы, однако возможности применения умеренного гипofракционирования дозы при облучении предстательной железы и тазовых ЛУ изучены недостаточно.

Основной задачей представленного исследования является оценка эффективности и безопасности умеренного гипofракционирования дозы при проведении сочетанной лучевой терапии РПЖ ВОВРР на фоне АДТ.

Материалы и методы

С мая 2019 г. по настоящее время в радиотерапевтическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводится проспективное исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности режима умеренного гипofракционирования дозы как этапа СЛТ у пациентов с РПЖ ВОВРР. Определение группы риска РПЖ осуществляли в соответствии с классификацией Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [8]. В исследование включались больные РПЖ ВОВРР хотя бы с одним из следующих признаков:

- группа высокого риска: стадия cT3a или сумма Gleason 8–10 или уровень простатического специфического антигена (ПСА) > 20 нг/мл;
- группа крайне высокого риска: стадия cT3b–T4 или первичный паттерн суммы Gleason 5 или более 4 биоптатов с Gleason 4–5 или наличие клинических/морфологических признаков поражения регионарных ЛУ.

Были оценены результаты лечения 84 больных, получивших комбинированное лечение, которое включало АДТ, начинавшуюся за 1–2 мес. до проведения СЛТ и продолжавшуюся 12–18 мес. (в среднем — 15,1 мес.) после завершения облучения. Средний возраст пациентов составил $65,9 \pm 5,3$ года. Большинство больных имели агрессивные подтипы (International Society of Urological Pathology — ISUP 4–5 — 59,5 %) РПЖ; 32,1 % случаев представлено РПЖ высокого, 67,9 % — очень высокого риска рецидива. Подробная характеристика больных, включенных в исследование, показана в табл. 1.

Программа лучевого лечения состояла из двух этапов. На первом этапе выполнялась конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на линейных ускорителях Novalis Tx или

TrueBeam (Varian, США) с энергией тормозного рентгеновского излучения от 6 до 18 МэВ. На этом этапе осуществлялось облучение тазовых ЛУ и предстательной железы с семенными пузырьками в режиме умеренного гипofракционирования дозы — 13 фракций по 3 Гр каждая до суммарной очаговой дозы (СОД) 39 Гр, что в соответствии с линейно-квадратичной моделью ($\alpha/\beta = 1,5$) составляет дозу, эквивалентную облучению в режиме классического фракционирования в СОД 50,1 Гр (EQD2 = 50,1 Гр). Объем облучения тазовых ЛУ определялся согласно консенсусным рекомендациям и атласу оконтуривания для определения границ тазовых ЛУ при лучевой терапии с модулированной интенсивностью простаты и ЛУ [9] и включал в себя предстательную железу и семенные пузырьки, а также регионарные ЛУ: краниальный край клинического целевого объема (CTV) тазовых ЛУ определялся от уровня бифуркации аорты на общие подвздошные артерии, далее оконтуривались общие подвздошные, наружные и внутренние подвздошные, obturatorные ЛУ и пресакральная область. На втором этапе после завершения ДЛТ проводилось дополнительное облучение (*boost*) предстательной железы и проксимальной половины семенных пузырьков с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы (БТ-ВМД) на аппарате MicroSelectron (192 Ir) в режиме одного сеанса 15 Гр (64 больных) или стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) в режиме трех фракций по 7 Гр (20 больных). Интервал между первым и вторым этапами СЛТ составлял от двух до четырех недель, в среднем три недели. Детальное описание методики БТ-ВМД и СТЛТ было представлено ранее [10, 11]. Протокол БТ-ВМД соответствовал стандарту GEC-ESTRO (Groupe Europeen de Curietherapie — European Society for Radiotherapy & Oncology) [12].

Необходимо отметить, что сравнительный анализ результатов использования БТ-ВМД и СТЛТ в качестве методов дополнительного облучения предстательной железы не показал статистически значимых различий в показателях пятилетней общей и безрецидивной выживаемости [13, 14], что позволяет рассматривать оба метода как равноэффективные способы подведения *boost* при выполнении СЛТ у больных РПЖ ВОВРР.

Для сопоставления радиационной нагрузки на опухоль и окружающие нормальные ткани при применении режимов умеренного гипofракционирования дозы, а также при проведении дополнительного облучения предстательной железы с помощью БТ-ВМД или СТЛТ мы использовали линейно-квадратичную модель [15]. Расчет EQD2, подведенной к опухоли, осуществ-

влялся исходя из значения величины отношения α/β , равного 1,5 Гр, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли, установленного в метаанализах Vogelius и Miralbell [7, 16].

Биохимический рецидив после СЛТ определяли в соответствии с рекомендациями согласительной конференции RTOG-ASTRO (Radiation Therapy Oncology Group — American Society for Radiation Oncology): повышение сывороточного уровня ПСА более 2 нг/мл относительно наи-

меньшего полученного значения ПСА (*nadire*) после завершения лечения [17].

Клинический рецидив РПЖ устанавливался в тех случаях, когда у больных с биохимическим рецидивом при инструментальном обследовании визуализировались опухолевые очаги в ПЖ или семенных пузырьках — локальный рецидив, в ЛУ таза — регионарный рецидив, в забрюшинных, средостенных ЛУ, костях, внутренних органах — рецидив с отдаленными метастазами.

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики больных, включенных в исследование

Признак	Количество больных (n = 84)	
	абс.	%
Возраст, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение σ , лет	65,9 $\pm$ 5,3	
Категория cT		
cT2a	3	3,6
cT2b	4	4,8
cT2c	20	23,8
cT3a	16	19,0
cT3b	39	46,4
cT4a	2	2,4
Категория cN1	22	26,1
Категория M0	84	100,0
ПСА общ. медиана (Q25; Q75), нг/мл	29,8 (17,6; 40,2)	
ISUP		
1	6	7,2
2	11	13,1
3	17	20,2
4	41	48,8
5	9	10,7
Группы риска по NCCN		
Высокий	27	32,1
Очень высокий	57	67,9

Примечание. Здесь и в табл. 2: ISUP — Международное общество урологических патологов.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study population

Characteristic	Number of patients (n = 84)	
	Abs.	%
Age, mean $\pm$ standard deviation σ , years	65.9 $\pm$ 5.3	
cT category		
cT2a	3	3.6
cT2b	4	4.8
cT2c	20	23.8
cT3a	16	19.0
cT3b	39	46.4
cT4a	2	2.4
cN1 category	22	26.1
M0 category	84	100.0
Median prostate-specific antigen level (Q25; Q75), ng/mL	29.8 (17.6; 40.2)	
ISUP differentiation grade		
1	6	7.2
2	11	13.1
3	17	20.2
4	41	48.8
5	9	10.7
Risk groups according NCCN		
High	27	32.1
Very High	57	67.9

Note: ISUP refers to the International Society of Urological Pathology in this table and in Table 2.

В качестве основного метода диагностики клинических рецидивов использовалась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с ^{68}Ga -ПСМА/ ^{18}F -ПСМА. Дополнительно, если это было необходимо, могли применяться магнитно-резонансная томография малого таза и скintiграфия костей, выполненная в режиме однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) ($^{99\text{m}}$ Тс-пирфотех). Все случаи подозрения на местный рецидив в области предстательной железы или семенных пузырьков в обязательном порядке подвергались гистологической верификации процесса посредством сатурационной промежностной биопсии предстательной железы.

Безопасность исследуемого режима СЛТ оценивалась по частоте и выраженности лучевых реакций и осложнений. Анализ лучевой токсичности осуществлялся в соответствии с общепринятыми критериями RTOG/EORTC с учетом терминологических рекомендаций CTCv5. (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [18, 19]. Выделяли раннюю (в пределах первых трех месяцев после окончания лучевого лечения) радиационную токсичность со стороны мочевыводящих путей (Р-МПЛТ) и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (Р-ЖКТЛТ), а также поздние (после трех месяцев с момента окончания лучевого лечения) осложнения ЛТ со стороны мочевыводящих путей (П-МПЛТ) и со стороны прямой кишки (П-ЖКТЛТ).

Методы статистической обработки данных. Для статистического анализа полученных в ходе исследования данных последние были внесены в базу, сформированную на основе программного обеспечения Excel. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ SAS 9.4. Для сравнительного анализа качественных параметров использовался критерий хи-квадрат. Для количественных данных проводилась проверка нормальности с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Данные, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних величин $\pm$ стандартное отклонение (σ), а показатели, имеющие распределение отличное от нормального, представлялись в виде медианы и квартилей. Общую и безрецидивную выживаемость анализировали по методу Каплана — Майера (Kaplan — Meier) с построением графиков кривых выживаемости.

Результаты

Первичной конечной точкой исследования была безрецидивная выживаемость (БРВ), определяемая как выживаемость без признаков биохимического или клинического рецидива.

Медиана наблюдения за больными составила 60 мес. (51,1; 62,2).

За время наблюдения отмечен один случай смерти пациента от прогрессирования РПЖ (1,2 %) и девять случаев (10,7 %) от других причин. Общая выживаемость составила 88,1 % (рис. 1), канцер-специфическая выживаемость — 98,8 % (рис. 2).

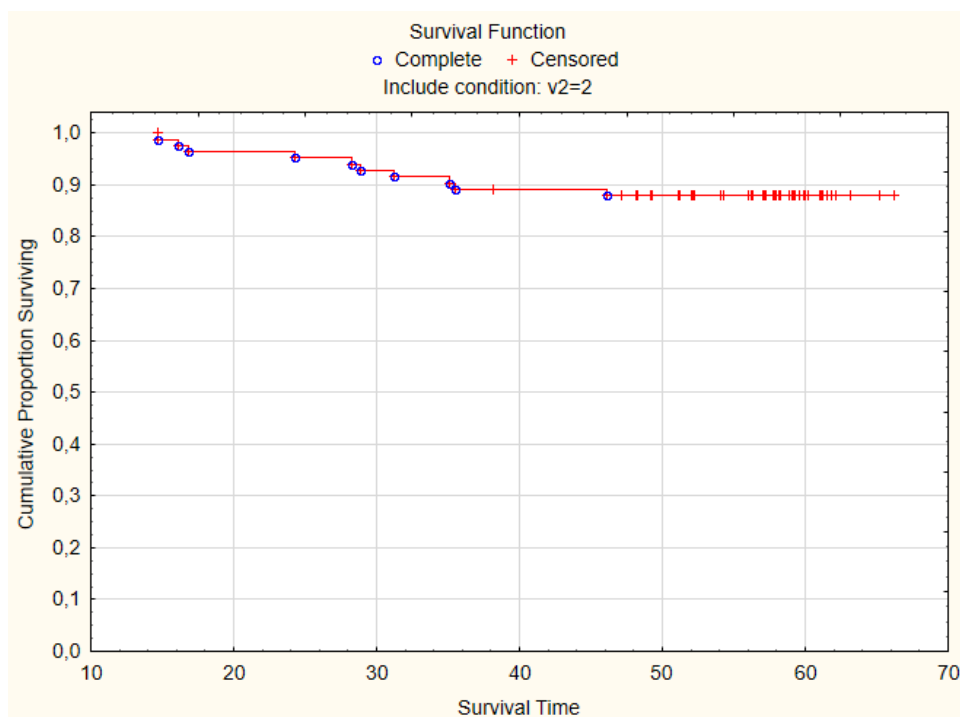


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов
Fig. 1. Overall survival of patients

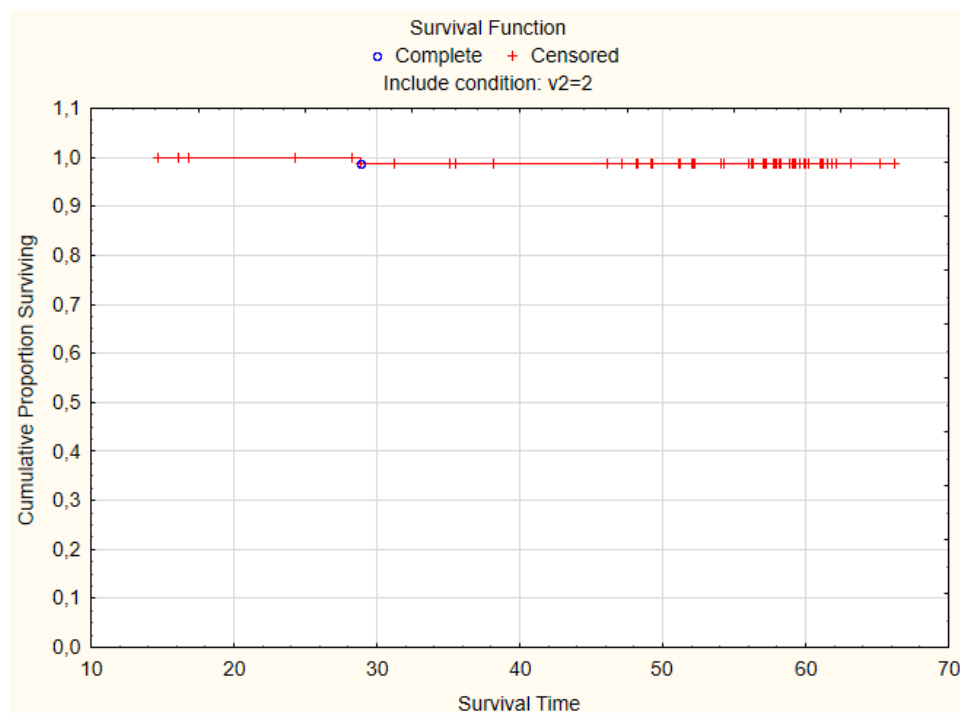


Рис. 2. Канцерспецифическая выживаемость пациентов
Fig. 2. Cancer-specific survival of patients

За все время исследования биохимический рецидив зафиксирован у 14 (16,6 %) из 84 пациентов: в трех случаях — у больных РПЖ высокого риска, в 11 — очень высокого риска рецидива. Таким образом, при проведении СЛТ с облучением тазовых ЛУ в режиме умеренного гипофракционирования дозы выживаемость без признаков биохимического рецидива РПЖ ВО-ВРР составила 83,4 % (рис. 3): в группе высокого риска рецидива — 88,9 %, очень высокого риска рецидива — 80,7 %. При этом следует отметить, что на момент начала лечения из 11 пациентов группы крайне высокого риска, которые впоследствии продемонстрировали биохимический рецидив, шесть человек (54,5 %) имели клинические признаки поражения регионарных ЛУ.

Проведение ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА/18F-ПСМА у больных с биохимическим рецидивом заболевания позволило установить локализацию рецидива РПЖ в 10 из 14 случаев. В двух наблюдениях выявлен рецидив в ЛУ, расположенных за пределами облученной тазовой области. В остальных восьми случаях зафиксированы рецидивы-генерализации с поражением скелета (семь наблюдений) или легких (один больной). Следует отметить, что у трех пациентов наряду с генерализацией процесса также отмечался рецидив в предстательной железе (одно наблюдение) или в предстательной железе и тазовых ЛУ (два случая). Ни у одного больного не установлен изолированный рецидив в предстательной железе и/или тазовых ЛУ. Таким образом, показатели

локального и регионарного контроля составили 96,4 и 97,6 % соответственно. Интересно, что в группе 22 больных РПЖ крайне высокого риска рецидива с поражением тазовых ЛУ после завершения СЛТ на фоне АДТ не возникло ни одного рецидива в проекции радиационных полей, но было выявлено шесть рецидивов-генерализаций с поражением скелета.

Ранние лучевые осложнения. Оценка ранней лучевой токсичности выполнена у всех 84 больных, включенных в исследование. В соответствие со степенью выраженности Р-МПЛТ пациенты распределялись следующим образом: в 53 (63,1 %) наблюдениях признаки острой токсичности отсутствовали или не превышали I степени, II степень Р-МПЛТ установлена в 31 (36,9 %) случае. Токсичности III, IV и V степени не было отмечено ни у одного из пациентов.

Р-ПКЛТ наблюдалась у 77 человек: I степень — у 37 (44,0 %), II степень — у 38 (45,2 %), III степень — у двух (2,4 %) больных. Оба случая тяжелой (III степени) токсичности со стороны ЖКТ проявлялись диареей, потребовавшей госпитализации для нормализации водно-электролитных нарушений (рис. 4).

Поздние лучевые осложнения. Поздние лучевые повреждения мочевого пузыря и кишечника оценивались спустя три месяца и более после завершения ЛТ и основывались на изучении жалоб пациентов, данных осмотра и общеклинических исследований (рис. 5). При наличии показаний назначались дополнительные методы обследования: цистоскопия, ректоскопия, ульт-

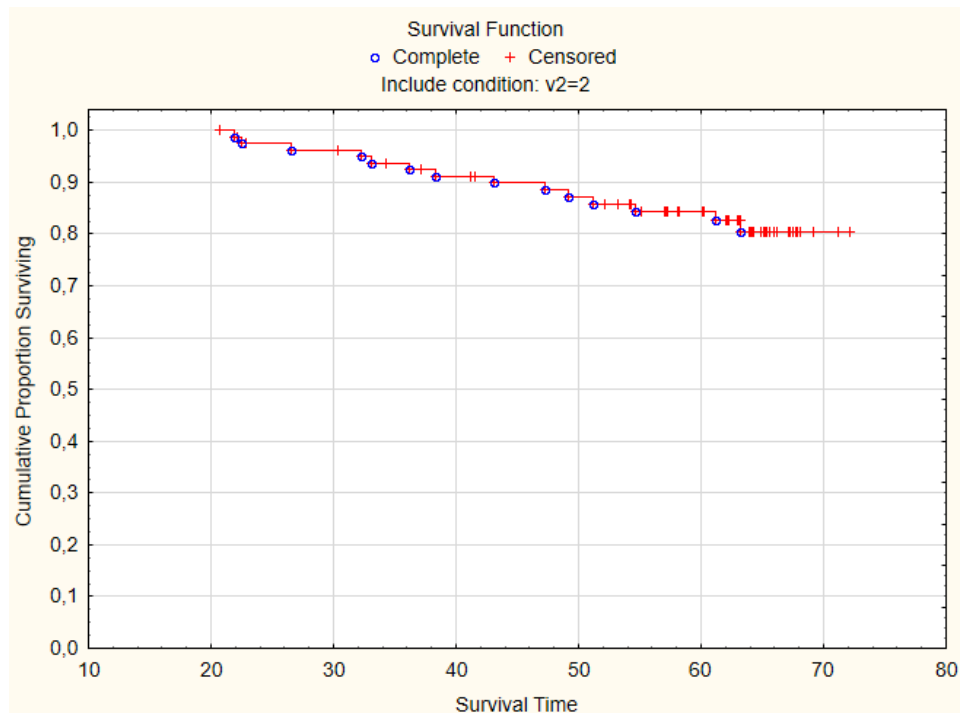


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов
Fig. 3. Recurrence-free survival of patients

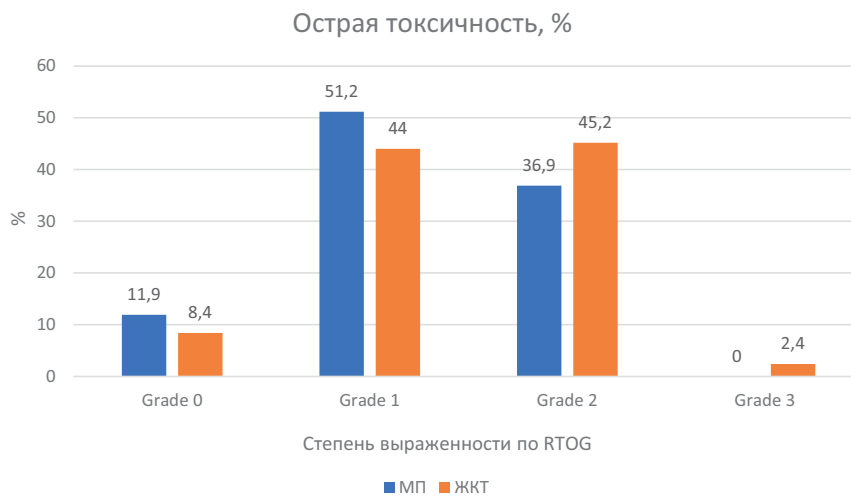


Рис. 4. Частота развития острой (ранней) токсичности со стороны мочевыводящих путей и органов желудочно-кишечного тракта
Fig. 4. Incidence of acute (early) genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicity by grade

развукое исследование. При анализе поздних осложнений со стороны МВП у 28 (33,3 %) больных не было отмечено каких-либо симптомов нарушения мочеиспускания, у 47 (56 %) больных наблюдалась токсичность I степени, у семи (8,3 %) пациентов отмечалась П-МПЛТ II степени в виде умеренного повышения частоты позывов к мочеиспусканию и эпизодов инконтиненции. III степень П-МПЛТ отмечена у двух (2,4 %) больных: у одного из них через 8 мес. после проведенного лечения развилась выраженная ургентность с позывами к мочеиспусканию через каждый час; у второго больного через три года после окончания лечения произошло фор-

мирование стриктуры уретры, что потребовало выполнение трансуретральной резекции рубцовых тканей с последующим развитием тотального недержания мочи.

Поздние осложнения со стороны ЖКТ выявлены у 59 больных: в 40 (47,6 %) случаях они не требовали назначения лекарственной терапии (I степень), поздние ЖКТ-осложнения II степени установлены у 17 пациентов (20,2 %) и были представлены эпизодами преходящих умеренных кровотечений из прямой кишки, не требующих инвазивных вмешательств и/или обильного отделения слизи при дефекации, у одного больного (1,2 %) через 5 мес. после лучевого лечения

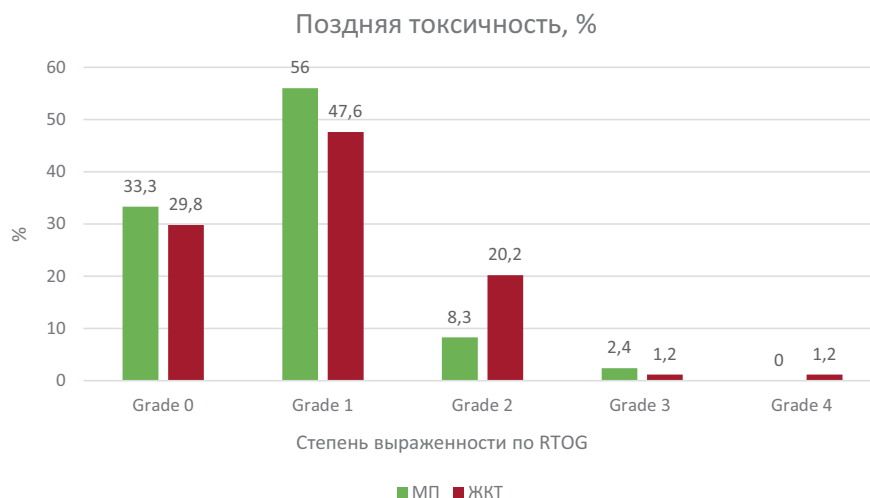


Рис. 5. Частота развития поздней токсичности со стороны мочевыводящих путей и органов желудочно-кишечного тракта
Fig. 5. Incidence of late GI/GU by grade

выявлено кровотечение из прямой кишки, послужившее причиной госпитализации и выполнения аргонплазменной коагуляции зоны активного кровотечения с удовлетворительным результатом (III степень П-ЖКТЛТ). Поздняя лучевая токсичность IV степени была установлена у одного (1,2 %) больного, у которого через 20 мес. после окончания лечения сформировалось декомпенсированное рубцовое сужение прямой кишки, что привело к острой кишечной непроходимости, потребовавшей хирургической коррекции (пациенту была выполнена сигмостомия).

Обсуждение

Проведенный промежуточный анализ результатов проспективного одноцентрового исследования показал, что у больных РПЖ ВОВР облучение и тазовых ЛУ и предстательной железы в режиме умеренного гипофракционирования дозы (13 фракций по 3 Гр) на фоне АДТ с последующим дополнительным облучением предстательной железы и семенных пузырьков характеризуется высокой эффективностью и обеспечивает в 83,4 % пятилетнюю безрецидивную выживаемость с очень высокими (96,4 %) показателями локо-регионарного контроля. Необходимо особо отметить, что использование предложенного режима СЛТ в комбинации с АДТ в 88,9 % характеризуется пятилетней безрецидивной выживаемостью у больных РПЖ с высоким и 80,7 % у пациентов с очень высоким риском рецидива. С помощью полученных результатов также было доказано: у больных с клиническими признаками поражения регионарных ЛУ облучение тазовых ЛУ в режиме умеренного гипофракционирования дозы обеспечивает надежный регионарный контроль; у 22 пациентов данной группы после проведения СЛТ в течение

пяти лет наблюдения не выявлено ни одного рецидива в облученных ЛУ. Другим интересным результатом мониторинга в этой группе является достаточно частое прогрессирование заболевания с поражением скелета (27,2 %), что может рассматриваться как основание для более длительного проведения адъювантной АДТ и/или поводом для раннего присоединения к АДТ антиандрогенов нового поколения.

Важной задачей проведенного исследования является оценка безопасности использования режима умеренного гипофракционирования дозы при облучении тазовых ЛУ и предстательной железы. При анализе ранней токсичности не отмечалось жизнеугрожающих осложнений, а лучевые реакции, требующие стационарной помощи (III степень), наблюдались только у двух больных (2,4 %). Необходимо отметить достаточно высокую частоту умеренно выраженных ранних реакций на проведенную гипофракционированную терапию: дизурические явления II степени отмечались в 36,9 %, диарея II степени — в 45,2 % случаев. Представленные нами ранее результаты облучения тазовых ЛУ и предстательной железы в режиме классического фракционирования дозы указывают на лучшую переносимость данного метода подведения дозы: острая токсичность II степени со стороны МВП не превышала 29,5 %, диарея II степени — 17,6 % [20].

В структуре поздних осложнений со стороны МВП преобладали обструктивные и/или дизурические нарушения I степени (56 %), осложнения III степени выявлены в двух наблюдениях (2,4 %). При анализе поздней прямокишечной токсичности отмечается достаточно высокая частота осложнений II степени — 20,2 %, в двух случаях (2,4 %) определялись осложнения III–IV степени.

Как показывает наш опыт использования режима «классического» фракционирования дозы при облучении тазовых ЛУ и предстательной железы, поздняя ЖКТ-токсичность II степени отмечалась несколько реже (13,4 %), осложнение III степени в виде рубцового стеноза прямой кишки без признаков кишечной непроходимости наблюдалось у одного больного (1,1 %). Поздние осложнения со стороны МВП при «классическом» фракционировании дозы были также представлены обструктивными и/или дизурическими нарушениями II и более степени (13,6 %): в 12 случаях (12,5 %) они успешно корректировались приемом α -блокаторов и/или противовоспалительных препаратов, у одного пациента (1,1 %) со стриктурой уретры потребовалось выполнение трансуретральной резекции [14].

Одними из первых оценку эффективности и безопасности режимов умеренного гипофракционирования дозы в рамках СЛТ РПЖ провели индийские исследователи S. Maulic и соавт. У 120 больных РПЖ ВРР они выполняли облучение за 20 фракций: таза — до 44 Гр (разовая доза — 2,2 Гр), простаты — до 60 Гр (с разовой дозой 3 Гр). Трехлетняя и пятилетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива составили 93 и 80 % при локальном и регионарном контроле 96 и 97 % соответственно. Поздние осложнения со стороны ЖКТ II, III и IV степени наблюдались в 15, 2,5 и 1,6 %; со стороны МВП токсичность II и более степени отмечалась в 19,2 % случаев, а у больных, перенесших трансуретральную резекцию, достигала 42 % [21].

M. Moll и G. Goldner [22] сравнили безопасность СЛТ в режиме классического и умеренного (20 фракций по 2,3 Гр) гипофракционирования дозы у 157 и 106 больных РПЖ соответственно. Острая ЖКТ-токсичность II и III степени в обеих группах существенно не отличалась — 37,6 % против 46,7 % и 0 против 1,3 %. В отношении токсичности со стороны МВП наблюдались умеренно выраженные различия — 31,8 против 20 % и 0 против 2,9 %. В заключении авторы сделали вывод о том, что умеренное гипофракционированное облучение тазовых ЛУ в протоколах СЛТ РПЖ на протяжении первых двух лет после окончания лечения демонстрирует хорошую переносимость. D. Norkus и соавт. также отметили, что при облучении таза режим умеренного гипофракционирования (20 фракций по 2,2 Гр) по безопасности существенно не отличается от режима «классического» фракционирования дозы [23]. Интересно, что использованный нами более жесткий режим облучения был сопоставим по эффективности и безопасности.

Brandell и соавт. провели анализ результатов облучения тазовых ЛУ в режиме 14 фракций по 3 Гр с последующим подведением дополнительной дозы на предстательную железу с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы (14 Гр за одну фракцию) либо дистанционной лучевой терапии (66 Гр за 20 фракций). Этот вариант СЛТ оказался наиболее близким к анализируемому нами протоколу облучения. Две трети из 289 больных, получивших гипофракционированное облучение таза, относились к группе промежуточного и высокого риска рецидива РПЖ. Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива достигла 74 % и была сопоставима с полученными нами результатами (82 %). ак и данные по токсичности: осложнения III степени со стороны МВП составили 7,4 %, ЖКТ — всего 0,3 % [24].

Phuong и соавт. у 22 больных РПЖ промежуточного и высокого риска рецидива облучали тазовые ЛУ в режиме 15 фракций по 2,75 Гр с последующим дополнительным облучением предстательной железы в режиме двух фракций по 9,5 Гр (СТЛТ) или однократного облучения 15 Гр с помощью БТ-ВМД. При относительно коротком периоде наблюдения (медиана — 32 мес.) авторы отмечали хорошую переносимость лучевой терапии: ни одного случая токсичности III и более степени, токсичность II степени для МВП и ЖКТ составила 23 и 23 % соответственно [25]. По данным Nanos и соавт., после облучения тазовых ЛУ в режиме умеренного гипофракционирования дозы (14 фракций по 2,7 Гр), диарея II степени в остром периоде наблюдалась у каждого четвертого больного (23 %) [26].

В целом можно отметить: немногочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что облучение тазовых ЛУ и предстательной железы в режиме умеренного гипофракционирования дозы с последующим дополнительным облучением предстательной железы у больных РПЖ промежуточного, высокого и очень высокого риска рецидива обеспечивают достижение высоких показателей пятилетней безрецидивной выживаемости (73–80 %) при низкой вероятности возникновения тяжелых осложнений лечения (0,3–4,1 %).

Заключение

Таким образом, проведенный промежуточный анализ позволяет сделать несколько важных выводов:

1. У больных РПЖ ВОВРР облучение тазовых ЛУ и предстательной железы в режиме умеренного гипофракционирования дозы (13 фракций по 3 Гр) с последующим подве-

дением дополнительной дозы к предстательной железе характеризуется высокой эффективностью: пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе в целом составляет 83,4 %, у больных РПЖ высокого риска рецидива — 88,9 %, очень высокого риска рецидива — 80,7 %.

2. У больных РПЖ ВОВРР сочетанная лучевая терапия в режиме умеренного гипофракционирования дозы на фоне АДТ обеспечивает высокие показатели пятилетнего локорегионарного контроля (96,4 %) в проекции объема облучения.

3. У больных РПЖ ВОВРР проведение сочетанной лучевой терапии с облучением тазовых ЛУ и предстательной железы в режиме умеренного гипофракционирования дозы характеризуется более высокой, по сравнению с облучением в режиме классического фракционирования дозы, ранней и поздней токсичностью, в первую очередь со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Однако случаи выраженной (III и более степени) токсичности встречаются так же редко (2,4 %), как и при проведении стандартной лучевой терапии.

4. У больных РПЖ очень высокого риска рецидива с клиническими признаками поражения тазовых ЛУ сочетанная лучевая терапия на фоне андроген-депривационной терапии обеспечивает 100 %-ный контроль заболевания в облученном объеме. Однако в этой группе отмечается высокий (27,2 %) риск генерализации рака предстательной железы, что, вероятно, требует более интенсивной системной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 5/135 от 23.09.2019. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rules of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 5/135, dated 23 September 2019). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Участие авторов

Самарцева Е.Е. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи;

Новиков С.Н. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование статьи и окончательное одобрение статьи;

Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Новиков Р.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи;

Готовчикова М.Ю. — анализ материала, редактирование статьи;

Мельник Ю.С., Пономарева О.И. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Антипов Ф.Е., Кузнецов Н.О. — анализ материала, редактирование статьи;

Канаев С.В. — редактирование статьи.

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

E.E. Samartseva: study design, literature review, data acquisition, data analysis, statistical analysis, and manuscript drafting.

S.N. Novikov: study design, data analysis, manuscript drafting, critical revision, and final approval of the manuscript.

N.D. Ilyin, Yu.O. Merezko, R.V. Novikov: data acquisition, data analysis, and manuscript editing.

M.Yu. Gotovchikova: material analysis and manuscript editing.

Yu.S. Melnik, O.I. Ponomareva: data acquisition and data analysis.

Ph.E. Antipov, N.O. Kuznetsov: material analysis and manuscript editing.

S.V. Kanaev: manuscript editing.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Widmark A., Klepp O., Solberg A., et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *The Lancet*. 2009; 373(9660): 301-308. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61815-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61815-2).
2. Roach M. 3rd, Bae K., Speight J., et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008; 26(4): 585-591. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9881>.
3. Новиков С.Н., Самарцева Е.Е., Новиков Р.В., et al. Сравнение эффективности лучевого и хирургического методов лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива. *Онкоурология*. 2024; 20(2): 44-54. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-44-54>. [Novikov S.N., Samartseva E.E., Novikov R.V., et al. Comparison of the effectiveness of radiation and surgical treatment methods in high and very high risk prostate cancer. *Cancer Urology*. 2024; 20(2): 44-54. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-44-54> (In Rus)].

4. Murthy V., Maitre P., Kannan S., et al. Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2021; 39(11): 1234-1242.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03282>.
5. Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43(5): 1095-1101.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00438-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00438-6).
6. King C.R., Fowler J.F. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51(1): 213-214.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01651-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01651-0).
7. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E., Hendry J.H. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(1): 17-24.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.075>.
8. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N., et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(12): 1288-1298.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0063>.
9. Harris V., Staffurth J., Naismith O., et al. Consensus guidelines and contouring atlas for pelvic node delineation in prostate and pelvic node intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 94(4): 874-883.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.03.021>.
10. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., et al. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника 192-Ir (особенности дозиметрического планирования). Вопросы онкологии. 2015; 61(1): 130-136. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V., et al. Highdose brachytherapy for prostate cancer in real time using 192-IR (specifics of dosimetric planning). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2015; 61(1): 130-6 (In Rus)].
11. Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Мельник Ю.С., et al. Опыт использования стереотаксической лучевой терапии в качестве метода радикального лечения больных раком предстательной железы с низким и промежуточным риском рецидива. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(2): 292-298.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-292-298>. [Novikov S.N., Ilin N.D., Melnik Yu.S., et al. Experience of using stereotactic ablative radiotherapy for radical treatment of low and intermediate risk prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(2): 292-298.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-292-298> (In Rus)].
12. Hoskin P.J., Colombo A., Henry A., et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol.* 2013; 107(3): 325-32.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.002>.
13. Novikov S.N., Novikov R.V., Merezko Y.O., et al. A comparison between high dose rate brachytherapy and stereotactic body radiotherapy boost after elective pelvic irradiation for high and very high-risk prostate cancer. *Radiat Oncol J.* 2022; 40(3): 200-207.-DOI: <https://doi.org/10.3857/roj.2022.00339>.
14. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., et al. Пятилетние результаты сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы высокого риска. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(6): 685-694.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-685-694>. [Novikov S.N., Kanayev S.V., Novikov R.V., et al. Five-year results of combined radiation therapy for high-risk prostate cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(6): 685-694.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-685-694> (In Rus)].
15. Withers H.R., Thames H.D. Jr., Peters L.J. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol.* 1983; 1(2): 187-191.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(83\)80021-8](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(83)80021-8).
16. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Dose response and fractionation sensitivity of prostate cancer after external beam radiation therapy: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100(4): 858-865.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.011>.
17. Roach M. 3rd, Hanks G., Thames H. Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(4): 965-74.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>.
18. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31(5):1341-1346.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C).
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. U.S. Department Of Health and Human Services. National Institutes of Health National Cancer Institute. 2017; 155.-URL: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf>.
20. Канаев С.В., Новиков С.Н., Гафтон Г.И., Новиков Р.В. Сочетанная лучевая терапия рака предстательной железы с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы: сравнительная характеристика двух режимов. *Сибирский онкологический журнал.* 2020; 19(1): 40-49.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-40-49>. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Gafton G.I., Novikov R.V. The combination of external radiation therapy with high dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a comparative characteristic of two fraction modes. *Siberian Journal of Oncology.* 2020; 19(1): 40-49.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-40-49> (In Rus)].
21. Maulik S., Arunsingh M., Arun B., et al. Moderately Hypofractionated Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy for High-risk Localised Prostate Cancer: Predictors of Long-term Biochemical Control and Toxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022; 34(1): 52-60.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.08.010>.
22. Moll M., Goldner G. Assessing the toxicity after moderately hypofractionated prostate and whole pelvis radiotherapy compared to conventional fractionation. *Strahlenther Onkol.* 2024; 200(3): 188-194.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-023-02104-7>.
23. Norkus D., Karklelyte A., Engels B., et al. A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. *Radiat Oncol.* 2013; 8: 206.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-206>.
24. Kahlmeter Brandell J., Valachis A., Ugge H., et al. Moderately hypofractionated prostate-only versus whole-pelvis

- radiotherapy for high-risk prostate cancer: A retrospective real-world single-center cohort study. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2024; 48: 100846.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2024.100846>.
25. Phuong C., Chan J.W., Ni L., et al. Safety of accelerated hypofractionated whole pelvis radiation therapy prior to high dose rate brachytherapy or stereotactic body radiation therapy prostate boost. *Radiat Oncol.* 2022; 17(1): 12.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01976-2>.
26. Nanos C., Souftas V., Zissimopoulos A., Koukourakis M.I. Radiobiological analysis of preliminary results of a phase II study of pelvic hypofractionated and accelerated radiotherapy for high-risk prostate cancer patients. *Radiat Oncol J.* 2022; 40(2): 151-161.-DOI: <https://doi.org/10.3857/roj.2021.01032>.
- Поступила в редакцию / Received / 30.07.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 23.08.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Authors' information / ORCID

Екатерина Евгеньевна Самарцева / Ekaterina E. Samartseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8585-0982>.
Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
Николай Дмитриевич Ильин / Nikolay D. Ilyin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>.
Юрий Олегович Мережко / Yuriy O. Merezko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>.
Роман Владимирович Новиков / Roman V. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.
Мария Юрьевна Готовчикова / Maria Yu. Gotovchikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-2104-6114>.
Юлия Сергеевна Мельник / Yulia S. Melnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-2764>.
Ольга Игоревна Пономарева / Olga I. Ponomareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8314-3722>.
Филипп Евгеньевич Антипов / Philip E. Antipov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.
Никита Олегович Кузнецов / Nikita O. Kuznetsov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6497-6404>.
Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>.

