

# ОНКОЛОГИЯ

## ONCOLOGY

### ВЛИЯНИЕ НАЛИЧИЯ АБЕРРАЦИЙ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК И ИЗМЕНЕНИЙ В УРОВНЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Цыганов М.М.<sup>1,2</sup>,  
Ибрагимова М.К.<sup>1,2</sup>,  
Цыденова И.А.<sup>1</sup>,  
Кравцова Е.А.<sup>1</sup>,  
Баянбаева А.А.<sup>2</sup>,  
Шарипханова Ж.<sup>2</sup>,  
Родионов Е.О.<sup>1</sup>,  
Брагина О.Д.<sup>1</sup>,  
Мох А.А.<sup>1</sup>,  
Миллер С.В.<sup>1</sup>

#### РЕЗЮМЕ

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза рака легкого, является критически важным для разработки эффективных терапевтических стратегий. Важным является изучение роли ключевых генов reparации ДНК, таких как *BRCA1*, *CHEK1* и др., в контексте наличия нарушений в них и их влияния на отдаленные результаты лечения.

**Цель.** Оценка наличия хромосомных aberrаций и экспрессии в основных генах системы гомологичной рекомбинации (ГР) в опухоли легкого.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 111 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IIА–IIIВ стадии. РНК и ДНК выделяли из операционного материала нормальной и опухолевой ткани. Уровень экспрессии генов ГР оценивали при помощи ОТ-ПЦР. Наличие хромосомных aberrаций и участков потери гетерозиготности проводили при помощи микроматричного анализа.

**Результаты.** Оценка уровня экспрессии показала, что наличие гиперэкспрессии (более 1) гена *RAD51D* сопряжена со 100 % безметастатической выживаемостью (БМВ) по сравнению с группой с низкой экспрессией (67,5 %), *log-rank test*  $p = 0,05$ . Установлено влияние наличия амплификации в генах *ATM*, *BRIP1*, *BRCA1* на рост их экспрессии (при  $p < 0,05$ ). Для гена *BRCA1* установлена связь наличия делеции с гипоэкспрессией гена ( $p = 0,00006$ ). Согласно кривым Каплана – Майера, при наличии амплификаций в гене *PPP2R2A* в опухоли показатель 5-летней безметастатической выживаемости (БМВ) составляет всего 50 %, по сравнению с нормальной копийностью при 85 % выживаемости ( $p = 0,02$ ). Для гена *BRCA2* наблюдается противоположная картина: при делеции показатель БМВ составляет 54 % против 88 % в норме ( $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Важным остается необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания взаимодействия между нарушениями в генах системы ГР и оценкой экспрессионного профиля данных генов, и терапевтическими ответами, что в конечном итоге может привести к более эффективным и индивидуализированным стратегиям лечения НМРЛ.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, гены гомологичной рекомбинации, aberrации числа копий ДНК, прогноз, выживаемость, персонализированное лечение

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт онкологии филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Цыганов Матвей Михайлович**,  
e-mail: [TsyganovMM@yandex.ru](mailto:TsyganovMM@yandex.ru)

Статья поступила: 24.06.2025

Статья принята: 21.11.2025

Статья опубликована: 25.12.2025

**Для цитирования:** Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Цыденова И.А., Кравцова Е.А., Баянбаева А.А., Шарипханова Ж., Родионов Е.О., Брагина О.Д., Мох А.А., Миллер С.В. Влияние наличия aberrаций числа копий ДНК и изменений в уровне экспрессии генов гомологичной рекомбинации на выживаемость больных первично-операбельным немелкоклеточным раком легкого. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 112-122. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.12

# INFLUENCE OF DNA COPY NUMBER ABERRATIONS AND CHANGES IN THE EXPRESSION LEVEL OF HOMOLOGOUS RECOMBINATION GENES ON THE SURVIVAL OF PRIMARY OPERABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

**Tsyganov M.M.<sup>1,2</sup>,**  
**Ibragimova M.K.<sup>1,2</sup>,**  
**Tsydenova I.A.<sup>1</sup>,**  
**Kravtsova E.A.<sup>1</sup>,**  
**Bayanbaeva A.A.<sup>2</sup>,**  
**Sharipkhanova Zh.<sup>2</sup>,**  
**Rodionov E.O.<sup>1</sup>,**  
**Bragina O.D.<sup>1</sup>,**  
**Mokh A.A.<sup>1</sup>,**  
**Miller S.V.<sup>1</sup>**

## RESUME

---

*Understanding the molecular mechanisms underlying the pathogenesis of lung cancer is critical for developing effective therapeutic strategies. It is important to study the role of key DNA repair genes, such as BRCA1, CHEK1, etc., in the context of the presence of aberrations in them and their influence on long-term treatment outcomes. Thus, the aim of the work was to assess the presence of chromosomal aberrations and expression in the main genes of the homologous recombination system in lung tumor.*

**Materials and methods.** The study included 111 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) stage IIA-IIIB. RNA and DNA were isolated from the surgical material of normal and tumor tissue. The expression level of HR genes was assessed using RT-PCR. The presence of chromosomal aberrations and loss of heterozygosity sites was determined using microarray analysis.

**Results.** Evaluation of the expression level showed that the presence of hyperexpression (more than 1) of the RAD51D gene is associated with 100 % metastasis-free survival (MFS) compared to the group with low expression (67.5 %), log-rank test  $p = 0.05$ . The effect of amplification in the ATM, BRIP1, BRCA1 genes on the increase in their expression was established (at  $p < 0.05$ ). For the BRCA1 gene, an association was established between the presence of a deletion and gene hypoexpression ( $p = 0.00006$ ). According to Kaplan – Meier curves, in the presence of amplifications in the PPP2R2A gene in the tumor, the 5-year survival rate is only 50 %, compared to normal copy number with 85 % survival ( $p = 0.02$ ). The opposite picture is observed for the BRCA2 gene: with a deletion, the survival rate is 54 % versus 88 % in the norm ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** It remains important to further research to better understand the interaction between aberrations in the genes of the HR system and the assessment of the expression profile of these genes and therapeutic responses, which may ultimately lead to more effective and individualized treatment strategies for NSCLC.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, homologous recombination genes, DNA copy number aberrations, prognosis, survival, personalized treatment

Corresponding author:  
**Matvey M. Tsyganov,**  
e-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Received: 24.06.2025  
Accepted: 21.11.2025  
Published: 25.12.2025

**For citation:** Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Tsydenova I.A., Kravtsova E.A., Bayanbaeva A.A., Sharipkhanova Zh., Rodionov E.O., Bragina O.D., Mokh A.A., Miller S.V. Influence of DNA copy number aberrations and changes in the expression level of homologous recombination genes on the survival of primary operable non-small cell lung cancer patients *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(6): 112-122. doi: 10.29413/ABS.2025-10.6.12

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) у значительной доли пациентов диагностируется на резектабельной стадии [1]. При этом, приблизительно у 20% пациентов заболевание диагностируется на I-II стадии и у 30% на III стадии. На II-III стадиях предпочтительным методом лечения является полная резекция [2]. Однако 5-летняя частота рецидивов в этом случае может достигать 62 % на II и 76 % на III стадиях. Важно отметить, что около 48–57 % пациентов с резектабельным НМРЛ на данных стадиях получают адъювантную химиотерапию [1]. Неплатиновая цитотоксическая химиотерапия в монорежиме (например, доцетаксел или пеметрексед) применяется после первой линии лечения. Однако пациенты, получавшие её в адъювантном режиме, имеют неблагоприятный прогноз с частотой ответа менее 10 %, и медианой выживаемости без прогрессирования не более 3 месяцев [3]. Согласно современным рекомендациям назначение химиотерапии на основе платины является стандартным методом лечения НМРЛ как в предоперационный, так и послеоперационный период [4, 5]. Проведенный метаанализ по оценке эффективности применения адъювантной терапии цисплатином показал, что химиотерапия на основе препаратов платины приводит к увеличению 5-летней общей выживаемости (ОВ) у пациентов с резектабельным НМРЛ на 5,4 % [6]. В другом метаанализе по данным 10 исследований с участием пациентов с НМРЛ, получавших повторную терапию платиной, было показано, что частота объективного ответа на схемы лечения с включением препаратов платины в качестве второй линии, составила 27,5 %, при медиане выживаемости без прогрессирования – 3,9 месяца и медиане общей выживаемости – 8,7 месяца [7]. Эти результаты свидетельствуют о том, что применение платиновых дублетов в качестве последующей химиотерапии может быть эффективным вариантом лечения. Тем не менее, одной из причин неэффективности химиотерапии может являться процесс репарации повреждений ДНК, которые возникают под действием препаратов платины и других ДНК-повреждающих химиотерапевтических агентов. Процесс гомологичной рекомбинации определяется как обмен нуклеотидными последовательностями при участии специфических ферментов, кодируемых генами гомологичной рекомбинации, одним из которых является *BRCA1* [8]. Несмотря на то, что мутации *BRCA1* и эпигенетические изменения присутствуют либо в наследственных, либо в спорадических формах опухолей молочной железы и яичников, в опухолях легких дефицит *BRCA1* за счет эпигенетических изменений или других механизмов является необычным [9]. Более того, *BRCA1* является молекулярным маркером ряда цитотоксических агентов, таких как препараты платины, а также препаратов, участвующих в деполимеризации и разрушении митотического веретена, которые могут использоваться в качестве первой линии лечения больных с опухолью легкого [10]. Таким образом, изучение различных aberrантных состояний гена *BRCA1* и других

генов гомологичной рекомбинации может явиться дополнительным маркёром эффективности химиотерапии. Так, например, в одном из первых исследований Taron M. et al. была показана потенциальная роль экспрессии мРНК *BRCA1* в определении чувствительности опухоли к химиотерапии при НМРЛ [11]. У пациентов, пролеченных по схеме гемцитабин/цисплатин в неоадьювантном режиме, была показана корреляция эффекта с уровнем экспрессии *BRCA1*: у пациентов с уровнем менее 0,61 исход был лучше, а у пациентов более 2,45 – хуже. Анализ мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* среди 6220 обследованных пациентов с НМРЛ показал наличие 64 патогенных мутаций и 699 вариантов *BRCA* с неизвестным значением [12]. В целом, частота встречаемости выявленных мутаций составила 1,03 % (64/6220 случаев), с преобладанием мутаций в гене *BRCA2* (49/64, 76,5 %). Была установлена положительная связь между наличием мутаций в исследуемых генах и риском развития немелкоклеточного рака легкого.

Что же касается других генов системы гомологичной рекомбинации (ГР), то установлено, что такие гены серин/треониновая протеинкиназа (ATM), *BRCA1*-ассоциированный домен RING 1 (*BARD1*) и взаимодействующий с *BRCA1* белок С-концевой геликазы 1 (*BRIP1*), полиг(АДФ-рибозо)полимераза 1 (*PARP1*) и т.д. также имеют высокий предиктивный и прогностический потенциал [13]. Лекарственная терапия, направленная на дефицит гомологичной рекомбинации (ДГР), например, *PARP*-ингибиторы, широко используется при раке молочной железы, раке яичников и раке простаты [14]. При этом, наличие геномной нестабильности и чувствительности к ДНК-повреждающим агентам опухоли легкого делают ингибиторы *PARP* перспективным вариантом в исследованиях таргетной терапии. Но для этого необходимо понимание изменения мутационного профиля данных генов у пациентов с раком легкого.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка наличия хромосомных aberrаций и экспрессии в основных генах системы гомологичной рекомбинации (ГР) в опухоли легкого.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 111 больных немелкоклеточным раком легкого IIA-IIIB стадии, центральной и периферической локализации с морфологически верифицированным диагнозом. Исследование проходило в соответствии с Хельсинкской Декларацией 1964 г. (с изменениями в 2013 г.) и с разрешения локального этического комитета института (Протокол № 1 от 15 января 2016 г.), все пациенты подписали информированное согласие на исследование. Больные находились на лечении в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ, где им проводилась операция в объеме пневмонэктомии или лобэктомии. После хирургического

вмешательства больным проведено 3 курса адьювантной химиотерапии (АХТ) «платиновыми дуплетами» по схемам: винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> (1-й и 8-й дни)/карбоплатин AUC 6 (во 2-й день); доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup>/карбоплатин AUC 6 (во 2-й день); гемцитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> (1-й, 8-й дни)/карбоплатин AUC 6 (во 2-й день); карбоплатин AUC 6 (во 2-й день)/паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>. Интервал между курсами химиотерапии составил 3 недели. Химиотерапия проводилась при удовлетворительном общем состоянии и лабораторных показателях пациентов без отклонений от нормы. Основные клинико-патологические параметры исследуемых больных представлены в таблице 1.

**Материал.** В качестве исследуемого материала был использован операционный материал нормальной и опухолевой ткани легкого (~60–70 мм<sup>3</sup>). Образцы материала помещали в раствор RNAlater (Ambion, USA). После 24-часовой инкубации при +4°C образцы опухоли сохраняли при температуре –80°C для дальнейшего выделения РНК.

**ТАБЛИЦА 1**  
**КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ**  
**БОЛЬНЫХ РЛ**

**Выделение РНК.** РНК выделяли из послеоперационных образцов (нормальная и опухолевая ткань легкого) 46 пациентов с помощью набора RNeasy Plus mini Kit (Qiagen, Germany #74134) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрация РНК измерялась при помощи флуориметра Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием набора для количественной оценки РНК. Концентрация составила от 20 до 500 нг/мкл. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе Tape Station (Agilent Technologies, USA) и набора R6K Screen Tape. Показатель RIN составил 5,6–9,0. Выделенная РНК хранилась при –80°C в низкотемпературном морозильнике (Sanyo, Japan). Далее использовалась для оценки экспрессии генов при помощи количественной ПЦР с обратной транскрипцией (RT-qPCR).

**Выделение ДНК.** ДНК из опухолевой ткани легкого выделяли из 111 образцов при помощи набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany #51304) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию

**TABLE 1**  
**CLINICAL AND PATHOLOGICAL PARAMETERS**  
**OF PATIENTS WITH LC**

	Клинико-патологический параметр	Количество больных (n = 111), абс. ч. (%)
Пол		
	Мужской	82 (73,9)
	Женский	29 (26,1)
Возраст (лет)		60,2±0,76 лет
	≤50 лет	20 (18,0)
	>50 лет	91 (82,0)
Размер опухоли		
	T <sub>1</sub>	19 (17,1)
	T <sub>2</sub>	41 (37,0)
	T <sub>3</sub>	42 (37,8)
	T <sub>4</sub>	6 (5,4)
	Нет данных	3 (2,7)
Лимфогенное метастазирование		
	N <sub>0</sub>	46 (41,5)
	N <sub>1</sub>	24 (21,6)
	N <sub>2</sub>	34 (30,6)
	N <sub>3</sub>	3 (2,7)
	Нет данных	4 (3,6)
Клинико-анатомическая форма рака легкого		
	Центральный	30 (27,0)
	Периферический	81 (73,0)
Гистологический тип опухоли		
	Плоскоклеточный рак	52 (46,8)
	Аденокарцинома	59 (53,2)
Характер операции		
	Пневмонэктомия	26 (23,4)
	Лобэктомия	85 (76,6)
Схема химиотерапии		
	Винорелбин/карбоплатин	36 (32,1)
	Доксорубицин/карбоплатин	21 (18,9)
	Гемцитабин/карбоплатин	41 (37,7)
	Карбоплатин/паклитаксел	13 (11,3)

и чистоту выделения ДНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Концентрация составила от 50 до 300 нг/мкл,  $A_{260}/A_{280} = 2,10-2,35$ ;  $A_{260}/A_{230} = 2,15-2,40$ . Целостность ДНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) с использованием набора Agilent Genomic DNA ScreenTape System Quick Guide (Agilent Technologies, USA #5067-5365). Выделенная ДНК хранилась при  $-80^{\circ}\text{C}$  в низкотемпературном морозильнике (Sanyo, Japan) и использовалась для дальнейших микроматричных исследований.

**Количественная Real-time qPCR.** Уровень экспрессии генов гомологичной рекомбинации был оценен для 46 больных: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *PARP1* оценивали при помощи обратно-транскриптазной количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Corbett Research, Australia). ПЦР ставился в трех репликах в объеме 15 мкл, содержащем 250 мкМ dNTPs (Sibenzyme, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров, 200 нМ зонда, 2,5 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 19 SE buffer (67 мМ Tris-HCl pH 8,8 при  $25^{\circ}\text{C}$ , 16,6 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 0,01 % Tween-20), 2,5 ед HotStart Taq polymerase (Sibenzyme, Россия) и 50 нг кДНК. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл –  $94^{\circ}\text{C}$ , 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов – 1 шаг  $94^{\circ}\text{C}$ , 10 сек и 2 шаг 20 сек – при температуре  $60^{\circ}\text{C}$ . В качестве гена-рефери использовались два гена рефери: *GAPDH* (glyceraldehydes-3-phosphatedehydrogenase) и *ACTB* (actin beta), уровень экспрессии генов нормализовался по отношению к экспрессии данных генов в норме и измерялся в условных единицах. Относительная экспрессия генов была оценена с помощью метода Pfaffl [15] и следующая формула (1) использовалась для того, чтобы определить отношение экспрессии между образцом и калибратором:

$$\text{Ratio} = \frac{(E_{\text{target}})^{\Delta Ct, \text{target(calibrator-test)}}}{(E_{\text{ref}})^{\Delta Ct, \text{ref(calibrator-test)}}} \quad (1)$$

где  $E$  – эффективность реакции,  $Ct$  – пороговый цикл генов мишней (target) и гена-рефери (ref).  $\Delta Ct, \text{target(calibrator-test)} = Ct$  гена мишени в калибраторе минус  $Ct$  гена мишени в опытном образце;  $\Delta Ct, \text{ref(calibrator-test)} = Ct$  гена-рефери в калибраторе минус  $Ct$  гена-рефери в опытном образце. В качестве калибратора использовалась РНК, выделенная из нормальной ткани.

**Микроматричный анализ.** Для оценки наличия аберраций числа копий ДНК проводили микроматричный анализ на микроматрицах (ДНК-чипах) высокой плотности фирмы Affymetrix (USA) CytoScan™ HD Array, которые содержат 1 млн. 900 тыс. неполиморфных маркеров для анализа аберраций числа копий. Процедуры пробоподготовки, гибридизации и сканирования проводили в соответствии с протоколом производителя на системе Affymetrix GeneChip® Scanner

3000 7G (Affymetrix, USA). Для обработки результатов микрочипирования использовали программу «Chromosome Analysis Suite 4.1» (Affymetrix, USA), которая разработана специально для анализа результатов на матрице CytoScan™ HD Array. При помощи программы в хромосомах определяли несбалансированные хромосомные аберрации – делеции и амплификации (Loss и Gain), а также участки потери гетерозиготности (Loss of heterozygosity – LOH). В случае наличия «Loss» программа детектировала потерю копии гена, в случае «Gain» – к появлению трёх или четырёх копий гена.

**Статистическая обработка результатов.** Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., USA). Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое и среднюю квадратичную ошибку. Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия между исследуемыми группами считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для анализа безмежстатистической выживаемости (БМВ) использовались кривые выживаемости, построенные по методу Каплана – Майера [16]. Сравнение статистической значимости различий между группами производилось с помощью log-rank теста.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе работы был оценен уровень экспрессии основных генов гомологичной рекомбинации в опухолевой ткани легкого у 46 пациентов (Рис. 1А). Установлено, что наименьшее среднее значение характерно для гена *BRCA2*:  $0,3 \pm 0,12$  и гена серин/треонин-протеинфосфатаза 2A (*PPP2R2A*):  $0,53 \pm 0,08$ . При этом наибольшее значение экспрессии показано для трех генов *CHEK2*, *CHEK1* и *RAD51L*:  $1,20 \pm 0,17$ ,  $1,74 \pm 0,21$  и  $1,93 \pm 0,54$ , соответственно.

Далее с использованием метода Каплана – Майера была оценена связь БМВ с экспрессией генов ГР. В группе из 46 обследованных пациентов отдаленные метастазы развились у 11 (23,9 %) больных в сроки 5–52 месяцев от момента постановки диагноза. Однолетняя БМВ составила 87,8 %, 2-летняя – 85,0 %, 5-летняя – 68,6 %. С учетом того, что оценка уровня экспрессии исследуемых генов проходила относительно нормальной ткани, то согласно статистическим характеристикам нашей выборки пациентов можно разделить на две группы анализа: пациенты с гиперэкспрессией генов (экспрессия более 1) и группа гипоэкспрессии (экспрессия менее 1). Только для одного гена были показаны статистически значимые различия на граничном уровне (Рис. 1Б). При гиперэкспрессии *RAD51D* наблюдается 100 % безмежстатистическая выживаемость по сравнению с группой с низкой экспрессией (67,5 %), log-rank test  $p = 0,05$ .

С учетом того, что существуют разные регуляторные механизмы экспрессии, то при помощи

микроматричного исследования были исследованы крупные хромосомные перестройки, приводящие к потере или увеличению количества копий гена, а также наличие участков потери гетерозиготности, в исследуемых генах. Установлено, что данные нарушения могут оказывать сильное влияние на экспрессионный

портрет генов и, как следствие, на химиочувствительность и репаративную активность опухолевых клеток.

Была оценена частота хромосомных aberrаций и участков потери гетерозиготности в исследуемых генах ГР в опухолевой ткани легкого у 111 больных (Табл. 2).

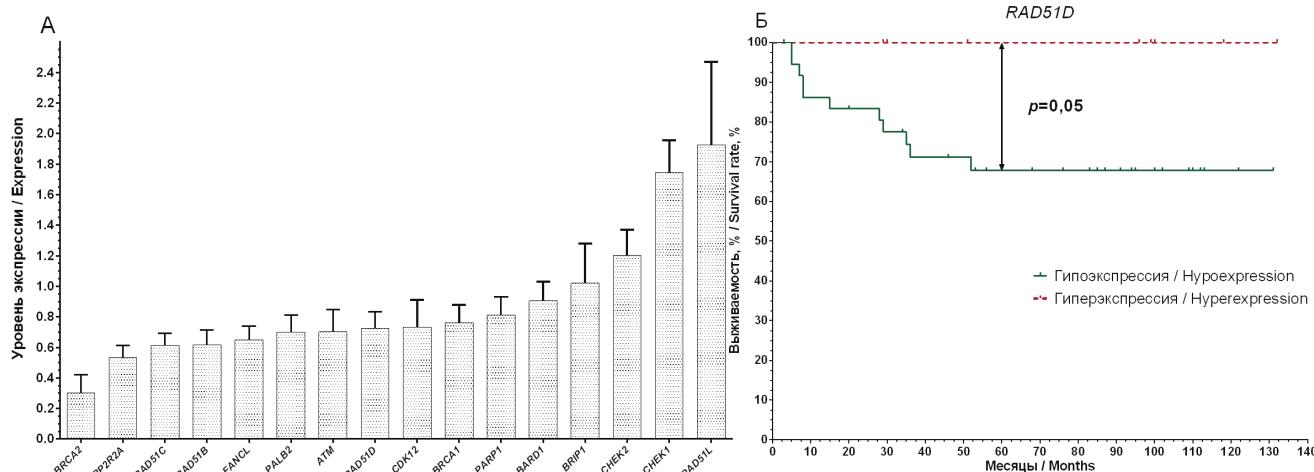


РИС. 1.

Уровень экспрессии основных генов гомологичной рекомбинации в опухолевой ткани легкого (А) и кривые безметастатической выживаемости в зависимости от уровня экспрессии гена RAD51D (Б)

ТАБЛИЦА 2

ЧАСТОТА ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ГЕНАХ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ В ОПУХОЛЯХ ЛЕГКОГО

FIG. 1.

The expression level of the main genes of homologous recombination in lung tumor tissue (A) and the curves of metastasis-free survival depending on the expression level of the RAD51D gene (B)

TABLE 2

FREQUENCY OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN HOMOLOGOUS RECOMBINATION GENES IN LUNG TUMORS

Гены	Локализация	Хромосомные aberrации, абс. ч. (%)			Участки потери гетерозиготности	
		Gain	n	Loss	LOH	n
BRCA2	13q13.1	2 (1,8)	96 (86,5)	13 (11,7)	18 (16,2)	93 (83,8)
PPP2R2A	8p21.2	6 (5,4)	87 (78,4)	18 (16,2)	17 (15,3)	94 (84,7)
RAD51C	17q22	18 (16,2)	91 (82)	2 (1,8)	44 (39,6)	67 (60,4)
RAD51B	14q24.1	6 (5,4)	99 (89,2)	6 (5,4)	70 (63,1)	41 (36,9)
FANCL	2p16.1	13 (11,7)	97 (87,4)	1 (0,9)	23 (20,7)	88 (79,3)
PALB2	16p12.2	8 (7,2)	99 (89,2)	4 (3,6)	33 (29,7)	78 (70,3)
ATM	11q22.3	4 (3,6)	98 (88,3)	9 (8,1)	32 (28,8)	79 (71,2)
RAD51D	17q12	13 (11,7)	95 (85,6)	3 (2,7)	21 (18,9)	90 (81,1)
CDK12	17q12	13 (11,7)	95 (85,6)	3 (2,7)	21 (18,9)	90 (81,1)
BRCA1	17q21.31	21 (18,9)	85 (76,6)	5 (4,5)	57 (51,4)	54 (48,6)
PARP1	1q42.12	32 (28,8)	77 (69,4)	2 (1,8)	21 (18,9)	90 (81,1)
BARD1	2q35	2 (1,8)	104 (93,7)	5 (4,5)	18 (16,2)	93 (83,8)
BRIP1	17q23.2	11 (9,9)	98 (88,3)	2 (1,8)	79 (71,2)	32 (28,8)
CHEK2	22q12.1	13 (11,7)	91 (82)	7 (6,3)	28 (25,2)	83 (74,8)
CHEK1	11q24.2	8 (7,2)	92 (82,9)	11 (9,9)	15 (13,5)	96 (86,5)
RAD54L	1p34.1	8 (7,2)	98 (88,3)	5 (4,5)	39 (35,1)	72 (64,9)

Примечания: Gain – увеличение копийности; Loss – делеция; n – нормальное количество копий гена (без изменений); LOH – loss of heterozygosity (участки потери гетерозиготности).

Показано, что наибольшая частота делеций наблюдается в генах *BRCA2* (11,7 %, 13/111 случаев), *PPP2R2A* (16,2 %, 18/111 случаев), *CHEK1* (9,9 %, 11/111 случаев). При этом высокая частота увеличения количества копий, в наибольшей степени, установлена для генов *PARP1* (28,8 %, 32/111 случаев), *RAD51C* (16,2 %, 18/111 случаев) и *BRCA1* (18,9 %, 21/111 случаев). Что касается участков потери гетерозиготности, то максимальные значения достигнуты в гене *BRIP1* (79/111 случаев, 71,2 %), кроме этого, 63,1 % и 51,4 % пациентов имеют потери гетерозиготности в генах *RAD51B* и *BRCA1*. Наименьшая частота потери гетерозиготности характерна для двух генов *CHEK1* и *PPP2R2A*: 13,5 % и 15,3 %, соответственно (15/111 и 17/111 случаев, соответственно).

Затем, имея значения экспрессии на исследуемые гены (для 46 пациентов), описанные ранее, мы оценили влияние наличия аберраций числа копий ДНК и потери гетерозиготности на экспрессию этих генов (Рис. 2). В результате проведенного анализа получена прямая зависимость между увеличением количества копий в гене *ATM* и высоким уровнем экспрессии (Рис. 2A). Так среднее значение экспрессии при нормальном состоянии гена составляет  $0,5 \pm 0,07$  против  $3,39 \pm 0,72$ , при  $p = 0,001$ . Аналогичный результат показан для гена *BRIP1*: увеличение копийности сопряжено с гиперэкспрессией:  $0,88 \pm 0,29$  против  $2,27 \pm 0,67$ , соответственно

( $p = 0,004$ ) (Рис. 2B). В случае гена *BRCA1* установлено, что наличие делеции статистически значимо определяет низкий уровень экспрессии:  $0,02 \pm 0,01$  ( $p = 0,00006$ ), а увеличение числа копий высокий уровень:  $1,64 \pm 0,36$  ( $p = 0,05$ ), по сравнению с нормальной копийностью данного гена ( $0,87 \pm 0,12$ ) (Рис. 2Б).

Анализ выживаемости позволил установить, что наличие аберрантных состояний только в генах *PPP2R2A* и *BRCA1* влияют на данный показатель (Рис. 2Г и Д). В частности, при наличии увеличенного количества копий в гене *PPP2R2A* в операционном материале опухоли легкого показатель 5-летней безметастатической выживаемости составляет всего 50 %, по сравнению с нормальной копийностью при 85 % выживаемости (log-rank test  $p = 0,02$ ). Интересные данные показаны для гена *BRCA2*. Согласно ранее полученным данным [17], а также данным литературы, наличие делеции, равно как и иных механизмов подавления экспрессии гена должно влиять на формирование дефицита гомологичной рекомбинации и как следствие на более высокие показатели эффективности лечения. В данном случае для гена *BRCA2* наблюдается противоположная картина: при делеции показатель БМВ составляет 54 % против 88 % в норме (log-rank test  $p = 0,001$ ). Кроме этого, для части генов показана связь увеличения копийности с показателями БМВ (данные не представлены).

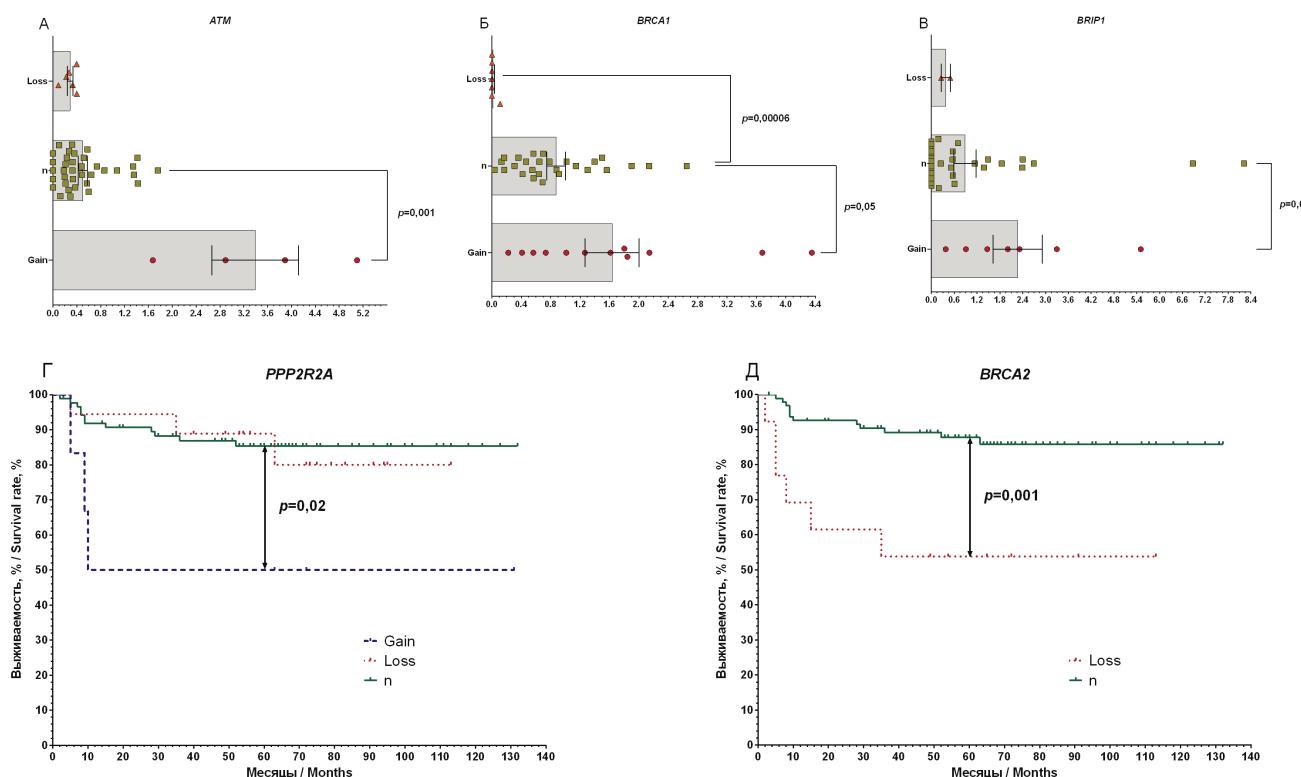


РИС. 2.

Влияние наличия хромосомных аберраций на уровень экспрессии генов *ATM* (А), *BRCA1* (Б) и *BRIP1* (В), кривые безметастатической выживаемости в зависимости от наличия аберраций числа копий ДНК гена *PPP2R2A* (Г) и *BRCA1* (Д),  $n = 46$

FIG. 2.

The influence of the presence of chromosomal aberrations and the level of expression of the genes *ATM* (A), *BRCA1* (B) and *BRIP1* (B), curves of metastasis-free survival depending on the presence of aberrations in the number of DNA copies of the gene *PPP2R2A* (Г) and *BRCA1* (Д),  $n = 46$

В частности, для гена *RAD51C* показано, что при увеличении копийности показатель выживаемости составляет 70 %, что ниже по сравнению с нормой (86 %), при  $p = 0,1$ . Аналогичный результат характерен для гена *CHEK2*, 67 % против 85 %, при  $p = 0,06$ . Несмотря на то, что наличие участков потери гетерозиготности в исследуемой группе генов статистически значимо не связано с выживаемостью, для двух генов *ATM* и *BRIP1* показана выраженная тенденция ( $p = 0,06$  и  $p = 0,1$ ). При этом наличие потери гетерозиготности благоприятно влияет на отдаленные результаты лечения: 94 % и 87 % показатель 5-летней БМВ, соответственно для *ATM* и *BRIP1*. Когда как при нормальном состоянии показатель 80 % и 77 %, соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Вариации числа копий ДНК — это такой тип генетических вариаций, которые могут влиять на физиологию клетки и развитие различных заболеваний, нарушая функцию генов или изменяя их экспрессию. В опухолевых клетках это довольно таки частое явление, при этом наличие данного вида нарушений может быть связано с эффективностью лечения определенными химиопрепаратами и влиять на отдаленные результаты лечения [18]. Было установлено, что амплификация *CHEK1* вызывает гиперэкспрессию данного гена и связано с плохим прогнозом пациентов с раком легкого. При этом экспрессия гена варьирует в пределах одной опухоли, а клетки с высоким уровнем экспрессии более склонны к метастазированию [19].

Группа генов *RAD51* имеет решающее значение для процесса гомологичной рекомбинации, репарации и геномной стабильности, а также может играть роль в канцерогенезе и терапии рака [20]. Несмотря на то, что в нашей работе было показано, что высокая экспрессия *RAD51D* связана со 100 % БМВ, иные исследования показали, что экспрессия другого гена этой группы — *RAD51C* — была связана с резистентностью к химиотерапии (у 56 больных НМРЛ) на основе платины. В этих случаях высокая экспрессия *RAD51C* в 67 % случаев (23/34 больных) связана с отсутствием ответа на химиотерапию (стабилизация и прогрессирование), чем в группе с низкой экспрессией, где частота больных с отсутствием ответа на лечение составляет всего 36 % (8/24 больных),  $p = 0,021$  [20]. Кроме этого высокая экспрессия *RAD51C* тесно коррелировала с низкой общей выживаемостью ( $p = 0,036$ ) и выживаемостью без признаков заболевания ( $p = 0,02$ ) [20]. Интересно, что высокая экспрессия паралогов *RAD51* при раке молочной железы также была связана с улучшением показателей выживаемости без прогрессирования ( $p < 0,01$ ) [21]. Противоположный результат показан при РЛ: высокий уровень экспрессии *RAD51* наблюдался в 29,4 % (100 из 340) случаев. Пациенты, опухоли которых демонстрировали высокий уровень экспрессии *RAD51*, показали значительно более короткую медиану общей выживаемости (19 против 68 месяцев в группе с низкой

экспрессией),  $p < 0,0001$  [22]. Установлено, что *RAD51D* сверхэкспрессируется во многих опухолях и особенно данное явление наблюдается в клетках с дефицитом *BRCA* [23]. Возможным объяснением этого может являться компенсация генетической нестабильности во время злокачественной прогрессии, вызванная наличием дефицита гомологичной рекомбинации [24]. В подтверждение этого, в литературе описано, что снижение экспрессии *BRCA1* часто сопровождается увеличением экспрессии *RAD51*, что связано с попытками клеток компенсировать ДГР. Однако такая компенсация не всегда эффективна и может наоборот приводить к повышенной геномной нестабильности, и, как следствие, иметь отражение в эффективности лечения [25].

Схожий результат относительно экспрессии показан для гена *PPP2R2A*. Kalev P. et al. показали, что уровень экспрессии *PPP2R2A* ниже в опухолевой ткани легкого по сравнению с нормой [26]. При этом, делеция или наличие участков потери гетерозиготности в данном гене, редкие события [27], которые коррелируют со снижением экспрессии, что в свою очередь связано с высокой чувствительностью опухолевых клеток PARP-ингибиторам [26].

Интересный результат получен для *BRCA2*. Мы показали, что уровень экспрессии данного гена в опухоли имеет наименьшее значение среди всех исследуемых генов ГР (Рис. 1) и наибольшую частоту делеций (Табл. 2) и это коррелировало с плохим прогнозом заболевания. Но согласно литературным данным, наличие ДГР в опухолевых клетках, обусловленного мутацией *BRCA2*, связано с чувствительностью к PARP-ингибиторам и ДНК-повреждающим агентам [28]. Так, результаты лечения пациента с метастатической аденокарциномой легкого показали, что при наличии герминальной патогенной мутации p.Phe2801LysfsTer11 наблюдался положительный ответ на олапарив после того, как болезнь имела резистентность к химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии и прогрессировала. Сочетание олапарива и анлотиниба позволило достичь частичной регрессии с увеличение выживаемости [29]. Хотя исследования на других локализациях (рак желудка, колоректальный рак и т.д.) показали, что гипоэкспрессия *BRCA2* обуславливает низкие показатели общей выживаемости (менее 20 %), при  $p < 0,001$  [30]. Что касается других генов системы гомологичной рекомбинации, установлено, что гены *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *PARP1* и т.д. имеют высокий предиктивный и прогностический потенциал при разных видах рака [13]. Несмотря на это, в нашем исследовании не было установлено статистически значимой связи исследуемых параметров с показателями выживаемости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенной работе были изучены различные генетические маркеры, обладающие прогностическим потенциалом. Среди них особое значение имеет уровень экспрессии *RAD51D*, высокая

экспрессия которого связана со 100 % безметастатической выживаемостью, что делает этот маркер потенциально ценным для прогноза. Анализ хромосомных аберраций выявил, что делеции в генах *BRCA2* и *PPP2R2A* существенно влияют на выживаемость и эффективность лечения. Наличие участков потери гетерозиготности в генах *ATM* и *BRIP1* оказались связаны с более благоприятным прогнозом, повышая показатели 5-летней выживаемости, но на уровне выраженной тенденции. Полученные данные важны с точки зрения понимания биологии опухолевых клеток и идентификации генов и маркеров, которые могут служить потенциальными предиктивными и прогностическими мишениями при лечении пациентов с раком легкого.

#### Финансирование

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-15-00169-П.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lim JU. Update on adjuvant treatment in resectable non-small cell lung cancer and potential biomarkers predicting postoperative relapse. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2022; 86(1): 14-22. doi: 10.4046/trd.2022.0081
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016; 11(1): 39-51. doi: 10.1097/jto.0b013e31812f3c1a
3. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(15): 2682-90. doi: 10.1200/jco.22.02546
4. Miyawaki E, Kenmotsu H, Shintani Y, Sekine I, Shukuya T, Takayama K, et al. Efficacy of platinum agents for stage III non-small-cell lung cancer following platinum-based chemoradiotherapy: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 342. doi: 10.1186/s12885-022-09441-3
5. Лактионов К, Артамонова Е, Бредер В, Горбунова В, Демидова И, Деньгина Н, и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2022; 12(3S2-1): 41-59. [Laktionov K, Artamonova E, Breder V, Gorbunova V, Demidova I, Dengina N, et al. Practical recommendations for drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant neoplasms*. 2022; 12(3S2-1): 41-59. (In Russ.)].
6. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(21): 3552-9. doi: 10.1200/jco.2006.24.18\_suppl.7008
7. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Ardine M, Barni S. Platinum rechallenge in patients with advanced NSCLC: a pooled analysis. *Lung Cancer*. 2013; 81(3): 337-42. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.06.022
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science*. 1994; 266(5182): 66-71. doi: 10.1126/science.7545954
9. Marsit CJ, Liu M, Nelson HH, Posner M, Suzuki M, Kelsey KT. Inactivation of the Fanconi anemia/BRCA pathway in lung and oral cancers: implications for treatment and survival. *Oncogene*. 2004; 23(4): 1000-4. doi: 10.1038/sj.onc.1207256
10. Tsyganov MM, Rodionov EO, Pevzner AM, Ibragimova MK, Miller SV, Cheremisina OV, et al. Prognostic significance of ERCC1, RRM1, TOP1, TOP2A, TYMS, TUBB3, GSTP1 and BRCA1 mRNA expressions in patients with non-small-cell lung cancer receiving a platinum-based chemotherapy. *Journal of BUON: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2020; 25(4): 1728-36.
11. Taron M, Rosell R, Felip E, Mendez P, Souglakos J, Ronco MS, et al. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Human molecular genetics*. 2004; 13(20): 2443-9. doi: 10.1093/hmg/ddh260
12. Hu X, Yang D, Li Y, Li L, Wang Y, Chen P, et al. Prevalence and clinical significance of pathogenic germline BRCA1/2 mutations in Chinese non-small cell lung cancer patients. *Cancer biology and medicine*. 2019; 16(3): 556. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0506
13. Knijnenburg TA, Wang L, Zimmermann MT, Chambwe N, Gao GF, Cherniack AD, et al. Genomic and molecular landscape of DNA damage repair deficiency across the cancer genome atlas. *Cell reports*. 2018; 23(1): 239-54. e6. doi: 10.3410/f.732976037.793546302
14. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(25): 2391-402. doi: 10.1056/nejmoa1910962
15. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic acids research*. 2001; 29(9): e45-e. doi: 10.1093/nar/29.9.e45
16. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*. 1958; 53(282): 457-81. doi: 10.2307/2281868
17. Tsyganov MM, Ibragimova MK, Garbukov EY, Bragina OD, Karchevskaya AA, Usynin EA, et al. Determination of BRCAneSS Phenotype in Breast Tumors for the Appointment of Neoadjuvant Chemotherapy Based on Platinum and Taxanes. *International journal of molecular sciences*. 2022; 24(1): 207. doi: 10.3390/ijms24010207
18. The TRD, Fernandez KCJ, Cruz MKDM, Moreno PGG, Nacario RC, Completo GC, et al. Comparative Copy Number Variation Profiling of GL01, an Immortalized

- Non-small Cell Lung Cancer Cell Line Derived from a Filipino Patient, and A549 Lung Adenocarcinoma Cells. *Acta Medica Philippina*. 2024; 1(1): 1-15. doi: 10.47895/amp.vi0.10777
19. Tan Z, Chen M, Wang Y, Peng F, Zhu X, Li X, et al. CHEK1: a hub gene related to poor prognosis for lung adenocarcinoma. *Biomarkers in Medicine*. 2022; 16(2): 83-100. doi: 10.2217/bmm-2021-0919
  20. Chen X, Qian D, Cheng J, Guan Y, Zhang B, Ding X, et al. High expression of Rad51c predicts poor prognostic outcome and induces cell resistance to cisplatin and radiation in non-small cell lung cancer. *Tumor Biology*. 2016; 37: 13489-98. doi: 10.1007/s13277-016-5192-x
  21. Liu Y-C, Shen J. Meta-analysis of the association between overexpression of RAD51 family genes and prognosis and clinical features in breast cancer. *Scientific reports*. 2025; 15(1): 4229. doi: 10.1038/s41598-025-88763-1
  22. Qiao G, Wu Y, Yang X, Zhong W, Xie D, Guan X, et al. High-level expression of Rad51 is an independent prognostic marker of survival in non-small-cell lung cancer patients. *British journal of cancer*. 2005; 93(1): 137-43. doi: 10.1016/s0169-5002(05)80265-x
  23. Baker JL, Schwab RB, Wallace AM, Madlensky L. Breast cancer in a RAD51D mutation carrier: case report and review of the literature. *Clinical breast cancer*. 2015; 15(1): e71-e5. doi: 10.1016/j.clbc.2014.08.005
  24. Martin RW, Orelli BJ, Yamazoe M, Minn AJ, Takeida S, Bishop DK. RAD51 up-regulation bypasses BRCA1 function and is a common feature of BRCA1-deficient breast tumors. *Cancer research*. 2007; 67(20): 9658-65. doi: 10.1158/0008-5472.can-07-0290
  25. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature*. 2000; 408(6811): 429-32. doi: 10.1038/35044000
  26. Kaley P, Simicek M, Vazquez I, Munck S, Chen L, Soin T, et al. Loss of PPP2R2A inhibits homologous recombination DNA repair and predicts tumor sensitivity to PARP inhibition. *Cancer research*. 2012; 72(24): 6414-24. doi: 10.1158/0008-5472.can-12-1667
  27. Cheng Y, Liu W, Kim S-T, Sun J, Lu L, Sun J, et al. Evaluation of PPP2R2A as a prostate cancer susceptibility gene: a comprehensive germline and somatic study. *Cancer genetics*. 2011; 204(7): 375-81. doi: 10.1016/j.cancergen.2011.05.002
  28. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecologic oncology*. 2015; 137(2): 343-50. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.02.017
  29. Wu C, Fan M, Hu Y. Response to olaparib in metastatic lung adenocarcinoma with germline BRCA2 mutation: a case report. *Anti-cancer drugs*. 2022; 33(1): e734-e7. doi: 10.1097/cad.0000000000001160
  30. Wang G-H, Zhao C-M, Huang Y, Wang W, Zhang S, Wang X. BRCA1 and BRCA2 expression patterns and prognostic significance in digestive system cancers. *Human pathology*. 2018; 71: 135-44. doi: 10.1016/j.humpath.2017.10.032

#### Сведения об авторах

**Цыганов Матвей Михайлович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: TsyanovMM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

**Ибрагимова Марина Константиновна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: imk1805@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

**Цыденова Ирина Александровна** – младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: tsydenova422@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2716-3075>

**Кравцова Екатерина Андреевна** – младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: zdereva.e@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

**Баянбаева Айгерим Архатовна** – студент ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: aigerim.bayanbaeva2711@gmail.com

**Шарипханова Жансая** – студент ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: sharipkhanova.zhansaya@bk.ru

**Родионов Евгений Олегович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: scorpion1612@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>

**Брагина Ольга Дмитриевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: bragina\_od@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2289-9681>

**Мох Алена Андреевна** – аспирант, врач отделения торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: alenamox@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3888-0632>

**Миллер Сергей Викторович** – доктор медицинских наук, заведующий отделением торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук»; e-mail: miller\_sv@sibmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5365-9840>

**Information about the authors**

**Matvey M. Tsyganov** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: TsyganovMM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

**Marina K. Ibragimova** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: imk1805@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

**Irina A. Tsydenova** – Junior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: tsydenova422@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2716-3075>

**Ekaterina A. Kravtsova** – junior researcher at the Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: zdereva.e@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

**Aigerim A. Bayanbaeva** – student of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; e-mail: aigerim.bayanbaeva2711@gmail.com

**Zhansaya Sharipkhanova** – student of the Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: sharipkhanova.zhansaya@bk.ru

**Evgeny O. Rodionov** – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: scorpion1612@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>

**Olga D. Bragina** – Dr. Sc. (Med.), leading researcher at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: bragina\_od@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2289-9681>

**Alena A. Mokh** – postgraduate student, physician, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: alenamox@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3888-0632>

**Sergey V. Miller** – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center; e-mail: miller\_sv@sibmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5365-9840>