



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.169>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Перспективы использования методов высокопроизводительного секвенирования для поиска новых биомаркеров ответа и резистентности к противоопухолевой терапии

Сорокина М.А.^{1,2}, Гришина Т.Р.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

Для контактов: Сорокина Мария Андреевна, e-mail: sorokina.dgoi@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Технологии высокопроизводительного секвенирования (англ. next-generation sequencing, NGS), такие как полноэкзомное секвенирование (англ. whole exome sequencing, WES) и секвенирование тотальной РНК (англ. bulk RNA sequencing, RNA-seq), позволяют идентифицировать новые биомаркеры ответа и резистентности к противоопухолевой терапии. Ретроспективные исследования показали, что состояние опухолевого микроокружения (англ. tumor microenvironment, TME), установленное с помощью RNA-seq, является независимым прогностическим и предиктивным биомаркером. Технологии WES и RNA-seq наряду с классической иммуногистохимией позволяют максимально всесторонне проанализировать опухоль и TME. Все большая доступность NGS открывает новые возможности для персонализированного назначения противоопухолевой фармакотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Биомаркеры, микроокружение опухоли, геномика, транскриптомика, иммуногистохимия.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 14.02.2023. В доработанном виде: 14.03.2023. Принята к печати: 22.03.2023. Опубликовано онлайн: 24.03.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-21-00154 «Разработка методов прогноза свойств фармакологических препаратов по их молекулярной структуре с помощью теории топологического анализа хемографов»), ФИЦ ИУ РАН.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Сорокина М.А., Гришина Т.Р. Перспективы использования методов высокопроизводительного секвенирования для поиска новых биомаркеров ответа и резистентности к противоопухолевой терапии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023; 16 (1): xxx–xxx. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.169>.

Prospects for using high-throughput sequencing methods to identify new biomarkers of response and resistance to antitumor therapy

Sorokina M.A.^{1,2}, Grishina T.R.¹

¹ Ivanovo State Medical Academy (8 Sheremetevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia)

² Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanov Str., Moscow 117997, Russia)

Corresponding author: Maria A. Sorokina, e-mail: sorokina.dgoi@gmail.com

SUMMARY

High-throughput next-generation sequencing (NGS) technologies such as whole exome sequencing (WES) and bulk RNA sequencing (RNA-seq) allow identification of the new biomarkers of response and resistance to antitumor therapy. Retrospective studies have shown that the

state of the tumor microenvironment (TME), identified via RNA-seq, is an independent prognostic and predictive biomarker. WES and RNA-seq technologies, along with classical immunohistochemistry, provide a comprehensive analysis of the tumor and TME. Affordability of high-throughput sequencing will enable personalization of antitumor pharmacotherapy.

KEYWORDS

Biomarkers, tumor microenvironment, genomics, transcriptomics, immunohistochemistry.

ARTICLE INFORMATION

Received: 14.02.2023. **Revision received:** 14.03.2023. **Accepted:** 22.03.2023. **Published online:** 24.03.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The work was supported by a grant of the Russian Science Foundation (project No. 23-21-00154 “Development of methods for predicting the properties of pharmacological preparations based on their molecular structure using the theory of topological analysis of chemographs”), FRC IU RAS.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Sorokina M.A., Grishina T.R. Prospects for using high-throughput sequencing methods to identify new biomarkers of response and resistance to antitumor therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (1): xxx–xxx (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.169>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Технологии высокопроизводительного секвенирования, такие как полноэкзомное секвенирование (англ. whole exome sequencing, WES) и секвенирование тотальной РНК (англ. bulk RNA sequencing, RNA-seq), позволяют искать новые биомаркеры ответа на противоопухолевую терапию
- ▶ Ретроспективные исследования показали, что состояние опухолевого микроокружения (англ. tumor microenvironment, TME), установленное с помощью RNA-seq, является независимым прогностическим и предиктивным биомаркером
- ▶ Биомаркеры важны для точного подбора препаратов

Что нового дает статья?

- ▶ Использование WES и RNA-seq наряду с классической иммуногистохимией позволяет более точно предсказывать ответ на противоопухолевую терапию
- ▶ Типирование TME важно для персонализированного назначения фармакотерапии

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Снижение стоимости высокопроизводительного секвенирования позволит более точно характеризовать TME и типировать саму опухоль, а также персонализировать противоопухолевую терапию

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ High-throughput sequencing technologies such as whole exome sequencing (WES) and bulk RNA sequencing (RNA-seq) are able to identify new biomarkers of response to antitumor therapy
- ▶ Retrospective studies have shown that the state of the tumor microenvironment (TME), described by RNA-seq results, establishes new independent predictive and prognostic biomarkers
- ▶ Biomarkers are important for precise treatment selection

What are the new findings?

- ▶ WES and RNA-seq should be used along with classical immunohistochemistry for more precise antitumor treatment response prediction
- ▶ TME typing is important for personalized pharmacotherapy prescription

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Significant decrease in the cost of high-throughput sequencing will provide comprehensive TME characterisation and entire tumor typing, and personalize antitumor treatment

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

За последние 10 лет можно отметить определенный прогресс в подходах к лечению злокачественных новообразований. Во многом это обусловлено бурным развитием иммунотерапии. Самым ярким достижением иммунотерапии можно назвать ингибиторы иммунных контрольных точек (иИКТ) или чекпойнт-ингибиторы (англ. checkpoint inhibitors). Впервые одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. U.S. Food and Drug Administration, FDA)

в 2014 г., иИКТ сейчас применяются как первая линия терапии во многих солидных и гематологических онкологиях.

Иммунные контрольные точки могут быть стимулирующими или тормозящими. Опухоли зачастую используют их для ускользания от атаки иммунной системы. Современные иИКТ блокируют рецепторы контрольных точек. Блокировка сигналов отрицательной обратной связи к клеткам иммунной системы приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа. Например, моноклональные антитела, блокирующие взаимодействие между трансмембранным белком запрограммированной клеточной смер-

ти 1 (англ. programmed cell death protein 1, PD-1) и его лигандом (англ. programmed death ligand-1, PD-L1), помогают Т-клеткам успешнее атаковать опухоль [1].

Активация адаптивного иммунитета эффективна даже на поздних стадиях заболевания. Однако при этом могут возникать тяжелые побочные эффекты (нейротоксичность, цитокиновый шторм и др.). Кроме того, значительная часть пациентов не отвечает на терапию ИИКТ [2]. Для стратификации больных на потенциальных «ответчиков» и «неответчиков» используются различные шкалы и биомаркеры, в т.ч. учет данных о взаимосвязи опухолевого микроокружения (англ. tumor microenvironment, TME) и ответа на иммунотерапию.

Микроокружение опухоли играет важнейшую роль в прогрессировании заболеваний и существенно влияет на терапию. TME состоит из клеток и внеклеточного матрикса, отвечающего за адгезию, пролиферацию клеток и межклеточные взаимодействия, опосредованные специальными сигнальными молекулами [3].

Для получения более полной информации о TME новые исследования сосредотачиваются на его составе, молекулярных особенностях и пространственной организации компонентов.

В настоящее время высока потребность в валидации методик секвенирования нового поколения (англ. next-generation sequencing, NGS) и поиске новых биомаркеров для оптимизации лечения онкологических заболеваний. На данный момент молекулярно-генетические методы широко применяются в онкологии. Однако, несмотря на их растущее признание, зачастую геномная характеристика опухоли сводится к использованию таргетных панелей, содержащих только ограниченное количество генов, которые фиксируют лишь малую часть онкогенных изменений.

В ряде работ внимание акцентируется на перспективности применения полноэкзомного (англ. whole exome sequencing, WES) и полнотранскриптомного (англ. RNA sequencing, RNA-seq) секвенирования опухолевых биопсий для всеобъемлющей характеристики опухоли. Например, у пациентов с аденокарциномой легкого WES превосходило таргетное секвенирование в оценке мутационной нагрузки опухоли (англ. tumor mutation burden, TMB) как биомаркера для ИИКТ [4]. При сравнении успешности детекции таргетируемых альтераций с применением стандартной генетической панели и WES обнаружено, что с помощью WES удается найти в 3,4 раза больше генетических событий, важных для правильного выбора лечения. В исследовании M. Del Re et al. показана клиническая полезность использования комбинированных методик для лучшего понимания молекулярных детерминант ответа на иммунотерапию [5]. Тем не менее практически все авторы отмечают, что ошибки выравнивания, недостаточная чувствительность и высокая частота ложноположительных результатов при недостаточном покрытии создают определенные затруднения для реального широкого применения WES.

Множество ретроспективных исследований продемонстрировали, что TME стратифицирует ответ на терапию и является независимым прогностическим маркером [6–9]. A. Vagaev et al. на основе транскриптомного анализа более 10 тыс. онкологических пациентов выявили четыре различных подтипа TME, сохраняющихся при 20 различных видах рака [3]. Подтипы TME коррелировали с ответом пациентов на иммунотерапию при различных видах рака, причем пациенты, обладающие иммуноблагоприятными подтипами TME, получали наибольшую пользу от иммунотерапии. Таким образом, подтипы TME действуют как универсальный биомаркер для иммунотерапии во многих видах рака. В связи с этим валидация методов секвенирования для их последующего использования в реальной клинической практике и поиск новых

биомаркеров ответа на новые виды терапии в онкологии имеют особую важность.

В настоящей работе рассмотрены перспективы применения технологий высокопроизводительного секвенирования для персонализированного подбора противоопухолевой терапии.

ПРОБЛЕМАТИКА ПОИСКА ИНФОРМАТИВНЫХ БИОМАРКЕРОВ СОСТОЯНИЯ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ / THE PROBLEMS OF SEARCHING FOR INFORMATIVE BIOMARKERS OF TUMOR MICROENVIRONMENT STATE

В области исследования и лечения рака концепция прецизионной медицины (стратегии профилактики и лечения, учитывающие индивидуальные особенности человека) основывается на разработке достоверных биомаркеров, выявляющих ключевые аберрантные пути, на которые потенциально могут быть направлены цитотоксические, таргетные, иммунные или клеточные методы лечения. Несмотря на то что такие биомаркеры, как простатспецифический антиген, были известны и использовались на протяжении десятилетий для принятия прогностических и терапевтических решений, недавняя революция в молекулярной биологии, вызванная расширением применения NGS, привела к экспоненциальному росту числа попыток измерения и обнаружения аберрантных сигнальных путей на молекулярном уровне [10].

С момента зарождения геномики в конце 1980-х гг. значительное внимание уделялось стоимости секвенирования одного генома человека. Например, американский Национальный институт исследования генома человека (англ. National Human Genome Research Institute, NHGRI) в течение многих лет тщательно отслеживал затраты на геном в финансируемых им центрах секвенирования генома (рис. 1) [11]. С ростом масштабов исследований в области генетики человека и увеличением числа клинических применений секвенирования генома еще большее внимание уделяется пониманию основных затрат на создание последовательности генома человека. Тем не менее существует большой разрыв между многочисленными сообщениями о биомаркерах и их клиническим внедрением.

В связи с большей доступностью NGS надежные и хорошо валидированные биомаркеры рака становятся все более необходимыми. Например, более 90% онкологических препаратов, по которым начинается клиническая разработка, не получают одобрения на рынке из-за того, что клинические испытания не смогли продемонстрировать терапевтический эффект, что приводит к дорогостоящей и медленной разработке лекарств от рака [12]. По признанию FDA, разумное использование биомаркеров должно сыграть важную роль в минимизации риска неудачи клинических испытаний путем обогащения популяций участников испытаний конкретными молекулярными подтипами, лучше реагирующими на тестируемые методы лечения.

Несмотря на достигнутый значительный прогресс, существует острая необходимость в открытии и разработке новых эффективных биомаркеров в области онкологии. На рисунке 2 представлены основные этапы поиска биомаркеров: открытие, разработка анализа / аналитическая проверка, клиническая проверка, клиническая польза и, наконец, клиническое внедрение [13–15].

Однако большинство современных методик поиска новых биомаркеров не валидированы, протоколы исследований не согласованы, отсутствует единая регуляция [10]. Эти недостатки, по-видимому, являются основными причинами разрыва между широким спектром биомаркеров в области онкологии, которые оказались эффективными в отдельных исследованиях, и относительно не-

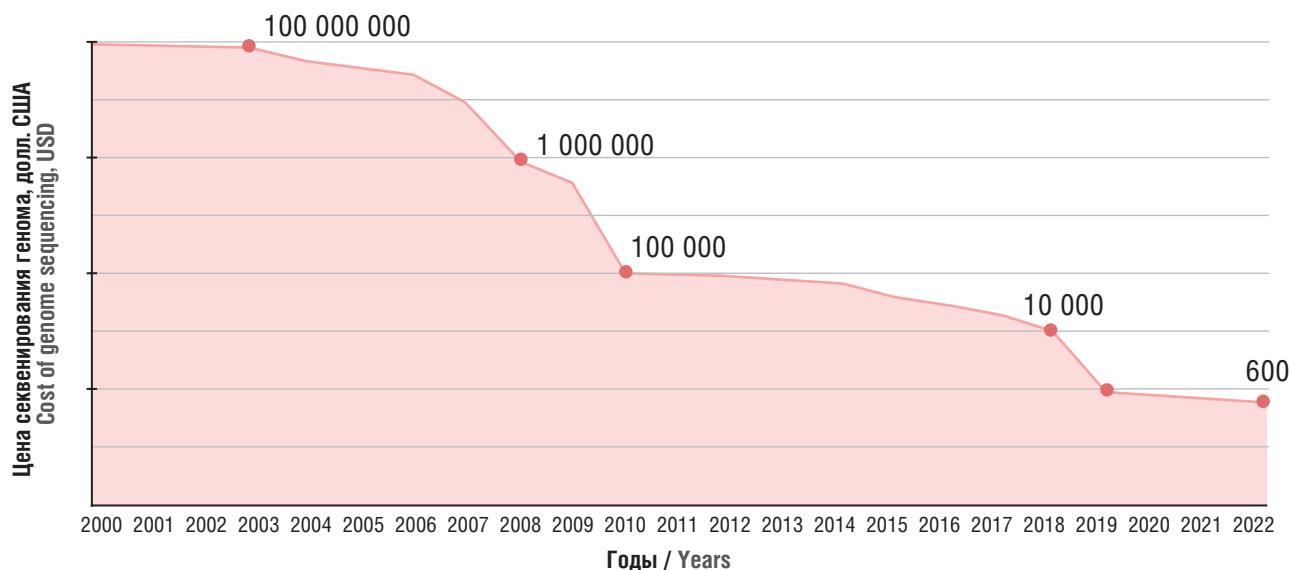


Рисунок 1. Стоимость секвенирования полного генома по годам [11]

Figure 1. Whole genome sequencing cost by years [11]



Рисунок 2. Этапы поиска новых биомаркеров для клинических испытаний (адаптировано из [13–15])

Figure 2. Steps in the search for new biomarkers for the clinical trials (adapted from [13–15])

большим количеством биомаркеров, готовых к внедрению в клинику. Следовательно, наиболее сложной задачей в краткосрочной перспективе может стать не поиск новых молекул и путей, а валидация роли существующих методов, чтобы сократить разрыв между лабораторными и клиническими исследованиями [16].

ОМИКСНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ АНАЛИЗА ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ И ПОИСКА БИОМАРКЕРОВ / OMIX TECHNOLOGIES OF TUMOR MICROENVIRONMENT ANALYSIS AND BIOMARKER SEARCH

В основе так называемых омиксных технологий (геномика, эпигеномика, транскриптомика, протеомика, интерактомика, метаболомика) лежат методы секвенирования нуклеиновых кислот, в т.ч. бисульфитные, масс-спектрометрия, математическое моделирование и т.д.

Омиксные данные, первоначально использовавшиеся для проведения анализа, ориентированного непосредственно на опухоль (англ. tumor intrinsic features), теперь применяются для извлечения дополнительных характеристик, описывающих клеточную и молекулярную гетерогенность ТМЕ.

Данные RNA-seq могут использоваться отдельно либо в сочетании с данными секвенирования полного экзома или генома для

предсказания специфических для пациента раковых неоантигенов, возникающих в результате соматических мутаций, нарушений копияности, слияний генов или альтернативно сплайсированных транскриптов. Предполагаемые неоантигены, которые способны вызвать противораковый ответ, могут быть предсказаны вычислительным путем с помощью трех основных этапов:

- 1) предсказание пептидов, возникающих в результате экспрессии трансформированных генов;
- 2) реконструкция аллелей человеческого лейкоцитарного антигена (англ. leukocyte human antigen, HLA) пациентов;
- 3) идентификация пептидов, связывающихся с HLA-аллелями пациентов.

В июле 2017 г. два клинических исследования продемонстрировали успешное лечение прогрессирующей меланомы на основе персонализированных неоантигенов [17, 18]. Однако потенциал этих стратегий все еще ограничен из-за сложности прогнозирования иммуногенности неоантигена *in silico*.

Транскриптомные данные также могут быть использованы для количественной оценки различных типов клеток ТМЕ с помощью анализа обогащения набора генов (англ. gene set enrichment analysis, GSEA) или деконволюции. В то время как GSEA может оценить только обогащение типов клеток в образце, методы деконволюции позволяют количественно оценить относительные

фракции клеток, рассматривая профиль экспрессии опухолей как «конволюцию» клеточно-специфических сигнатур [3].

RNA-seq дает разрешение на уровне одного основания, что позволяет проводить анализ на уровне последовательности, например выявлять слитые транскрипты, что невозможно сделать на основе данных микрочипов. Традиционные методы «массового» RNA-seq анализируют смесь всех клеток, частично усредняя различия в транскриптомах, специфичных для каждого типа клеток. В отличие от этого, РНК-секвенирование единичных клеток (англ. single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) профилирует картину экспрессии генов каждой отдельной клетки и расшифровывает ее межклеточные сигнальные сети. Такая непредвзятая характеристика дает четкое представление обо всей экосистеме опухоли и взаимодействии клеток посредством лиганд-рецепторной сигнализации, однако является крайне дорогой методикой, что осложняет ее реальное применение в клинической практике. Одна из важных проблем в анализе данных scRNA-seq, которая приводит к возникновению всех этих сложностей, – так называемое выпадение (англ. dropout), когда ген наблюдается на низком или умеренном уровне экспрессии в одной клетке, но не обнаруживается в другой клетке того же типа [19]. Выпадения происходят из-за малого количества матричных РНК (мРНК) в отдельных клетках и неэффективного захвата мРНК, а также из-за стохастичности экспрессии мРНК. В результате данные scRNA-seq часто оказываются очень разрозненными. Чрезмерное количество нулевых значений приводит к тому, что данные занижаются, захватывая лишь небольшую часть транскриптома каждой клетки.

Метилирование цитозина в ДНК – это эпигенетическая модификация, участвующая в регуляции экспрессии генов. Оно происходит преимущественно в контексте цитозина и гуанина, разделенных фосфатом (англ. cytosine-phosphate-guanine, CpG), которые более многочисленны в отдельных регионах генома. Бисульфитное секвенирование с уменьшенной репрезентативностью (англ. reduced-representation bisulfite sequencing, RRBS) – это мощный подход к анализу метилирования ДНК, который сочетает в себе обработку рестрикционными ферментами и бисульфитное секвенирование для обогащения CpG-плотной фракции генома. Такое сочетание делает RRBS более эффективным в использовании образцов и идеальной платформой для пилотных исследований и клинических приложений. RRBS секвенирует только фрагменты, относящиеся к CpG-богатым регионам, что значительно снижает стоимость по сравнению с бисульфитным секвенированием всего генома. RRBS является очень экономически эффективным, учитывая, что секвенированию подвергается около 1–5% генома, охватывая около 12% геномных CpG-сайтов и около 84% CpG-островков в промоторах [20].

Отдельного внимания заслуживают бурно развивающиеся методы мультиплексной иммуногистохимии (ИГХ). В отличие от обычной ИГХ, которая позволяет маркировать только один-единственный маркер в образце ткани, мультиплексная ИГХ способна обнаружить множество маркеров в одном образце ткани, предоставляя при этом полную информацию о составе и пространственном расположении клеток [21].

СОГЛАСОВАННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ УРОВНЯ БЕЛКА: ИММУНОГИСТОХИМИЯ И РНК-СЕКВЕНИРОВАНИЕ / CONSISTENCY OF PROTEIN LEVEL ASSESSMENT RESULTS: IMMUNOHISTOCHEMISTRY AND RNA SEQUENCING

ИГХ и молекулярные тесты играют важную роль в диагностике и лечении рака. Однако именно ИГХ является «золотым стандар-

том» для прогнозирования терапевтического ответа на эндокринную, таргетную и иммунную терапию [22–26]. Кроме того, эти анализы на основе тканей, закрепленных в формалине и пропитанных парафином (англ. formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE) в настоящее время используются в клинической практике для классификации или прогнозирования риска рецидива у пациентов, страдающих различными типами опухолей.

Хотя ИГХ-оценка рецепторов к эстрогену (англ. estrogen receptors, ER) и прогестерону (англ. progesterone receptor, PR), человеческого рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (англ. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), онкогенного белка Ki67 и PD-L1 в опухолевых образцах является возможным биомаркером, ее потенциальное использование ставит множество вопросов и проблем как перед онкологами, так и перед патоморфологами [27–30]. Для измерения уровня белка используются различные клоны антител, платформы окрашивания и системы оценки ИГХ, а также клинические критерии отсеечения. Например, в образцах немелкоклеточного рака легкого патоморфологи могут оценить экспрессию PD-L1 по проценту положительных опухолевых клеток клона SP263, при раке молочной железы – по комбинированному положительному показателю (англ. combined positive score, CPS) клона 22C3, а при уротелиальной карциноме необходимо подсчитать иммунные клетки клона SP142 в микроокружении опухоли [26]. Онкологи должны знать различные методы подсчета баллов для каждой платформы окрашивания, клона, отсеки, которые адаптированы к различным диагнозам.

Различия в клонах и методах оценки способствуют получению неконсистентных результатов в клинических испытаниях и повседневной практике. Более того, гетерогенность опухоли затрудняет достоверность уровней экспрессии белков, оцененных с помощью ИГХ, для прогнозирования клинического ответа [31, 32]. Также появляются новые доказательства того, что отсеечение позитивности, основанное на тестах ИГХ, должно обновляться по мере появления новых терапевтических возможностей [31, 33]. Например, для каждого HER2-таргетного препарата, конъюгированного с антителами [34], должны быть приняты различные определения сверхнизкой и низкой позитивности HER2. Помимо HER2 внутриопухолевая гетерогенность играет важную роль в модуляции ответа на анти-HER2-терапию и ассоциируется с худшими результатами лечения пациентов в плане меньшей общей и безрецидивной выживаемости [35, 36]. Полезность обнаружения PD-L1 с помощью ИГХ на основе различных одобренных FDA анти-PD-L1-антител в прогнозировании результатов лечения при светлоклеточном почечно-клеточном раке также вызывает споры, поскольку имеет место корреляция с более низкой выживаемостью, но не с реакцией пациента на блокаду ИКТ [37, 38].

Количественные измерения экспрессии мРНК с помощью RNA-seq могли бы в дальнейшем помочь лучше стратифицировать прогностические группы и выявить пациентов, у которых терапия будет эффективна [39–42]. Считающийся «золотым стандартом» транскриптомного профилирования анализ RNA-seq обеспечивает высокую чувствительность и специфичность целевых биомаркеров, которые отражают динамические регуляторные процессы в раковых клетках, позволяя одновременно измерять несколько мишеней [43]. Он имеет дополнительное значение для экономики опухолевой ткани в случае ограниченного материала. Таким образом, измерение прогностических биомаркеров с помощью RNA-seq обладает потенциалом для выбора терапии рака [31, 39, 43]. Также экспрессия на основе RNA-seq дает потенциал для выявления ИГХ-негативных опухолей и может служить дополнительным инструментом для контроля качества ИГХ-биомаркеров.

Различные требования к интерпретации ИГХ для определения процентного соотношения или балльной оценки опухолевых, иммунных или комбинированных клеток часто являются источником ошибок. Интеграция RNA-seq с текущим тестированием ИГХ может минимизировать вариабельность оценки ИГХ, особенно при ограниченном количестве ткани, что в конечном итоге будет способствовать принятию верных клинических решений и влиять на эффективность персонализированного лечения онкологии [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Многие современные парадигмы лечения рефрактерных опухолевых заболеваний ведут пациентов по пути многократной комбинированной терапии цитотоксическими препаратами в надежде на долгосрочный безрецидивный период или для последующей

трансплантации аутологических стволовых клеток. Однако часто возникают ограничивающие лечение токсические эффекты, а повторные курсы цитотоксической химиотерапии дают меньшую отдачу.

На сегодняшний день сложно переоценить новые направления в фармакотерапии опухолей: иммунотерапия, в т.ч. адаптивная, таргетная терапия и клеточная терапия. Тем не менее биомаркеров, которые могли бы надежно предсказывать ответ или резистентность к потенциальному лечению, крайне мало или нет совсем. Все это делает актуальным вопрос персонализации противоопухолевой терапии и поиска предиктивных маркеров. Данные литературы свидетельствуют о том, что все большее внимание уделяется транскриптомным и генетическим находкам, которые могут уточнить прогноз пациента. Также остро стоит проблема тщательной аналитической и клинической валидации новых методов для применения в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА:

- Han Y., Liu D., Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020; 10 (3): 727–42.
- Naimi A., Mohammed R.N., Raji A., et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons. *Cell Commun Signal.* 2022; 20 (1): 44. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00854-y>.
- Bagaev A., Kotlov N., Nomie K., et al. Conserved pan-cancer microenvironment subtypes predict response to immunotherapy. *Cancer Cell.* 2021; 39 (6): 845–65.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.04.014>.
- Jia M., Yao L., Yang Q., Chi T. Association of MSH2 expression with tumor mutational burden and the immune microenvironment in lung adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2020; 10: 168. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00168>.
- Del Re M., Cucchiara F., Rofi E., et al. A multiparametric approach to improve the prediction of response to immunotherapy in patients with metastatic NSCLC. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70 (6): 1667–78. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02810-6>.
- Ye Y., Zhang Y., Yang N., et al. Profiling of immune features to predict immunotherapy efficacy. *Innovation (Camb).* 2021; 3 (1): 100194. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100194>.
- Casarrubios M., Provencio M., Nadal E., et al. Tumor microenvironment gene expression profiles associated to complete pathological response and disease progression in resectable NSCLC patients treated with neoadjuvant chemoimmunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2022; 10 (9): e005320. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005320>.
- Feng C., Li T., Xiao J., et al. Tumor microenvironment profiling identifies prognostic signatures and suggests immunotherapeutic benefits in neuroblastoma. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 814836. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.814836>.
- Zhu X., Tian X., Ji L., et al. A tumor microenvironment-specific gene expression signature predicts chemotherapy resistance in colorectal cancer patients. *NPJ Precis Oncol.* 2021; 5 (1): 7. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00142-x>.
- Sarhadi V.K., Armengol G. *Molecular biomarkers in cancer biomolecules.* 2022; 12 (8): 1021. <https://doi.org/10.3390/biom12081021>.
- National Human Genome Research Institute. The cost of sequencing a human genome. URL: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost> (дата обращения 28.01.2023).
- Paul S.M., Mytelka D.S., Dunwiddie C.T., et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9 (3): 203–14. <https://doi.org/10.1038/nrd3078>.
- Goossens N., Nakagawa S., Sun X., Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. *Transl Cancer Res.* 2015; 4 (3): 256–69. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2015.06.04>.
- Hayes D.F. Biomarker validation and testing. *Mol Oncol.* 2015; 9 (5): 960–6. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.10.004>.
- Gion M., Trevisiol C., Fabricio A.S.C. State of the art and trends of circulating cancer biomarkers. *Int J Biol Markers.* 2020; 35 (1 Suppl.): 12–5. <https://doi.org/10.1177/1724600819900512>.
- Mocan L.P., Ilies M., Melincovici C.S., et al. Novel approaches in search for biomarkers of cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2022; 28 (15): 1508–25. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i15.1508>.
- Sahin U., Derhovanessian E., Miller M., et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature.* 2017; 547 (7662): 222–6. <https://doi.org/10.1038/nature23003>.
- Melief C.J.M. Cancer: precision T-cell therapy targets tumours. *Nature.* 2017; 547 (7662): 165–7. <https://doi.org/10.1038/nature23093>.
- Kharchenko P.V., Silberstein L., Scadden D.T. Bayesian approach to single-cell differential expression analysis. *Nat Methods.* 2014; 11 (7): 740–2. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2967>.
- Seiler Vellame D., Castanho I., Dahir A., et al. Characterizing the properties of bisulfite sequencing data: maximizing power and sensitivity to identify between-group differences in DNA methylation. *BMC Genomics.* 2021; 22 (1): 446. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07721-z>.
- Finotello F., Eduati F. Multi-omics profiling of the tumor microenvironment: paving the way to precision immuno-oncology. *Front Oncol.* 2018; 8: 430. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00430>.
- Nielsen T.O., Leung S.C.Y., Rimm D.L., et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113 (7): 808–19. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>.
- Johnston S.R.D., Harbeck N., Hegg R., et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020; 38 (34): 3987–98. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>.
- Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M., et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol.* 2020; 38 (12): 1346–66. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309>.
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H., et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142 (11): 1364–82. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0902-SA>.
- Prince E.A., Sanzari J.K., Pandya D., et al. Analytical concordance of PD-L1 assays utilizing antibodies from FDA-approved diagnostics in advanced cancers: a systematic literature review. *JCO Precis Oncol.* 2021; 5: 953–73. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00412>.
- Noske A. Reproducibility and concordance of 4 clinically developed

- programmed death-ligand 1 (PD-L1) immunohistochemistry (IHC) assays in triple negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol.* 2019; 30 (Suppl. 5): v130–1. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz242>.
28. Laenkhölm A.V., Grabau D., Möller Talman M.L., et al. An inter-observer Ki67 reproducibility study applying two different assessment methods: on behalf of the Danish Scientific Committee of Pathology, Danish breast cancer cooperative group (DBCG). *Acta Oncol.* 2018; 57 (1): 83–9. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1404127>.
29. Barnes M., Srinivas C., Bai I., et al. Whole tumor section quantitative image analysis maximizes between-pathologists' reproducibility for clinical immunohistochemistry-based biomarkers. *Lab Invest.* 2017; 97 (12): 1508–15. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.82>.
30. Pu T., Shui R., Shi J., et al. External quality assessment (EQA) program for the immunohistochemical detection of ER, PR and Ki-67 in breast cancer: results of an interlaboratory reproducibility ring study in China. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 978. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6210-3>.
31. Griguolo G., Brasó-Maristany F., González-Farré B., et al. ERBB2 mRNA expression and response to ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (7): 1902. <https://doi.org/10.3390/cancers12071902>.
32. Li A., Keck J.M., Parmar S., et al. Characterizing advanced breast cancer heterogeneity and treatment resistance through serial biopsies and comprehensive analytics. *NPJ Precis Oncol.* 2021; 5 (1): 28. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00165-4>.
33. Akhtar M., Rashid S., Al-Bozom I.A. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagn Pathol.* 2021; 16 (1): 94. <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01151-x>.
34. Tarantino P., Curigliano G., Tolaney S.M. Navigating the HER2-low paradigm in breast oncology: new standards, future horizons. *Cancer Discov.* 2022; 12 (9): 2026–30. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0703>.
35. Metzger Filho O., Viale G., Trippa L., et al. HER2 heterogeneity as a predictor of response to neoadjuvant T-DM1 plus pertuzumab: results from a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (15 Suppl.): 502. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.502.
36. Lee H.J., Seo A.N., Kim E.J., et al. HER2 heterogeneity affects trastuzumab responses and survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 2014; 142 (6): 755–66. <https://doi.org/10.1309/AJCPIRL4GUVGK3YX>.
37. Kammerer-Jacquet S.F., Deleuze A., Saout J., et al. Targeting the PD-1/PD-L1 pathway in renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (7): 1692. <https://doi.org/10.3390/ijms20071692>.
38. Zhu J., Armstrong A.J., Friedlander T.W., et al. Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma: PD-L1, tumor mutational burden, and beyond. *J Immunother Cancer.* 2018; 6 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0314-1>.
39. Brueffer C., Vallon-Christersson J., Grabau D., et al. Clinical value of RNA sequencing-based classifiers for prediction of the five conventional breast cancer biomarkers: a report from the population-based multicenter Sweden Cancerome Analysis Network-Breast Initiative. *JCO Precis Oncol.* 2018; 2: PO.17.00.135. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00135>.
40. Darmon-Novello M., Adam J., Lamant L., et al. Harmonization of programmed death-ligand 1 immunohistochemistry and mRNA expression scoring in metastatic melanoma: a multicentre analysis. *Histopathology.* 2022; 80 (7): 1091–101. <https://doi.org/10.1111/his.14651>.
41. Duncan D.J., Scott M., Scorer P., Barker C. Assessment of PD-L1 mRNA and protein expression in non-small cell lung cancer, head and neck squamous cell carcinoma and urothelial carcinoma tissue specimens using RNAScope and immunohistochemistry. *PLoS One.* 2019; 14 (4): e0215393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215393>.
42. Tsimafeyeu I., Imyanov E., Zavalishina L., et al. Agreement between PDL1 immunohistochemistry assays and polymerase chain reaction in non-small cell lung cancer: GLOVER comparison study. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 3928. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60950-2>.
43. Byron S.A., Van Keuren-Jensen K.R., Engelthaler D.M., et al. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: opportunities and challenges. *Nat Rev Genet.* 2016; 17 (5): 257–71. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.10>.

REFERENCES:

1. Han Y., Liu D., Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020; 10 (3): 727–42.
2. Naimi A., Mohammed R.N., Raji A., et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons. *Cell Commun Signal.* 2022; 20 (1): 44. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00854-y>.
3. Bagaev A., Kotlov N., Nornie K., et al. Conserved pan-cancer micro-environment subtypes predict response to immunotherapy. *Cancer Cell.* 2021; 39 (6): 845–65.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.04.014>.
4. Jia M., Yao L., Yang Q., Chi T. Association of MSH2 expression with tumor mutational burden and the immune microenvironment in lung adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2020; 10: 168. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00168>.
5. Del Re M., Cucchiara F., Rofi E., et al. A multiparametric approach to improve the prediction of response to immunotherapy in patients with metastatic NSCLC. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70 (6): 1667–78. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02810-6>.
6. Ye Y., Zhang Y., Yang N., et al. Profiling of immune features to predict immunotherapy efficacy. *Innovation (Camb).* 2021; 3 (1): 100194. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100194>.
7. Casarrubios M., Provencio M., Nadal E., et al. Tumor microenvironment gene expression profiles associated to complete pathological response and disease progression in resectable NSCLC patients treated with neoadjuvant chemioimmunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2022; 10 (9): e005320. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005320>.
8. Feng C., Li T., Xiao J., et al. Tumor microenvironment profiling identifies prognostic signatures and suggests immunotherapeutic benefits in neuroblastoma. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 814836. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.814836>.
9. Zhu X., Tian X., Ji L., et al. A tumor microenvironment-specific gene expression signature predicts chemotherapy resistance in colorectal cancer patients. *NPJ Precis Oncol.* 2021; 5 (1): 7. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00142-x>.
10. Sarhadi V.K., Armengol G. *Molecular biomarkers in cancer biomolecules.* 2022; 12 (8): 1021. <https://doi.org/10.3390/biom12081021>.
11. National Human Genome Research Institute. The cost of sequencing a human genome. Available at: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost> (accessed 28.01.2023).
12. Paul S.M., Mytelka D.S., Dunwiddie C.T., et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9 (3): 203–14. <https://doi.org/10.1038/nrd3078>.
13. Goossens N., Nakagawa S., Sun X., Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. *Transl Cancer Res.* 2015; 4 (3): 256–69. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2015.06.04>.
14. Hayes D.F. Biomarker validation and testing. *Mol Oncol.* 2015; 9 (5): 960–6. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.10.004>.
15. Gion M., Trevisiol C., Fabricio A.S.C. State of the art and trends of circulating cancer biomarkers. *Int J Biol Markers.* 2020; 35 (1 Suppl.): 12–5. <https://doi.org/10.1177/1724600819900512>.
16. Mocan L.P., Iliş M., Melincovici C.S., et al. Novel approaches in search for biomarkers of cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2022; 28 (15): 1508–25. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i15.1508>.
17. Sahin U., Derhovansian E., Miller M., et al. Personalized RNA

- mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017; 547 (7662): 222–6. <https://doi.org/10.1038/nature23003>.
18. Melief C.J.M. Cancer: precision T-cell therapy targets tumours. *Nature*. 2017; 547 (7662): 165–7. <https://doi.org/10.1038/nature23093>.
19. Kharchenko P.V., Silberstein L., Scadden D.T. Bayesian approach to single-cell differential expression analysis. *Nat Methods*. 2014; 11 (7): 740–2. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2967>.
20. Seiler Vellame D., Castanho I., Dahir A., et al. Characterizing the properties of bisulfite sequencing data: maximizing power and sensitivity to identify between-group differences in DNA methylation. *BMC Genomics*. 2021; 22 (1): 446. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07721-z>.
21. Finotello F., Eduati F. Multi-omics profiling of the tumor microenvironment: paving the way to precision immuno-oncology. *Front Oncol*. 2018; 8: 430. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00430>.
22. Nielsen T.O., Leung S.C.Y., Rimm D.L., et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113 (7): 808–19. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>.
23. Johnston S.R.D., Harbeck N., Hegg R., et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020; 38 (34): 3987–98. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>.
24. Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M., et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (12): 1346–66. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309>.
25. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H., et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142 (11): 1364–82. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0902-SA>.
26. Prince E.A., Sanzari J.K., Pandya D., et al. Analytical concordance of PD-L1 assays utilizing antibodies from FDA-approved diagnostics in advanced cancers: a systematic literature review. *JCO Precis Oncol*. 2021; 5: 953–73. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00412>.
27. Noske A. Reproducibility and concordance of 4 clinically developed programmed death-ligand 1 (PD-L1) immunohistochemistry (IHC) assays in triple negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol*. 2019; 30 (Suppl. 5): v130–1. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz242>.
28. Laenkholm A.V., Grabau D., Møller Talman M.L., et al. An inter-observer Ki67 reproducibility study applying two different assessment methods: on behalf of the Danish Scientific Committee of Pathology, Danish breast cancer cooperative group (DBCG). *Acta Oncol*. 2018; 57 (1): 83–9. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1404127>.
29. Barnes M., Srinivas C., Bai I., et al. Whole tumor section quantitative image analysis maximizes between-pathologists' reproducibility for clinical immunohistochemistry-based biomarkers. *Lab Invest*. 2017; 97 (12): 1508–15. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.82>.
30. Pu T., Shui R., Shi J., et al. External quality assessment (EQA) program for the immunohistochemical detection of ER, PR and Ki-67 in breast cancer: results of an interlaboratory reproducibility ring study in China. *BMC Cancer*. 2019; 19 (1): 978. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6210-3>.
31. Griguolo G., Brasó-Maristany F., González-Farré B., et al. ERBB2 mRNA expression and response to ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (7): 1902. <https://doi.org/10.3390/cancers12071902>.
32. Li A., Keck J.M., Parmar S., et al. Characterizing advanced breast cancer heterogeneity and treatment resistance through serial biopsies and comprehensive analytics. *NPJ Precis Oncol*. 2021; 5 (1): 28. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00165-4>.
33. Akhtar M., Rashid S., Al-Bozom I.A. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagn Pathol*. 2021; 16 (1): 94. <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01151-x>.
34. Tarantino P., Curigliano G., Tolane S.M. Navigating the HER2-low paradigm in breast oncology: new standards, future horizons. *Cancer Discov*. 2022; 12 (9): 2026–30. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0703>.
35. Metzger Filho O., Viale G., Trippa L., et al. HER2 heterogeneity as a predictor of response to neoadjuvant T-DM1 plus pertuzumab: results from a prospective clinical trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (15 Suppl.): 502. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.502.
36. Lee H.J., Seo A.N., Kim E.J., et al. HER2 heterogeneity affects trastuzumab responses and survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 2014; 142 (6): 755–66. <https://doi.org/10.1309/AJCPIRL4GUVGK3YX>.
37. Kammerer-Jacquet S.F., Deleuze A., Saout J., et al. Targeting the PD-1/PD-L1 pathway in renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (7): 1692. <https://doi.org/10.3390/ijms20071692>.
38. Zhu J., Armstrong A.J., Friedlander T.W., et al. Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma: PD-L1, tumor mutational burden, and beyond. *J Immunother Cancer*. 2018; 6 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0314-1>.
39. Brueffer C., Vallon-Christersson J., Grabau D., et al. Clinical value of RNA sequencing-based classifiers for prediction of the five conventional breast cancer biomarkers: a report from the population-based multicenter Sweden Cancerome Analysis Network-Breast Initiative. *JCO Precis Oncol*. 2018; 2: PO.17.00.135. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00135>.
40. Darmon-Novello M., Adam J., Lamant L., et al. Harmonization of programmed death-ligand 1 immunohistochemistry and mRNA expression scoring in metastatic melanoma: a multicentre analysis. *Histopathology*. 2022; 80 (7): 1091–101. <https://doi.org/10.1111/his.14651>.
41. Duncan D.J., Scott M., Scorer P., Barker C. Assessment of PD-L1 mRNA and protein expression in non-small cell lung cancer, head and neck squamous cell carcinoma and urothelial carcinoma tissue specimens using RNAScope and immunohistochemistry. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215393>.
42. Tsimafeyev I., Imyanitov E., Zavalishina L., et al. Agreement between PDL1 immunohistochemistry assays and polymerase chain reaction in non-small cell lung cancer: CLOVER comparison study. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 3928. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60950-2>.
43. Byron S.A., Van Keuren-Jensen K.R., Engelthaler D.M., et al. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: opportunities and challenges. *Nat Rev Genet*. 2016; 17 (5): 257–71. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.10>.

Сведения об авторах

Сорокина Мария Андреевна – аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, аналитик Нейрокампуса-2030 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1541-9480>; Scopus Author ID: 57226747037; РИНЦ SPIN-код: 4142-8679. E-mail: sorokina.dgoi@gmail.com.

Гришина Татьяна Романовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>; РИНЦ SPIN-код: 1241-0701.

About the authors

Maria A. Sorokina – Postgraduate, Chair of Pharmacology, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia); Analyst, Neurocampus-2030, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1541-9480>; Scopus Author ID: 57226747037; RSCI SPIN-code: 4142-8679. E-mail: sorokina.dgoi@gmail.com.

Tatiana R. Grishina – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Pharmacology, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>; RSCI SPIN-code: 1241-0701.