

Современные достижения в иммунотерапии рака почки

А.А. Коротаева¹, Н.В. Апанович¹, Э.А. Брага^{1, 2}, В.Б. Матвеев^{3, 4}, А.В. Карпухин¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»;
Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университета им. М.В. Ломоносова»;
Россия, 119192 Москва, Ломоносовский проспект, 31, корп. 5

Контакты: Александра Алексеевна Коротаева kor2306@mail.ru

В России среди опухолей мочеполовой системы почечно-клеточный рак занимает 2-е место после злокачественных новообразований предстательной железы. У 25 % пациентов на момент установления диагноза обнаруживаются метастазы. Лечение на поздних стадиях почечно-клеточного рака часто является недостаточно эффективным. Внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов, механизм действия которых основан на ингибировании иммунных контрольных точек, изменило прогноз заболевания для многих пациентов с различными злокачественными новообразованиями, в том числе с раком почки. В этой статье мы описали результаты последних клинических исследований по применению иммунотерапии в лечении почечно-клеточного рака. Наиболее эффективно сочетание препаратов, ингибирующих разные контрольные точки, и комбинации ингибитора контрольной точки с препаратом таргетной терапии. Такой подход, видимо, будет магистральным в терапии почечно-клеточного рака в ближайшей перспективе. Рассмотрены комбинации ингибиторов контрольных точек с лучевой терапией и иммуномодулирующими препаратами, а также роль микроРНК в регуляции экспрессии иммунных контрольных точек, значение и характеристики микробиома в связи с успешностью иммунотерапии рака почки, профили экспрессии генов в качестве биомаркеров иммунного ответа и другие биомаркеры. Лучшее понимание механизмов, ограничивающих эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек, позволит улучшить лечение.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак почки, анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-CTLA-4, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, микроРНК, таргетная терапия

Для цитирования: Коротаева А.А., Апанович Н.В., Брага Э.А. и др. Современные достижения в иммунотерапии рака почки. Онкоурология 2019;15(4):30–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38

Current advances in kidney cancer immunotherapy

A.A. Korotaeva¹, N.V. Apanovich¹, E.A. Braga^{1, 2}, V.B. Matveev^{3, 4}, A.V. Karpukhin¹

¹N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴Department of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University;
Build. 5, 31 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia

In Russia, among tumors of the genitourinary system, renal cell carcinoma takes the 2nd place after prostate cancer. In 25 % of patients at the time of diagnosis, metastases are detected. Treatment of advanced stages of renal cell carcinoma is often not effective enough. The introduction into clinical practice of modern immunotherapeutic drugs based on inhibition of immune check points has changed the prognosis of the disease for many patients with various malignant neoplasms, including kidney cancer. In this article, we described the results of recent clinical trials on the use of immunotherapy in the treatment of kidney cancer. The most effective is combination of drugs that inhibit different immune check points, and a combination of a check point inhibitor with a targeted drug. This approach is likely to be a major one in the treatment of renal cell carcinoma in the short term. Combinations of control point inhibitors with radiation therapy and immunomodulatory drugs, the role of miRNAs in the regulation of expression of immune control points, the significance and characteristics of the microbiome in connection with the success of immunotherapy for kidney cancer, gene expression profiles as biomarkers of the immune response, and other biomarkers are considered. A better understanding of the mechanisms that limit the effectiveness of immune control point inhibitors will improve future treatment.

Key words: immunotherapy, kidney cancer, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4, immune response checkpoint inhibitors, microRNA, targeted therapy

For citation: Korotaeva A.A., Apanovich N.V., Braga E.A. et al. Current advances in kidney cancer immunotherapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):30–8. (In Russ.).

Введение

Рак почки занимает 10-е место по распространенности среди злокачественных новообразований во всем мире. Мужчины страдают данной патологией в 2 раза чаще, чем женщины. Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 3 % случаев всех урологических новообразований. По распространенности рак почки занимает 3-е место после рака предстательной железы и мочевого пузыря, а по количеству летальных исходов среди них – 1-е место [1]. Опухоли почки, как и любого другого органа, могут быть доброкачественными и злокачественными. Статистика свидетельствует о том, что у 90–93 % пациентов с опухолями почки диагностируются злокачественные новообразования. Светлоклеточный рак почки – самая распространенная злокачественная опухоль почки, составляющая приблизительно 75 % всех случаев [2]. Несмотря на то что заболевание преимущественно встречается у пожилых людей, участились случаи его выявления у лиц молодого возраста [3]. У 25–30 % пациентов на момент установления диагноза обнаруживаются метастазы.

Основной метод лечения ПКР – хирургический, однако при метастатическом раке почки актуальна лекарственная противоопухолевая терапия. К современным средствам терапии относятся таргетные препараты, блокирующие функции генов, связанных с ангиогенезом или функционирующих в составе основных сигнальных путей развития рака почки. К ним относятся ингибиторы тирозинкиназ, такие как акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб (одобрен в комбинации с эверолимусом), пазопаниб, сорафениб и сунитиниб, а также антитело к VEGF – бевацизумаб [4].

С развитием молекулярных технологий появились более эффективные новые подходы и препараты. Это современная иммунотерапия, основанная на ингибировании иммунных контрольных точек. Контрольные точки – особые молекулы на клетках иммунной системы, которые используются для того, чтобы здоровые клетки могли сдерживать цитотоксические лимфоциты от иммунной атаки. Рецептор и лиганды программируемой клеточной гибели (programmed cell death 1 (PD-1), programmed death-ligand 1, 2 (PD-L1, PD-L2)) – наиболее изученные представители семейства иммунных контрольных точек, представляют собой один из ключевых элементов регуляции иммунного ответа. Способность злокачественных клеток воздействовать на рецепторы контрольных точек является одним из важнейших механизмов подавления противоопухолевого иммунитета. Иммунные контрольные точки ингибируют цитолитическую активность Т-лимфоцитов, что необходимо для предотвращения аутоиммунного повреждения тканей. В свою очередь, опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности лиганды PD-L1/PD-L2 для уклонения

от иммунного контроля. Таким образом, ингибирование контрольных точек позволяет собственному иммунитету элиминировать опухолевые клетки.

Описание иммунотерапии рака почки на основе ингибирования иммунных контрольных точек было уже проведено в недавнем обзоре [5]. Однако эта область терапии интенсивно развивается, быстро появляются новые существенные данные, связанные, в частности, с завершением клинических исследований по комбинированной терапии, которая рассматривается как наиболее перспективная и многообещающая.

Новые данные, а также малорассмотренные вопросы, такие как роль микроРНК в регуляции экспрессии иммунных контрольных точек, иммуномодулирующие средства, профили экспрессии генов в качестве биомаркеров иммунного ответа и др., представлены в настоящем обзоре.

Лечение рака почки. Ингибирование контрольных точек

Около 10 лет назад было несколько препаратов, которые продемонстрировали клиническую эффективность в лечении метастатического ПКР. В последние годы появились новые препараты, которые произвели революцию в лечении. Действительно, каждый новый одобренный препарат обеспечивает дальнейший шаг в увеличении выживаемости пациентов. Важно лучше понимать биологические особенности, а также генетические характеристики опухоли [6].

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) были одобрены 10 новых агентов для лечения метастатического рака почки.

На данный момент наибольшее внимание уделяется моноклональным антителам против иммунных контрольных точек PD-1, PD-L1, CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Ниволумаб, моноклональное антитело против PD-1, показало улучшение частоты ответа и общей выживаемости у пациентов с ранее леченным ПКР. В 2015 г. ниволумаб стал первым ингибитором иммунной контрольной точки, который был одобрен FDA и EMEA (European Medicine Agency, Европейское агентство лекарственных средств) в качестве препарата 2-й линии для лечения метастатического ПКР.

Рецепторы PD-1 и CTLA-4 являются коингибирующими молекулами, в норме экспрессируются главным образом на активированных Т-лимфоцитах. У рецептора PD-1 имеются лиганды PD-L1 и PD-L2, а у рецептора CTLA-4 – лиганды CD80/CD86, которые могут экспрессироваться как на опухолевых, так и на иммунных клетках при различных типах рака. При связывании рецепторов PD-1 и CTLA-4 со своими лигандами происходит инактивация Т-клетки, приводящая к подавлению противоопухолевого иммунитета. С учетом этого блокирование с помощью антител взаимодействия

рецептор-лиганд может усилить противоопухолевый иммунитет. Использование ингибиторов контрольных точек PD-1 и CTLA-4 привело к увеличению выживаемости пациентов в ряде исследований, включая исследования при раке почки, меланоме, немелкоклеточном раке легкого, по сравнению с традиционными видами лекарственного лечения [7].

Прямые иммунологические последствия лечения анти-PD-1 и анти-CTLA-4 были в основном исследованы на Т-клетках. Считается, что блокада CTLA-4 наиболее вероятно влияет на стадию активации Т-клеток в лимфатических узлах. Блокирование антителами, нацеленными на передачу сигналов PD-1, главным образом влияет на эффекторную стадию иммунного ответа. Поскольку передача сигналов PD-1 может также влиять на другие типы клеток (такие как дендритные клетки и В-клетки), ингибирование пути PD-1/PD-L1/PD-L2 также может иметь независимые от Т-клеток эффекты, которые влияют на иммунный ответ [8].

Можно предположить, что ингибиторы иммунной контрольной точки специфически усиливают функцию Т-клеток. Характеристики самой опухоли также могут влиять на эффективность ингибитора иммунной контрольной точки. Мутационная нагрузка опухолевых клеток (ТМВ) может увеличивать их антигенность, но также усиливать их способность избегать вызванных лечением иммунных реакций.

Побочные эффекты, связанные с ингибированием иммунных контрольных точек

В норме функция PD-1 и CTLA-4 заключается в предотвращении повреждения собственным иммунитетом и ограничении иммунной защиты организма. Следовательно, ингибирование этих рецепторов посредством терапевтических антител для лечения рака связано с широким спектром побочных эффектов, которые напоминают аутоиммунные реакции. Частота тяжелых побочных эффектов значительно варьирует в зависимости от исследования и лечения. В клинических исследованиях, в которых непосредственно сравнивались различные типы ингибиторов иммунной контрольной точки и их комбинации, отмечалось, что большее число пациентов испытывали побочные эффекты III–IV степеней тяжести при лечении анти-CTLA-4 (27,3 %) по сравнению с анти-PD-1 (16,3 %). Еще большее число нежелательных явлений III–IV степеней наблюдалось при лечении комбинацией обоих препаратов (55 %) [9].

Несмотря на то что лечение ингибитором иммунной контрольной точки может быть эффективным на начальном этапе, у многих пациентов в конечном итоге развиваются рецидив и прогрессирование заболевания. Поэтому в ряде исследований были предприняты попытки понять механизмы, с помощью которых лечение анти-PD-1 и анти-CTLA-4 теряет свою

эффективность. Селекционное воздействие ингибитором контрольной точки может привести к появлению опухолевых клеток, которые уклоняются от лечения посредством активации новых сигнальных путей. Например, недавно было показано, что опухолевые клетки от пациентов со злокачественными новообразованиями, резистентными к лечению анти-PD-1, приобретают мутации, делающие их менее восприимчивыми к уничтожению, вызванному Т-клетками, из-за потери элементов ответа интерферона γ или главного комплекса гистосовместимости класса I [10].

Лечение анти-PD-1 или анти-CTLA-4 также может вызывать активацию других ингибирующих рецепторов. Например, у пациентов с меланомой или раком предстательной железы наблюдается повышенная регуляция ингибитора V-домена ингибиторного рецептора активации Т-клеток (VISTA) на различных инфильтрирующих опухоль иммунных клетках после лечения анти-CTLA-4 [11]. В другом исследовании отмечалась активация ингибирующего рецептора TIM-3 на поверхности Т-клеток у мышей, леченных анти-PD-1, с раком легкого, а также активация TIM-3 на Т-клетках у пациентов с аденокарциномой при резистентности к лечению PD-1 [12].

Результаты недавно проведенного исследования выявили еще один неожиданный механизм устойчивости к анти-PD-1-терапии у мышей, при котором ассоциированные с опухолью макрофаги удаляли терапевтическое антитело с поверхности Т-клеток *in vivo*, таким образом делая их снова восприимчивыми к ингибирующей передаче сигналов. Это явление может быть частично преодолено путем введения агентов, блокирующих Fc-рецептор, до лечения [13]. Лучшее понимание механизмов, ограничивающих эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек, позволит улучшить будущее лечение.

Комбинированная терапия

Почечно-клеточный рак не чувствителен к традиционной химиотерапии. Плохая селективность, выраженные побочные эффекты и лекарственная устойчивость являются основными барьерами для химиотерапевтических препаратов [14]. Перспективной считается комбинированная терапия с ингибиторами контрольных точек. Таковая включает комбинации ингибиторов контрольных точек, их сочетание с таргетными препаратами, исследуются возможность и эффективность сочетания с радиотерапией при метастатическом раке почки.

Комбинация ингибиторов контрольных точек

Успешной явилась комбинация ингибиторов PD-1 (ниволумаб) и CTLA-4 (ипилимумаб), которая продемонстрировала увеличение общей выживаемости больных ПКР, а также меньшую токсичность

по сравнению с лечением сунитинибом. В клиническом исследовании III фазы CheckMate 214 при лечении комбинацией ниволумаб + ипилимумаб медиана общей выживаемости не была достигнута, а при применении сунитиниба она составила 32,9 мес. При этом различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) не выявлено. В то же время в когорте больных с экспрессией PD-L1 преимущество указанной комбинации по отношению к сунитинибу было более выраженным: медиана ВБП составила 22,8 мес против 5,9 мес [15, 16].

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба была одобрена FDA для лечения метастатического ПКР без предыдущей терапии и включена в рекомендации Европейской ассоциации урологов.

Сочетание ингибиторов контрольных точек с таргетными препаратами

Комбинация пембролизумаба (ингибитор PD-1) и акситиниба (антиангиогенный таргетный препарат, блокирующий рецепторы VEGF) была изучена в клиническом исследовании III фазы KEYNOTE 426 по сравнению с действием сунитиниба. Это единственное на сегодняшний день исследование III фазы в 1-й линии терапии ПКР, в котором наблюдалось достоверное увеличение всех показателей эффективности, в частности увеличение общей выживаемости, ВБП и почти в 2 раза более частое развитие объективного ответа. Эти клинические показатели не зависели от экспрессии PD-L1 и группы прогноза по IMDC [17]. Комбинация пембролизумаба и акситиниба одобрена FDA и ЕМА в качестве 1-й линии терапии больных метастатическим ПКР.

Акситиниб применяли также в комбинации с авелумабом, ингибитором PD-L1. Такое сочетание приводило к увеличению ВБП у больных ПКР, но не увеличивало общую выживаемость по сравнению с сунитинибом в клиническом исследовании III фазы JAVELIN Renal 101. Различие в медиане ВБП возрастало среди больных с экспрессией PD-L1 [18]. Рассмотренное сочетание также было одобрено FDA в качестве 1-й линии терапии больных метастатическим ПКР.

Еще один ингибитор PD-L1 (атезолизумаб) был применен совместно с бевацизумабом – антиангиогенным таргетным препаратом, блокирующим VEGF. По сравнению с сунитинибом эта комбинация в клиническом исследовании III фазы IMmotion 151 продемонстрировала увеличение медианы ВБП у больных ПКР; различие возрастало среди больных с экспрессией PD-L1. Среди таких больных наблюдалась тенденция к увеличению общей выживаемости [19].

Сочетание с лучевой терапией

Особый интерес представляет комбинация лучевой терапии с блокадой PD-1/PD-L1. Доклини-

ческие данные подчеркивают синергетический потенциал этой комбинации [20]. У одних исследователей наблюдается положительный эффект от комбинаций ингибиторов контрольных точек с лучевой терапией, другие исследователи такой эффект не наблюдают [21]. Последние результаты побуждают к дальнейшему углубленному исследованию блокады контрольных точек в сочетании с лучевой терапией различных видов рака. Среди больных метастатическим ПКР в настоящее время проводится II фаза клинических исследований сочетания радиационной терапии с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба в целях определения его эффективности и безопасности [22].

Иммуномодулирующие средства

В настоящее время большое значение придается использованию иммуномодулирующих средств в сочетании с ингибиторами контрольных точек. При исследовании иммунного ландшафта светлоклеточного рака почки среди ассоциированных с опухолью макрофагов были выделены как костимулирующие рецепторы и лиганды (CD40, SLAMF7, CD86), так и коингибирующие (PD-L1, PD-L2). Т-клетки в микроокружении опухоли включали большее количество костимулирующих рецепторов (CD28, ICOS, OX40, 4-1BB, GITR, CD7, CD40, CD80, CD86) и несколько коингибирующих (PD-1, TIM-3, LAG-3, CTLA-4) [23]. Фенотип CD8+/PD-1+ характеризовался комбинированной экспрессией ингибирующих рецепторов TIM-3, LAG-3, CTLA-4, хотя и экспрессировался совместно с PD-1, но заметно реже. Однако это указывает на важность персонализации в выборе иммунотерапевтических средств и их комбинаций. Кроме этого, совместно с PD-1 часто экспрессируется CD38, что, как полагают S. Chevriget и соавт., указывает на истощение Т-клеток в окружении опухоли и важную роль CD38 в модулировании Т-клеточной активности.

В микроокружении опухоли при светлоклеточном раке почки экспрессируется также лиганд HHLA2 (B7H7), выполняющий, скорее всего, коингибирующую функцию и влияющий на выживаемость больных. Экспрессия HHLA2 может быть новым механизмом иммуносупрессии в опухолевом микроокружении при раке почки [24].

Для иммунного ответа важными являются проникновение и накопление в микроокружении опухоли эффекторных Т-клеток. Этому способствует ингибирование DPP (dipeptidyl peptidase). Недавно предложено совместное ингибирование иммунной контрольной точки и DPP с помощью известного лекарственного средства талабостата (talabostat), которое, вероятно, способно увеличить эффективность иммунотерапии [25].

На иммуномодуляцию в опухолевом микроокружении влияет и активность пути Wnt, который может быть дополнительной мишенью при иммунотерапии [26].

Из-за большого количества клинически одобренных иммуномодулирующих средств (в настоящее время их более 25) существует почти бесконечное количество комбинаторных схем для клинических испытаний. В связи с этим важно отметить, что комбинация 2 иммуномодулирующих препаратов может оказывать антагонистическое, а не синергетическое действие [27]. В то же время применение иммуномодуляторов может приводить к впечатляющим результатам. Например, на модели колоректального рака ингибирование PD-1/PD-L1 показало только небольшую эффективность, но существенный результат был достигнут, когда блокада PD-1/PD-L1 была объединена с ингибированием трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [28].

Роль микроРНК в регуляции экспрессии иммунных контрольных точек

Результаты недавних исследований показали, что измененная экспрессия микроРНК играет ключевую роль в регуляции иммунных контрольных точек. МикроРНК представляют собой класс некодирующих РНК, которые функционируют в иммунных клетках путем модулирования экспрессии генов. Было обнаружено, что некоторые микроРНК непосредственно нацелены на 3'-нетранслируемую область (UTR) матричных РНК (мРНК) PD-1 или PD-L1. Определенные микроРНК могут регулировать PD-1/PD-L1 косвенно, через сигнальные молекулы, такие как PTEN, IFR-1 и др. Даже если изменение экспрессии микроРНК является незначительным, оно может вызвать значительные изменения в пути передачи сигналов PD-1/PD-L1. Манипуляции с экспрессией PD-1/PD-L1 – не единственная возможность для микроРНК регулировать путь PD-1/PD-L1. МикроРНК, регулирующие транспорт или нижестоящие мишени PD-1/PD-L1, также могут оказывать существенное влияние на путь PD-1/PD-L1. Например, протеинкиназа 70, связанная с зета-цепью нисходящей молекулы PD-1 (ZAP70), регулируется miR-631. Было показано, что 49 микроРНК нацелены на 3'-UTR либо самого PD-1/PD-L1, либо их восходящих генов. Среди них 5 микроРНК (miR-101, miR-106b, miR-181a, miR-150 и miR-200c) имеют 2 мРНК-мишени [29]. Q. Zhang и соавт. показали, что сывороточный miR-183 достоверно выше у больных ПКР, чем у здоровых лиц контрольной группы [30]. В настоящее время мало известно о корреляции между этими микроРНК и прогностической ролью PD-L1 или терапевтическими эффектами антител к PD-1/PD-L1. Возможно, что в дополнение к дальнейшему пониманию молекулярной регуляторной

сети PD-1/PD-L1 эти микроРНК также могут быть потенциальными полезными биомаркерами для прогноза лечения антителами против PD-1/PD-L1 [31].

Существует необходимость в дальнейших исследованиях для оценки взаимодействий между экспрессией микроРНК и PD-L1, так как такие связи могут частично объяснить различные ответы на иммунотерапию у пациентов. Механизм регуляции экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках остается неясным. Однако микроРНК могут играть важную роль в этом процессе, и изучение их экспрессии может привести к открытию новых средств иммунотерапии [29].

Биомаркеры для прогнозирования реакции ингибирования контрольных точек

Микросателлитная нестабильность и мутационная нагрузка опухоли. Тест на биомаркеры (для пембролизумаба) – определение микросателлитной нестабильности (MSI) или нарушения репарации ДНК (dMMR). Пембролизумаб – первый препарат, который был одобрен FDA с «опухолезависимым» показанием, основанным на результатах 5 различных клинических исследований, включая 15 видов опухолевых заболеваний с наличием MSI/dMMR. MSI/dMMR приводит к увеличению ТМВ, делая опухоли восприимчивыми к блокаде PD-1/PD-L1 [32]. В различных исследованиях прямое определение ТМВ также было установлено в качестве прогностического биомаркера для иммунотерапии [33, 34]. Однако недавно представленные данные свидетельствуют о том, что не все пациенты с опухолями MSI/dMMR также имеют высокий уровень ТМВ [35]. Кроме этого, высокий показатель ТМВ также наблюдается при отсутствии MSI/dMMR [36]. Поэтому необходимо проведение дополнительных исследований для обоснования стратегий выбора MSI/dMMR или ТМВ в качестве биомаркера для ответа на ингибирование контрольных точек.

Профили экспрессии генов

Недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что профили экспрессии генов воспаления могут превосходить ТМВ в качестве маркера у пациентов с метастатическим ПКР: пациенты были лечены атезолизумабом (анти-PD-L1) или комбинацией атезолизумаба с бевацизумабом по сравнению с сунитинибом. Показатели экспрессии генов эффекторных Т-клеток, интерферона γ и миелоидного воспалительного гена превосходили ТМВ в прогнозировании ответа на атезолизумаб [37].

В клиническом исследовании III фазы IMmotion 151 были идентифицированы профили экспрессии генов в ПКР, коррелирующие с повышенной выживаемостью больных при лечении комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба по сравнению с лечением сунитинибом. Профиль, характеризующийся высокой

экспрессией эффекторных Т-клеток, был ассоциирован с повышенной беспрогрессивной выживаемостью больных при лечении указанной комбинацией. Аналогичный результат наблюдали при низкой экспрессии генов, связанных с ангиогенезом.

Напротив, лечение сунитинибом показало лучшие результаты у пациентов с опухолями с высокой экспрессией генов ангиогенеза. В подгруппе с низкой экспрессией таких генов медиана выживаемости составила 8,94 мес при лечении атезолизумабом совместно с бевацизумабом против 5,95 мес при лечении сунитинибом. В подгруппе с высокой экспрессией различие не было столь существенным: соответствующие значения составили 12,45 и 10,2 мес. В подгруппе с высокой экспрессией эффекторных Т-клеток медианы составили 12,45 и 8,34 мес, с низкой экспрессией — 9,72 и 8,41 мес соответственно, т. е. высокая экспрессия указывает на повышенную эффективность комбинации атезолизумаба и бевацизумаба [38].

Дальнейшие исследования необходимы для интеграции вышеупомянутых тканевых биомаркеров в один клинически применимый диагностический алгоритм.

Растворимые биомаркеры

Изучение растворимых биомаркеров для прогнозирования ответа в периферической крови будет иметь несколько преимуществ по сравнению с тканевыми биомаркерами. Например, они легко и неинвазивно доступны и могут изучаться для непрерывного прогнозирования ответа. Растворимые формы PD-1 и PD-L1 (sPD1 и sPD-L1) также присутствуют в периферической крови [39]. Мало исследований проводилось для изучения sPD-1 и sPD-L1 в качестве биомаркеров ответа на ингибирование контрольных точек. Результаты небольшого исследования показали, что высокие уровни sPD-L1 предсказывают плохой ответ на ниволумаб [40], что противоречит тканевому маркеру PD-L1, поскольку высокая экспрессия ткани PD-L1 указывает на более высокую вероятность ответа на ингибирование контрольной точки. Результаты, полученные у пациентов с раком поджелудочной железы, позволяют предположить, что sPD-1 и sPD-L1 являются скорее индикаторами системного воспаления и не зависят от опухолевой экспрессии PD-L1 [21]. Вместе эти результаты ставят под сомнение способность sPD-1 и sPD-L1 в качестве биомаркеров для ингибирования контрольных точек.

Появляющимся растворимым биомаркером для ингибирования контрольных точек является циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК) в периферической крови. Такая цоДНК может быть использована для определения ТМВ [41]. Было показано, что ТМВ, измеренный в периферической крови, предсказывает ответ на блокаду контрольной точки [41, 42]. Результаты недавно опубликованных исследований показывают,

что изменения уровня цоДНК также могут быть ранними показателями ответа на иммунотерапию [43, 44]. Важно отметить, что это также может помочь отличить псевдопрогрессию от действительно прогрессирующего заболевания у пациентов, получающих иммунотерапию.

Другие перспективные комбинации для лечения рака

Средства, блокирующие PD-1 и CTLA-4, эффективны не у всех пациентов. И даже у тех больных, которые первоначально хорошо отвечали на лечение, могут развиваться рецидивы рака. Это показывает необходимость улучшенного или альтернативного лечения. Известно, что в развитии рака почки важную роль играют метилирование ДНК и модификация гистонов. Проводятся клинические исследования сочетаний анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии с ингибиторами гистондеацетилазы [45].

Были исследованы альтернативные ингибиторные рецепторы, которые также могут быть нацелены на противоопухолевую иммунотерапию. Они включают рецепторы TIM-3, LAG-3, TIGIT и В- и Т-лимфоцитассоциированный белок (VISTA), связанные с истощением Т-клеток, а также VISTA, рецептор, обнаруженный в инфильтрирующей опухоли миелидных клетках. Ингибирование этих рецепторов способствовало противоопухолевому иммунному ответу на мышинных моделях. CD96, как было показано, ингибирует активность NK-клеток на моделях мышей [46, 47].

Также изучаются комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек друг с другом или с другими методами лечения. Действительно, комбинация анти-CTLA-4 с анти-PD-1 показала более высокую эффективность по сравнению с индивидуальным введением, но также была связана с увеличением числа побочных эффектов. Многообещающие результаты были показаны на мышах при блокировании метаболизующего триптофан фермента IDO1, который ингибирует функцию Т-клеток. В настоящее время подобные клинические испытания проводятся на людях [48]. Макрофаги также могут влиять на противоопухолевый иммунитет или даже напрямую ограничивать терапевтические антитела [49]. Поэтому их нарушения через ингибитор рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R) изучаются в клинических испытаниях вместе с анти-PD-1 после того, как была продемонстрирована эффективность на мышинной модели [50]. Противоопухолевая функция Т-клеток, индуцированная блокадой PD-1 у мышей, также может быть улучшена путем целенаправленного повышения функции митохондрий [51].

Поскольку ингибиторы иммунных контрольных точек работают, устраняя нарушения в иммунной системе, а не непосредственно повышая иммунную

функцию, пациенты могут также извлечь выгоду из комбинированной терапии, которая включает иммуностимулирующие вещества. Модели мышиной меланомы, например, показали, что комбинация анти-CTLA-4 с цитокинами, такими как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), или с антителами, нацеленными на костимуляторные рецепторы, такие как CD40, в синергизме увеличивали отторжение опухоли [52]. Генетически модифицированный вирус простого герпеса предназначен для репликации в опухолевых клетках и высвобождения GM-CSF, тем самым привлекая иммунные клетки в опухолевую среду. Вирус был протестирован в недавних клинических испытаниях в комбинации с CTLA-4 или PD-1 у пациентов с меланомой на поздней стадии, что привело к увеличению частоты ответа на лечение по сравнению с только ингибиторами иммунной контрольной точки [53].

Даже нормализация кишечной микрофлоры может улучшить результаты терапии на основе ингибитора иммунной контрольной точки. Введение только кишечных *Bifidobacteria* было связано со снижением роста опухоли на мышиной модели путем стимулирования опосредованных дендритными клетками ответов CD8+ Т-клеток. Важно отметить, что введение данных бактерий также улучшило терапевтический эффект от лечения анти-PD-1 у этих мышей [54]. В аналогичном исследовании введение *Bacteroides fragilis* стерильным мышам, получавшим анти-CTLA-4, привело к снижению роста опухоли [55]. Исследования на людях также позволили связать наличие здоровой кишечной микрофлоры *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcaceae* и *Faecalibacterium* с благоприятным исходом для лечения анти-PD-1 [56]. Как было показано, в группе больных ПКР, получавших антибиотики до или сразу после иммунотерапии, блокирующей PD-1 или PD-L1, была существенно меньшая выживаемость по сравнению с группой пациентов, не принимавших антибиотики [57]. Выявлена связь ответа на ингибирование иммунологических контрольных точек у больных ПКР с составом микробиоты: *A. muciniphila* и *Bacteroides salyersiae* были

широко представлены у не отвечающих на PD-блокаду пациентов, в то время как *Bacteroides* или *A. muciniphila* могли восстанавливать эффективность ингибирования контрольных точек [58].

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что пациенты тоже могут получить пользу от надлежащего лечения кишечной микрофлоры во время лечения ингибитором иммунной контрольной точки.

Заключение

Несмотря на то что таргетная терапия PD-1/PD-L1 и CTLA-4 смогла увеличить среднюю продолжительность жизни больных раком, смертность среди пациентов на поздней стадии заболевания остается высокой, что подчеркивает необходимость дальнейших инноваций в этой области. К таковым относятся комбинаторные схемы терапии, одобренные к использованию в текущем году. Как анти-PD-1-, так и анти-CTLA-4-терапия, по-видимому, более эффективна у пациентов с ранее существовавшим противоопухолевым иммунитетом. Это позволяет предположить, что у пациентов без такого иммунитета эти препараты не способны опосредовать противоопухолевые иммунные ответы, на что указывает связь иммунного ответа с накопленными изменениями в геноме опухолевых клеток и, следовательно, с количеством специфических антигенов. Важны и многие функциональные характеристики как клеток опухоли, так и эффекторных Т-клеток, что можно выявлять с помощью соответствующих биомаркеров. Появилась определенная конкретика по значению микробиома и отдельных его компонентов для успеха терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. По мере того, как наше понимание механизмов действия этих препаратов будет улучшаться, открываются возможности для их совершенствования. За счет комбинации используемых в настоящее время ингибиторов иммунных контрольных точек с новыми средствами, к которым относятся иммуномодуляторы, есть надежда помочь тем пациентам, у которых неэффективны действующие схемы лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ahmed Y., Osman N., Sheikh R. et al. A new era and advances in renal cell carcinoma. *Cancer Ther Oncol Int J* 2017;6(4):555692. DOI: 10.19080/СТОИ.2017.06.555692.
2. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.
3. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Куприянов Ю.А. и др. Опухоли почек. *Русский медицинский журнал* 2014;(17):2. [Pushkar D.Yu., Rasner P.I., Kupriyanov Yu.A. et al. Tumors of the kidneys. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2014;(17):2. (In Russ.).]
4. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. *Онкоурология* 2013;9(1):28–33. [Mat-

- veev V.B., Volkova M.I. Sequential targeted therapy for disseminated kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2013;9(1):28–33. (In Russ.).
5. Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А. и др. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. *Онкоурология* 2018;14(2):54–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67. [Kushlinskii N.E., Fridman M.V., Morozov A.A. et al. Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):54–67. (In Russ.)].
 6. Santoni M., Massari F., Di Nunno V. et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical implications. *Drugs in Context* 2018;7:212528. DOI: 10.7573/dic.212528.
 7. Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol* 2018;8:86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086.
 8. Xiao X., Lao X.M., Chen M.M. et al. PD-1hi identifies a novel regulatory b-cell population in human hepatoma that promotes disease progression. *Cancer Discov* 2016;6(5):546–59. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1408.
 9. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030.
 10. 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.
 11. Gao J., Ward J.F., Pettaway C.A. et al. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer. *Nat Med* 2017;23(5):551–5. DOI: 10.1038/nm.4308.
 12. Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y. et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun* 2016;7:10501. DOI: 10.1038/ncomms10501.
 13. Arlauckas S.P., Garris C.S., Kohler R.H. et al. *In vivo* imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med* 2017;9(389). DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3604.
 14. Lai Y., Zeng T., Liang X. et al. Cell death-related molecules and biomarkers for renal cell carcinoma targeted therapy. *Cancer Cell Int* 2019;19:221. DOI: 10.1186/s12935-019-0939-2.
 15. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126.
 16. Cella D., Grünwald V., Escudier B. et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):297–310. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30778-2.
 17. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
 18. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047.
 19. Rini B.I., Powles T., Atkins M.B. et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion 151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393(10189):2404–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30723-8.
 20. Park S.S., Dong H., Liu X. et al. PD-1 restrains radiotherapy-induced Abscopal effect. *Cancer Immunol Res* 2015;3(6):610–9. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0138.
 21. Kruger S., Ilmer M., Kobold S. et al. Advances in cancer immunotherapy 2019. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):268. DOI: 10.1186/s13046-019-1266-0.
 22. Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy in Combination With Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03065179*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03065179>.
 23. Chevrier S., Levine J., Zanotelli V.R.T. et al. An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma. *Cell* 2017;169(4):736–49. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.016.
 24. Chen L., Zhu D., Feng J. et al. Overexpression of HHLA2 in human clear cell renal cell carcinoma is significantly associated with poor survival of the patients. *Cancer Cell Int* 2019;19:101. DOI: 10.1186/s12935-019-0813-2.
 25. MEHTA, Vimal D., RASTELLI, Luca, SAPRA, Aparna Katoch. A novel approach for treatment of cancer using immunomodulation. Patent WO 2017/011831 A1.
 26. Goldsberry W.N., Londoño A., Randall T.D. et al. Review of the role of Wnt in cancer immunomodulation. *Cancers* 2019;11(6):771. DOI: 10.3390/cancers11060771.
 27. Shrimali R.K., Ahmad S., Verma V. et al. Concurrent PD-1 blockade negates the effects of OX40 agonist antibody in combination immunotherapy through inducing T-cell apoptosis. *Cancer Immunol Res* 2017;5(9):755–66. DOI: 10.1158/2326-6066.
 28. Tauriello D.V.F., Palomo-Ponce S., Stork D. et al. TGFbeta drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature* 2018;554(7693):538–43. DOI: 10.1038/nature25492.
 29. Grenda A., Nicosó M., Szczurek M. et al. MicroRNAs aid the assessment of programmed death ligand 1 expression in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2019;17(6):5193–200. DOI: 10.3892/ol.2019.10207.
 30. Zhang Q., Di W., Dong Y. et al. High serum miR-183 level is associated with poor responsiveness of renal cancer to natural killer cells. *Tumour Biol* 2015;36(12):9245–9. DOI: 10.1007/s13277-015-3604-y.
 31. Wang Q., Lin W., Tang X. et al. The roles of microRNAs in regulating the expression of PD-1/PD-L1 immune checkpoint. *Int J Mol Sci* 2017;18(12). DOI: 10.3390/ijms18122540.
 32. Fabrizio D.A., George T.J. Jr, Dunne R.F. et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol* 2018;9(4):610–7. DOI: 10.21037/jgo.2018.05.06.
 33. Endris V., Buchhalter I., Allgauer M. et al. Measurement of tumor mutational burden (TMB) in routine molecular diagnostics: in silico and real-life analysis of three larger gene panels. *Int J Cancer* 2019;144(9):2303–12. DOI: 10.1002/ijc.32002.
 34. Chan T.A., Yarchoan M., Jaffee E. et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol* 2018;30(1):44–56. DOI: 10.1093/annonc/mdy495.
 35. Salem M.E., Puccini A., Grothey A. et al. 1835PDComparative molecular analysis between microsatellite instability-high (MSI-H) tumors with high tumor mutational burden (TMB-H) versus MSI-H tumors with TMB-intermediate/low. *Ann Oncol* 2018;29. DOI: 10.1093/annonc/mdy303.005.
 36. Fabrizio D.A., George T., Dunne R. et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol* 2018;9(4):610–7. DOI: 10.21037/jgo.2018.05.06.
 37. McDermott D.F., Huseni M.A., Atkins M.B. et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med* 2018;24(6):749–57. DOI: 10.1038/s41591-018-0053-3.
 38. Rini B.I. Molecular correlates differentiate response to atezolizumab + bevacizumab vs sunitinib. *ESMO 2018 Congress. Abstract LBA31*.
 39. Kruger S., Legenstein M.L., Rosgen V. et al. Serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble

- programmed death ligand 1 (sPD-L1) in advanced pancreatic cancer. *Oncoimmunology* 2017;6(5):e1310358. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1310358.
40. Costantini A., Julie C., Dumenil C. et al. Predictive role of plasmatic biomarkers in advanced non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology* 2018;7(8):e1452581. DOI 10.1080/2162402X.2018.1452581.
41. Gandara D.R., Paul S.M., Kowanetz M. et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med* 2018;24(9):1441–8. DOI: 10.1038/s41591-018-0134-3.
42. Kim E.S., Velcheti V., Mekhail T. et al. LBA55 Primary efficacy results from B-FIRST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab (atezo) in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2018;29(suppl_8):mdy424.067.
43. Lee J.H., Long G.V., Boyd S. et al. Circulating tumour DNA predicts response to anti-PD1 antibodies in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2017;28(5):1130–6. DOI: 10.1093/annonc/mdx026.
44. Goldberg S.B., Narayan A., Kole A.J. et al. Early assessment of lung cancer immunotherapy response via circulating tumor DNA. *Clin Cancer Res* 2018;24(8):1872–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1341.
45. Xing T., He H. Epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: mechanisms and potential use in molecular pathology. *Clin J Cancer Res* 2016;28(1):80–91. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.09.
46. Blake S.J., Dougall W.C., Miles J.J. et al. Molecular pathways: targeting CD96 and TIGIT for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016;22(21):5183–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0933.
47. Glen M.C., Tsuyoshi F., Gabriela M.W. et al. TIGIT marks exhausted T cells, correlates with disease progression, and serves as a target for immune restoration in HIV and SIV infection. *PLoS Pathog* 2016;12(1). DOI: 10.1371/journal.ppat.1005349.
48. Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A. et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell* 2017;168(4). DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
49. Arlauckas S.P., Garris C.S., Kohler R.H. et al. *In vivo* imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med* 2017;9(389). DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3604.
50. Antonios J.P., Soto H., Everson R.G. et al. Immunosuppressive tumor-infiltrating myeloid cells mediate adaptive immune resistance via a PD-1/PD-L1 mechanism in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2017;19(6):796–807. DOI: 10.1093/neuro/onc287.
51. Chamoto K., Chowdhury P.S., Kumar A. et al. Mitochondrial activation chemicals synergize with surface receptor PD-1 blockade for T cell-dependent antitumor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(5):E761–70. DOI: 10.1073/pnas.1620433114.
52. Sorensen M.R., Holst P.J., Steffensen M.A. et al. Adenoviral vaccination combined with CD40 stimulation and CTLA-4 blockage can lead to complete tumor regression in a murine melanoma model. *Vaccine* 2010;28(41):6757–64. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.07.066.
53. Ribas A., Dummer R., Puzanov I. et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell* 2017;170(6):1109–19.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.027.
54. Sivan A., Corrales L., Hubert N. et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350(6264):1084–9. DOI: 10.1126/science.aac4255.
55. Vétizou M., Pitt J.M., Daillière R. et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350(6264):1079–84. DOI: 10.1126/science.aad1329.
56. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L. et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018;359(6371):97–103. DOI: 10.1126/science.aan4236.
57. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L. et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91–7. DOI: 10.1126/science.aan3706.
58. Derosa L., Iebba V., Albiges L. et al. Gut microbiome composition to predict resistance in renal cell carcinoma (RCC) patients on nivolumab. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):4519. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4519.

Вклад авторов

А.А. Коротаева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Н.В. Апанович: обзор публикаций по теме статьи;

Э.А. Брага: поиск публикаций по теме;

В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи;

А.В. Карпукhin: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.A. Korotaeva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

N.V. Apanovich: review of publications on the topic of the article;

E.A. Braga: search for publications on the topic;

V.B. Matveev: review of publications on the topic of the article, manuscript editing;

A.V. Karpukhin: research design, review of publications on the topic of the article, scientific manuscript editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Коротаева/A.A. Korotaeva: <https://orcid.org/0000-0003-0083-3005>

Н.В. Апанович/N.V. Apanovich: <https://orcid.org/0000-0003-4539-5424>

Э.А. Брага/E.A. Braga: <http://orcid.org/0000-0001-5188-4094>

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

А.В. Карпукhin/A.V. Karpukhin: <https://orcid.org/0000-0002-7001-9116>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России на выполнение научно-исследовательской работы.

Financing. This work was carried the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Статья поступила: 11.10.2019. **Принята к публикации:** 19.11.2019.

Article submitted: 11.10.2019. **Accepted for publication:** 19.11.2019.