

© Г.А. Янус^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2}, Д.Е. Мартыненко², А.Н. Ершова^{1,2},
 А.А. Перевалова², С.Н. Алексахина², Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

Актуальные тенденции в поиске биомаркеров эффективности блокаторов контрольных точек иммунного ответа при колоректальном раке

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Grigory A. Yanus^{1,2}, Aglaya G. Iyevleva^{1,2}, Darya E. Martynenko², Anastasia N. Ershova^{1,2},
 Arina A. Perevalova², Svetlana N. Aleksakhina², Evgeny N. Imyaninov^{1,2,3}

Current Trends in the Search for Biomarkers of the Immune Response Checkpoint Blockers Efficacy in Colorectal Cancer

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Микросателлитная нестабильность (high-level microsatellite instability, MSI-H) является основным предиктивным маркером ответа на иммунотерапию пациентов с раком толстой кишки (РТК). Несмотря на очевидную пользу этого показателя, он не позволяет с высокой точностью предсказать длительный эффект от применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО): до половины пациентов с метастатическим MSI-H РТК имеют первичную или приобретенную резистентность к терапии. Вместе с тем позитивный эффект иммунотерапии возможен и в отсутствие MSI-H. Значительные усилия исследователей направлены на то, чтобы идентифицировать дополнительные факторы, связанные с ответом на ИКТИО, и найти пути индуцировать чувствительность к этой разновидности лечения. В настоящем обзоре суммированы накопленные сведения и новые тенденции в сфере изучения факторов, обуславливающих успех иммунотерапии. В частности, обсуждаются значение свойств опухолевого микроокружения, включая субпопуляционный состав иммунного инфильтрата; наследственно-обусловленные и приобретенные особенности функционирования иммунной системы, роль соматических мутаций в различных сигнальных каскадах, роль состава кишечной микрофлоры и др.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность; MSI-H; колоректальный рак; иммунотерапия; прогностические маркеры; микроокружение опухоли; блокаторы контрольных точек иммунного ответа

Для цитирования: Янус Г.А., Иевлева А.Г., Мартыненко Д.Е., Ершова А.Н., Перевалова А.А., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Актуальные тенденции в поиске биомаркеров эффективности блокаторов контрольных точек иммунного ответа при колоректальном раке. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (2): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2207

High-level microsatellite instability (MSI-H) is a major predictive marker of response to immunotherapy in patients with colorectal cancer (CRC). Despite its apparent utility, it does not accurately predict long-term benefit from immune checkpoint inhibitors (ICIs): up to half of patients with metastatic MSI-H CRC demonstrate primary or acquired resistance to therapy. Meanwhile, immunotherapy may be beneficial even in the absence of MSI-H. Considerable research effort has been devoted to identifying additional factors associated with response to ICI and finding ways to induce sensitivity to this type of treatment. This review summarizes the accumulated evidence and emerging trends in the study of factors that determine the success of immunotherapy. In particular, the importance of characteristics of the tumor microenvironment, including the subpopulation composition of the immune infiltrate; inherited and acquired characteristics of immune system function; the role of somatic mutations in various molecular signaling cascades; the role of the intestinal microbiome, etc. are discussed.

Keywords: microsatellite instability; MSI-H; colorectal cancer; immunotherapy; predictive markers; tumor microenvironment; immune response checkpoint inhibitors

For Citation: Grigory A. Yanus, Aglaya G. Iyevleva, Darya E. Martynenko, Anastasia N. Ershova, Arina A. Perevalova, Svetlana N. Aleksakhina, Evgeny N. Imyaninov. Current trends in the search for biomarkers of the immune response checkpoint blockers efficacy in colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 00-00. (In Rus).- DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2207

✉ Контакты: Григорий Аркадьевич Янус, octavedoctor@yandex.ru

Введение

Основной предиктивный маркер эффективности иммунотерапии при раке толстой кишки (РТК) — это присутствие в опухоли микросателлитной нестабильности (high-level microsatellite instability, MSI-H) или дефицита системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR). При метастатическом MSI-H РТК объективный ответ на монотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) PD1/PD-L1 наблюдается у 31–44 % пациентов, и достигает 65–70 % при использовании комбинации блокаторов PD1/PD-L1 и CTLA4 [1–4]. Применение ИКТИО в неoadъювантном режиме имеет ещё большую эффективность — подавляющее большинство больных с местно-распространёнными MSI-H опухолями (до 75 %) демонстрируют полный патоморфологический ответ на лечение [5–9]. Хорошие результаты иммунотерапии при микросателлитной нестабильности объясняются высокой иммуногенностью таких опухолей, что связано как с общим повышением количества соматических мутаций при MSI-H (высокой мутационной опухолевой нагрузкой), так и высокой способностью характерных именно для дефицита системы MMR мутаций формировать презентруемые иммунной системе неопитопы. Вместе с тем до 50 % поздних форм MSI-H РТК демонстрируют первичную или вторичную резистентность к ИКТИО. Также было показано, что иммунотерапия может быть полезной и при микросателлит-стабильных опухолях как местно-распространённых, так и РТК поздних стадий [5, 10, 11]. Одни из наиболее перспективных направлений поиска дополнительных факторов, влияющих на эффект иммунотерапии, изучение местных (внутриопухолевых) и системных особенностей функционирования иммунной системы. Данный обзор призван охарактеризовать основные результаты поиска биомаркеров эффективности ИКТИО и успехи исследований последних лет (рис. 1).

Вариабельность аллельного состава компонентов системы главного комплекса гистосовместимости (HLA)

Репертуар презентруемых на мембране клетки неоантигенов зависит от индивидуальной аллельной композиции системы HLA. Было высказано предположение, что врожденная или приобретенная опухолевой клеткой гомозиготность по локусам HLA снижает эффективность презентации неоантигенов иммунной системе [12]. Некоторые исследования частично подтверждают эту гипотезу. Так, оказалось, что гомозиготность по локусам HLA увеличивает риск развития колоректального рака (как связанного, так и не связанного с микросателлитной неста-

Предиктивные маркеры эффективности иммунотерапии при РТК

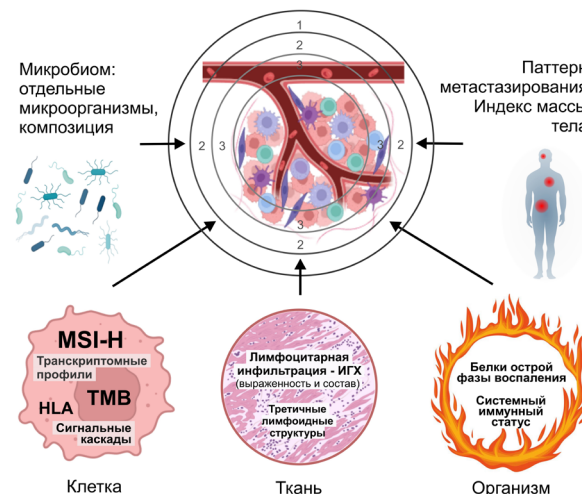


Рис. 1. Многообразие факторов, влияющих на эффективность ИКТИО при РТК

Predictive markers of response to immunotherapy in CRC patients

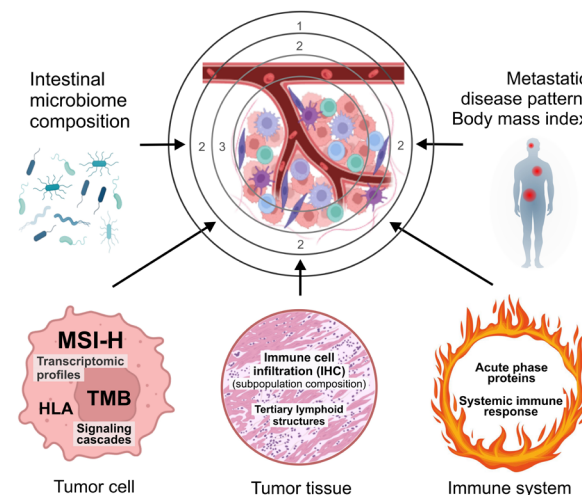


Fig. 1. The variety of factors influencing the efficacy of ICI in CRC

бильностью) [13], а носительство родственных аллелей HLA способствует снижению эффективности иммунотерапии гастроинтестинальных опухолей при одинаковом уровне мутационной опухолевой нагрузки (TMB) [14]. В исследованиях, анализирующих врожденный аллельный состав локусов HLA и их соматические мутации совместно с уровнем мутационной опухолевой нагрузки, также подтверждается предиктивное значение этих маркеров [15, 16]. Можно отметить, что инактивация одной или обеих копий HLA в опухоли может происходить как за счет крупной делеции (потери гетерозиготности), так и в результате других типов мутационных событий. Например, недавно было обнаружено, что в 13 % MSI-H РТК встречаются микроинсерции/делеции в микросателлитных последовательностях кодирующей области локусов HLA-A и HLA-B [17]. В исследовании Filip и соавт. (2023)

использовался новый подход к оценке статуса системы HLA: была проанализирована аллель-специфическая потеря экспрессии локусов HLA, которая оказалась связана со снижением эффективности иммунотерапии [18].

Мутации в генах антиген-презентирующей системы и каскада интерферона-гамма

Известно, что мутации в генах антиген-презентирующей системы и сигнального каскада интерферона-гамма (активатор экспрессии HLA) — частый механизм резистентности к иммунотерапии при раке легкого и меланоме [19]. В MSI-H/dMMR РТК очень часто встречаются мутации в подобных локусах, например, в гене бета-микроглобулина (B2M), одного из необходимых компонентов комплекса HLA I типа [20, 21]. Парадоксально, но MSI-H/dMMR РТК с мутациями в гене B2M демонстрируют такой же или даже лучший ответ на ИКТИО, чем опухоли без подобных мутаций [22, 23]. Существует предположение, что эффекторами иммунотерапии в таких случаях служат несколько разновидностей т.н. $\gamma\delta$ Т-клеток [24]. Эти малоизученные категории лимфоцитов обладают способностью как к антиген-опосредованному, так и неспецифическому цитотоксическому иммунному ответу, инфильтрируют неоплазмы с утратой HLA, обильно экспрессируют PD1 и могут активироваться анти-PD1 ингибиторами [24, 25]. Их способность к специфической иммунной реакции, не нуждающейся в наличии на мембране HLA I типа, до сих пор пока не получила физиологического объяснения [24–26].

Функционирование антиген-презентирующего аппарата зависит от работы нескольких сигнальных каскадов в клетке. Прежде всего это уже упомянутый сигнальный каскад гамма-интерферона (IFNG). Активация гамма-интерферона и сопряжённый с ней транскрипционный профиль связаны с лучшим ответом на иммунотерапию в микросателлит-стабильных и нестабильных РТК [27–29]. Подобный транскрипционный профиль характерен для приблизительно половины MSI-H/dMMR РТК [30]. Интересно, что среди MSI-H/dMMR РТК спорадические опухоли чаще характеризуются связанным с интерфероном профилем экспрессии, чем опухоли, возникающие в контексте синдрома Линча [31]. Для MSI-H опухолей также характерна высокая частота мутаций в генах JAK1/2, играющих ключевую роль в ответе клетки на интерферон [32, 33]. Аналогично утрате HLA, если в случае многих опухолевых локализаций инактивирующие мутации в генах каскада гамма-интерферона (JAK1/2) традиционно рассматриваются как предиктор отсутствия пользы от назначения иммунотерапии, с MSI-H/dMMR РТК дело обстоит совершенно обратным образом, это маркер благоприятного ответа [19, 33, 30]. Пример MSI-H/

dMMR неоплазм заставил пересмотреть оценку роли JAK1 в контексте иммунотерапии и в некоторых иных опухолях: оказалось, что в ряде случаев прерывание интерферонового сигнала действует на иммунное микроокружение опухоли стимулирующим образом [34].

Сигнальные каскады Wnt, TGF-beta, RTK-RAS-MAPK

Хотя мутации в генах соответствующих каскадов встречаются в любых категориях РТК, экспрессионный профиль, соответствующий гиперактивации сигнальных каскадов Wnt и TGF-beta, реже встречается в РТК с микросателлитной нестабильностью, чем в MSS/pMMR РТК [28]. Транскрипционные профили, характерные для выраженного ответа на эти цитокины, способствуют иммуносупрессии и обладают негативной предиктивной значимостью в отношении иммунотерапии [28, 35]. В случае сигнального каскада PTEN/AKT/MTOR показана негативная предиктивная значимость мутаций в генах PTEN и AKT1 [36, 37]. Ситуация с мутациями в гене PIK3CA, формально относящемся к тому же сигнальному каскаду, более сложна, по крайней мере, в случае MSS/pMMR РТК они обладают скорее позитивным предиктивным значением в отношении иммунотерапии [38]. Возможно, причина этого состоит в высокой потенциальной иммуногенности некоторых частых мутаций в гене PIK3CA, а также в различном биологическом значении мутаций в разных доменах этого гена. В MSI-H/dMMR РТК часто встречаются повреждения сигнального каскада RTK-RAS-MAPK, в частности, мутация BRAF V600E, реже — частые мутации в генах RAS, транслокации NTRK1-3, ALK, RET [39, 40]. Повидимому, никакие из этих событий не влияют на эффективность иммунотерапии, хотя свидетельства в отношении онкогенных транслокаций тирозинкиназ пока единичны [28, 41, 42].

Экспрессионные молекулярные подтипы РТК

В 2015 г. на основании комплексного анализа экспрессионных профилей нескольких тысяч случаев рака толстой кишки была разработана классификация РТК, включающая 4 «консенсусных» молекулярных подтипа (consensus molecular subtypes, CMS1-4) [43]. MSI-H/dMMR РТК в соответствии с этой классификацией наиболее часто относятся к 1 и 4 молекулярному подтипу, а наиболее редко — ко 2 подтипу. CMS1 ассоциирован с выраженной экспрессией различных иммунных маркеров, и, в частности, генов каскада гамма-интерферона; это предиктивный маркер высокой эффективности иммунотерапии [33, 44]. Напротив, для CMS4 характерна активация каскада TGF-beta со стороны стромальных клеток и плохой ответ на ИКТИО даже в случае MSI-H/dMMR РТК [43, 45, 35].

Экспрессия PD-L1

В случае ряда опухолевых локализаций предиктивным маркером, который используется при назначении иммунотерапии, является экспрессия PD-L1. Уже в первых исследованиях на эту тему стало ясно, что для опухолевых клеток MSI-H/dMMR РТК экспрессия PD-L1 не характерна, она наблюдается на различных клетках микроокружения и более выражена в области инвазивного фронта опухоли [21, 46]. Клинические испытания показали, что различные количественные пороги белковой экспрессии PD-L1 не позволяют предсказать ответ MSI-H/dMMR РТК на иммунотерапию [47, 48]. Попытка оценить суммарную экспрессию белков и мРНК контрольных точек иммунного ответа в РТК позволила выяснить, что экспрессия целого ряда «классических» иммунных молекул (CTLA4, IDO1, LAG3, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIGIT), взятых по отдельности, коррелирует друг с другом, а также с MSI-H и TMB, но не образует общего универсального иммунного экспрессионного профиля [49].

Лимфоцитарная инфильтрация опухоли

На микроскопическом уровне морфологическим коррелятом потенциальной иммуногенности служит лимфоцитарная инфильтрация. В ходе клинических испытаний иммунотерапии при MSI-H/dMMR РТК не было зафиксировано ассоциации между общей плотностью инфильтрации Т-лимфоцитами (CD3+ клетки) и ответом на иммунотерапию [47]. Основными эффекторами анти-PD1/PD-L1 ингибиторов служат CD8+ Т-киллеры, однако суммарная плотность инфильтрации опухоли этими клетками также не связана с вероятностью ответа, хотя в опухолях, ответивших на лечение, наблюдалась несколько большая плотность CD8+ клеток в области инвазивного фронта [47]. Хотя клинический опыт иммунотерапевтического лечения MUTYH-ассоциированного РТК ограничивается единичными наблюдениями, можно отметить, что для таких опухолей также характерна выраженная инфильтрация Т-киллерами [50].

Отсутствие предиктивного значения инфильтрации CD8+ клетками может быть связано с отсутствием учета пространственного распределения иммунных клеток, с недооценкой гетерогенности CD8+ клеток или с наличием CD8-негативных эффекторов иммунотерапии. Для оценки иммунного инфильтрата был разработан интегративный маркер Immunoscore, оценивающий отношение CD8+/CD3+ клеток в центре и на периферии опухоли. Определённую предиктивную значимость в отношении иммунотерапии РТК имеет его модификация, оценивающая экспрессию PD-L1, CD8 и дистанцию между лимфоцитами и PD-L1-экспрессирующими

клетками, Immunoscore IC [11]. Важно, что в недавнем исследовании эффективности химиоиммунотерапии неселектированного метастатического РТК (AtezoTRIBE) этот маркер оказался способен не только разграничить случаи dMMR РТК со стойким ответом и ранними рецидивами, но и выявил подгруппу из 32 % случаев pMMR РТК, которым принесло пользу добавление в терапевтическую схему анти-PD-L1 антитела [11].

Недостаточно изучена пока роль интра- и перитуморальных образований из иммунных клеток, таких как т. н. «третичные лимфоидные структуры», значимые для прогноза эффективности иммунотерапии опухолей различных локализаций, а также роль экспрессии хемокинов, связанных с их формированием (CXCL9, CXCL13 и т. д.) [51]. В ряде исследований для местнораспространённого MSS/pMMR РТК показана предиктивная роль инфильтрации особым подтипом Т-киллеров, CD8+PD1+ клетками [5, 10]. В недавней работе у пациентов, достигших полной эрадикации опухоли, наблюдалась высокая экспрессия Ki-67, CTLA4 и PD1 среди CD8+ клеток, инфильтрировавших опухоль до начала лечения [10]. Негативным предиктивным значением обладала инфильтрация Т-регуляторными лимфоцитами, особенно CD45RA–FoxP3hiCD4+ эффекторным подтипом [10]. Возможно, дополнительное уточнение биологических подтипов присутствующих в опухоли Т-клеток позволит повысить предиктивную значимость анализа лимфоцитарной инфильтрации. В ряде подобных работ важным значением для реализации эффекта ИКТИО имели TCF-1+PD-1+CD8+Т-клетки (precursor exhausted T-cells, Tpeх); опухоль-специфичные Т-клетки памяти (tumor-specific T-memory cells, Tsm), выявляемые в лимфатических узлах, дренирующих опухоль; антигенпрезентирующие макрофаги (CD68+CD74+PD-L1+ клетки) и др. [28, 29, 52–55]. Заслуживает внимания недавнее исследование, показавшее, что схожие по экспрессионным маркерам разновидности CD8+ клеток, инфильтрирующих MSS/pMMR и MSI-H/dMMR РТК, могут различаться по специфичности Т-клеточных рецепторов [29]. Если в MSI-H/dMMR РТК такие клетки реагируют на неоантигены, в MSS/pMMR опухолях очень схожий подтип лимфоцитов может реагировать, например, на промежуточные продукты синтеза рибофлавина микрофлорой кишки. Эти клетки не вносят вклад в эрадикацию опухоли, хотя участвуют в формировании выраженной инфильтрации и обладают высокой экспрессией PD1 и IFNG. Наконец, очень мало изучена на данный момент предиктивная значимость инфильтрации γδ Т-клетками — CD8-негативными эффекторными лимфоцитами, способными атаковать опухоль, утратившую главный комплекс

гистосовместимости [24]. В целом, изучение иммунологических характеристик микроокружения опухоли представляется очень перспективным, но на сегодняшний день неясно, удастся ли получить на основе подобных исследований простые интегративные предиктивные маркеры, которые возможно будет внедрить в рутинную ИГХ- или молекулярную диагностику.

Системный иммунный статус организма

Помимо свойств опухолевой клетки и характеристик микроокружения, определенный вклад в обеспечение эффективности иммунотерапии может вносить системный иммунный статус организма, наличие системных воспалительных изменений. Для многих опухолевых локализаций негативными предиктивными факторами при иммунотерапии являются повышение отношения нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), тромбоцитоз и моноцитоз, эозинопения, повышение С-реактивного белка, аномально высокий или низкий уровень конкретных подтипов лимфоцитов или интерлейкинов и т. д. [56]. Изучение системных иммунологических факторов при лечении РТК ИКТИО отстает от аналогичных исследований в отношении меланомы или немелкоклеточного рака легкого. Тем не менее общие закономерности, например, негативное значение повышения доли нейтрофилов, тромбоцитов и моноцитов относительно доли лимфоцитов, сохраняется и в контексте MSI-H/dMMR РТК [57, 58]. Возможно, подключение анти-CTLA4 терапии нивелирует негативный эффект системного воспаления [59]. Фактически, механизм влияния NLR и иных подобных маркеров на эффективность иммунотерапии не вполне ясен. Несомненно, это факторы достаточно комплексной природы: помимо влияния непосредственно воспалительных изменений крови на реакцию лимфоцитов микроокружения неоплазмы, на результат лечения влияет и косвенно связанная с подобными факторами величина опухолевой нагрузки, и наличие инфекционных осложнений и т. д.

Иные комплексные факторы

Известным фактором, способствующим снижению эффективности иммунотерапии РТК, являются метастазы в печень и/или канцероматоз брюшины [59, 60]. Канцероматоз брюшины, вероятно, обладает в большей степени прогностическим значением, т. к. в случае MSI-H/dMMR РТК с вовлечением брюшины иммунотерапия все равно демонстрирует преимущество, по сравнению с химиотерапевтическим лечением [61].

Формирование метастатического очага в печени, как предполагается, стимулирует поглощение печенью циркулирующих активированных Т-киллеров и их уничтожение специфическим

подтипом макрофагов, что приводит к системному снижению способности организма к противоопухолевому иммунному ответу [62]. Данная ситуация не уникальна для РТК и продемонстрирована в контексте метастатического рака легкого и меланомы с вовлечением печени; охарактеризован низкий уровень лимфоцитарной инфильтрации в подобных неоплазмах [63]. Напротив, изолированное метастатическое поражение легких оказывается благоприятным признаком для подключения иммунотерапии даже в ситуации MSS РТК, причины этого пока не вполне ясны [64].

Наследственный характер MSI-H/dMMR РТК, по одним данным, способствует ответу на иммунотерапию [5, 41], по другим, напротив, является негативным предиктивным маркером [47]. Следует отметить, что спорадический MSI-H/dMMR РТК чаще всего связан с гиперметилованием гена MLH1, он чаще встречается у лиц женского пола и пожилого возраста, для него больше характерна активация гамма-интерферонного каскада [31]. Вместе с тем наследственный MSI-H/dMMR РТК может быть связан с мутациями разных генов MMR (а значит, разной величиной и паттерном ТМВ), возникает у лиц молодого возраста, слабо или никак не связан с полом пациентов.

Еще один модификатор эффективности иммунотерапии — избыточная масса тела (ИМТ). Описан специфический мутационный профиль, характерный для возникновения опухолей на фоне высокого ИМТ [65]. Считается, что при высоком ИМТ в жировой ткани возникает хроническое воспаление, и для снижения интенсивности этого процесса реактивно стимулируется продукция PD-L1 и подобных ему белков-контрольных точек иммунного ответа [66]. В опухолях, возникающих на фоне высокого ИМТ, попадающие в кровяное русло адипогенные цитокины также могут стимулировать повышенную экспрессию толерогенных иммунных молекул [67]. Этим объясняют благоприятное предиктивное значение высокого индекса массы тела у онкологических пациентов в отношении иммунотерапии [68, 69]. На фоне ожирения лечение ИКТИО чаще сопровождается иммуноопосредованными побочными эффектами [69]. Надо отметить, что подобные иммунные реакции сами по себе часто свидетельствуют о благоприятном исходе иммунотерапевтического лечения.

Чрезвычайно сложными представляются вопросы взаимосвязи микробиома кишки, колоректального канцерогенеза и иммунотерапии. Рассмотрение этой исключительно комплексной проблемы выходит за рамки данного краткого обзора, но представляется уместным перечислить несколько установленных фактов.

Известно, что ряд микроорганизмов продуцирует генотоксичные соединения (колибактин *tox+* штаммов *E.coli*), извращает клеточный сигналинг и/или иммунный ответ (активация каскада Wnt - *F. nucleatum*, многоплановое действие энтеротоксина *B. fragilis*), непосредственно способствуя возникновению тех или иных разновидностей колоректального рака [70–72]. Кроме того, общая композиция микрофлоры кишки может приводить к повышенной продукции генотоксичных соединений. Интересно, например, что по ряду данных избыточное разрастание бутират-продуцирующей флоры приводит к формированию специфических повреждений ДНК, которые приводят к возникновению MSI-H/dMMR РТК с онкогенными транслокациями рецепторных тирозинкиназ [73]. Помимо этого, различные метаболиты, производимые кишечными микроорганизмами, могут как стимулировать (лактобактерии), так и приводить к дисфункции Т-клеточного иммунитета (промежуточные продукты синтеза рибофлавина) [29, 74]. Известно, что некоторые отдельные представители микрофлоры, например, *F. nucleatum*, непосредственно ассоциированы с меньшей эффективностью иммунотерапии при РТК [75].

Заключение

Помимо микросателлитной нестабильности, описано большое разнообразие факторов, потенциально влияющих на эффект иммунотерапии. Некоторые области поиска, такие как уточнение значимости различных компонентов иммунного микроокружения опухоли или микробиома организма, исключительно активно разрабатываются, но пока еще не привели к появлению маркеров, готовых к внедрению в клиническую практику. Можно отметить, что на данном этапе большей ценностью обладают благоприятные предиктивные маркеры, позволяющие расширить круг пациентов MSS/pMMR РТК, способных получить пользу от иммунотерапии, чем предикторы неэффективности ИКТИО при MSI-H/dMMR опухолях. Создание многокомпонентной предиктивной модели, учитывающей сразу множество факторов и величину их вклада, позволило бы помочь в принятии решения о назначении иммунотерапевтического лечения, и о необходимости назначения комбинации иммунопрепаратов или добавления ИКТИО к химиотерапевтической схеме. Несомненно, прогресс в области поиска новых биомаркеров эффективности ИКТИО приведет не только к уточнению показаний к иммунотерапии, но и к разработке новых лекарственных средств и новых подходов к лечению злокачественных новообразований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Данная работа поддержана грантом РФФИ 23-15-00461.

Funding

This work was supported by the RSF grant No. 23-15-00461.

Участие авторов

Янус Г.А., Иевлева А.Г., Мартыненко Д.Е. — разработка концепции научной работы, составление черновика статьи;

Янус Г.А., Алексахина С.Н., Ершова А.Н., Первалова А.А. — поиск и анализ данных литературы (различные аспекты), обработка данных;

Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Author contributions

Grigory A. Yanus, Aglaya G. Iyevleva, Darya E. Martynenko developed the concept of the study, and drafted the article; Grigory A. Yanus, Svetlana N. Aleksakhina, Anastasia N. Ershova, Arima A. Perevalova found and analyzed literature data (various aspects) and processed the data;

Aglaya G. Iyevleva, Evgeny N. Imyaninov carried out critical analysis of the work and edited the text, introducing valuable intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Overman M.J., McDermott R., Leach J.L., et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1182-1191.-DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
- André T., Shiu K.K., Kim T.W., et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2207-2218.-DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
- Lenz H.J., Van Cutsem E., Luisa Limon M., et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II checkmate 142 study. *J Clin Oncol.* 2022; 40(2): 161-170.-DOI: 10.1200/JCO.21.01015.
- Andre E., Elez E., Van Cutsem E., et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. *J Clin Oncol.* 2024; 42: 3_suppl, LBA768-LBA768.
- Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med.* 2020; 26(4): 566-576.-DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.
- Hu H., Kang L., Zhang J., et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7(1): 38-48.-DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.
- Cercek A., Lumish M., Sinopoli J., et al. PD-1 Blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer.

- N Engl J Med.* 2022; 386(25): 2363-2376.-DOI: 10.1056/NEJMoa2201445.
8. Han K., Tang J.H., Liao L.E., et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition improves organ preservation in T4bM0 colorectal cancer with mismatch repair deficiency: a retrospective observational study. *Dis Colon Rectum.* 2023; 66(10): e996-e1005.-DOI: 10.1097/DCR.0000000000002466.
 9. Wang Z., Cheng S., Yao Y., et al. Long-term survivals of immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant and adjuvant therapy in dMMR/MSI-H colorectal and gastric cancers. *Cancer Immunol Immunother.* 2024; 73(9): 182.-DOI: 10.1007/s00262-024-03764-9.
 10. Bando H., Tsukada Y., Inamori K., et al. Preoperative chemoradiotherapy plus nivolumab before surgery in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(6): 1136-1146.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3213.
 11. Antoniotti C., Rossini D., Pietrantonio F., et al. GONO Foundation Investigators. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(7): 876-887.-DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00274-1.
 12. Chowell D., Morris L.G.T., Grigg C.M., et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science.* 2018; 359(6375): 582-587.-DOI: 10.1126/science.aao4572.
 13. Tsai Y.Y., Qu C., Bonner J.D., et al. Heterozygote advantage at HLA class I and II loci and reduced risk of colorectal cancer. *Front Immunol.* 2023; 14: 1268117.-DOI: 10.3389/fimmu.2023.1268117.
 14. Lu Z., Chen H., Jiao X., et al. Germline HLA-B evolutionary divergence influences the efficacy of immune checkpoint blockade therapy in gastrointestinal cancer. *Genome Med.* 2021; 13(1): 175.-DOI: 10.1186/s13073-021-00997-6.
 15. Montesin M., Murugesan K., Jin D.X., et al. Somatic HLA class I loss is a widespread mechanism of immune evasion which refines the use of tumor mutational burden as a biomarker of checkpoint inhibitor response. *Cancer Discov.* 2021; 11(2): 282-292.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0672.
 16. Han J., Dong Y., Zhu X., et al. Assessment of human leukocyte antigen-based neoantigen presentation to determine pan-cancer response to immunotherapy. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 1199.-DOI: 10.1038/s41467-024-45361-5.
 17. Raab W.J., Mazzocchi A., Radice P., et al. Colon Cancer Immunology and Immunotherapy (CCII) study group. A microsatellite in the coding sequence of HLA-A/B is a mutation hotspot in colon cancer with microsatellite instability. *Gastroenterology.* 2022; 162(3): 960-963.e3.-DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.006.
 18. Filip I., Wang A., Kravets O., et al. Pervasiveness of HLA allele-specific expression loss across tumor types. *Genome Med.* 2023; 15(1): 8.-DOI: 10.1186/s13073-023-01154-x.
 19. Zaretsky J.M., Garcia-Diaz A., Shin D.S., et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2016; 375(9): 819-29.-DOI: 10.1056/NEJMoa1604958.
 20. Kloor M., Michel S., Buckowitz B., et al. Beta2-microglobulin mutations in microsatellite unstable colorectal tumors. *Int J Cancer.* 2007; 121(2): 454-8.-DOI: 10.1002/ijc.22691.
 21. Challoner B.R., Woolston A., Lau D., et al. Genetic and immune landscape evolution in MMR-deficient colorectal cancer. *J Pathol.* 2024; 262(2): 226-239.-DOI: 10.1002/path.6228.
 22. Middha S., Yaeger R., Shia J., et al. Majority of B2M-mutant and -deficient colorectal carcinomas achieve clinical benefit from immune checkpoint inhibitor therapy and are microsatellite instability-high. *JCO Precis Oncol.* 2019; 3: PO.18.00321.-DOI: 10.1200/PO.18.00321.
 23. Zhang C., Li D., Xiao B., et al. B2M and JAK1/2-mutated MSI-H colorectal carcinomas can benefit from anti-PD-1 therapy. *J Immunother.* 2022; 45(4): 187-193.-DOI: 10.1097/CJI.0000000000000417.
 24. de Vries N.L., van de Haar J., Veninga V., et al. $\gamma\delta$ T cells are effectors of immunotherapy in cancers with HLA class I defects. *Nature.* 2023; 613(7945): 743-750.-DOI: 10.1038/s41586-022-05593-1.
 25. Zhu D., Ren X., Xie W., et al. Potential of gamma/delta T cells for solid tumor immunotherapy. *Front Immunol.* 2024; 15: 1466266.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1466266.
 26. Jungbluth A.A., Frosina D., Fayad M., et al. Immunohistochemical detection of gamma/delta T lymphocytes in formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2019; 27(8): 581-583.-DOI: 10.1097/PAI.0000000000000650.
 27. Fakih M., Raghav K.P.S., Chang D.Z., et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study. *EClinicalMedicine.* 2023; 58: 101917.-DOI: 10.1016/j.eclim.2023.101917.
 28. Bortolomeazzi M., Keddar M.R., Montorsi L., et al. Immunogenomics of colorectal cancer response to checkpoint blockade: analysis of the KEYNOTE 177 trial and validation cohorts. *Gastroenterology.* 2021; 161(4): 1179-1193.-DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.064.
 29. Borràs D.M., Verbandt S., Ausserhofer M., et al. Single cell dynamics of tumor specificity vs bystander activity in CD8⁺ T cells define the diverse immune landscapes in colorectal cancer. *Cell Discov.* 2023; 9(1): 114.-DOI: 10.1038/s41421-023-00605-4.
 30. Cristescu R., Mogg R., Ayers M., et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science.* 2018; 362(6411): eaar3593.-DOI: 10.1126/science.aar3593.
 31. Martin S., Katainen R., Taira A., et al. Lynch syndrome-associated and sporadic microsatellite unstable colorectal cancers: different patterns of clonal evolution yield highly similar tumours. *Hum Mol Genet.* 2024; dda124.-DOI: 10.1093/hmg/ddae124.
 32. Albacker L.A., Wu J., Smith P., et al. Loss of function JAK1 mutations occur at high frequency in cancers with microsatellite instability and are suggestive of immune evasion. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0176181.-DOI: 10.1371/journal.pone.0176181.
 33. Sveen A., Johannessen B., Tengs T., et al. Multilevel genomics of colorectal cancers with microsatellite instability-clinical impact of JAK1 mutations and consensus molecular subtype 1. *Genome Med.* 2017; 9(1): 46.-DOI: 10.1186/s13073-017-0434-0.
 34. Mathew D., Marmarelis M.E., Foley C., et al. Combined JAK inhibition and PD-1 immunotherapy for non-small cell lung cancer patients. *Science.* 2024; 384(6702): eadf1329.-DOI: 10.1126/science.adf1329.
 35. Ratovomanana T., Nicolle R., Cohen R., et al. Prediction of response to immune checkpoint blockade in patients with metastatic colorectal cancer with microsatellite instability. *Ann Oncol.* 2023; 34(8): 703-713.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.010.
 36. Chida K., Kawazoe A., Kawazu M., et al. A low tumor mutational burden and pten mutations are predictors of a negative

- response to PD-1 blockade in MSI-H/dMMR gastrointestinal tumors. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(13): 3714-3724.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0401.
37. Wang Z., Zhang Q., Qi C., et al. Combination of AKT1 and CDH1 mutations predicts primary resistance to immunotherapy in dMMR/MSI-H gastrointestinal cancer. *J Immunother Cancer.* 2022; 10(6): e004703.-DOI: 10.1136/jitc-2022-004703.
 38. Nusrat M., Roszik J., Katkhuda R., et al. Association of PIK-3CA mutations (mut) with immune engagement and clinical benefit from immunotherapy in microsatellite stable (MSS) colorectal cancer (CRC) patients (pts). *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37: 15_suppl, 3604-3604.
 39. Martianov A.S., Mitiushkina N.V., Ershova A.N., et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI status in a large consecutive series of colorectal carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5): 4868.-DOI: 10.3390/ijms24054868.
 40. Mulikidjan R.S., Saitova E.S., Preobrazhenskaya E.V., et al. ALK, ROS1, RET and NTRK1-3 gene fusions in colorectal and non-colorectal microsatellite-unstable cancers. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(17): 13610.-DOI: 10.3390/ijms241713610.
 41. Colle R., Lonardi S., Cachanado M., et al. BRAF V600E/RAS mutations and lynch syndrome in patients with MSI-H/dMMR metastatic colorectal cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncologist.* 2023; 28(9): 771-779.-DOI: 10.1093/oncolo/oyad082.
 42. Hua H., He W., Chen N., et al. Genomic and transcriptomic analysis of MSI-H colorectal cancer patients with targetable alterations identifies clinical implications for immunotherapy. *Front Immunol.* 2023; 13: 974793.-DOI: 10.3389/fimmu.2022.974793.
 43. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015; 21(11): 1350-6.-DOI: 10.1038/nm.3967.
 44. Borrás, Daniel Morales, et al. Single cell dynamics of tumor specificity vs bystander activity in CD8+ T cells define the diverse immune landscapes in colorectal cancer. *Cell Discovery.* 2023; 9.1: 114.
 45. Chida K., Kawazoe A., Suzuki T., et al. Transcriptomic profiling of MSI-H/dMMR gastrointestinal tumors to identify determinants of responsiveness to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(10): 2110-2117.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0041.
 46. Llosa N.J., Cruise M., Tam A., et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015; 5(1): 43-51.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
 47. Le D.T., Uram J.N., Wang H., et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.-DOI: 10.1056/NEJMoal500596.
 48. Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M., et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(8): 773-779.-DOI: 10.1200/JCO.2017.76.9901.
 49. Miyashita H., Bevins N.J., Thangathurai K., et al. The transcriptomic expression pattern of immune checkpoints shows heterogeneity between and within cancer types. *Am J Cancer Res.* 2024; 14(5): 2240-2252.-DOI: 10.62347/JRJP7877.
 50. Volkov N.M., Yanus G.A., Ivantsov A.O., et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs.* 2020; 38(3): 894-898.-DOI: 10.1007/s10637-019-00842-z.
 51. Feng H., Zhang S., Zhou Q., et al. Intratumor tertiary lymphatic structure evaluation predicts the prognosis and immunotherapy response of patients with colorectal cancer. *Front Immunol.* 2024; 15: 1302903.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1302903.
 52. Masuda K., Kornberg A., Miller J., et al. Multiplexed single-cell analysis reveals prognostic and nonprognostic T cell types in human colorectal cancer. *JCI Insight.* 2022; 7(7): e154646.-DOI: 10.1172/jci.insight.154646.
 53. Huang Q., Wu X., Wang Z., et al. The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8+ T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes. *Cell.* 2022; 185(22): 4049-4066.e25.-DOI: 10.1016/j.cell.2022.09.020.
 54. Huang H., Ge J., Fang Z., et al. Precursor exhausted CD8+T cells in colorectal cancer tissues associated with patient's survival and immunotherapy responsiveness. *Front Immunol.* 2024; 15: 1362140.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1362140.
 55. Li J., Hu H., Qin G., et al. Biomarkers of pathologic complete response to neoadjuvant immunotherapy in mismatch repair-deficient colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2023; 30(2): 368-378.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-2213.
 56. An H.J., Chon H.J., Kim C. Peripheral blood-based biomarkers for immune checkpoint inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17): 9414.-DOI: 10.3390/ijms22179414.
 57. Corti F., Lonardi S., Intini R. et al. The Pan-Immune-Inflammation Value in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2021; 150: 155-167.-DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.043.
 58. Pietrantonio F., Lonardi S., Corti F., et al. Nomogram to predict the outcomes of patients with microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2021; 9(8): e003370.-DOI: 10.1136/jitc-2021-003370.
 59. Saberzadeh-Ardestani B., Jones J.C., Hubbard J.M., et al. Association between survival and metastatic site in mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(2): e230400.-DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0400.
 60. Flecchia C., Auclin E., Alouani E., et al. Primary resistance to immunotherapy in patients with a dMMR/MSI metastatic gastrointestinal cancer: who is at risk? An AGE0 real-world study. *Br J Cancer.* 2024; 130(3): 442-449.-DOI: 10.1038/s41416-023-02524-3.
 61. Khorfan R., Sedighim S., Caba-Molina D., et al. Improved survival with immunotherapy for microsatellite unstable colorectal cancer with peritoneal metastases. *J Surg Oncol.* 2024.-DOI: 10.1002/jso.27740.
 62. Yu J., Green M.D., Li S., et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. *Nat Med.* 2021; 27(1): 152-164.-DOI: 10.1038/s41591-020-1131-x.
 63. Tumeh P.C., Hellmann M.D., Hamid O., et al. Liver metastasis and treatment outcome with anti-PD-1 monoclonal antibody in patients with melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res.* 2017; 5(5): 417-424.-DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0325.
 64. Fakhri M., Wang C., Sandhu J., et al. Immunotherapy response in microsatellite stable metastatic colorectal cancer is influenced by site of metastases. *Eur J Cancer.* 2024; 196: 113437.-DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113437.
 65. Afsari B., Kuo A., Zhang Y., et al. Supervised mutational signatures for obesity and other tissue-specific etiological

- factors in cancer. *Elife*. 2021; 10: e61082.-DOI: 10.7554/eLife.61082.
66. Schwartz C., Schmidt V., Deinzer A., et al. Deinzer A. In-nate PD-L1 limits T cell-mediated adipose tissue inflammation and ameliorates diet-induced obesity. *Sci Transl Med*. 2022; 14(635): eabj6879.-DOI: 10.1126/scitranslmed.abj6879.
 67. Pasquarelli-do-Nascimento G., Machado S.A., de Carvalho J.M.A., Magalhães K.G. Obesity and adipose tissue impact on T-cell response and cancer immune checkpoint blockade therapy. *Immunother Adv*. 2022; 2(1): ltac015.-DOI: 10.1093/immadv/ltac015.
 68. Cortellini A., Bersanelli M., Buti S., et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 57.-DOI: 10.1186/s40425-019-0527-y.
 69. Collet L., Delrieu L., Bouhamama A., et al. Association between body mass index and survival outcome in metastatic cancer patients treated by immunotherapy: analysis of a french retrospective cohort. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(9): 2200.-DOI: 10.3390/cancers13092200.
 70. Pleguezuelos-Manzano C., Puschhof J., Rosendahl Huber A., et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks(+) *E. coli*. *Nature*. 2020; 580(7802): 269-273.-DOI: 10.1038/s41586-020-2080-8.
 71. Allen J., Rosendahl Huber A., Pleguezuelos-Manzano C., et al. Colon tumors in enterotoxigenic bacteroides fragilis (ETBF)-colonized mice do not display a unique mutational signature but instead possess host-dependent alterations in the APC gene. *Microbiol Spectr*. 2022; 10(3): e0105522.-DOI: 10.1128/spectrum.01055-22.
 72. Joo J.E., Chu Y.L., Georgeson P., et al. Intratumoral presence of the genotoxic gut bacteria pks+ *E. coli*, Enterotoxigenic Bacteroides fragilis, and Fusobacterium nucleatum and their association with clinicopathological and molecular features of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2024; 130(5): 728-740.-DOI: 10.1038/s41416-023-02554-x.
 73. Madison R.W., Hu X., Ramanan V., et al. Clustered 8-oxoguanine mutations and oncogenic gene fusions in microsatellite-unstable colorectal cancer. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6: e2100477.-DOI: 10.1200/PO.21.00477.
 74. Jia D., Wang Q., Qi Y., et al. Microbial metabolite enhances immunotherapy efficacy by modulating T cell stemness in pan-cancer. *Cell*. 2024; 187(7): 1651-1665.e21.-DOI: 10.1016/j.cell.2024.02.022.
 75. Jiang S.S., Xie Y.L., Xiao X.Y., et al. Fusobacterium nucleatum-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer. *Cell Host Microbe*. 2023; 31(5): 781-797.e9.-DOI: 10.1016/j.chom.2023.04.010.

Поступила в редакцию / Received / 07.11.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 29.11.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Григорий Аркадьевич Янус / Grigory A. Yanus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>, SPIN: 7502-5907.

Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.

Дарья Евгеньевна Мартыненко / Darya E. Martynenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7127-900X>.

Анастасия Николаевна Ершова / Anastasia N. Ershova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8043-5265>.

Арина Андреевна Перевалова / Arina A. Perevalova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9673-9590>.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>, SPIN: 6898-4687; Researcher ID (WOS) B-2136-2013; Author ID (Scopus): 56003023200.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; SPIN (РИНЦ): 1909-7323, Author ID (Scopus) 7003644486.

