

Сравнительный анализ иммуногистохимического и молекулярно-генетического типирования рака молочной железы на основе панели PAM100

А.Г. Кудайбергенова¹, Ю.Ю. Андреева^{2,3}, Р.М. Палтуев^{1,4}, С.Н. Алексахина¹, А.С. Артемьева¹, Э.А. Байчоров⁵, С.Ю. Бахарев⁶, А.А. Божок⁷, В.А. Васин⁸, В.И. Владимиров⁹, О.А. Волынщикова¹, А.Ю. Воронцов¹⁰, Е.А. Гайсина¹¹, А.А. Гофман⁶, Е.Н. Имянитов¹, В.В. Клименко¹, А.В. Комяхов¹, М.М. Константинова⁴, И.А. Королева¹², И.А. Лалак⁵, Д.Л. Матевосян¹⁰, Н.М. Муджири¹³, О.И. Севрюкова⁵, В.Ф. Семиглазов¹, Т.Ю. Семиглазова¹, М.М. Урезкова¹, Л.А. Чурилова⁶, Ш.Р. Абдуллаева¹, Ю.А. Белая¹⁴, В.Н. Дмитриев^{12,15}, А.С. Чичканова¹⁰, М.В. Шомова¹⁶

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия;

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия;

⁴Российское общество онкомаммологов, Санкт-Петербург, Россия;

⁵Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Россия;

⁶Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул, Россия;

⁷Российско-финская клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия;

⁸Ивановский областной онкологический диспансер, Иваново, Россия;

⁹Пятигорский межрайонный онкологический диспансер, Пятигорск, Россия;

¹⁰Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, Нижний Новгород, Россия;

¹¹Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Россия;

¹²Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия;

¹³Научный центр неврологии, Москва, Россия;

¹⁴Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия;

¹⁵Белгородский областной онкологический диспансер, Белгород, Россия;

¹⁶Областной клинический онкологический диспансер, Рязань, Россия

Аннотация

Цель исследования – оценить степень соответствия иммуногистохимического (ИГХ) фенотипа рака молочной железы результатам многогенного анализа экспрессии мРНК по панели PAM100 с использованием технологии NanoString nCounter и обсудить последствия дискордантности для референс-оценки ИГХ.

Методы. В исследование включено 84 случая инвазивного РМЖ; у всех выполнен ИГХ-анализ по стандартной панели (рецепторы эстрогена (ER), рецепторы прогестерона (PR), HER2 и маркер пролиферативной активности Ki-67) и молекулярно-генетическое исследование экспрессии 28 ключевых генов PAM100 методом NanoString nCounter.

Результаты. Дискордантность ИГХ-определенного подтипа и подтипа по PAM100 выявлена в 34,5 % (29/84) случаев; в 21 % (18/84) расхождения касались подтипов, для которых рекомендуются принципиально различные схемы системной терапии. Мутация *BRCA1* обнаружена в 4 случаях, при этом 2 случая демонстрировали дискордантность как по статусу ER, так и по HER2. В парных образцах (первичная опухоль/метастаз) смена фенотипа зафиксирована в 1 наблюдении при интервале 3 года.

Заключение. ИГХ-подтипирование РМЖ нельзя рассматривать как эквивалент молекулярному подтипу. Феномен смены фенотипа требует верификации на уровне мРНК и генома. Определение пороговых значений количества

меток nCounter для каждой биологической группы представляет собой отдельную задачу, требующую больших серий с обязательным пересмотром ИГХ-препаратов.

Ключевые слова: рак молочной железы; иммуногистохимия; молекулярные подтипы; PAM100; NanoString nCounter; дискордантность; *BRCA1*; *ESR1*; *ERBB2*.

Как цитировать: Кудайбергенова А.Г., Андреева Ю.Ю., Палтуев Р.М., Алексахина С.Н., Артемьева А.С., Байчоров Э.А., Бахарев С.Ю., Божок А.А., Васин В.А., Владимиров В.И., Волынщикова О.А., Воронцов А.Ю., Гайсина Е.А., Гофман А.А., Имянитов Е.Н., Клименко В.В., Комяхов А.В., Константинова М.М., Королева И.А., Лалак И.А., Матевосян Д.Л., Муджири Н.М., Севрюкова О.И., Семиглазов В.Ф., Семиглазова Т.Ю., Урезкова М.М., Чурилова Л.А., Абдуллаева Ш.Р., Белая Ю.А., Дмитриев В.Н., Чичканова А.С., Шомова М.В. Сравнительный анализ иммуногистохимического и молекулярно-генетического типирования рака молочной железы на основе панели PAM100 // Академия Практической Онкологии 2026;1(2):14–26.

DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-2-14-26>

Comparative analysis of immunohistochemical and molecular genetic typing of breast cancer based on RAM100 panel

Asel G. Kudaybergenova¹, Yuliya Yu. Andreeva^{2,3}, Ruslan M. Paltuev^{1,4}, Svetlana N. Aleksakhina¹, Anna S. Artemyeva¹, Elbrus A. Baychorov⁵, Sergey Yu. Bakharev⁶, Alla A. Bozhok⁷, Vladimir A. Vasin⁸, Vladimir I. Vladimirov⁹, Olga A. Volynshchikova¹, Aleksey Yu. Vorontsov¹⁰, Elena A. Gaysina¹¹, Alina A. Gofman⁶, Evgeniy N. Imyanitov¹, Veronika V. Klimenko¹, Aleksandr V. Komyakhov¹, Mariya M. Konstantinova⁴, Irina A. Koroleva¹², Irina A. Lalak³, David L. Matevosyan¹⁰, Nataliya M. Mudzhiri¹³, Olesya I. Sevryukova⁵, Vladimir F. Semiglazov¹, Tatyana Yu. Semiglazova¹, Mariya M. Urezkova¹, Larisa A. Churilova⁶, Sheyda R. Abdullaeva¹, Yuliya A. Belaya¹⁴, Vadim N. Dmitriev^{12,15}, Angelina S. Chichkanova¹⁰, Marina V. Shomova¹⁶

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴Russian Association of Oncological Mammology, Saint Petersburg, Russia;

⁵Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, Russia;

⁶Altai Regional Clinical Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;

⁷Russian-Finnish Clinic “Scandinavia”, Saint Petersburg, Russia;

⁸Ivanovo Regional Oncological Dispensary, Ivanovo, Russia;

⁹Pyatigorsk Interdistrict Oncological Dispensary, Pyatigorsk, Russia;

¹⁰Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia;

¹¹Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”, Tyumen, Russia;

¹²Medical University “Reaviz”, Samara, Russia;

¹³Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;

¹⁴District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia;

¹⁵Belgorod Regional Oncology Dispensary, Belgorod, Russia;

¹⁶Regional Clinical Oncology Dispensary, Ryazan, Russia

Abstract

AIM: To assess the degree of concordance between the immunohistochemical (IHC) phenotype of breast cancer and the results of multigene mRNA expression analysis using the RAM100 panel with NanoString nCounter technology and to discuss the implications of discordance for IHC reference assessment.

METHODS: The study included 84 cases of invasive breast cancer; all underwent IHC analysis using a standard panel (estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), HER2 and the proliferative activity marker Ki-67) and molecular genetic analysis of 28 key RAM100 genes using NanoString nCounter.

RESULTS: Discordance between IHC-defined subtype and RAM100 subtype was detected in 34.5 % (29/84) of cases; in 21 % (18/84) the discrepancies concerned subtypes for which fundamentally different systemic therapy regimens are recommended. *BRCA1* mutation was detected in four cases, with two cases showing discordance for both ER and HER2 status. In paired samples (primary tumor/metastasis), phenotype change was recorded in one observation at a 3-year interval.

CONCLUSION: IHC subtyping of breast cancer cannot be considered equivalent to molecular subtyping. The phenotype change phenomenon requires verification at the mRNA and genome level. Determination of nCounter count thresholds for each biological group is a separate task requiring larger series with mandatory IHC slide review.

Keywords: breast cancer; immunohistochemistry; molecular subtypes; RAM100; NanoString nCounter; discordance; *BRCA1*; *ESR1*; *ERBB2*.

To cite this article: Kudaybergenova A.G., Andreeva Yu.Yu., Paltuev R.M., Aleksakhina S.N., Artemyeva A.S., Baychorov E.A., Bakharev S.Yu., Bozhok A.A., Vasin V.A., Vladimirov V.I., Volynshchikova O.A., Vorontsov A.Yu., Gaysina E.A., Gofman A.A., Imyaninov E.N., Klimenko V.V., Komyakhov A.V., Konstantinova M.M., Koroleva I.A., Lalak I.A., Matevosyan D.L., Mudzhiri N.M., Sevryukova O.I., Semiglazov V.F., Semiglazova T.Yu., Urezkova M.M., Churilova L.A., Abdullaeva S.R., Belaya Yu.A., Dmitriev V.N., Chichkanova A.S., Shomova M.V. Comparative analysis of immunohistochemical and molecular genetic typing of breast cancer based on RAM100 panel. Academy for Practical Oncology 2026;1(2):14–26.
DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-2-14-26>

Обоснование

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, различающихся по морфологическим, биологическим и клиническим характеристикам. Традиционная классификация, основанная на анатомо-клинических параметрах и гистологической структуре опухоли, долгое время служила основой для принятия терапевтических решений. Однако накопленные данные о существенных различиях в ответе на лечение и прогнозе у пациенток с сопоставимыми стадиями заболевания указывали на необходимость более глубокой биологической стратификации опухолей.

Принципиальный прорыв в понимании молекулярной архитектуры РМЖ произошел в 2000 г., когда С. Perou и соавт. внедрили концепцию молекулярной таксономии на основе глобального профилирования экспрессии генов [1]. Это исследование продемонстрировало, что опухоли молочной железы формируют уникальные экспрессионные сигнатуры («генные портреты»), отражающие их биологическую сущность и связанные с определенными клиническими исходами. Введенная система молекулярной классификации выделила 5 подтипов РМЖ (люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный, базальноподобный и нормальный подобный) [2], каждый из которых обладает специфическими прогностическими и предиктивными характеристиками.

Несмотря на то что молекулярная классификация обеспечила существенный прогресс в понимании биологической сложности РМЖ, ее рутинное применение в клинической практике оказалось ограниченным [3]. Это связано как с технической сложностью и высокой стоимостью полногеномного анализа, так и с необходимостью адаптации методов для работы с формалинификсированным парафиновым материалом, составляющим основу архивов патоморфологических лабораторий. В результате в повседневной клинической практике для приближенной оценки молекулярного подтипа стали использовать суррогатные иммуногистохимические (ИГХ) маркеры (рецепторы эстрогена (ER), рецепторы прогестерона (PR), HER2 и маркер пролиферативной активности Ki-67), доступные в большинстве лечебных учреждений.

Однако такое упрощение имеет принципиальные ограничения. ИГХ-оценка экспрессии белка и анализ экспрессии мРНК на транскриптомном уровне представляют собой различные методы измерения генной активности, результаты которых коррелируют, но не являются тождественными. ИГХ отражает наличие и количество белка в ткани на момент исследования и подвержена влиянию посттрансляционных модификаций, стабильности белка, чувствительности детекции и субъективности визуальной оценки морфологом. В то же время количественный анализ мРНК (например, методом NanoString nCounter) обеспечивает прямой подсчет молекул транскриптов без этапа обратной транскрипции и амплификации, что повышает воспроизводимость результатов и позволяет зафиксировать транскрипционную активность гена даже при отсутствии детектируемого белка [4].

Крупные международные исследования подтвердили, что совпадение между ИГХ-суррогатами и истинными молекулярными подтипами является частичным. В корейской когорте из 607 пациенток доля дискордантности между ИГХ-классификацией и системой RAM50 составила 38,4 %, причем у пациенток с ИГХ-люминальным фенотипом, которым по данным RAM50 был определен базальноподобный подтип, общая выживаемость была статистически значимо ниже (медиана 73,6 мес против не достигнутой; $p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что стандартная ИГХ-классификация может приводить к неправильной стратификации риска и, как следствие, к неоптимальным решениям о назначении системной терапии.

Дополнительным источником вариативности является субъективность морфологической интерпретации, особенно в категории опухолей с низкой экспрессией маркеров. Исследование F. Schettini и соавт. показало, что при пересмотре 100 случаев HER2-low пятью специализированными патоморфологами частота расхождений достигала 35 %, преимущественно в диапазоне 0/1+/2+, а коэффициент согласованности (κ) для категории 1+ снижался до 0,67 [5]. Это подчеркивает необходимость разработки более объективных и стандартизированных методов оценки статуса опухоли.

В ответ на эти вызовы были разработаны многогенные панели, адаптированные для клинического

применения и работы с архивным материалом (Oncotype DX, PAM50, MammaPrint, отечественная панель PAM100) [6]. Эти тесты позволяют количественно оценить экспрессию ограниченного набора генов с высокой предиктивной значимостью и интегрировать результаты в алгоритмы принятия решений о необходимости химиотерапии, особенно у пациенток с ER-положительным, HER2-негативным РМЖ ранней стадии.

Отечественная панель PAM100, включающая анализ экспрессии 100 генов методом NanoString nCounter, представляет собой инструмент для молекулярного подтипирования РМЖ, разработанный с учетом потребностей российской клинической практики. Предварительные данные показали, что при сопоставлении результатов PAM100 с ИГХ-классификацией расхождения в определении подтипа опухоли наблюдаются в 34,5 % случаев, причем в 21 % наблюдений эти расхождения носят принципиальный характер и предполагают необходимость изменения терапевтической стратегии [7].

Внедрение многогенных панелей в рутинную диагностику требует тщательной валидации и установления референсных значений, коррелирующих с клиническими исходами. Особую важность приобретает анализ причин дискордантности между ИГХ и молекулярными методами, включая влияние качества преаналитического этапа, феномен интратуморальной гетерогенности и динамику изменения фенотипа опухоли в процессе прогрессирования заболевания и под воздействием терапии.

Цель исследования — оценить степень соответствия ИГХ-фенотипа РМЖ результатам многогенного анализа экспрессии мРНК по панели PAM100 с использованием технологии NanoString nCounter, проанализировать структуру выявленной дискордантности и обсудить последствия полученных данных для совершенствования референс-оценки ИГХ в клинической практике.

Методы

Дизайн исследования и характеристика выборки

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование с последовательным включением пациенток с морфологически верифицированным инвазивным РМЖ. Критерием включения являлась одновременная доступность архивных парафиновых блоков для ИГХ-исследования и образцов, использованных для молекулярно-генетического анализа по панели PAM100.

В окончательный анализ включено 84 случая инвазивного РМЖ (биопсии, операционный материал, метастатические очаги) у пациенток пре- и постменопаузального возраста с метастатической стадией заболевания. Критериями исключения служили не-

удовлетворительное качество парафиновых блоков, недостаточное количество опухолевой ткани и/или невозможность провести воспроизводимое ИГХ-исследование.

Отдельно сформирована подвыборка парных случаев (первичная опухоль/метастаз или биопсия/операционный материал), доступных для сравнения фенотипа в динамике ($n = 20$). Распределение материала по источникам поступления было следующим: 44 (52,4 %) случая поступили из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург), остальные 40 (47,6 %) наблюдений — из других лечебных учреждений, что позволило оценить воспроизводимость результатов в различных условиях.

Иммуногистохимическое исследование

ИГХ-анализ выполняли на формалинфиксированном парафиновом материале по стандартному протоколу с использованием диагностической панели, включающей ER, PR, HER2 и Ki-67.

Оценку результатов проводили 2 независимых морфолога вслепую относительно данных молекулярно-генетического исследования. Статус ER и PR оценивали по проценту окрашенных опухолевых клеток с порогом позитивности ≥ 1 % в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. HER2 анализировали по стандартной 4-балльной шкале (0, 1+, 2+, 3+); для случаев с результатом 2+ при необходимости применяли дополнительные методы верификации в рамках рутинной практики. Индекс Ki-67 определяли как процент позитивных ядер опухолевых клеток.

На основании ИГХ-профиля (ER, PR, HER2, Ki-67) определяли суррогатные молекулярные подтипы опухоли согласно общепринятой классификации.

Молекулярно-генетическое исследование (панель PAM100, технология NanoString nCounter)

Молекулярно-генетический анализ выполняли на платформе NanoString nCounter, которая обеспечивает прямой подсчет молекул мРНК без этапа обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции, что повышает воспроизводимость и точность количественной оценки экспрессии генов.

Исследование проводили с использованием отечественной многогенной панели PAM100. Для целей сравнительного анализа с ИГХ-данными в настоящей работе использован блок из 28 генов с высокой предиктивной значимостью, включающий:

- гены гормональных рецепторов и связанных путей: *ESR1*, *PGR*, *FOXA1*, *AR*;
- гены HER2-пути: *ERBB2*, *EGFR*;
- гены клеточного цикла: *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CDK4*, *CDK6*;

- гены базального фенотипа: *FOXC1*, *KRT14*, *KRT5*, *CDH3*;
- гены репарации ДНК: *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PTEN*, *TP53*;
- другие значимые гены: *PIK3CA*, *BCAR4*, *BCAS2*, *CLDN3*, *CLDN7*, *TOP2a*, *TUBBIII*, *CD274*.

Молекулярный подтип опухоли определяли на основе разработанной многогенной сигнатуры PAM100 путем сопоставления полученного профиля экспрессии с предопределенными кластерами, после чего проводили сравнение с суррогатным ИГХ-подтипом.

Оценка дискордантности и повторный пересмотр случаев

Основной переменной интереса являлась дискордантность подтипа опухоли между ИГХ-оценкой и подтипом по панели PAM100. Дискордантным считали случай, при котором подтипы, определенные 2 методами, не совпадали. Отдельно выделяли клинически значимую дискордантность — расхождения между подтипами, для которых рекомендуются принципиально различные схемы системной терапии (например, переход из люминального подтипа в тройной негативный или HER2-позитивный и наоборот).

После первичного сопоставления подтипов у всех дискордантных случаев проведен повторный пересмотр ИГХ-препаратов с учетом возможного влияния возраста блоков, преаналитических факторов и интра-туморальной гетерогенности. Отдельно анализировали случаи расхождений по ER и HER2 с детальным описанием клинико-морфологических особенностей и уровня экспрессии соответствующих генов (*ESR1*, *ERBB2*) по данным NanoString nCounter.

В подгруппе пациенток с известным статусом *BRCA1/2* отдельно анализировали экспрессию мРНК *BRCA1/2* и частоту дискордантности ER/HER2 на фоне выявленных мутаций.

Анализ парных образцов

В подгруппе парных случаев (первичная опухоль/метастаз) дополнительно оценивали смену фенотипа иммуногистохимически (ER/PR/HER2) во времени. Для описания временных характеристик использовали время до прогрессирования заболевания, рассчитанное от момента первичной диагностики до выявления прогрессии.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов описательной статистики. Частоту дискордантности подтипов и отдельных маркеров рассчитывали как долю случаев с расхождением от общего числа сопоставленных наблюдений с указанием абсолютных значений и процентов (n/N , %).

Для описания времени до прогрессирования использовали среднее значение $\pm$ стандартное отклонение и диапазон (min—max). Клинически значимую дискордантность подтипов фиксировали как бинарную переменную (есть/нет) и рассчитывали ее долю от общего числа наблюдений.

Определение количественных пороговых значений числа меток nCounter, соответствующих грациям иммуногистохимии для ER и HER2, в рамках настоящего исследования носило предварительный характер. Авторы подчеркивают, что установление окончательных cut-off-значений требует значительно большей выборки и обязательного повторного пересмотра ИГХ-результатов.

Этические аспекты

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, утвержденными локальным этическим комитетом. Все пациентки подписали информированное согласие на использование их клинических данных и биологического материала в научных исследованиях.

Результаты

Общая характеристика выборки и частота дискордантности

В окончательный анализ включено 84 случая инвазивного РМЖ, верифицированного у пациенток пре- и постменопаузального возраста. Материал был представлен как первичными опухолями, так и метастатическими очагами. Частота дискордантности между ИГХ-подтипом и результатами многогенного анализа панели PAM100 составила 34,5 % (29 случаев).

При этом расхождения, квалифицированные как клинически значимые (предполагающие изменение схемы системной терапии), были выявлены в 21 % (18) наблюдений. Примечательно, что частота дискордантности оказалась сопоставимой в материалах из разных источников: 34,1 % для НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и 35,0 % для других учреждений, что свидетельствует о воспроизводимости феномена несоответствия независимо от места первичной диагностики (табл. 1).

Анализ дискордантности по статусу гормональных рецепторов (ER/ESR1)

Из 44 случаев с оцененным статусом рецепторов эстрогена (ER) расхождения между ИГХ-статусом и уровнем экспрессии мРНК гена *ESR1* были зафиксированы в 5 (11,4 %) наблюдениях (табл. 2).

Детальный анализ этих случаев выявил гетерогенность причин несоответствия. В 1 наблюдении (история болезни № 253968) низкий счет мРНК *ESR1* (361,74) при позитивном ИГХ-статусе, вероятно, был обусловлен деградацией нуклеиновых кислот в материале

2002 года хранения, тогда как белок сохранил стабильность. В другом случае (№ 113468) высокая экспрессия *ESR1* (811,17) при ИГХ-негативном статусе потребовала исключения преаналитических ошибок, таких как перепутывание материала.

Особый интерес представляют случаи с высокой экспрессией *ESR1* на фоне ИГХ-негативного статуса у пациенток молодого возраста. Например, у пациентки 31 года (№ 97613) с тройным негативным фенотипом иммуногистохимически был выявлен высокий уровень мРНК *ESR1* (16 068,13) на фоне подтвержденной мутации *BRCA1*. Аналогичная картина наблюдалась у пациентки 28 лет (№ 396446) с метастатическим поражением легких: при ИГХ-позитивном статусе ER уровень экспрессии *ESR1* достигал 19 608,53, что коррелировало с коротким временем до прогрессирования (11,4 мес) (табл. 3, рис. 1). Эти данные указывают на то, что транскриптомная активность гена *ESR1* может не всегда линейно коррелировать с белковой экспрессией, определяемой визуально.

Анализ дискордантности по статусу HER2 (*ERBB2*)

Несоответствие между ИГХ-оценкой HER2 и уровнем экспрессии мРНК гена *ERBB2* было выявлено в 4 случаях (4,8 % от общей выборки) (см. табл. 2). В ряде наблюдений фиксировалась высокая экспрессия *ERBB2* по данным NanoString nCounter при низком или отрицательном статусе HER2 по ИГХ. Так, у пациентки 52 лет с дольковым раком (№ 105363) при статусе HER2 1+ уровень мРНК *ERBB2* составил 3875,02. В другом случае (№ 370949) при HER2 0 по ИГХ экспрессия *ERBB2* достигала 5688,54.

Наиболее выраженные расхождения наблюдались в группе пациенток с мутацией *BRCA1*. У 2 из 4 носителей мутации (50 %) зафиксирована двойная дискордантность: одновременно по статусу ER и HER2. Например, у пациентки № 97613 при ИГХ-статусе HER2 0 уровень мРНК *ERBB2* составил 2652,09, тогда как у пациентки № 396446 при аналогичном ИГХ-статусе экспрессия достигала 9169,25 (табл. 4). Эти наблюдения

Таблица 1. Распределение материала по источникам поступления и частота дискордантности между иммуногистохимическим подтипом и результатами многогенного анализа панели PAM100

Table 1. Distribution of material by sources and frequency of discordance between immunohistochemical subtype and results of multigene analysis of the PAM100 panel

Источник Source	Количество случаев Number of cases	Дискордантные Discordant cases	% дискордантности % Discordance
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology	44	15	34,1
Другие учреждения Other Institutions	40	14	35,0
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>84</i>	<i>29</i>	<i>34,5</i>

Таблица 2. Частота дискордантности по отдельным маркерам

Table 2. Frequency of discordance by individual markers

Маркер Marker	Всего случаев Total cases	Дискордантные случаи Discordant cases	% дискордантности % Discordance
Рецепторы эстрогена Estrogen receptors	44	5	11,4
HER2	84	4	4,8
Общий подтип Overall subtype	84	29	34,5
Клинически значимая Clinically significant	84	18	21,0

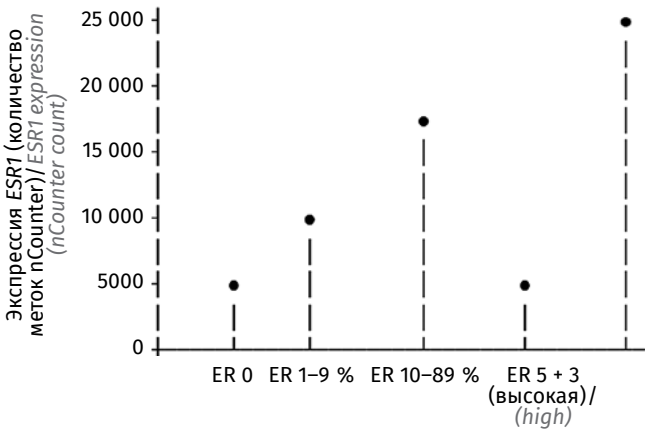


Рис. 1. Распределение экспрессии ESR1 в зависимости от статуса ER по иммуногистохимии
Fig. 1. Distribution of ESR1 expression depending on ER status by immunohistochemistry

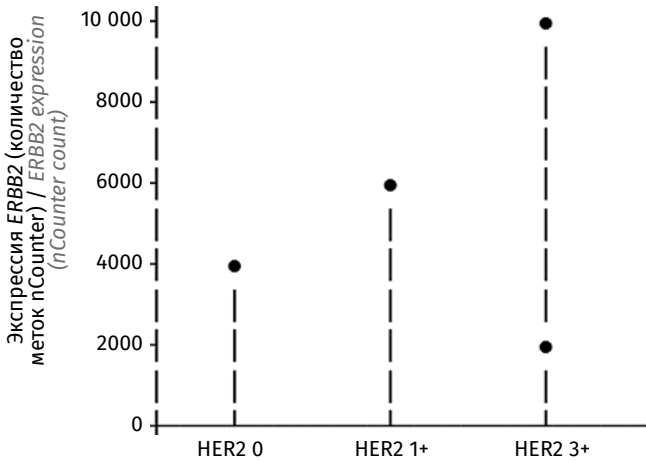


Рис. 2. Корреляция между иммуногистохимическим статусом HER2 и экспрессией ERBB2 по nCounter
Fig. 2. Correlation between HER2 immunohistochemical status and ERBB2 expression by nCounter

Таблица 3. Характеристика случаев с дискордантностью по ER
Table 3. Characteristics of cases with discordance for ER

№ случая Case No.	Возраст, лет Age, years	Материал Material	ИГХ ER IHC ER	ESR1 (nCounter)
253968	49	Блок 2002 г. Block from 2002	Положительный Positive	361,74
113468	69	Метаастазы в лимфатических узлах Metastasis in lymph nodes	Отрицательный Negative	811,17
397552	55	Биопсия Biopsy	Отрицательный Negative	321,00
396446	28	Метаастазы в легком Metastasis in the lung	Положительный Positive	19 608,53
97613	31	Первичная	Отрицательный Negative	16 068,13

Примечание. ER — рецепторы эстрогена; ИГХ — иммуногистохимия.
Note. ER — estrogen receptors; IHC — immunohistochemistry.

Таблица 4. Характеристика случаев с дискордантностью по HER2
Table 4. Characteristics of cases with HER2 discordance

№ случая Case No.	Возраст, лет Age, years	ИГХ HER2 IHC HER2	ERBB2 (nCounter)	Описание Description
105363	52	1+	3875,02	Дольковый рак, ИГХ 1+ Lobular carcinoma, IHC 1+
370949	51	0	5688,54	Высокая экспрессия мРНК при ИГХ 0 High mRNA expression with IHC 0
396446	28	0	9169,25	BRCA1+, метастатическая стадия BRCA1+, metastatic stage
97613	31	0	2652,09	BRCA1+, тройной негативный BRCA1+, triple negative

Примечание. ИГХ — иммуногистохимия.
Note. IHC — immunohistochemistry.

формируют группу HER2-mRNA-high, которая не идентифицируется стандартными алгоритмами ИГХ, но может иметь значение для выбора таргетной терапии, особенно в контексте применения антитело-конъюгатов.

BRCA1-ассоциированные случаи

В исследуемой когорте мутация *BRCA1* была верифицирована в 4 случаях. Диапазон экспрессии мРНК *BRCA1* у этих пациенток варьировал от 133,96 до 1182,2 по nCounter. Как отмечалось выше, половина этих случаев продемонстрировала сложную дискордантность по нескольким маркерам одновременно. Средний возраст пациенток с мутацией *BRCA1* составил 34,5 года, что соответствует ожидаемому распределению для наследственных форм заболевания (табл. 5). Выделение данной подгруппы показало, что стандартные пороги интерпретации молекулярных сигнатур могут быть неприменимы к опухолям с дефектами репарации ДНК, требующим отдельного алгоритма анализа.

Таблица 5. Характеристика случаев с мутацией *BRCA1*

Table 5. Characteristics of cases with *BRCA1* mutation

Параметр Parameter	Значение Value
Количество случаев с мутацией <i>BRCA1</i> Number of cases with <i>BRCA1</i> mutation	4
Диапазон экспрессии мРНК <i>BRCA1</i> mRNA <i>BRCA1</i> expression range	133,96–1182,2
Случаи с двойной дискордантностью (ER + HER2) Cases with double discordance (ER + HER2)	2 (50 %)
Средний возраст пациенток Mean age of patients	34,5 года 34.5 years

Динамика фенотипа в парных образцах

Для оценки стабильности молекулярного профиля во времени был проанализирован 21 случай метастатического поражения и 10 случаев первичной опухоли, из которых 20 случаев имели парный материал (первичная опухоль/метастаз или биопсия/операционный материал). Среднее время до прогрессирования в общей группе составило $130,33 \pm 114,62$ (6–322) мес, в подгруппе парных случаев – 119,14 мес.

Смена ИГХ-фенотипа была зафиксирована в 1 наблюдении (5 % от парных случаев). У пациентки № 371980/408781 первичная опухоль (грудная стенка) характеризовалась люминальным типом (ER 5 + 3, PR 5 + 2, HER2 0), тогда как метастаз в лимфатическом узле, удаленный через 3 года, продемонстрировал смену профиля на HER2-обогащенный (ER 0, PR 0,

HER2 3+). Этот случай иллюстрирует динамическую природу опухоли и подтверждает необходимость повторного профилирования при прогрессировании заболевания. Прогрессирование заболевания было зафиксировано в 17 случаях, причем в 14 из них анализ РАМ100 проводился на материале метастазов, что позволяет оценить молекулярный профиль именно прогрессирующей болезни.

Количественная оценка экспрессии генов

При сопоставлении количественных данных NanoString nCounter с полуколичественной ИГХ-оценкой выявлен широкий диапазон варьирования счетов меток внутри групп. Для гена *ESR1* в зависимости от статуса ER по ИГХ наблюдался градиент экспрессии: от низких значений при ER 0 до ультравысоких (более 15 000 счетов) при сильной позитивности (5 + 3). Однако зоны перекрытия значений сохранялись, что затрудняет установление единого порогового значения (cut-off) без дополнительной валидации. Аналогичная картина отмечена для гена *ERBB2*, где значения счетов варьировали от 2652,09 до 9169,25 в группе с ИГХ-статусом HER2 0–1+. Эти данные подчеркивают, что определение количественных порогов числа меток nCounter для каждой биологической группы представляет собой отдельную задачу, требующую больших проспективных серий с обязательным пересмотром ИГХ-препаратов.

Обсуждение

Полученные в ходе настоящего исследования данные демонстрируют существенную степень несоответствия между суррогатными ИГХ-подтипами РМЖ и результатами многогенного транскриптомного профилирования. Частота общей дискордантности составила 34,5 % (29 из 84 случаев), причем в 21 % наблюдений расхождения касались подтипов, предполагающих принципиально различные подходы к системной терапии. Эти результаты согласуются с данными международных исследований, подтверждающих, что рутинное ИГХ-исследование не является полным эквивалентом молекулярной классификации. В частности, в крупной корейской когорте ($n = 607$) доля несоответствий между ИГХ-подтипами и классификацией РАМ50 достигала 38,4 %, что ассоциировалось со снижением общей выживаемости у пациенток с дискордантным люминальным фенотипом [8].

Природа выявленной дискордантности носит многофакторный характер и может быть условно разделена на биологическую и методологическую. С биологической точки зрения экспрессия белка (оцениваемая при ИГХ-исследовании) и экспрессия мРНК (фиксируемая методом NanoString nCounter) представляют собой разные уровни регуляции геной

активности. Как отмечено в литературе, транскрипционный профиль отражает интегральную активность генов в ткани, тогда как ИГХ-исследование подвержено влиянию посттрансляционных модификаций, стабильности белка и чувствительности детекции [5]. Наши данные подтверждают, что «ИГХ-негативный» статус рецепторов не всегда коррелирует с отсутствием транскрипционной активности соответствующих путей. Например, в ряде случаев была выявлена высокая экспрессия мРНК *ESR1* при отсутствии белковой экспрессии ER по ИГХ. Это может свидетельствовать о наличии резерва чувствительности к эндокринной терапии, который не фиксируется стандартными методами, либо о наличии клональной гетерогенности, когда субпопуляция клеток сохраняет рецепторный статус, не улавливаемый при визуальной оценке [9, 10].

Методологические аспекты также вносят существенный вклад в расхождения. Анализ дискордантных случаев показал влияние преаналитических факторов, в частности давности хранения парафиновых блоков. Случай с материалом 2002 г. продемонстрировал низкие счета мРНК *ESR1*, что может быть связано с деградацией нуклеиновых кислот во времени, тогда как белок оказался более стабильным. Это подчеркивает необходимость строгого контроля качества исходного материала при проведении молекулярных тестов на архивном материале. Кроме того, нельзя исключать влияние субъективности морфологической оценки, особенно в «серой зоне» экспрессии. Исследование F. Schettini и соавт. показало, что при пересмотре статуса HER2-low пятью патоморфологами расхождения достигали 35 %, преимущественно в диапазоне 0/1+/2+ [5]. Наши данные о выявлении высокой экспрессии ERBB2 по nCounter при HER2 0–1+ по ИГХ формируют концептуальную группу HER2-mRNA-high, которая может иметь клиническое значение в эру применения антитело-конъюгатов (например, трастузумаб деруктекан), эффективных именно при низком уровне экспрессии HER2 [11, 12].

Особого внимания заслуживает подгруппа пациентов с мутациями в генах репарации ДНК. В нашей выборке мутация *BRCA1* была верифицирована в 4 случаях, при этом у 50 % из них наблюдалась двойная дискордантность (по статусу ER и HER2). Это согласуется с известными данными о том, что *BRCA1*-ассоциированный РМЖ часто обладает базальноподобным молекулярным профилем независимо от ИГХ-фенотипа [13]. Высокая экспрессия мРНК *BRCA1* на фоне мутации может отражать компенсаторные механизмы или наличие аллельного дисбаланса, что требует дальнейшего изучения. Выделение данной группы в отдельный страт представляется целесообразным для разработки специфических пороговых значе-

ний молекулярных сигнатур, так как стандартные алгоритмы могут быть неприменимы к наследственным формам заболевания.

Важным аспектом исследования стал анализ парных образцов (первичная опухоль и метастазы), продемонстрировавший феномен смены фенотипа во времени. В одном из наблюдений зафиксирован переход от ER/PR-позитивного, HER2-негативного статуса первичной опухоли к тройному негативному/HER2-позитивному статусу метастаза через 3 года. Данные литературы свидетельствуют, что дискордантность рецепторного статуса между первичным очагом и рецидивом встречается в 10–30 % случаев [14]. Наши результаты подтверждают, что молекулярный профиль опухоли является динамической характеристикой, подверженной эволюции под давлением терапии. Это обосновывает необходимость повторного биопсийного забора и молекулярного профилирования при прогрессировании заболевания, поскольку лечение, основанное на характеристиках первичной опухоли, может стать неэффективным из-за клональной селекции.

Несмотря на перспективность использования панели PAM100, настоящее исследование имеет ряд ограничений. Ретроспективный дизайн, ограниченный объем выборки (84 случая) и отсутствие прямой рандомизированной клинической валидации теста не позволяют на данном этапе рекомендовать его для рутинной замены ИГХ-исследования. Ключевой методологической задачей остается определение количественных пороговых значений (cut-off) для счетов nCounter, соответствующих клинически значимым градациям ИГХ. Как показано в исследовании MINDACT, даже при высокой конкордантности методов (например, 98 % для ER) сохраняются пограничные случаи, требующие унификации критериев [15].

Таким образом, интеграция многогенных панелей в патоморфологическую диагностику РМЖ не должна рассматриваться как полная замена ИГХ, а скорее быть дополняющим инструментом для верификации сложных случаев. Наибольшую клиническую ценность такой подход может иметь в ситуациях с неопределенным ИГХ-статусом (HER2-low, пограничная экспрессия ER), при наследственных формах рака (*BRCA1/2+*) и при прогрессировании заболевания со сменой фенотипа. Дальнейшие проспективные исследования должны быть направлены на корреляцию молекулярных подтипов PAM100 с непосредственными исходами лечения и выживаемостью пациенток.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует, что ИГХ-подтипирование РМЖ, являясь стандартом рутинной диагностики, не может рассматриваться как

полный эквивалент молекулярной классификации на основе анализа экспрессии мРНК. Выявленная частота дискордантности между ИГХ-фенотипом и результатами панели PAM100 составила 34,5 %, причем в 21 % случаев расхождения носили клинически значимый характер, предполагая необходимость коррекции схемы системной терапии. Эти данные согласуются с результатами международных исследований, подтверждающих ограниченную добавочную ценность стандартных суррогатных панелей по сравнению с многогенными сигнатурами, особенно в контексте персонализированного выбора лечения.

Особую группу риска составляют пациентки с мутациями в генах репарации ДНК (*BRCA1/2*). В нашей выборке половина случаев с верифицированной мутацией *BRCA1* продемонстрировала сложную дискордантность одновременно по статусу ER и HER2, что указывает на уникальный молекулярный профиль таких опухолей, не улавливаемый стандартными алгоритмами ИГХ. Это обосновывает выделение *BRCA*-ассоциированного рака в отдельную страту для разработки специфических пороговых значений молекулярных тестов. Кроме того, зафиксированный случай смены фенотипа в парных образцах (первичная опухоль vs метастаз) подтверждает динамическую природу опухоли и необходимость повторного молекулярного профилирования при прогрессировании заболевания, поскольку лечение, основанное на характеристиках первичного очага, может стать неэффективным вследствие клональной эволюции.

Внедрение многогенных панелей, таких как PAM100, в клиническую практику требует решения ряда методологических задач. Ключевой из них остается установление количественных пороговых значений (cut-off) для счетов nCounter, коррелирующих с грациями ИГХ и клиническими исходами. Определение этих порогов невозможно без проведения больших проспективных исследований с обязательным централизованным пересмотром ИГХ-препаратов и длительным клиническим наблюдением. Таким образом, интеграция транскриптомного анализа в патоморфологическую диагностику должна рассматриваться не как замена ИГХ-исследованию, а как до-

полняющий инструмент верификации для сложных случаев (HER2-low, пограничная экспрессия ER, наследственные формы рака), что в перспективе позволит оптимизировать выбор таргетной и химиотерапии и улучшить прогноз пациенток.

Выводы

- ИГХ-подтипирование не тождественно молекулярному. Совпадение между ИГХ-классификацией и результатами многогенного анализа панели PAM100 является частичным: дискордантность выявлена в 34,5 % случаев, что подтверждает необходимость использования молекулярных методов для уточнения биологической сути опухоли.
- Дискордантность имеет высокую клиническую значимость. В 21 % наблюдений расхождения между методами касались подтипов, предполагающих принципиально различные схемы системной терапии, что создает риски неоптимального лечения при опоре только на стандартную ИГХ-панель.
- Для пациенток с *BRCA1*-позитивностью требуется отдельный алгоритм анализа. Именно в этой группе выявлена наибольшая частота двойной дискордантности (по статусу ER и HER2) на фоне мутации *BRCA1*, что обуславливает необходимость разработки специфических референсных значений для наследственных форм РМЖ.
- Феномен смены фенотипа требует верификации на уровне генома. Зафиксированная смена ИГХ-профиля в динамике (первичная опухоль vs метастаз) должна служить показанием для углубленного молекулярного профилирования, поскольку отражает биологическую эволюцию опухоли под давлением терапии.
- Определение пороговых значений nCounter является приоритетной задачей. Установление количественных критериев числа меток для каждой биологической группы требует проведения масштабных проспективных исследований с обязательным пересмотром ИГХ-препаратов и корреляцией с непосредственными исходами лечения.

Дополнительная информация / Additional information

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

Funding source. The authors declare that there was no external funding for the preparation of this publication.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interests. The authors declare that she has no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). А.Г. Кудайбергенова, Ю.Ю. Андреева, Р.М. Палтуев – разработка дизайна и концепции исследования, получение данных, анализ данных, написание текста статьи; С.Н. Алексахина, А.С. Артемьева, Э.А. Байчоров, С.Ю. Бахарев, А.А. Божок, В.А. Васин, В.И. Владимиров, О.А. Волынщикова, А.Ю. Воронцов, Е.А. Гайсина, А.А. Гофман, Е.Н. Имянитов, В.В. Клименко, А.В. Комяхов, М.М. Константинова, И.А. Королева, И.А. Лалак, Д.Л. Матевосян, Н.М. Муджири, О.И. Севрюкова, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, М.М. Урезкова, Л.А. Чурилова, Ш.Р. Абдуллаева, Ю.А. Белая, В.Н. Дмитриев, А.С. Чичканова, М.В. Шомова – получение данных, анализ данных.

Authors' contribution. All authors confirm that they meet the international ICMJE criteria for authorship (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, and have read and approved the final version before publication). A.G. Kudaybergenova, Yu.Yu. Andreeva, R.M. Paltuev – development of research design and concept, data acquisition, data analysis, article writing; S.N. Aleksakhina, A.S. Artemyeva, E.A. Baychorov, S.Yu. Bakharev, A.A. Bozhok, V.A. Vasin, V.I. Vladimirov, O.A. Volynshchikova, A.Yu. Vorontsov, E.A. Gaysina, A.A. Gofman, E.N. Imyanitov, V.V. Klimentko, A.V. Komyakhov, M.M. Konstantinova, I.A. Koroleva, I.A. Lalak, D.L. Matevosyan, N.M. Mudzhiri, O.I. Sevryukova, V.F. Semiglazov, T.Yu. Semiglazova, M.M. Urezkova, L.A. Churilova, S.R. Abdullaeva, Yu.A. Belaya, V.N. Dmitriev, A.S. Chichkanova, M.V. Shomova – data acquisition, data analysis.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова

Ethics approval. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Генеративный искусственный интеллект. При написании данной статьи авторы использовали возможности генеративного искусственного интеллекта (QWEN3.7-PLUS) для подготовки рабочих вариантов таблиц и графических материалов (NanoString nCounter counts), визуализации результатов (построение диаграмм рассеяния и box-plot) и структурирования текста. Ответственность за точность данных, научную достоверность выводов и содержание статьи полностью лежит на авторах.

Generative artificial intelligence statement. In writing this article, the authors utilized generative artificial intelligence (QWEN3.7-PLUS) to prepare drafts of tables and graphics (NanoString nCounter counts), visualize results (scatterplots and boxplots), and structure the text. The authors are solely responsible for the accuracy of the data, the scientific validity of the conclusions, and the content of the article.

Список литературы / References

1. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52. DOI: 10.1038/35021093
2. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C.U. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1370
3. Prat A., Ellis M.J., Perou C.M. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;9(1):48–57. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.178
4. Hyeon J., Cho S., Hong M. et al. NanoString nCounter® approach in breast cancer: a comparative analysis with quantitative real-time polymerase chain reaction, in situ hybridization, and immunohistochemistry. *J Breast Cancer* 2017;20(3):286–96. DOI: 10.4048/jbc.2017.20.3.286
5. Schettini F., Chic N., Brasó-Maristany F. et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41523-020-00208-2
6. Paik S., Tang G., Shak S. et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726–34. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7985
7. Палтуев Р.М., Алексахина С.Н., Артемьева А.С. и др. Препредиктивная 100-генная шкала. Анализ диагностической эффективности при метастатическом раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):69–81. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-69-81
Paltuev R.M., Aleksakhina S.N., Artemyeva A.S. et al. Predictive multigenic scale. Analysis of own results in metastatic breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):69–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-69-81
8. Kim H., Park K., Kim Y. et al. Discordance of the PAM50 intrinsic subtypes compared with immunohistochemistry-based surrogate in breast cancer patients: potential implication of genomic alterations of discordance. *Cancer Res Treat* 2019;51(2):737–47. DOI: 10.4143/crt.2018.342
9. Dowsett M., Allred C., Knox J. et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008;26(1):1059–65. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.943
10. Bartlett J.M.S., Munro A., Cameron D.A. et al. Quantitative estrogen receptor (ESR1) mRNA expression and benefit from adjuvant endocrine therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstr 1010.
11. Modi S., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
12. Tarantino P., Hamilton E., Tolaney S.M. et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1951–62. DOI: 10.1200/JCO.19.02488
13. Turner N.C., Reis-Filho J.S. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 2006;25(43):5846–53. DOI: 10.1038/sj.onc.1210014
14. Thompson A.M., Jordan L.B., Quinlan P. et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R92.
15. Viale G., Slaets L., Bogaerts J. et al. High concordance of protein (by IHC), gene (by FISH; HER2 only), and microarray readout (by TargetPrint) of ER, PgR, and HER2: results from the EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial. *Ann Oncol* 2014;25(4):816–23. DOI: 10.1093/annonc/mdl026

Об авторах / Authors' info

***Кудайбергенова Асель Галимовна;**

***Asel G. Kudayberganova;**

ORCID: 0000-0001-7797-088X; e-mail: asel1972@mail.ru

Андреева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук, профессор;

Yuliya Yu. Andreeva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-4749-6608; e-mail: julandr@list.ru

Палтуев Руслан Маликович, д-р мед. наук;

Ruslan M. Paltuev, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-0871-9453

Алексахина Светлана Николаевна, канд. мед. наук;

Svetlana N. Aleksakhina, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-2149-7728

Артемяева Анна Сергеевна, канд. мед. наук;

Anna S. Artemyeva, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-2948-397X; e-mail: oinochoya@mail.ru

Байчоров Эльбрус Асламбекович, д-р мед. наук;

Elbrus A. Baychorov, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-6292-1775

Бахарев Сергей Юрьевич, д-р мед. наук

Sergey Yu. Bakharev, MD, Dr. Sci. (Medicine)

Божок Алла Александровна, д-р мед. наук

Alla A. Bozhok, MD, Dr. Sci. (Medicine)

Васин Владимир Александрович;

Vladimir A. Vasin

Владимиров Владимир Иванович, д-р мед. наук

Vladimir I. Vladimirov, MD, Dr. Sci. (Medicine)

Волинщикова Ольга Александровна;

Olga A. Volynshchikova;

ORCID: 0009-0001-9454-1320

Воронцов Алексей Юрьевич, канд. мед. наук

Aleksey Yu. Vorontsov, MD, Cand. Sci. (Medicine)

Гайсина Елена Александровна, канд. мед. наук

Elena A. Gaysina, MD, Cand. Sci. (Medicine)

Гофман Алина Александровна, канд. мед. наук

Alina A. Gofman, MD, Cand. Sci. (Medicine)

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, профессор;

Evgeniy N. Imyanitov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-4529-7891

Клименко Вероника Викторовна, канд. мед. наук;

Veronika V. Klimenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-1079-4492

Комяхов Александр Валерьевич, канд. мед. наук;

Aleksandr V. Komukhov, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-6598-1669

Константинова Мария Михайловна, д-р мед. наук

Mariya M. Konstantinova, MD, Dr. Sci. (Medicine)

Ирина Альбертовна Королева, д-р мед. наук

Koroleva Irina Albertovna, MD, Dr. Sci. (Medicine)

Лалак Ирина Александровна, канд. мед. наук

Irina A. Lalak, MD, Cand. Sci. (Medicine)

Матевосян Давид Левикович

David L. Matevosyan

*Автор, ответственный за переписку

*Corresponding author

Муджири Наталия Мурадовна;

Nataliya M. Mudzhiri;

ORCID: 0000-0002-3835-6622

Севрюкова Олеся Игоревна

Olesya I. Sevryukova

Семиглазов Владимир Федорович, д-р мед. наук, профессор;

Vladimir F. Semiglazov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-0077-9619

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д-р мед. наук, профессор;

Tatyana Yu. Semiglazova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-4305-6691

Урезкова Мария Михайловна;

Mariya M. Urezkova;

ORCID: 0000-0002-4242-2629

Чурилова Лариса Анатольевна, канд. мед. наук

Larisa Anatolyevna Churilova, MD, Cand. Sci. (Medicine)

Шейда Раджабали кызы Абдуллаева, канд. мед. наук

Sheyda R. Abdullaeva, MD, Cand. Sci. (Medicine)

Юлия Александровна Белая

Yuliya A. Belaya

Вадим Николаевич Дмитриев

Vadim N. Dmitriev

Ангелина Семеновна Чичканова, канд. мед. наук

Angelina S. Chichkanova, MD, Cand. Sci. (Medicine)

Марина Васильевна Шомова, д-р мед. наук;

Marina V. Shomova, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-6235-0925

Рукопись получена: 11.03.2026. Рукопись одобрена: 22.07.2026. Опубликовано онлайн: 03.09.2026.

Submitted: 11.03.2026. Accepted: 22.07.2026. Published online: 03.09.2026.