

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.62 – 006.6 – 073.524 – 076.5:576.385.3

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ОЦЕНКА  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКСПРЕССИИ PD-L1 В ТКАНИ НЕМЫШЕЧНО-  
ИНВАЗИВНОГО И МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО  
РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

**Т.А. Богуш<sup>1</sup>, К.С. Спиридонова<sup>1,2</sup>, Е.А. Богуш<sup>3</sup>, А.Н. Гришанина<sup>1</sup>,  
А.М. Щербаков<sup>1</sup>, М.И. Волкова<sup>4</sup>, З.М. Сафаров<sup>1</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>,  
В.С. Косоруков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
им. Н.Н. Блохина

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

<sup>4</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования Минздрава России

**Автор, ответственный за переписку:** Татьяна Анатольевна Богуш,  
tatbogush@mail.ru

**Аннотация.** Проведена количественная оценка экспрессии белка PD-L1 в 56 образцах уротелиального рака мочевого пузыря (РМП). Экспрессия PD-L1 выявлена во всех образцах РМП, при этом в ткани немышечно-инвазивного (НМИ) РМП показатель медианы в 1,5 раза выше, чем в мышечно-инвазивном (МИ) РМП ( $p = 0,001$ ). Высокий уровень экспрессии PD-L1  $\geq 30\%$  выявлен в 20% образцов МИ РМП, а среди НМИ опухолей – в 68% случаев, т.е. 3,4 раза чаще ( $p = 0,0004$ ). Последний факт обосновывает перспективность начала терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета уже в дебюте заболевания – при НМИ РМП.

**Ключевые слова:** мышечно-инвазивный и немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, PD-L1, иммунофлуоресцентный анализ, проточная цитометрия

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2023-64-6-559-567

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021 года, и в рамках НИР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 2023–2025 гг., рег. № 123021500076-3.

**Для цитирования:** Богуш Т.А., Спиридонова К.С., Богуш Е.А., Гришанина А.Н., Щербаков А.М., Волкова М.И., Сафаров З.М., Матвеев В.Б., Косоруков В.С. Количественная иммунофлуоресцентная оценка показателей экспрессии PD-L1 в ткани немышечно-инвазивного и мышечно-инвазивного уротелиального рака мочевого пузыря // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2023. Т. 64. № 6. С. 559–567.

## ORIGINAL ARTICLE

**QUANTITATIVE IMMUNOFLUORESCENCE EVALUATION OF PD-L1  
EXPRESSION IN NON-MUSCLE-INVASIVE AND MUSCLE-INVASIVE  
UROTHELIAL BLADDER CANCER****T.A. Bogush<sup>1</sup>, K.S. Spiridonova<sup>1,2</sup>, E.A. Bogush<sup>3</sup>, A.N. Grishanina<sup>1</sup>, A.M. Scherbakov<sup>1</sup>, M.I. Volkova<sup>4</sup>, Z.M. Safarov<sup>1</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>, V.S. Kosorukov<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University<sup>3</sup> The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation<sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”**Corresponding author:** Tatyana A. Bogush, tatbogush@mail.ru

**Abstract.** The expression of PD-L1 protein was quantified in 56 samples of urothelial bladder cancer (BC). PD-L1 expression was detected in all BC samples, while in non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) the median value is 1,5 times higher than in muscle-invasive bladder cancer (MIBC) ( $p = 0,001$ ). High PD-L1 expression level ( $\geq 30\%$ ) was observed in 20% of MIBC samples and among NMIBC tumors – in 68% of cases, that is 3,4 times more often ( $p = 0,0004$ ). The last fact justifies the prospect of starting therapy with immune checkpoint inhibitors already at the onset of the disease – at NMIBC.

**Keywords:** muscle-invasive and non-muscle-invasive bladder cancer, PD-L1, immunofluorescence analysis, flow cytometry

**Financial Support.** The work was carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, grant agreement No. 075-15-2021-1060 dated 09/28/2021, and within the framework of the research of the N.N. Blokhin National Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia 2023-2025, reg. No. 123021500076-3.

**For citation:** Bogush T.A., Spiridonova K.S., Bogush E.A., Grishanina A.N., Scherbakov A.M., Volkova M.I., Safarov Z.M., Matveev V.B., Kosorukov V.S. Quantitative immunofluorescence evaluation of PD-L1 expression in non-muscle-invasive and muscle-invasive urothelial bladder cancer // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2023. T. 64. № 6. S. 559–567.

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из десяти наиболее распространенных злокачественных новообразований [1]. К хирургическим методам лечения этого заболевания относятся трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР МП), радикальная цистэктомия с различными вариантами деривации мочи. В отдельных случаях комплексного лечения возможно выполнение органосохраняющих вмешательств в объеме резекции мочевого пузыря. Консервативное лечение включает в себя адью-

вантную внутривезикулярную иммунотерапию вакциной *Bacillus Calmette-Guérin* (БЦЖ-терапия), различные варианты химиотерапии, иммуноонкологическую терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета, лучевую терапию как в самостоятельном варианте, так и в составе схем комбинированного и комплексного лечения.

Глубина опухолевой инвазии (категория pTа-T4b) имеет важное прогностическое значение и определяет выбор лечебной тактики. На долю немышечно-инвазивного уротелиального

рака мочевого пузыря (НМИ РМП), категория pTа-T1, приходится около 70% всех случаев заболеваний [2–4]. Эта форма опухоли характеризуется более высокой частотой рецидивов, но лучшими показателями выживаемости, по сравнению с мышечно-инвазивным вариантом (МИ РМП), однако результаты лечения неудовлетворительны. После ТУР МП, однократной внутрипузырной инстилляции химиопрепарата и адъювантной внутрипузырной БЦЖ-терапии или химиотерапии, в зависимости от прогностической группы (низкий/промежуточный/высокий риск) вероятность рецидива НМИ РМП в течение 5 лет составляет 37, 65 и 84% соответственно [5].

Распространенность НМИ РМП, высокая частота рецидивов и риск развития инфильтративной опухоли являются основанием для поиска новых более эффективных подходов к лечению. Одним из вариантов может стать расширение показаний к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. В настоящее время ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб), а также ингибиторы PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб) применяются при лечении местно-распространенного и метастатического РМП [2, 3]. Они могут быть использованы как в монорежиме, так и в сочетании либо с другими иммунопрепаратами, либо с цитостатиками при прогрессировании во время или после стандартной химиотерапии с включением препаратов платины. В качестве 1 линии лечения иммунотерапия возможна при наличии противопоказаний к назначению цисплатина и положительном результате обязательного в этой ситуации PD-L1-тестирования. Кроме того, пембролизумаб одобрен для лечения НМИ РМП при БЦЖ-рефрактерных опухолях, однако в клинических рекомендациях Минздрава РФ подобная тактика не утверждена [5].

Данные о высокой мутационной нагрузке опухоли и наличии связи между экспрессией PD-L1 и эффективностью терапии [6] ставят вопрос о возможном эффективном применении ингибиторов контрольных точек иммунитета на ранних стадиях заболевания. В настоящей работе проведена сравнительная количественная оценка показателей экспрессии PD-L1 в образцах НМИ и МИ РМП для молекулярного обоснования эффективности такого подхода в целях расширения показаний для иммунотерапии НМИ формы заболевания.

### Материалы и методы

В работе исследованы 56 хирургических образцов ткани уротелиального рака мочевого пу-

зья, полученных в ходе ТУР МП или радикальной цистэктомии. Больные оперированы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2021–2022 гг.

Для приготовления одноклеточных суспензий образцы опухолей измельчали ножницами и инкубировали в растворе Версена в течение 30 мин при 37 °С. Затем образцы гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе пятикратным осторожным движением пестика и фильтровали через фильтр с размером пор 40 нм. Суспензию клеток центрифугировали в течение 5 мин на скорости 3000 об/мин и ресуспендировали в 4% растворе формальдегида. Иммунофлуоресцентное окрашивание проводили с использованием 100 мкл суспензии с концентрацией 200 тыс. кл/мл [7].

Для иммунофлуоресцентного окрашивания использовали первичные кроличьи моноклональные антитела, специфичные к PD-L1 (клон SQab1716, Arigo Biolaboratories, Тайвань), в конечном разведении 1:100 и 1:200 и вторичные антикроличьи антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight650 (ab98729, Abcam, Великобритания), в конечном разведении 1:500.

Для перманентного контроля активности антител при проведении каждого иммунофлуоресцентного анализа использовали монослойную культуру клеток аденокарциномы протоков молочной железы человека линии MCF-7 (Американская коллекция типовых культур (ATCC), США).

Для отделения анализируемых клеток от дробиса и эритроцитов использовали ДНК краситель Hoechst H33258 («Sigma», США) в конечной концентрации 1,2 мкг/мл.

Измерение флуоресценции проводили на точном цитометре «Navios» («Beckman Coulter», США). Регистрацию сигнала флуоресценции красителей DyLight650 и Hoechst 33258 проводили в каналах FL-6 и FL-9 соответственно. Число окрашенных клеток рассчитывали в программе FlowJo 10.0.8 с помощью метода Колмогорова–Смирнова.

Рассчитаны два показателя экспрессии PD-L1:

1) уровень экспрессии маркера – процентное содержание в образце клеток, экспрессирующих данный белок;

2) интенсивность экспрессии – среднее количество маркера, экспрессируемого в расчете на клетке, рассчитываемое как отношение флуоресценции в опытном образце к контролю (инкубация только с вторичными антителами), выражается в условных единицах.

Статистический анализ данных проводили в программе GraphPad Prism 6.0 («GraphPad Software», США). Нормальность распределения показателей уровня экспрессии PD-L1 определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, выборки сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки корреляции использовали критерий Спирмена.

### Результаты и обсуждение

На первом этапе работы для выбора адекватных методов статистического анализа результатов проведена оценка характера распределения показателей уровня экспрессии PD-L1 как среди всех исследованных образцов РМП, так и в отдельных группах – НМИ РМП и МИ РМП.

Данные, представленные в таблице, показывают, что характер распределения показателей экспрессии PD-L1 в целом (все образцы) и в подгруппах, различающихся по прогнозу агрессивности течения заболевания, не идентичен. Поэтому, следуя рекомендациям статистического анализа, последующую сравнительную оценку количественных показателей экспрессии PD-L1 проводили с использованием в качестве ориентира медианы.

Графически результаты сравнительной оценки уровня экспрессии PD-L1 во всех образцах РМП и отдельно в подгруппах, отличающихся по прогнозу заболевания и лечебной тактике, представлены на рис. 1. Показатель медианы экс-

прессии PD-L1 в подгруппе НМИ РМП оказался в 1,5 раза выше по сравнению с МИ РМП – 32,0% vs 22,0% ( $p = 0,001$ ), что указывает на значительное различие в уровне экспрессии PD-L1 между опухолями с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течения болезни по показателю мышечной инвазии опухоли.

Статистически значимые различия выявлены также при сравнении МИ РМП с показателем уровня экспрессии PD-L1 в общей группе – 28,5% vs 22,0% ( $p = 0,006$ ).

На рис. 2 визуализированы данные, характеризующие распределение 56 исследованных образцов РМП в зависимости от уровня (рис. 2, А) и интенсивности (рис. 2, Б) экспрессии PD-L1 в одном и том же новообразовании. Между этими показателями выявлена сильная корреляция (коэффициент Спирмена  $r = 0,8$ ), поэтому дальнейшее сравнение групп по экспрессии PD-L1 проведено по уровню экспрессии маркера.

Общепринятая практика предполагает при оценке прогностической значимости экспрессии того или иного опухолевого маркера деление на группы с низким и высоким уровнем экспрессии изучаемого маркера по медиане показателя. В нашей работе при повторном иммунофлуоресцентном анализе одного и того же опухолевого образца различия не превышали 5%. Принимая во внимание этот факт и ориентируясь на медиану выявленного уровня экспрессии PD-L1, равную

### Описательная статистика и характер распределения уровня экспрессии PD-L1 в ткани немускульно-инвазивного (НМИ) и мышечно-инвазивного (МИ) уротелиального рака мочевого пузыря (РМП)

Группы РМП (число образцов)	Уровень экспрессии PD-L1, %		$p^{**}$	Характер распределения показателей ***
	медиана [Q1; Q3]*	минимальное – максимальное значения		
Все образцы (56)	28,5 [21,0; 33,8]	8–70	–	Ненормальное ( $p = 0,001$ )
НМИ РМП (31)	32,0 [26,0; 41,0]	8–70	0,001	Нормальное ( $p = 0,21$ )
МИ РМП (25)	22,0 [20,0; 28,0]	12–34		Нормальное ( $p = 0,61$ )

\* Медиана уровня экспрессии PD-L1 [нижний квартиль; верхний квартиль].

\*\* Достоверность различия между показателями медианы в группах сравнения.

\*\*\* При оценке характера распределения показателей уровня экспрессии PD-L1 в исследованной группе образцов опухолей, принимали «0» гипотезу: характер распределения показателей не подчиняется закону нормального распределения.

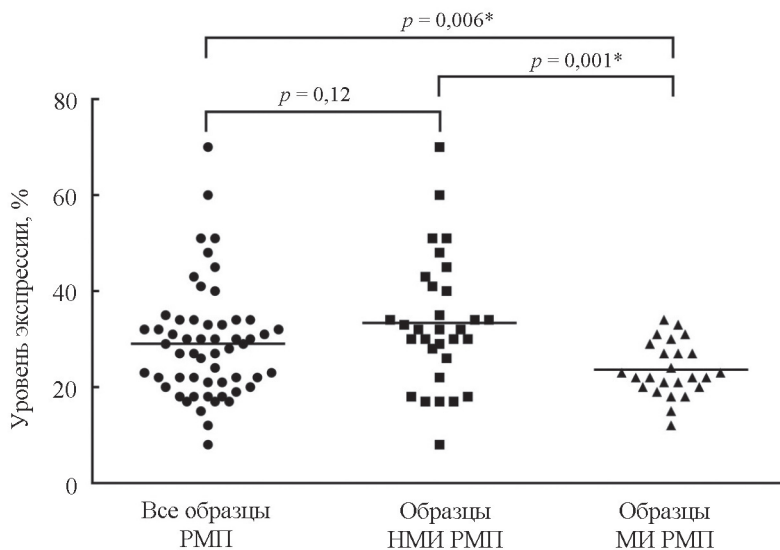


Рис. 1. Уровень экспрессии PD-L1 во всех образцах уротелиального рака мочевого пузыря (РМП) и в группах, отличающихся по прогностической значимости и лечебной тактике: немышечно-инвазивный и мышечно-инвазивный РМП (\* различие статистически значимо)

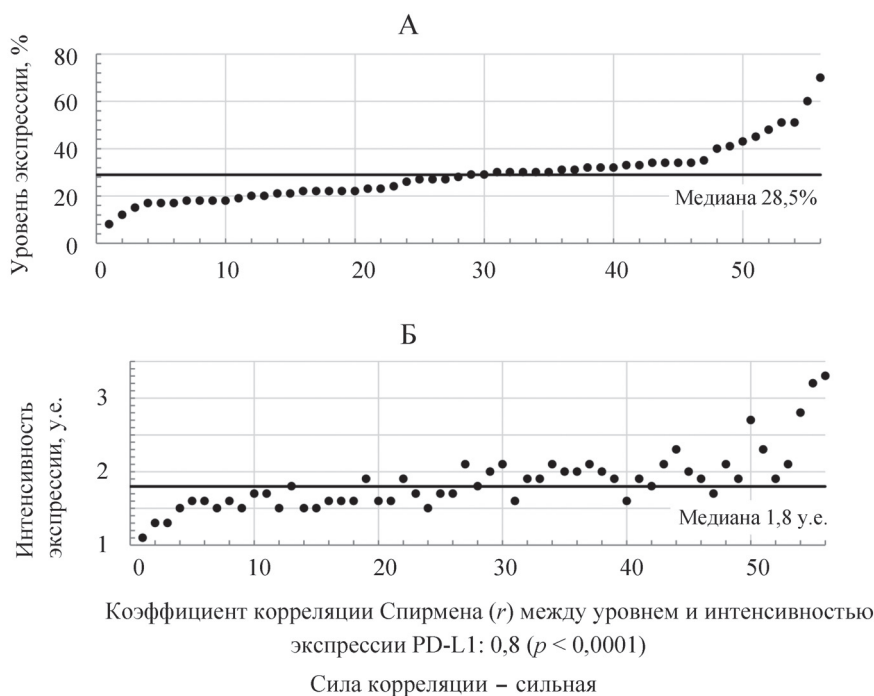


Рис. 2. Распределение показателей уровня и интенсивности экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани уротелиального рака мочевого пузыря. По оси абсцисс: А – номера образцов опухолей, включенных в анализ (ранжированы от минимального до максимального значения уровня экспрессии PD-L1); Б – номера образцов опухоли соответствуют рис. А. По оси ординат: А – уровень экспрессии PD-L1 (%); Б – интенсивность экспрессии PD-L1 (у.е.)



28,5% (таблица), в настоящем исследовании сравнительный анализ проведен при двух границах деления исследованных образцов РМП на группы с высоким и низким уровнем экспрессии PD-L1 –  $<25\%$  vs  $\geq 25\%$  и  $<30\%$  vs  $\geq 30\%$ . Данные о частоте встречаемости опухолей с такими показателями экспрессии PD-L1 в подгруппах РМП, различающихся по показателю мышечной инвазии, представлены на рис. 3, 4.

Анализируя результаты рис. 3, прежде всего следует отметить различия между средними значениями уровня экспрессии PD-L1 в опухолях с уровнем показателя  $\geq 25\%$  (таблица на рис. 3) в подгруппах НМИ и МИ РМП –  $38,8\%$  vs  $29,9\%$  ( $p = 0,002$ ), и в подгруппе МИ РМП vs все исследованные опухоли ( $29,9$  vs  $36,0\%$ ,  $p = 0,004$ ).

При этом в целом по группе исследованных опухолей уровень экспрессии маркера  $\geq 25\%$  выявлен в  $59\%$ , в подгруппе МИ РМП – в  $36\%$ , а среди НМИ РМП – в  $77\%$  случаев. Статистическая значимость различий показана между подгруппами НМИ и МИ РМП ( $p = 0,002$ ).

При оценке частоты встречаемости опухолей с уровнем экспрессии PD-L1  $\geq 30\%$  в ткани МИ и НМИ РМП выявлены аналогичные закономерности (рис. 4). Видно, что в целом в группе

исследованных опухолей высокий уровень экспрессии маркера  $\geq 30\%$  выявлен в  $46\%$ , в группе МИ РМП – в  $20\%$ , а среди НМИ РМП – в  $68\%$  случаев. Статистически значимыми различия оказались между следующими группами сравнения: МИ vs НМИ РМП ( $p = 0,0004$ ); МИ vs все исследованные опухоли ( $p = 0,02$ ). Средние значения уровня экспрессии PD-L1  $\geq 30\%$  во всех группах сравнения были практически идентичными и составили  $38,2$ ;  $39,8$  и  $31,8\%$  (таблица на рис. 4).

Суммируя полученные результаты, следует отметить наиболее важные моменты с точки зрения достижения поставленной в исследовании цели – молекулярно обосновать целесообразность начала терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета при немышечно-инвазивной стадии уротелиального рака мочевого пузыря до применения цисплатина и внутривезикулярной инстилляции БЦЖ.

Количественная оценка уровня экспрессии мишени иммунопрепаратов, ингибирующих PD-L1, которые уже нашли применение в клинике [8–10], выявила экспрессию PD-L1 в опухолях всех включенных в исследование больных как с НМИ, так и с МИ РМП, при значительной гетерогенности показателей у разных пациентов. Но

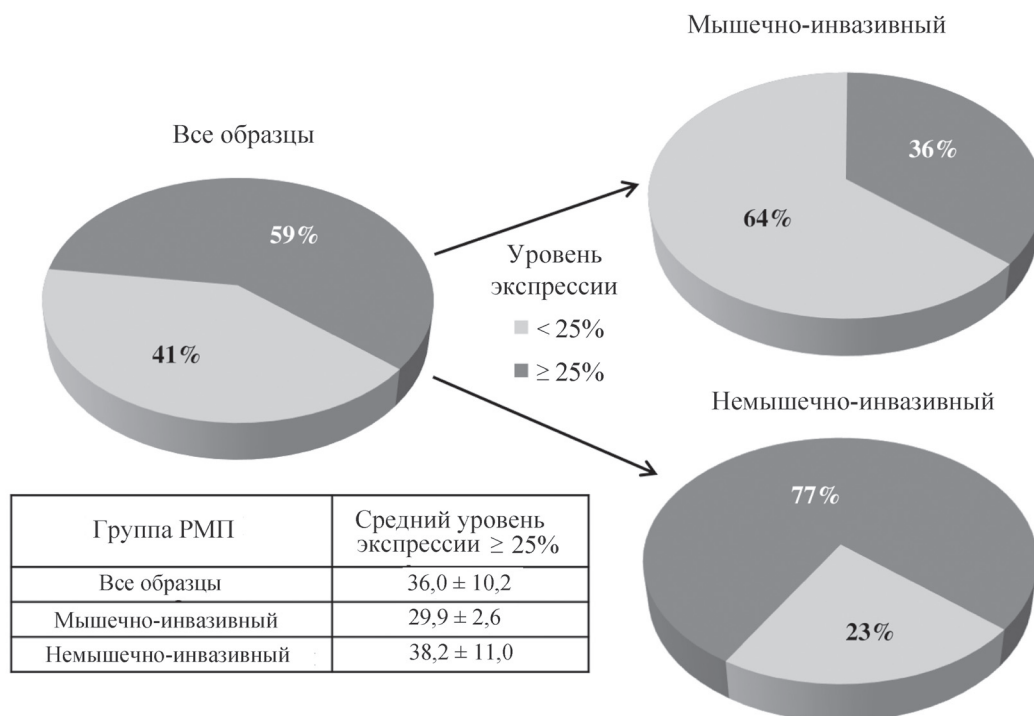


Рис. 3. Частота встречаемости опухолей с уровнем экспрессии PD-L1  $\geq 25\%$  в ткани мышечно-инвазивного (МИ) и немышечно-инвазивного (НМИ) рака мочевого пузыря (РМП)

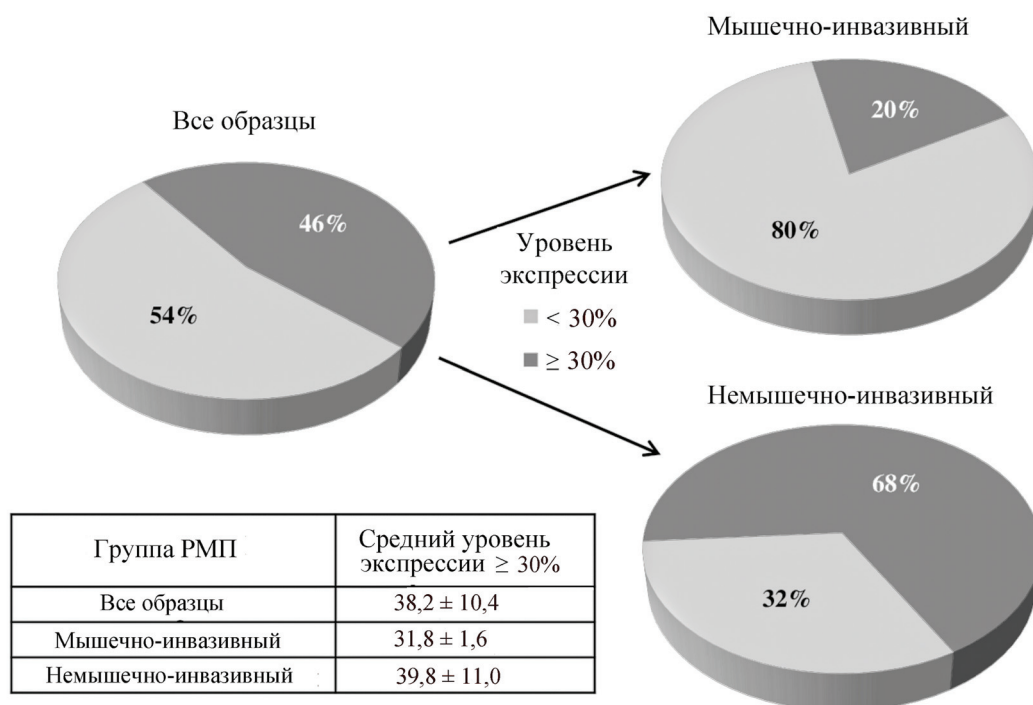


Рис. 4. Частота встречаемости уровня экспрессии PD-L1  $\geq 30\%$  в ткани рака мочевого пузыря (РМП), различающегося по показателю мышечной инвазии

что наиболее важно, число опухолей с высоким уровнем маркера ( $\geq 30\%$ ) в группе НМИ РМП было значительно (в 3,4 раза) выше по сравнению с МИ опухолями.

Таким образом, в работе получено молекулярное обоснование перспективности проведения иммунотерапии первой линии НМИ РМП уже в дебюте заболевания, так как в 68% таких опухолей отмечен высокий ( $\geq 30\%$ )

уровень экспрессии мишени ингибиторов контрольных точек иммунитета PD-L1.

Полученные результаты находятся в русле проводимых в настоящее время клинических исследований эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета у больных НМИ раком мочевого пузыря без резистентности к внутрипузырной БЦЖ-терапии или системной химиотерапии [11–13].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Richters A., Aben K.K.H., Kiemeny L.A.L.M. // *World J. Urol.* 2020. Vol. 38. N 8. P. 1895 (DOI: 10.1007/s00345-019-02984-4).
- Patel V.G., Oh W.K., Galsky M.D. // *CA Cancer J. Clin.* 2020. Vol. 70. N 5. P. 404-423. (DOI: 10.3322/caac.21631).
- Unsworth-White S.R., Kitchen M.O., Bryan R.T. // *Future Oncol.* 2022. Vol. 18. N 1. P. 105 (DOI: 10.2217/fon-2021-0781).
- Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. // *Альманах клинической медицины.* 2015. № 41. С. 79.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Рак мочевого пузыря» [Электронный ресурс] // Рубрикатор клинических рекомендаций. 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11_2) (дата обращения 27.02.2023).
- Patel S.P., Kurzrock R. // *Mol. Cancer Ther.* 2015. Vol. 14. N 4. P. 847 (DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983)
- Bogush T.A., Basharina A.A., Eliseeva B.K., Kaliuzhny S.A., Bogush E.A., Kirsanov V.Y., Davydov M.M., Kosorukov V.S. // *Biotechniques.* 2020. Vol. 69. N. 4. P. 1. (DOI: 10.2144/btn-2020-0024).
- Szabados B., Kockx M., Assaf Z.J., van Dam P.J., Rodriguez-Vida A., Duran I., Crabb S.J., Van Der Heijden M.S., Pous A.F., Gravis G., Herranz U.A., Protheroe A., Ravaut A., Maillet D., Mendez M.J., Suarez C., Linch M., Prendergast A., Tyson C., Stanoeva D., Daelemans S., Rombouts M., Mariathasan S., Tea J.S., Mousa K., Sharma S., Aleshin A., Banchereau R., Castellano D., Powles T. // *Eur. Urol.* 2022. Vol. 82. N 2. P. 212-222 (DOI: 10.1016/j.eururo.2022.04.013)

9. Joshi M., Tuanquin L., Zhu J., Walter V., Schell T., Kaag M., Kilari D., Liao J., Holder S.L., Enamekhoo H., Sankin A., Merrill S., Zheng H., Warrick J., Hauke R., Gartrel B., Stein M., Drabick J., Degraff D.J., Zakharia Y. // *J. Immunother. Cancer*. 2023. Vol. 11. N 2. e006551 (DOI: 10.1136/jitc-2022-006551).
10. Cathomas R., Lorch A., Bruins H.M., Compérat E.M., Cowan N.C., Efstathiou J.A., Fietkau R., Gakis G., Hernández V., Espinós E.L., Neuzillet Y., Ribal M.J., Rouanne M., Thalmann G.N., van der Heijden A.G., Veskimäe E., Alfred Witjes J., Milowsky M.I. // *Eur. Urol*. 2022. Vol. 81. N 1. P. 95 (DOI: 10.1016/j.eururo.2021.09.026).
11. Atezolizumab and BCG in High Risk BCG naïve Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Patients (BladderGATE) [Электронный ресурс] // *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04134000?term=PD-L1&cond=Non-muscle-invasive+Bladder+Cancer&draw=2&rank=5> (дата обращения: 01.03.2023).
12. Assessment of Efficacy and Safety of Durvalumab Plus BCG Compared to the Standard Therapy With BCG in Non-muscle Invasive Bladder Cancer (POTOMAC) [Электронный ресурс] // *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03528694?term=PD-L1&cond=Non-muscle-invasive+Bladder+Cancer&draw=2&rank=10> (дата обращения: 01.03.2023).
13. A Study of Sasanlimab in People With Non-muscle Invasive Bladder Cancer (CREST) [Электронный ресурс] // *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165317?term=PD-L1&cond=Non-muscle-invasive+Bladder+Cancer&draw=2&rank=4> (дата обращения: 01.03.2023).

### Информация об авторах

Богуш Татьяна Анатольевна – руководитель группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, докт. биол. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ (tatbogush@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7673-4284);

Спиридонова Ксения Сергеевна – студентка факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, лаб.-иссл. группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (kseniia.spiridonova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4992-6846);

Богуш Елена Александровна – ассистент кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), канд. мед. наук (labmedchem@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5601-3669);

Гришанина Анна Николаевна – науч. сотр. группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (labmedchem@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4277-9222);

Щербakov Александр Михайлович – ст. науч. сотр., и.о. заведующего лаборатории онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. биол. наук (alex.scherbakov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2974-9555);

Волкова Мария Игоревна – профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, ученый секретарь МРООУ, докт. мед. наук (mivolkova6@gmail.com, ORCID:0000-0001-7754-6624);

Сафаров Зухал Манучехрович – ординатор ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ (safarov\_070898@mail.ru);

Матвеев Всеволод Борисович – заместитель директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по научной и инновационной работе, заведующий хирургическим отделением № 4 (онкоурологии), докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН (labmedchem@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7748-9527);



Косоруков Вячеслав Станиславович – директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, зав. лабораторией трансгенных препаратов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. биол. наук (labmedchem@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8462-2178).

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Соблюдение этических стандартов**

Все процедуры, выполненные в данной работе, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Статья поступила в редакцию 05.04.2023;  
одобрена после рецензирования 12.04.2023;  
принята к публикации 14. 05.2023.