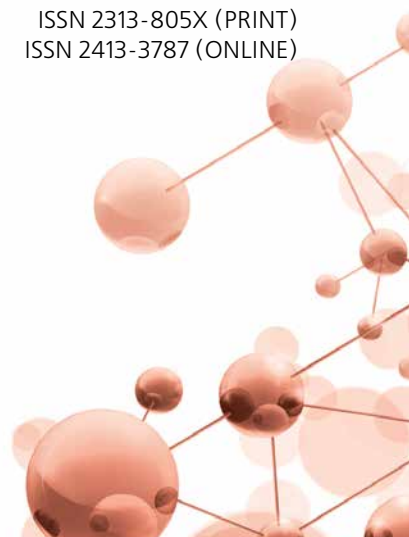


УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ



*Ламинины: роль в развитии
злокачественных новообразований
разной локализации*

*Опухолевые стволовые клетки
и развитие кастрат-резистентного
рака предстательной железы*

*МикроРНК-биомаркеры
в дифференциальной диагностике
колоректального рака*

*Экспрессия NSD1 и активность
сигнального пути Akt/mTORC1:
результаты анализа транскриптомных
и протеомных данных*



Журнал «Успехи молекулярной онкологии» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в DOAJ.

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ



Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Национальный медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://umo.abvpress.ru/jour>

Е Ж Е К В А Р Т А Л Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Р Е Ц Е Н З И Р У Е М Ы Й Ж У Р Н А Л

Главная задача журнала «Успехи молекулярной онкологии» – публикация современной информации о проведенных фундаментальных и клинико-экспериментальных исследованиях в области молекулярной онкологии.

Цель издания – дать читателям представление об актуальных направлениях современной молекулярной онкологии, ознакомить с наиболее значимыми работами отечественных и зарубежных исследователей в этой области, создать общую площадку, на которой специалисты разных областей, включая онкологов, молекулярных биологов, генетиков, биохимиков, вирусологов, химиотерапевтов, смогут поделиться результатами своих научных исследований.

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

2 ^{ТОМ 13}
'26

Учредители:
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Прием статей:
онлайн на сайте
<http://umo.abvpress.ru/jour>
или по адресу
adv.mol.onc@ronc.ru

Выпускающий редактор
И.В. Пучкова
Корректор Т.Н. Помилуйко

Дизайн: Е.В. Степанова
Верстка: Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
info@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (ПИ № ФС77-57560
от 08.04.2014)*

**При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал «Успехи
молекулярной онкологии» обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых рекламных
материалов. В статьях представлена
точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 2313-805X (Print)
ISSN 2413-3787 (Online)
Успехи молекулярной онкологии.
2026. Том 13. № 2. 1–112.

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2026

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 93562.
Отпечатано в типографии
«Лайдер принт».
105082 Москва, Переведеновский
пер., 13, стр. 16.

Тираж 1000 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Красильников Михаил Александрович, д.б.н., профессор, директор Научно-исследовательского института канцерогенеза (НИИ канцерогенеза) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделом экспериментальной биологии опухолей (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Якубовская Марианна Геннадиевна, д.м.н., заведующая отделом химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гудкова Маргарита Владимировна, к.б.н., ученый секретарь НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Александрова Антонина Юрьевна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Барлев Николай Анатольевич, д.б.н., профессор РАН, руководитель лаборатории регуляции экспрессии генов ФГБУ «Институт цитологии РАН» (Санкт-Петербург, Россия)

Боженко Владимир Константинович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории биохимии отдела патоморфологии и лабораторной диагностики, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, заслуженный врач РФ (Москва, Россия)

Бойчук Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей патологии, декан медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Глушанкова Наталия Александровна, д.б.н., заведующая лабораторией механизмов канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Григорьева Эльвира Витальевна, д.б.н., руководитель лаборатории гликобиологии Института молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск, Россия)

Гудков Андрей Владимирович, д.б.н., профессор, старший вице-президент по фундаментальной науке и заведующий отделом биологии клеточного стресса Института онкологии им. Розвелла Парка (Баффало, Нью-Йорк, США)

Животовский Борис Давидович, д.б.н., профессор, лауреат Государственной премии СССР, заведующий лабораторией исследования механизмов апоптоза факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», профессор Каролинского института (Стокгольм, Швеция)

Имянитов Евгений Наумович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Казанский Дмитрий Борисович, д.б.н., профессор, заведующий лабораторией механизмов регуляции иммунитета НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Карамышева Аида Фуадовна, д.б.н., главный научный консультант лаборатории генетики опухолевых клеток отдела молекулярной биологии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кжышковская Юлия Георгиевна, д.б.н., профессор, руководитель отдела врожденного иммунитета и толерантности Института трансфузионной медицины и иммунологии медицинского факультета Мангейма университета Гейдельберга (Гейдельберг, Германия)

Кирсанов Кирилл Игоревич, д.б.н., заведующий лабораторией канцерогенных веществ отдела химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

Ковалева Ольга Владимировна, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Лазаревич Наталья Леонидовна, д.б.н., профессор, заведующая отделом иммунохимии НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Лихтенштейн Анатолий Владимирович, д.б.н., главный научный консультант отдела экспериментальной биологии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мазуренко Наталья Николаевна, д.б.н., профессор, главный научный консультант лаборатории онкогеномики НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Миркин Сергей Моисеевич, именной профессор биологии Университета Тафтса (Медфорд, Орегон, США)

Монсоте Фидальго Лианет, д. фарм. н., старший научный сотрудник Института тропической медицины им. Педро Кури, профессор Гаванского университета (Гавана, Республика Куба)

Мустафин Ильшат Ганиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Наседкина Татьяна Васильевна, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ФГБНУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН» (Москва, Россия)

Немцова Марина Вячеславовна, д.б.н., профессор, заведующий лабораторией медицинской генетики института молекулярной медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), главный научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова, эксперт по онкогенетике лаборатории «Эвоген» (Москва, Россия)

Сергеева Наталья Сергеевна, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории прогноза эффективности консервативного лечения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Степанова Евгения Владиславовна, д.м.н., директор Департамента комплексных программ и проектов Минобрнауки России (Москва, Россия)

Чевкина Елена Максимовна, д.б.н., заведующая лабораторией регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Чердынцева Надежда Викторовна, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск, Россия)

Чещевик Виталий Тадеушевич, к.б.н., доцент, декан биотехнологического факультета Полесского государственного университета (Пинск, Беларусь)

Щербakov Александр Михайлович, заведующий лабораторией онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Юришич Владимир, профессор факультета медицинских наук Университета Крагуеваца (Крагуевац, Сербия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Белицкий Геннадий Альтерович, д.м.н., профессор, главный научный консультант лаборатории механизмов химического канцерогенеза отдела химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гурцевич Владимир Эдуардович, д.м.н., профессор, главный научный консультант лаборатории вирусного канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Заридзе Давид Георгиевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом эпидемиологии и профилактики опухолей НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Кубасова Ирина Юрьевна, к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

The journal "Advances in Molecular Oncology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Index of Science Citation (RISC) and has an impact factor; it is registered in the Scopus data base, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the DOAJ.

RESEARCH INSTITUTE OF CARCINOGENESIS, N.N. BLOKHIN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER
OF ONCOLOGY, MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

ADVANCES in MOLECULAR ONCOLOGY



N.N. Blokhin National Medical
Research Center of Oncology,
Ministry of Health of Russia

Online version of the journal
is available at:
<http://umo.abvpress.ru/jour>

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

The main objective of the journal "Advances in Molecular Oncology" is publication of current information on basic, clinical and experimental research in molecular oncology.

The publication aim to provide insight into currently important areas of modern molecular oncology; present the most significant studies from Russian and foreign specialists in this field; create a forum for various researchers, including oncologists, molecular biologists, geneticists, biochemists, virologists, chemotherapists to share the results of their scientific research.

FOUNDED IN 2014

2 VOL. 13
'26

Founders:

N.N. Blokhin National Medical
Research Center of Oncology,
Ministry of Health of Russia;
PH "ABV-press"

Publisher

PH "ABV-Press" 24 Kashirskoe
Shosse, Bld. 15, Moscow 115478

Editorial Office:

Research Institute of Carcino-
genesis, Floor 3, 24 Kashirskoye
Shosse, Bld. 15, Moscow 115478.
Tel.: +7 (499) 929-96-19

E-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Article submission:

on-line at <http://umo.abvpress.ru/jour>
or by e-mail to adv.mol.onc@ronc.ru

Managing editor I.V. Puchkova
Proofreader T.N. Pomilukho

Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
info@abvpress.ru

*The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,
Information Technologies, and Mass Media
(FTH No. ФС77-57560 dated 08 April 2014).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the journal "Uspekhi mole-
kulyarnoy onkologii".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content. The authors, point
of view given in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN 2313-805X (Print)
ISSN 2413-3787 (Online)

Uspekhi molekulyarnoy onkologii.
2026. Vol. 13 No. 2. 1–112.

© Design, layout PH "ABV-Press",
2026
Pressa Rossii catalogue index: 93562.

Printed at the Leader Print Ltd
Bld. 16, 13 Perevednovsky lane,
Moscow 105082.
1000 copies.
Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Krasil'nikov, Mikhail A., DSc, PhD, Professor, Director of the Research Institute of Carcinogenesis, Head of Department of Experimental Biology of Tumors (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Yakubovskaya, Marianna G., MD, PhD, Head of the Department of Chemical Carcinogenesis of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gudkova, Margarita V., PhD, Scientific Secretary of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Alexandrova, Antonina Yu., DSci, PhD, Leading Scientist of the Laboratory of Carcinogenesis Mechanisms of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Barlev, Nikolay A., DSc, PhD, Head of the Laboratory of Gene Expression Regulation at the Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Bozhenko, Vladimir K., MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Biochemistry of the Department of Pathomorphology and the Laboratory Diagnostics of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of Russia, Honored Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Boichuk, Sergey V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Pathology, Dean of the Faculty of Medicine and Biology, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

Gloushankova, Natalia A., DSc, PhD, Head of the Laboratory of Carcinogenesis Mechanisms of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gudkov, Andrey V., DSc, PhD, Professor, Sr. Vice-President for Basic Science and Head of the Department of Cell Stress Biology of the Roswell Park Cancer Institute (Buffalo, New York, USA)

Grigorieva, Elvira V., DSc, Head of the Laboratory of Glycobiology of the Institute of Molecular Biology and Biophysics of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia)

Zhivotovskiy, Boris D., DSc, PhD, Professor, Laureate of the State Award of the USSR, Head of the Department of Apoptosis Mechanisms, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Professor of the Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Imyanitov, Eugeny N., MD, PhD, Professor, Associate Member of RAS, N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Kazansky, Dmitry B., DSc, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Immune Regulation Mechanisms of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Karamysheva, Aida F., DSci, PhD, Chief Scientific Consultant of the Laboratory of the Genetics of Tumor Cells of the Department of Molecular Biology of Tumors of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kirsanov, Kirill I., DSc, Head of the Laboratory of Carcinogenic Compounds, Department of Chemical carcinogenesis of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of General Medical Practice of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Kovaleva, Olga V., DSc, Sr. Researcher of the Laboratory of Regulation of Cellular and Viral Oncogenes of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kzhyskovska, Juliya G., DSc, PhD, Professor, Head of Department of Innate Immunity and Tolerance, Institute of Transfusion Medicine and Immunology, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University (Heidelberg, Germany)

Lichtenstein, Anatoly V., DSc, PhD, Chief Scientific Consultant of the Tumor Biochemistry Group, Department of Experimental Tumor Biology of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lazarevich, Natalia L., DSc, PhD, Professor, Head of the Department of the Immunochimistry of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mazurenko, Natalia N., DSc, PhD, Professor, Chief Scientific Consultant of the Laboratory of Oncogenomics of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mirkin, Sergey M., Professor, White Family Department of Biology, Head in Biology Tufts University (Medford, Oregon, USA)

Monzote Fidalgo Lianet, DSc, Senior Research of Institute of Tropical Medicine Pedro Kouri, Professor at the University of Havana (Havana, Republic of Cuba)

Mustafin, Ilshat G., MD, Professor, Head of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics of Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

Nasedkina, Tatiana V., PhD, DSc, Professor, Leading Researcher of the Laboratory for Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences

Nemtsova, Marina V., PhD, Head of the Laboratory of Medical Genetics of the Institute of Molecular Medicine of the Sechenov University of the Ministry of Health of Russia, Chief Researcher at the Epigenetics Laboratory of the N.P. Bochkov Medical and Genetic Research Center, Oncogenetics Expert of the Laboratory "Evogen" (Moscow, Russia)

Sergeeva, Natalia S., DSc, PhD, Professor, Head of the Prognostics of the Efficacy of Conservative Treatment Laboratory of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Shcherbakov, Alexander M., Head of the Laboratory of Oncoproteomics of the Department of Experimental Biology of Tumors of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Stepanova, Evgenia V., MD, PhD, Director of the Department of Complex Programs and Projects, Ministry of Science and Higher Education of Russia (Moscow, Russia)

Tchevkina, Elena M., DSc, PhD, Head of the Laboratory of the Regulation of Cell and Viral Oncogenes of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tcherdyntseva, Nadezhda V., DSc, PhD, Professor, Associate Member of RAS, Deputy Director for Research Work, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia)

Juricic, Vladimir, Professor of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac (Kragujevac, Serbia)

Cheshechikov, Vitaly T., PhD, Associate Professor, Dean of the Biotechnology Faculty at Polesie State University (Pinsk, Belarus)

EDITORIAL COUNCIL

Belitsky, Gennady A., MD, PhD, Professor, Chief Scientific Consultant of the Laboratory of Chemical Carcinogenesis Mechanisms of the Department of Chemical Carcinogenesis of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gurtsevitch, Vladimir E., MD, PhD, Professor, Chief Scientific Consultant of the Laboratory of Viral Carcinogenesis of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zaridze, David G., MD, PhD, Professor, Associate Member of RAS, Head of the Department of Epidemiology and Prevention of Tumors of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Kubasova, Irina Yu., PhD, Scientific Secretary of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinskii, Nikolay E., MD, PhD, Professor, Associate Member of RAS, Head of the Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tjulandin, Sergey A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Deputy Director for Scientific Research, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)



Редакция журнала «Успехи молекулярной онкологии»
анонсирует набор статей в специальный выпуск

«Внеклеточные везикулы: фундаментальные аспекты и новые направления в онкологии»



Ответственный редактор специального выпуска – Елена Максимовна Чевкина, д.б.н., заведующая лабораторией внутриклеточной и внеклеточной сигнализации Научно-исследовательского института экспериментальной онкологии и канцерогенеза Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

ORCID: 0000-0001-8837-7969; SPIN-код РИНЦ: 3575-6404;

Scopus Author ID: 6507071724; Researcher ID: 91712

E-mail: e.chevkina@ronc.ru, tchevkina@mail.ru

Специальный выпуск планируется к публикации во II квартале 2027 г.

Принимаются прошедшие рецензирование экспериментальные и обзорные статьи, посвященные различным направлениям в области исследования секретируемых внеклеточных везикул, включая фундаментальные вопросы о биологии везикул и их участии в патогенезе системных заболеваний, прежде всего в канцерогенезе, научно-методические аспекты, связанные с выделением и анализом везикул различного происхождения, а также возможности и перспективы применения натуральных и синтетических везикул в диагностике и терапии злокачественных новообразований.

Срок приема рукописей на рассмотрение редакции журнала «Успехи молекулярной онкологии» –

1 апреля – 1 октября 2026 г.

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

<i>В.Е. Шевченко, Т.И. Кушнир, М.В. Гудкова, Н.Е. Арноцкая</i> Ферроптоз гемопоэтических стволовых клеток в патогенезе возраст-ассоциированных солидных опухолей.	8
<i>М.В. Завьялова, Г.А. Кузнецов, А.В. Завьялов, Д.С. Письменный, О.В. Панкова, В.Е. Попова, В.М. Перельмутер</i> Ламинины: роль в инвазии, метастазировании и прогнозе злокачественных новообразований разной локализации	19
<i>Г.А. Карпов, А.Е. Друй</i> Иммунное микроокружение и перспективные стратегии терапии нейробластомы	26
<i>М.Е. Мельников, А.О. Дробинцева, О.Е. Савельева, Л.С. Ляпунова, Г.В. Кондратьев, С.А. Кулева</i> Овариальная токсичность таргетной терапии и иммунотерапии при онкологических заболеваниях у девочек	37
<i>Р.И. Шаяхметов, Т.Ч. Ле, Д.В. Ишметова, А.И. Рахматуллина, Р.Р. Ишемгулов, В.Н. Павлов</i> Опухолевые стволовые клетки как вероятная причина развития кастрат-резистентного рака предстательной железы	49

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Н.Е. Кушлинский, А.В. Варивода, Е.А. Мороз, О.В. Ковалева, И.А. Крупаткин, Ю.Б. Кузьмин, А.А. Алферов, В.П. Рязанский, С.О. Кочкина, З.З. Мамедли, И.С. Стилиди</i> Связь сывороточных уровней галектина-3 с клинико-морфологическими характеристиками колоректального рака	62
<i>Е.А. Гривачев, М.Д. Федорова, Н.В. Елкина, С.В. Винокурова, О.В. Морозова, Н.А. Козлов, А.Ю. Архипов, Д.Д. Ткачева, М.А. Болотова, М.Ю. Федянин</i> Идентификация микроРНК-биомаркеров для раннего выявления и дифференциальной диагностики колоректального рака	71
<i>М.А. Замкова, А.В. Брутер, М.В. Кубекина, В.В. Татарский</i> Зависимость эффективности воздействия на опухолевые клетки доксорубицином от уровня белка p21	85
<i>А.Е. Южалин, К.А. Арсентьев, С.А. Савицкий</i> Уровни экспрессии ламинина $\alpha 5$ и маркера эндотелия CD146 в опухолевых тканях у пациентов с колоректальным раком	94
<i>Ю.А. Топчу, Е.Р. Пономарева, М.В. Тихомирова, Я.А. Бумбер, Э.Р. Булатов</i> Корреляция экспрессии NSD1 с активностью сигнального пути Akt/mTORC1 при плоскоклеточном раке головы и шеи	102

REVIEWS

<i>V.E. Shevchenko, T.I. Kushnir, M.V. Gudkova, N.E. Arnotskaya</i> Ferroptosis of hematopoietic stem cells in the pathogenesis of age-associated solid tumors	8
<i>M.V. Zavyalova, G.A. Kuznetsov, A.V. Zavyalov, D.S. Pismenny, O.V. Pankova, V.E. Popova, V.M. Perelmuter</i> Laminins: role in invasion, metastasis, and prognosis of malignant neoplasms of various localizations	19
<i>G.A. Karpov, A.E. Druy</i> The immune microenvironment and promising strategies for neuroblastoma therapy	26
<i>M.E. Melnikov, A.O. Drobintseva, O.E. Savelieva, L.S. Lyapunova, G.V. Kondratiev, S.A. Kuleva</i> Ovarian toxicity of targeted and immunotherapy in pediatric female patients with oncological diseases	37
<i>R.I. Shayakhmetov, T.Ch. Le, D.V. Ishmetova, A.I. Rakhmatullina, R.R. Ishmugulov, V.N. Pavlov</i> Cancer stem cells as a possible cause of castration-resistant prostate cancer	49

EXPERIMENTAL REPORTS

<i>N.E. Kushlinskii, A.V. Varivoda, E.A. Moroz, O.V. Kovaleva, I.A. Krupatkin, Yu.B. Kuzmin, A.A. Alferov, V.P. Ryazanski, S.O. Kochkina, Z.Z. Mamedli, I.S. Stilidi</i> Association of serum galectin-3 levels in patients with key clinical and morphological characteristics of colorectal cancer	62
<i>E.A. Grivachev, M.D. Fedorova, N.V. Elkina, S.V. Vinokurova, O.V. Morozova, N.A. Kozlov, A.Yu. Arkhipov, D.D. Tkacheva, M.A. Bolotova, M.Yu. Fedyanin</i> Identification of microRNA biomarkers for the early detection and differential diagnosis of colorectal cancer	71
<i>M.A. Zamkova, A.V. Bruter, M.V. Kubekina, V.V. Tatarskiy</i> Dependence of doxorubicin efficacy on p21 protein level in tumor cells	85
<i>A.E. Yuzhalin, K.A. Arsentyev, S.A. Savitskii</i> Expression levels of laminin $\alpha 5$ and the endothelial marker CD146 in tumor tissues from patients with colorectal adenocarcinoma	94
<i>I.A. Topchu, E.R. Ponomareva, M.V. Tikhomirova, Ya.A. Bumber, E.R. Bulatov</i> NSD1 expression correlates with Akt/mTORC1 pathway activity in head and neck squamous cell carcinoma	102

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-8-18>

Ферроптоз гемопоэтических стволовых клеток в патогенезе возраст-ассоциированных солидных опухолей

В.Е. Шевченко, Т.И. Кушнир, М.В. Гудкова, Н.Е. Арноцкая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Валерий Евгеньевич Шевченко vshev2015@yandex.ru

Ферроптоз (ФП) – железозависимая форма регулируемой клеточной гибели, обусловленная накоплением перекисей липидов и нарушением антиоксидантной защиты, – в последние годы рассматривается как ключевой патофизиологический механизм в онкогенезе и старении. Одновременно с этим накапливаются данные о том, что возрастные изменения гемопоэтических стволовых клеток, включая развитие клонального гемопоэза неопределенного потенциала (CHIP), оказывают системное влияние на формирование проонкогенного микроокружения вне костного мозга. В настоящем обзоре обосновывается гипотеза, согласно которой ФП является ключевым селективным механизмом в стареющем гемопоэзе, способствующим истощению пула нормальных гемопоэтических стволовых клеток и сопряженному расширению мутантных клонов, обладающих относительной устойчивостью к окислительному и железозависимому стрессам.

В работе подробно рассматриваются молекулярные механизмы ФП (ось SLC7A11–GSH–GPX4, метаболизм железа, липидная перекисидация, роль митохондрий), инволютивные изменения метаболического и окислительно-восстановительного статусов гемопоэтических стволовых клеток, а также их связь с миелоидным сдвигом дифференцировки и воспалительным фенотипом CHIP-клонов. Особое внимание уделено тому, как макрофаги и моноциты, происходящие из устойчивых к ФП клонов, поддерживают хроническое низкоинтенсивное воспаление (инфламейджинг), нарушают противоопухолевый иммунный надзор и формируют тканевую строму, благоприятную для инициации и прогрессии возраст-ассоциированных солидных опухолей. На основе клинических и экспериментальных данных рассматривается патогенетическая связь CHIP с высоким риском развития рака легкого, печени, поджелудочной железы и колоректального рака. Проанализирована роль нарушенного гомеостаза железа и липидного обмена непосредственно в опухолевом микроокружении. Предлагается концепция ФП как «отборочного фильтра» в стареющем гемопоэзе, определяющего селекцию клонов с проонкогенными свойствами. Также рассматриваются возможности избирательного воздействия на ФП и провоспалительные сигнальные пути в различных типах клеток для профилактики и лечения возраст-ассоциированных солидных опухолей.

Ключевые слова: ферроптоз, гемопоэтическая стволовая клетка, старение гемопоэза, клональный гемопоэз неопределенного потенциала, возраст-ассоциированная солидная опухоль

Для цитирования: Шевченко В.Е., Кушнир Т.И., Гудкова М.В., Арноцкая Н.Е. Ферроптоз гемопоэтических стволовых клеток в патогенезе возраст-ассоциированных солидных опухолей. Успехи молекулярной онкологии 2026;13(2):8–18. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-8-18>

Ferroptosis of hematopoietic stem cells in the pathogenesis of age-associated solid tumors

V.E. Shevchenko, T.I. Kushnir, M.V. Gudkova, N.E. Arnotskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Valery Evgenievich Shevchenko vshev2015@yandex.ru

Ferroptosis (FP), an iron-dependent form of regulated cell death driven by the accumulation of lipid peroxides and the impairment of antioxidant defenses, has recently emerged as a key pathophysiological mechanism in oncogenesis and aging. Concurrently, growing evidence indicates that age-associated alterations in hematopoietic stem cells, including the development of clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), exert systemic effects on the formation of a pro-oncogenic microenvironment outside the bone marrow. This review evaluates the hypothesis that FP acts as a key selective mechanism (in aging hematopoiesis, driving the depletion of the normal hematopoietic stem cells pool while promoting the corresponding expansion of mutant clones with relative resistance to oxidative and iron-dependent stress.

We examine in detail the molecular mechanisms of FP (the SLC7A11–GSH–GPX4 axis, iron metabolism, lipid peroxidation, and the role of mitochondria), involutive shifts in the metabolic and redox status of hematopoietic stem cells, and their links to myeloid-biased differentiation and the inflammatory phenotype of CHIP clones. Special attention is dedicated to how macrophages and monocytes derived from FP-resistant clones sustain chronic, low-grade inflammation (inflammaging), impair antitumor immune surveillance, and shape a tissue stroma conducive to the initiation and progression of age-associated solid tumors. Based on clinical and experimental data, we discuss the pathogenetic link between CHIP and an elevated risk of lung, liver, pancreatic, and colorectal cancers. Furthermore, the role of disrupted iron homeostasis and lipid metabolism directly within the tumor microenvironment is analyzed. We propose the concept of FP as a “selection filter” in aging hematopoiesis that dictates the clonal selection of cells with pro-oncogenic properties. In conclusion, we evaluate the prospects of targeted modulation of FP and pro-inflammatory signaling pathways in distinct cell types as a novel strategy for the prevention and treatment of age-associated solid tumors.

Keywords: ferroptosis, hematopoietic stem cell, aging hematopoiesis, clonal hematopoiesis of indeterminate potential, age-associated solid tumor

For citation: Shevchenko V.E., Kushnir T.I., Gudkova M.V., Arnotskaya N.E. Ferroptosis of hematopoietic stem cells in the pathogenesis of age-associated solid tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2026;13(2):8–18. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-8-18>

ВВЕДЕНИЕ

Старение — сложный биологический процесс, который затрагивает все уровни организации тканей и органов. Одной из систем, наиболее чувствительных к возрастным изменениям, является гемопоэтическая система. Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) поддерживают гомеостаз системы кроветворения в течение жизни, но с возрастом накапливают генетические и эпигенетические повреждения, изменяют дифференцировочные траектории и становятся источником клональных популяций с функциональными аномалиями [1, 2].

Наряду с этим в последние годы в центре внимания исследователей оказался ферроптоз (ФП) — специфическая форма программируемой клеточной гибели, зависящая от лабильного железа и липидной пероксидации [3–6]. Поскольку ФП тесно связан с метаболизмом железа, окислительно-восстановительным гомеостазом и клеточной ответной реакцией на стресс, он может играть большую роль как в поддержании функции ГСК, так и в их возрастной дисфункции.

Цель работы — проанализировать, как связанные с возрастом изменения ферроптозной регуляции в ГСК могут способствовать созданию проонкогенного системного микроокружения и быть одним из механизмов, объединяющих дисфункцию гемопоэза и повышение риска развития солидных опухолей у пожилых людей.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Возраст-ассоциированные солидные опухоли (ВАСО) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований негематологического происхождения, показатели заболеваемости и смертности от которых экспоненциально возрастают по ме-

ре старения популяции (преимущественно в возрастной когорте старше 60 лет) [7]. Патогенез данных опухолей неразрывно связан с фундаментальными инволютивными процессами: хроническим системным воспалением низкой интенсивности (inflammaging) [8], иммунным старением (immunosenescence) [9], системным нарушением гомеостаза железа и липидов [10], прогрессирующей митохондриальной дисфункцией, а также накоплением груза соматических мутаций [11].

В отличие от опухолей, индуцированных наследственными синдромами или агрессивным воздействием специфических экзогенных канцерогенов, ВАСО формируются под влиянием системного инволютивного ремоделирования организма. Ключевыми и наименее изученными звеньями этого процесса являются возрастная перестройка гемопоэтической системы и качественное изменение пула ГСК [12]. К ВАСО, демонстрирующим сильную зависимость от возрастного фактора, относятся:

- рак легкого [13];
- колоректальный рак [14];
- рак поджелудочной железы [14];
- гепатоцеллюлярная карцинома [15];
- постменопаузальный рак молочной железы [14];
- рак предстательной железы [15];
- рак желудка [15].

Именно для данных нозологических форм продемонстрирована прямая патогенетическая связь с тканевой перегрузкой железом, локальными метаболическими сдвигами и дефектами противоопухолевого иммунного надзора [15]. В рамках нашей концепции эти локальные изменения рассматриваются как прямое следствие системной инволюции гемопоэза и экспансии мутантных клонов [16].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФЕРРОПТОЗА

Термин «ферроптоз» введен в 2012 г. для описания генетически и биохимически программируемой формы

регулируемой клеточной гибели, по молекулярным механизмам и морфологически отличной от апоптоза, классического некроза и аутофагии [3]. Развитие ферроптотического каскада детерминировано тремя фундаментальными и взаимосвязанными процессами:

- накоплением лабильного железа. Избыток внутриклеточных свободных ионов двухвалентного железа (Fe^{2+}) индуцирует генерацию высокотоксичных гидроксильных радикалов в ходе реакций Фентона, запуская каскад железозависимого окислительного стресса [17, 18];
- липидной перекисидацией. Происходит крупномасштабное перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот, преимущественно арахидоновой и адреновой, входящих в состав фосфолипидов мембран клеток и органелл. Ключевым ферментом, подготавливающим субстрат для перекисидации, выступает ацил-CoA-синтетаза 4 (ACSL4) [19];
- истощением антиоксидантной защиты (ось SLC7A11–GSH–GPX4). Цистино-глутаматный антипортёр SLC7A11 обеспечивает поглощение внеклеточного цистина — ключевого предшественника для синтеза восстановленного глутатиона (GSH) [20]. Глутатион служит незаменимым кофактором для глутатионпероксидазы 4 (GPX4), которая в норме восстанавливает гидроперекиси липидов до нетоксичных спиртов, предотвращая разрушение мембран [21]. Блокада SLC7A11 или прямое ингибирование GPX4 приводит к неконтролируемому накоплению липидных пероксидов и гибели клетки.

Большую роль в модуляции ФП играют метаболические компартменты. Лизосомальный оборот (через деградацию ферритина — ферритинофагию) и митохондриальный метаболизм обеспечивают дополнительный приток свободных радикалов и ионов железа [22]. Внутриклеточный баланс между проферроптотическими белками (такими как ACSL4) и антиферроптотическими системами, включающими транскрипционный фактор NRF2 и ферроптоз-супрессирующий белок 1 (FSP1), функционирующий параллельно GPX4 за счет редукции коэнзима Q_{10} , носит строго тканеспецифичный характер [22–24]. Именно этот баланс определяет пороговую устойчивость конкретного клеточного типа к окислительной гибели.

ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАТУСА ФЕРРОПТОЗА В ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТКАХ И ОПУХОЛЕВОМ МИКРООКРУЖЕНИИ

Понимание роли ФП в патогенезе ВАСО требует не только теоретического анализа его молекулярных механизмов, но и оценки ферроптозного статуса клеток — совокупности биохимических, молекулярных и метаболических признаков, отражающих чувстви-

тельность клетки к железозависимой липидной перекисидации. В контексте ГСК и клонального гемопоэза это приобретает особую значимость, поскольку:

- ФП выступает как селективный механизм, влияющий на выживаемость нормальных и мутантных клонов ГСК;
- устойчивость к ФП может являться преимуществом СНР-клонов, обеспечивая их экспансию в стареющем организме;
- производные этих клонов (моноциты, макрофаги) формируют тканевое микроокружение, влияющее на канцерогенез.

Таким образом, определение ферроптозного статуса ГСК и их потомков может рассматриваться как новый функциональный биомаркер возрастной перестройки гемопоэза и потенциального онкологического риска.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК И ФЕНОМЕН КЛОНАЛЬНОГО ГЕМОПОЭЗА

Физиологическое старение организма ассоциировано с экспоненциальным увеличением частоты СНР. Данное состояние характеризуется избирательной экспансией отдельных клонов ГСК, несущих соматические мутации в генах-регуляторах эпигенетического ландшафта и клеточного старения (преимущественно *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*), при отсутствии верифицированных гематологических неоплазий [25–27]. Распространенность СНР демонстрирует сильную зависимость от возрастного фактора: в популяции лиц старше 60 лет она начинает прогрессивно расти, а среди лиц старше 80 лет достигает 10–20 % [28].

На клеточном уровне старение гемопоэтической ниши сопровождается выраженным миелоидным сдвигом дифференцировки ГСК (myeloid bias). Этот процесс приводит к избыточной генерации клеток миелоидного ряда (моноцитов и гранулоцитов) на фоне глубокой инволюции лимфопоэза, что выступает ключевым субстратом для угасания адаптивного иммунитета (immunosenescence) [29].

Стареющие ГСК, особенно мутантные клоны СНР, претерпевают глубокую метаболическую перестройку. Она включает прогрессирующую митохондриальную дисфункцию, избыточную продукцию внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) и выраженные нарушения внутриклеточного гомеостаза железа. Данный редокс-дисбаланс создает двойственный патофизиологический паттерн: с одной стороны, он критически повышает базовую чувствительность нормальных ГСК к ФП, приводя к их элиминации, а с другой — индуцирует в мутантных клонах СНР компенсаторные антиоксидантные адаптации, блокирующие запуск ферроптотической гибели и обеспечивающие им селективное преимущество в стареющем костном мозге [2, 30]. Возрастные изменения ГСК и их связь с ФП представлены в табл. 1.

Таблица 1. Возрастные изменения гемопоэтических стволовых клеток и их связь с ферроптозом**Table 1.** Age-related changes in hematopoietic stem cells and their link to ferroptosis

Возрастное изменение Age-associated alteration	Патофизиологический механизм Pathophysiological mechanism	Связь с ферроптозом Link to ferroptosis	Патофизиологический исход Pathophysiological outcome	Источник References
Повреждения ДНК DNA damage	Индукция активных форм кислорода, репликативный стресс Reactive oxygen species induction, replicative stress	Усиление перекисного окисления липидов Upregulation of lipid peroxidation	Элиминация нормальных гемопоэтических стволовых клеток; истощение пула Elimination of normal hematopoietic stem cells; pool exhaustion	[1, 2, 31]
Митохондриальная дисфункция Mitochondrial dysfunction	Нарушение окислительного фосфорилирования Impairment of oxidative phosphorylation	Избыточная генерация внутриклеточных активных форм кислорода Excessive generation of intracellular reactive oxygen species	Критическое повышение ферроптозной уязвимости Critical increase in ferroptosis vulnerability	[22, 30]
Нарушение гомеостаза железа Disrupted iron homeostasis	Накопление ионов свободного лабильного железа (Fe^{2+}) Accumulation of free labile iron ions (Fe^{2+})	Инициация реакций Фентона Initiation of Fenton reactions	Окислительная деструкция мембран Oxidative destruction of cellular membranes	[17]
Миелоидный сдвиг дифференцировки Myeloid-biased differentiation	Эпигенетическое ремоделирование Epigenetic remodeling	Формирование прогипервоспалительного сенесцентного фенотипа Formation of a pro-hyperinflammatory senescent phenotype	Избыточная генерация мутантных миелоидных клеток Excessive generation of mutant myeloid cells	[29]
Развитие клонов CHIP Development of CHIP Clones	Мутации в генах <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i> Mutations in <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i> genes	Компенсаторные антиоксидантные адаптации (путь NRF2) Compensatory antioxidant adaptations (NRF2 pathway)	Селективная ферроптоз-резистентность и экспансия Selective ferroptosis resistance and clonal expansion	[25, 26, 28]

ФЕРРОПТОЗ В РЕГУЛЯЦИИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ И СЕЛЕКЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В физиологических условиях фоновый уровень ФП служит важнейшим механизмом негативной селекции (отсева) поврежденных ГСК. Этот процесс предотвращает сохранение в костномозговой нише клеточных элементов с критическим уровнем свободных радикалов и прогрессирующим грузом повреждений ДНК [31]. В данном контексте ФП действует как ключевой инструмент контроля над функциональной компетентностью и генетической стабильностью пула ГСК. Однако при старении гемопоэтической системы этот защитный барьер трансформируется в драйвер патологического отбора, разделяя клеточную популяцию на 2 противоположных пула:

- 1) гиперчувствительность интактных стареющих ГСК к ФП. На фоне возрастного накопления лабильного железа [32] и хронического редокс-дисбаланса [33] интактные (неотмутировавшие) ГСК становятся критически уязвимыми к липидной перекисации [34]. Это приводит к их ускоренной

элиминации и прогрессирующему истощению нормального гемопоэтического резерва [35];

- 2) селективная ферроптоз-резистентность мутантных CHIP-клонов. Клетки, несущие соматические мутации (например, в генах *TET2* или *DNMT3A*), приобретают выраженную устойчивость к ферроптотической гибели. Защита реализуется за счет компенсаторного апгрейда антиоксидантных систем, преимущественно опосредованного транскрипционным фактором NRF2 и сопряженными метаболическими путями [36, 37].

Подобная метаболическая адаптация обеспечивает мутантным популяциям выраженное селективное преимущество в токсичном микроокружении стареющего костного мозга. В результате естественный механизм тканевого контроля превращается в эволюционный фильтр, который обуславливает относительное истощение пула здоровых стволовых клеток и доминирование стресс-резистентных клонов с проонкогенным потенциалом. Молекулярные различия между физиологически стареющими ГСК и клонами с CHIP суммированы в табл. 2.

Таблица 2. Молекулярные различия между физиологически стареющими гемопоэтическими стволовыми клетками и клонами с CHIP

Table 2. Molecular distinctions between physiologically aging hematopoietic stem cells and CHIP clones

Показатель Parameter	Стареющие гемопоэтические стволовые клетки Aging hematopoietic stem cells	CHIP-клоны CHIP clones	Источник References
Уровень активных форм кислорода Reactive oxygen species levels	Высокий (избыточный) High (excessive)	Умеренный (контролируемый) Moderate (controlled)	[2, 30]
Уровень лабильного железа Labile iron level	Повышенный (аккумуляция) Elevated (accumulation)	Нормализованный (активный экспорт) Normalized (active export)	[17, 38]
Система GPX4/GSH GPX4/GSH system	Подавлена (дефицит) Suppressed (deficient)	Сохранена (на базовом уровне) Maintained (basal level)	[18, 36]
Сигнальные пути NRF2/FSP1 NRF2/FSP1 pathways	Низкая активность Low activity	Высокая активность High activity	[23, 36]
Чувствительность к ферроптозу Ferroptosis sensitivity	Высокая High	Низкая Low	[31, 37]
Функциональный исход Functional outcome	Истощение пула клеток Pool exhaustion	Клональная экспансия Clonal expansion	[25, 28]

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ
КЛОНАЛЬНОГО ГЕМОПОЭЗА И ПРОГРЕССИИ
СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Несмотря на то что экспансия клонов CHIP традиционно рассматривается как предиктор развития гематологических неоплазий, данные крупных когортных исследований демонстрируют ее прямую корреляцию с высоким риском манифестации и неблагоприятного прогноза при солидных новообразованиях (включая рак легкого, гепатоцеллюлярную карциному, рак поджелудочной железы и колоректальный рак) [39–41].

Биологическая связь между наличием CHIP и ростом солидных опухолей не предполагает прямой трансдифференцировки мутантных ГСК в клетки эпителиального происхождения. Ключевые патофизиологические механизмы этого дистантного взаимодействия реализуются на системном и тканевом уровнях. В их числе:

- индукция системного инфламейджинга. Клетки – потомки мутантных ГСК (преимущественно моноцитарно-макрофагального ряда) обладают стабильным прогипервоспалительным фенотипом. Они непрерывно секретируют избыточные объемы ключевых провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL) 1 β , IL-6, фактора некроза опухоли α (TNF- α)), поддерживая хроническое низкоинтенсивное воспаление во внескостномозговых тканях [42];
- дисфункция противоопухолевого иммунного надзора. Возрастное ремоделирование и клональная перестройка пула моноцитов и тканевых макрофагов приводят к потере их антигенпрезентирующей функции и способности активировать цитотоксические Т-лимфоциты. Внедряясь в строму

солидной опухоли, такие макрофаги формируют иммуносупрессивную нишу, экранирующую опухолевые клетки от иммунного ответа [43];

- дистантный метаболический прайминг. Мутантные миелоидные клетки локально нарушают обмен липидов и гомеостаз железа в периферических тканях. Накопление продуктов перекисного окисления липидов и локальное высвобождение ионов свободного лабильного железа реконструируют тканевый ландшафт, создавая высокоэффективное проонкогенное микроокружение, стимулирующее пролиферацию трансформированных клеток [44]. Молекулярные и клеточные механизмы связи CHIP с прогрессией солидных опухолей представлены в табл. 3.

**РОЛЬ ФЕРРОПТОЗА В ФОРМИРОВАНИИ
ПРООНКОГЕННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ**

Макрофаги, происходящие из мутантных клонов ГСК, при миграции в паренхиму солидных опухолей активно приобретают фенотип опухоль-ассоциированных макрофагов (ТАМ-подобный фенотип) [45]. Такие клетки экспрессируют высокие уровни CD206 и фокусно секретируют провоспалительные и проангиогенные факторы (TNF- α , IL-1 β , IL-6, фактор роста эндотелия сосудов), которые стимулируют неоангиогенез и формируют дезорганизованную сосудистую сеть опухоли, а также эффективно супрессируют цитотоксический Т-клеточный ответ. В условиях солидного новообразования критическими регуляторами взаимодействия ТАМ-подобных макрофагов и трансформированных клеток становятся локальный метаболизм железа и модуляция ФП. Тканевое микроокружение солидных опухолей, особенно в гипоксических

Таблица 3. Молекулярные и клеточные механизмы связи СНР с прогрессированием солидных опухолей**Table 3.** Molecular and cellular mechanisms linking CHIP to solid tumor progression

Механизм Mechanism	Клеточный контекст Cellular context	Молекулярные проявления Molecular manifestations	Влияние на опухолевый процесс Impact on tumor progression	Источник References
Хроническое системное воспаление низкой интенсивности Inflammaging	Моноциты, макрофаги Monocytes, macrophages	Гиперпродукция интерлейкина (IL) 1 β , IL-6, фактора некроза опухоли α Hyperproduction of interleukin (IL) 1 β , IL-6, tumor necrosis factor α	Формирование проонкогенного воспалительного микроокружения Sustaining a pro-tumorigenic inflammatory microenvironment	[39, 42]
Иммунная дисфункция Immune dysfunction	ТАМ-подобные макрофаги TAM-like macrophages	Подавление активности Т-клеток Suppression of T-cell activity	Ускользание опухоли от иммунного надзора Tumor evasion from immune surveillance	[43, 46]
Перегрузка железом Iron overload	Макрофаги микроокружения Microenvironmental macrophages	Накопление Fe ²⁺ , избыток АФК Accumulation of Fe ²⁺ , excessive ROS	Стимуляция пролиферации и поддержание пула опухолевых клеток Stimulation of proliferation and maintenance of cancer cells	[38, 44]
Ремоделирование матрикса Matrix remodeling	Проопухолевые макрофаги Pro-tumor macrophages	Секреция матриксных металлопротеиназ, индукция ангиогенеза Matrix metalloproteinases secretion, induction of angiogenesis	Метастазирование и инвазия опухолевых клеток Tumor cell invasion and metastasis	[45, 46]
Метаболическое репрограммирование Metabolic reprogramming	Миелоидные клетки Myeloid cells	Пероксидация липидов Lipid peroxidation	Метаболическая адаптация и выживание опухоли Metabolic adaptation and tumor cell survival	[19, 47]

и некротических зонах, исходно пересыщено лабильным железом и АФК. Мутантные макрофаги амплифицируют этот паттерн: они выступают в роли доноров железа для паренхимы опухоли, избыточно секретируя ферритин и экспрессируя сниженные уровни ферропортина. Опухолевые клетки используют этот пул лабильного железа для обеспечения митогенных путей, активации рибонуклеотидредуктазы и поддержания безудержной пролиферации. Несмотря на выраженный «железный стресс», индуцированный АФК и свободными радикалами, массовой гибели малигнизированных клеток не наблюдается. Трансформированные клетки солидных опухолей адаптируются к окислительному давлению за счет гиперэкспрессии систем антиоксидантной защиты, таких как GPX4 и ферроптоз-супрессирующий белок 1 (FSP1) [38, 47–49]. При этом сами ТАМ-подобные макрофаги приобретают выраженную устойчивость к ФП. Выживая в токсичной окислительной строме, они метаболически истощают Т-лимфоциты, лишая их незаменимых аминокислот (например, цистеина) и полиненасыщенных жирных кислот, что блокирует способность Т-киллеров запускать ФП в клетках опухоли [50, 51]. Таким образом, нарушения ферроптозной регуляции, детерминированные старением и клональной эволюцией ГСК, системно реконструируют архитектуру стромы. Это опосредованно способствует переходу

локального воспаления в стойкое проонкогенное и иммуносупрессивное состояние, что создает оптимальные условия для роста солидных опухолей, инвазии и последующего метастазирования. Роль ФП в формировании проонкогенного микроокружения представлена в табл. 4.

ГИПОТЕЗА: СЕЛЕКЦИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ФЕРРОПТОЗУ КАК ДРАЙВЕР КЛОНАЛЬНОЙ ЭВОЛЮЦИИ И СИСТЕМНОГО ПРООНКОГЕННОГО ПРАЙМИНГА

В настоящем обзоре мы предлагаем рассматривать ФП в качестве ключевого эволюционного отборочного фильтра в процессе старения системы гемопоэза. Физиологическое увядание костного мозга неизбежно сопровождается накоплением свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов и нарушением внутриклеточного баланса железа. В этих жестких селективных условиях ГСК с высокой чувствительностью к ФП подвергаются элиминации. Напротив, мутантные клоны (в частности, СНР-клоны), обладающие относительной устойчивостью к окислительному и железозависимому стрессам благодаря активации антиоксидантных механизмов, выживают и подвергаются селективной экспансии.

Мы полагаем, что подобный отбор ведет к прогрессирующему расширению клональных популяций

Таблица 4. Ферроптоз и проонкогенное микроокружение

Table 4. Ferroptosis and the pro-tumorigenic microenvironment

Фактор Factor	Источник проонкогенного микроокружения Source of the pro-tumorigenic microenvironment	Эффект Effect	Онкологическое значение Oncological significance	Источник References
Активные формы кислорода, липидные перекиси Reactive oxygen species, lipid peroxides	Макрофаги CHIP CHIP macrophages	Повреждение тканей Tissue damage	Мутагенез Mutagenesis	[38, 47]
Провоспалительные цитокины Pro-inflammatory cytokines	Моноциты Monocytes	Хроническое воспаление Chronic inflammation	Трансформация Transformation	[39, 42]
Железо Iron	Фагоцитоз Phagocytosis	Перегрузка тканей Tissue overload	Метаболизм опухоли Tumor metabolism	[38, 44]
Иммуносупрессия Immunosuppression	Опухоль-ассоциированные макрофаги Tumor-associated macrophage	Подавление Т-клеток T-cell suppression	Уклонение опухоли Tumor evasion	[45, 46]

с проонкогенными свойствами. Дифференцируясь в миелоидном направлении, эти клетки выходят в системную циркуляцию и формируют дистантное воспалительное и метаболическое микроокружение. Устойчивые к ФП макрофаги, попадая в строму периферических органов, нарушают обмен липидов, вызывают локальное высвобождение ионов свободного лабильного железа и подавляют противоопухолевый иммунный надзор. Таким образом, селективное преимущество мутантных ГСК перед ФП в костном мозге трансформируется в системный патологический процесс, создающий высокоэффективную тканевую нишу, благоприятную для инициации и прогрессии возраст-ассоциированных солидных опухолей.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ: МОДУЛЯЦИЯ ФЕРРОПТОЗА В МИКРООКРУЖЕНИИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Ферроптоз признан одной из наиболее перспективных мишеней для элиминации химиорезистентных персистирующих клеток в паренхиме солидных новообразований [52]. Однако в контексте возрастной патологии, когда прогрессия опухолей тесно сопряжена с процессами старения организма (inflammaging) и CHIP, традиционная стратегия тотальной индукции клеточной гибели неэффективна. Старееющее тканевое микроокружение солидных узлов исходно характеризуется деградацией внеклеточного матрикса, хронической гипоксией и массивной инфильтрацией TAM-подобными макрофагами, происходящими из мутантных ГСК. Данные макрофаги формируют мощный антиоксидантный барьер, защищающий опухоль. В связи с этим терапевтическая стратегия у пациентов старшей возрастной группы должна носить избирательный характер и учитывать особенности тканевого микроокружения. Такой подход предполагает одновремен-

ное разрушение возрастной стромальной защиты и прецизионную индукцию ФП непосредственно в опухолевой ткани.

Таргетное разрушение макрофагального и сенесцентного барьера возрастной опухоли. TAM-подобные макрофаги в ВАСО обладают выраженной гипервыживаемостью за счет селективного апгрейда антиферроптотических систем — осей NRF2/GPX4 и FSP1 [53, 54]. Они находятся в тесном взаимодействии со стареющими (сенесцентными) фибробластами стромы и активно «подкармливают» опухолевые клетки железом, одновременно защищая их от окислительной гибели [55, 56]. Преодоление этого барьера возможно несколькими путями, в числе которых:

- лишение возрастной опухоли стромальных источников железа. Применение интратуморальных липосомальных хелаторов железа или ингибиторов секреции ферритина макрофагами позволяет истощить лабильный пул железа в паренхиме [56, 57]. Это не только тормозит пролиферацию малигнизированных клеток, но и лишает сенесцентную строму возможности поддерживать проонкогенный секреторный фенотип (SASP) [55, 58];
- селективный запуск ФП в TAM и сенесцентных клетках стромы. Использование терапевтических платформ (например, наночастиц, нацеленных на макрофагальные рецепторы CD206 или экспрессируемую сенесцентными клетками β -галактозидазу) для направленной доставки ингибиторов GPX4 (RSL3) позволяет избирательно уничтожать защитные элементы стромы [59, 60]. Данный подход способствует переводу «холодного» возрастного опухолевого микроокружения в иммуногенное состояние [59, 61];
- метаболическое репрограммирование стромы. Применение системных модуляторов редокс-баланса и митохондриально-направленных антиок-

сидантов (MitoQ) позволяет переключить ТАМ из проонкогенного М2-подобного в иммуногенный М1-подобный фенотип [62, 63]. Модифицированные макрофаги приобретают способность самостоятельно индуцировать ФП в клетках солидной опухоли путем регуляции локального гомеостаза железа и АФК [62, 64].

Купирование возрастного системного воспаления и блокирование инфильтрации стромы. Поскольку стареющий костный мозг и клоны СНП непрерывно поставляют новые пулы ферроптоз-резистентных моноцитов в системный кровоток, очень важно прервать их миграцию в ткани-мишени путем:

- блокады хемотаксиса в стареющих тканях. Ингибирование осей хемокинов (таких как CCL2–CCR2 и CX3CL1–CX3CR1) эффективно блокирует рекрутирование мутантных миелоидных клеток в зоны инволюции органов, предотвращая формирование метастатических ниш [65, 66];
- таргетного подавления SASP и инфламейджинга: Применение терапевтических моноклональных антител (анти-IL-1 β – например, канакинумаба; анти-IL-6 – например, тоцилизумаба) позволяет разорвать патологическую связь между СНП, старением макрофагов и опухолевым ростом [67, 68]. Это системно снижает уровень воспалительного прайминга и замедляет прогрессию ВАСО [69].

Молекулярные механизмы повышения эффективности иммунотерапии при модуляции ФП в условиях возрастных изменений. Эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек анти-PD-1/PD-L1 (PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1) у пожилых пациентов часто снижена из-за феномена иммунного старения (immunosenescence) [70]. В инволютивном микроокружении солидных опухолей ТАМ-подобные макрофаги метаболически истощают цитотоксические Т-лимфоциты, лишая их цистеина и блокируя их эффекторные функции [71].

Совместное введение индукторов ФП (таких как сульфасалазин, блокирующий системный антипортер (х_c⁻)) и ингибиторов контрольных иммунных точек позволяет реактивировать зависимый от интер-

ферона γ (INF- γ) сигналинг в CD8⁺Т-клетках [72]. Выделяемый Т-киллерами IFN- γ синергично подавляет экспрессию субъединиц SLC7A11 непосредственно в клетках солидной опухоли, делая их критически уязвимыми к ферроптотической гибели [73]. Таким образом, прецизионная модуляция ФП позволяет преодолеть стромальную резистентность и иммуносупрессию, характерные для ВАСО, и значительно повысить терапевтический ответ у пациентов старших возрастных групп [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что ФП в ГСК представляет собой не просто изолированный путь клеточной гибели, а фундаментальный селективный фактор (отборочный фильтр), определяющий вектор возраст-ассоциированной эволюции гемопоэза. Индуцированная ФП элиминация интактных клеток на фоне селективной экспансии стресс-резистентных мутантных СНП-клонов запускает каскад глубоких системных изменений. Данные процессы, реализуемые через механизмы хронического воспаления (inflammaging), прогрессирующее увядание противоопухолевого иммунного надзора, локальный избыток ионов свободного лабильного железа и накопление перекисного окисления липидов, реконструируют тканевую архитектуру периферических органов.

В результате дистантного метаболического и воспалительного прайминга формируется высокоэффективная проонкогенная ниша, критически повышающая риски инициации, инвазии и метастазирования ВАСО у пациентов старших возрастных групп. Глубокое понимание тесной взаимосвязи инволюции кроветворения, макрофагальной инфильтрации и ферроптоз-резистентности открывает перспективы для внедрения в клиническую практику новых терапевтических и диагностических подходов. Разработка стратегий компартмент-специфичной модуляции ферроптотического каскада в сочетании с таргетной противовоспалительной терапией может стать прорывным направлением в прецизионной профилактике и лечении солидных новообразований в гериатрической онкологии.

Л и т е р а т у р а / References

- Rossi D.J., Jamieson C.H., Weissman I.L. Stems cells and the pathways to aging and cancer. *Cell* 2008;132(6):681–96. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.038
- Beerman I., Rossi D.J. Epigenetic control of stem cell potential during homeostasis, aging, and disease. *Cell Stem Cell* 2015;16(6):613–25. DOI: 10.1016/j.stem.2015.05.009
- López-Otin C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153(6):1194–217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
- Geiger H., de Haan G., Florian M.C. The ageing haematopoietic stem cell compartment. *Nat Rev Immunol* 2013;13(5):376–89. DOI: 10.1038/nri3433
- Шевченко В.Е., Кушнир Т.И., Гудкова М.В., Арноцкая Н.Е. Детерминанты ферроптоза – потенциальные предикторы и терапевтические мишени для острого миелоидного лейкоза. *Успехи молекулярной онкологии* 2025;12(2):58–67. DOI: 10.17650/2313-805X-2025-12-2-58-67
- Шевченко В.Е., Кушнир Т.И., Гудкова М.В., Арноцкая Н.Е. Ferroptosis determinants – potential predictors and therapeutic targets for acute myeloid leukemia. *Uspekhi molekul'noy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2025;12(2):58–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2025-12-2-58-67
- Шевченко В.Е., Никифорова З.Н., Кушнир Т.И. и др. Детерминанты ферроптоза – потенциальные терапевтические мишени стволовых клеток глиобластомы. *Успехи молекулярной онкологии* 2022;9(3):60–8. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-3-60-68
- Shevchenko V.E., Nikiforova Z.N., Kushnir T.I. et al. Ferroptosis determinants – potential therapeutic targets glioblastoma stem cells. *Uspekhi molekul'noy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2022;9(3):60–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-3-60-67
- Berger N.A., Savvides P., Koroukian S.M. et al. Cancer in the elderly: a review of demographics, clinical characteristics, and screening guidelines. *Front Immunol* 2026;17:1785351. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1785351
- Franceschi C., Capri M., Monti D. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128(1):92–105. DOI: 10.1016/j.mad.2006.11.016
- Fulop T., Witkowski J.M., Hirokawa K. et al. Immunosenescence and cancer immunotherapy at old age: basics. *Geriatr Oncol* 2020;71:71–90. DOI: 10.1007/978-3-319-57415-8_77
- Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L. et al. Meta-hallmarks of aging and cancer. *Cell Metab* 2023;35(1):12–32. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.11.001
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
- Bowles K.R., Cochran J.N., Taylor M.S. et al. Clonal hematopoiesis, somatic mosaicism, and age-related solid tumor susceptibility. *Bioessays* 2022;44(11):e2200085. DOI: 10.1002/bies.202200085
- Tian R., Wiley B., Liu Y. et al. Clonal hematopoiesis and risk of incident lung cancer: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2023;41(7):1235–44. DOI: 10.1200/JCO.22.00857
- Desai P., Shah N., Takahashi K. et al. Association of clonal hematopoiesis and mosaic chromosomal alterations with solid tumor risk and mortality: findings from the Women's Health Initiative. *Cancer* 2024;130(22):3800–1. DOI: 10.1002/cncr.35455
- Bolton K.L., Ptashkin R.N., Gao T. et al. Clonal hematopoiesis and solid cancers: a large-scale analysis of 24,114 individuals in the MSK-IMPACT cohort. *Haematologica* 2025;110(9):2114–26. DOI: 10.3242/haematol.2025.011835
- Sun M., Sandoval J., Busque L. et al. Inflammatory reprogramming of the solid tumor microenvironment by mutant myeloid cells in clonal hematopoiesis. *Trends Cancer* 2025;11(3):205–18. DOI: 10.1016/j.trecan.2025.01.006
- Torti S.V., Torti F.M. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer* 2013;13(5):342–55. DOI: 10.1038/nrc3495
- Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012;149(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042
- Doll S., Proneth B., Tyurina Y.Y. et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 2017;13(1):91–8. DOI: 10.1038/nchembio.2239
- Koppula P., Zhuang L., Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency and cancer therapy. *Protein Cell* 2021;12(8):599–620. DOI: 10.1007/s13238-020-00789-5
- Yang W.S., SriRamaratnam R., Welsch M.E. et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014;156(1–2):317–33. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010
- Ito K., Suda T. Metabolic requirements for the maintenance of self-renewing stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15(4):243–56. DOI: 10.1038/nrm3772
- Dodson M., Castro-Portuguez R., Zhang D.D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol* 2019;23:101107. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101107
- Bersuker K., Hendricks J.M., Li Z. et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature* 2019;575(7784):688–92. DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2
- Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J. et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(26):2488–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617
- Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E. et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk. *N Engl J Med* 2014;371(26):2477–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1408616
- Buscariet M., Provost S., Mollica L. et al. DNMT3A and TET2 mutations in clonal hematopoiesis. *Blood* 2017;130(6):753–62. DOI: 10.1182/blood-2017-04-776021
- Steenma D.P., Bejar R., Jaiswal S. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Blood* 2015;126(1):9–16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747
- Pang W.W., Price E.A., Sahoo D. et al. Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency with age. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(50):20012–7. DOI: 10.1073/pnas.1116110108
- Maryanovich M., Oberkovitz G., Niv H. et al. ROS regulation of hematopoietic stem cell self-renewal. *Cell Stem Cell* 2015;17(4):444–57. DOI: 10.1016/j.stem.2015.08.007
- Tothova Z., Kollipara R., Huntly B.J. et al. FoxO transcription factors are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to oxidative stress. *Cell* 2007;128(2):325–39. DOI: 10.1016/j.cell.2006.12.034
- Muto T., Iwama A., Suda T. et al. An iron rheostat controls hematopoietic stem cell fate and aging-associated functional decline. *Cell Stem Cell* 2024;31(3):366–78. DOI: 10.1016/j.stem.2024.01.011
- Morganti C., Ito K. Mitochondrial pathways and metabolic adaptations in aging hematopoietic stem cells. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:632054. DOI: 10.3389/fcell.2021.632054
- Zhao J., Boston C., Broad I. et al. Healthy human hematopoietic stem cells display unique vulnerability to iron-induced cell death and lipid peroxidation. *Cell* 2023;186(4):714–29. DOI: 10.1016/j.cell.2023.01.018
- Zheng Y., Liu S., Park J. et al. Inhibiting ferroptosis enhances human haematopoietic stem cell preservation and blocks age-related

- attrition. *Nat Cell Biol* 2025;27(11):1412–24. DOI: 10.1038/s41556-025-01814-7
36. Anandhan A., Dodson M., Schmidlin C.J. et al. NRF2 in ferroptosis and cancer. *Antioxid Redox Signal* 2020;33(2):123–46. DOI: 10.1089/ars.2020.8119
 37. Friedmann Angeli J.P., Schneider M., Proneth B. et al. Inactivation of GPX4 triggers ferroptosis *in vivo*. *Nat Cell Biol* 2014;16(12):1180–91. DOI: 10.1038/ncb3064
 38. Gammella E., Buratti P., Cairo G. et al. Iron, oxidative stress and ferroptosis in cancer. *Free Radic Biol Med* 2020;152:16–33. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025
 39. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A* 2014;69(Suppl 1):S4–9. DOI: 10.1093/gerona/glu057
 40. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140(6):883–99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025
 41. Hou W., Xie Y., Song X. et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Cell Res* 2016;26(1):102–118. DOI: 10.1038/cr.2015.141
 42. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerosis and cancer. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
 43. Mantovani A., Marchesi F., Malesci A. et al. Tumor-associated macrophages as treatment targets. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(7):399–416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.13
 44. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W. et al. A red carpet for iron metabolism. *Cell* 2017;168(3):344–61. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.034
 45. De Palma M., Lewis C.E. Macrophage regulation of tumor responses. *Cancer Cell* 2013;23(3):277–86. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.02.014
 46. Noy R., Pollard J.W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity* 2014;41(1):49–61. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.010
 47. Stockwell B.R., Jiang X., Gu W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis. *Trends Cell Biol* 2020;30(6):478–90. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.02.009
 48. Xie Y., Hou W., Song X. et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ* 2016;23(3):369–79. DOI: 10.1038/cdd.2015.158
 49. Viswanathan V.S., Ryan M.J., Dhruv H.D. et al. Dependency of therapy-resistant cancer cells on GPX4. *Nature* 2017;547(7664):453–7. DOI: 10.1038/nature23007
 50. Torti S.V., Manz D.H., Paul B.T. et al. Iron and cancer. *Annu Rev Nutr* 2018;38:97–125. DOI: 10.1146/annurev-nutr-082117-051743
 51. Libby P., Koblodt S. Inflammation: a common contributor to cancer and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2019;40(25):2042–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz376
 52. Борисова Л.М., Осипов В.Н., Голубева И.С. и др. Производные 3-гидроксикиназолина, аналоги эрастина, индуцируют ферроптоз в клетках карциномы молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии* 2022;9(1):48–56. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-48-56
 - Borisova L.M., Osipov V.N., Golubeva I.S. et al. 3-Hydroxyquinazoline derivatives, analogues of erastin, induced ferroptosis in breast cancer cells. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2022;9(1):48–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-48-56
 53. Cui Y., Zhang Z., Zhou X. et al. Microglia and macrophage exhibit attenuated inflammatory response and ferroptosis resistance after RSL3 stimulation via increasing Nrf2 expression. *J Neuroinflammation* 2021;18(1):249. DOI: 10.1186/s12974-021-02294-w
 54. Wang L., Liu Y., Zhang J. et al. Ferroptosis of macrophages facilitates bone loss via NRF2-FSP1-ROS axis regulation. *Free Radic Biol Med* 2023;208:112–24. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.08.007
 55. Suda M., Shimizu I., Katsuomi G. et al. Identification of chronic iron accumulation as a driver of cellular senescence and the secretory phenotype *in vivo*. *Nat Aging* 2023;3(11):1382–99. DOI: 10.1038/s44225-023-00428-1
 56. Chen X., Li J., Kang R. et al. Targeting macrophage-derived ferritin and iron export pathways in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis* 2023;14(10):652. DOI: 10.1038/s41419-023-06161-1
 57. Dong Z., Luo Y., Tian Y. et al. Cancer-associated fibroblasts: dual roles from senescence and SASP in tumor progression and therapeutic opportunities. *Front Immunol* 2025;16:1635771. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1635771
 58. Kim S., Lee H., Park J. et al. Macrophages and macrophage extracellular vesicles confer ferroptosis resistance to tumor cells *via* lipid and iron metabolic reprogramming. *Redox Biol* 2025;79:103398. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103398
 59. Zhao P., Wang Y., Liu S. et al. Targeting CD206+ tumor-associated macrophages with engineered nanoparticles to induce ferroptosis and remodel the immune microenvironment. *J Control Release* 2024;368:241–56. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.01.034
 60. Li M., Zhang T., Xu W. et al. A multifunctional Fe-EGCG@RSL3 nanomedicine synergizes ferroptosis induction and tumor microenvironment remodeling for enhanced cancer immunotherapy. *Research* 2025;8:0735. DOI: 10.34133/research.0735
 61. Martinez J., Gomez A., Fernandez M. et al. Mitochondrial metabolic regulation of macrophage polarization: implications for redox balance and therapeutic targeting. *Front Cell Dev Biol* 2025;13:1604320. DOI: 10.3389/fcell.2025.1604320
 62. Zhou Y., Liang X., Tan S. et al. Macrophages rescue cells from ferroptotic death through intercellular iron and lipid homeostasis transfer. *Cell Death Discov* 2025;11(1):42. DOI: 10.1038/s41420-025-02344-8
 63. Martinez J., Gomez A., Santos L. et al. Lipid redox balance and macrophage polarization shifts influence differential susceptibility to ferroptosis. *Sci Expl* 2026;5(2):25–34. DOI: 10.5678/se.2026.0025
 64. Zhou Z., Xu B., Hu N. et al. Targeting the macrophage-ferroptosis crosstalk: a novel insight into tumor immunotherapy. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2022;27(7):203–15. DOI: 10.31083/j.fbl2707203
 65. Binder N.B., Niederleithner B., Hoffmann O. et al. Multiple roles for CCR2 during bone marrow monocyte mobilization and tissue infiltration. *J Immunol* 2019;203(5):1230–41. DOI: 10.4049/jimmunol.1900214
 66. Thomas S., Patel S., Karper J.C. et al. Fractalkine (CX3CL1) and its receptor CX3CR1 regulate the vascular recruitment of inflammatory monocytes independent of CCL2. *Cardiovasc Res* 2021;117(3):814–26. DOI: 10.1093/cvr/cvaa115
 67. Libby P., Sidlow R., Jaiswal S. et al. Inflammaging and clonal hematopoiesis interplay and their implications for targeted anti-inflammatory therapies. *Nat Rev Cardiol* 2026;23(2):94–108. DOI: 10.1038/s41569-025-01052-y
 68. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Thuren T. et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with clonal hematopoiesis: exploratory results from a randomized trial. *Lancet* 2017;390(10105):1833–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X
 69. Jaiswal S., Ebert B.L., Lin C.H. et al. Clonal hematopoiesis and its relation to solid cancer risk and the pro-tumorigenic inflammatory microenvironment. *Blood* 2021;138(11):921–33. DOI: 10.1182/blood.2021011835
 70. Palmer S., Albergante L., Blackburn C.C. et al. Thymic involution and rising disease incidence with age. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115(8):1883–8. DOI: 10.1073/pnas.1714478115
 71. Lim J.X., Kawano Y., Lassen H.J. et al. Tumor-associated macrophages mediate T-cell metabolic exhaustion

through amino acid deprivation in the aging microenvironment. *Cancer Res* 2024;84(4):512–26.

DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1982

72. Lang X., Green M.D., Wang W. et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral ferroptosis with CD8+ T cells. *Cancer Discov* 2019;9(12):1686–99. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0111

73. Wang W., Green M.D., Choi J.E. et al. CD8+ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* 2019;572(7767):117–22. DOI: 10.1038/s41586-019-1432-x

74. Gubin M.M., Zhang X., Schuster H. et al. Overcoming age-related immune checkpoint resistance through targeted regulation of lipid peroxidation and metabolic fitness. *Cell Metab* 2025;37(3):412–27. DOI: 10.1016/j.cmet.2025.01.014

Вклад авторов

В.Е. Шевченко: проведение системного анализа, полученных данных, написание текста статьи;

Т.И. Кушнир: анализ данных литературы;

М.В. Гудкова: систематизация данных, редактирование;

Н.Е. Арноцкая: обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

V.E. Shevchenko: system analysis, article writing;

T.I. Kushnir: analysis of literature data;

M.V. Gudkova: data systematization, editing

N.E. Arnotskaya: literature review on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Шевченко / V.E. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-0401-9900>

Т.И. Кушнир / T.I. Kushnir: <https://orcid.org/0000-0001-9626-6847>

М.В. Гудкова / M.V. Gudkova: <https://orcid.org/0000-0003-2694-5232>

Н.Е. Арноцкая / N.E. Arnotskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0154-8604>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетного проекта по теме «Разработка тест-системы для оценки и последующей коррекции статуса ферроптоза в гемопоэтических стволовых клетках стареющего организма человека» (№ 125070707993-0).

Funding. The work was carried out within the framework of the budget project on the topic “Development of a test system for the assessment and subsequent correction of the ferroptosis status in hematopoietic stem cells of the aging human body” (No. 125070707993-0).

Статья поступила: 28.04.2026. **Принята к публикации:** 25.05.2026. **Опубликована онлайн:** 19.06.2026.

Article submitted: 28.04.2026. **Accepted for publication:** 25.05.2026. **Published online:** 19.06.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-19-25>

Ламинины: роль в инвазии, метастазировании и прогнозе злокачественных новообразований разной локализации

М.В. Завьялова^{1,2}, Г.А. Кузнецов², А.В. Завьялов², Д.С. Письменный^{1,2}, О.В. Панкова¹, В.Е. Попова², В.М. Перельмутер^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²Сибирский государственный медицинский университет; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Дмитрий Сергеевич Письменный pismenniy.dmitry@yandex.ru

Ламинины представляют собой семейство высокомолекулярных гетеротримерных гликопротеинов внеклеточного матрикса, выполняющих ключевую структурную роль в базальных мембранах. Несмотря на то что мутации генов остаются ключевыми драйверами канцерогенеза, роль изменений экспрессии и пространственного распределения ламининов в развитии злокачественных новообразований приобретает все большее значение. В статье основное внимание уделяется паттернам изменений ламининов при карциномах различной локализации, а также их роли в приобретении опухолевыми клетками инвазивного и метастатического потенциалов. Кроме того, рассматривается прогностическое значение различных изоформ ламининов.

Ключевые слова: ламинин, инвазия, метастазирование, прогноз, злокачественное новообразование, карцинома, опухолевое микроокружение

Для цитирования: Завьялова М.В., Кузнецов Г.А., Завьялов А.В. и др. Ламинины: роль в инвазии, метастазировании и прогнозе злокачественных новообразований разной локализации. Успехи молекулярной онкологии 2026;13(2):19–25. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-19-25>

Laminins: role in invasion, metastasis, and prognosis of malignant neoplasms of various localizations

M.V. Zavyalova^{1,2}, G.A. Kuznetsov², A.V. Zavyalov², D.S. Pismenniy^{1,2}, O.V. Pankova¹, V.E. Popova², V.M. Perelmutter^{1,2}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 2 Moskovsky Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Dmitry Sergeevich Pismenniy pismenniy.dmitry@yandex.ru

Laminins are a family of high-molecular-weight heterotrimeric glycoproteins of the extracellular matrix that play a key structural role in basement membranes. Although mutations in intracellular proteins remain the primary drivers of carcinogenesis, the role of changes in the expression and spatial distribution of laminins in the development of malignant neoplasms is gaining increasing importance. Primary focus is given to the patterns of laminin alterations in carcinomas of various localizations, as well as their role in the acquisition of invasive and metastatic potential by tumor cells. Furthermore, the prognostic significance of different laminin isoforms is discussed.

Keywords: laminin, invasion, metastasis, prognosis, malignant neoplasm, carcinoma, tumor microenvironment

For citation: Zavyalova M.V., Kuznetsov G.A., Zavyalov A.V. et al. Laminins: role in invasion, metastasis, and prognosis of malignant neoplasms of various localizations. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2026;13(2):19–25. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-19-25>

ВВЕДЕНИЕ

Ламинины — высокомолекулярные гетеротримерные гликопротеины внеклеточного матрикса, состоящие из α -, β - и γ -цепей, соединенных дисульфидными связями. Известны 5 α -, 3 β - и 3 γ -цепи, формирующие 15 изоформ, которые консервативны по строению, но различаются функциональными свойствами [1, 2].

Изоформы ламининов обозначаются как LM-ABC. Цифры в их обозначении соответствуют типам цепей (например, LM-511 представляет собой гетеротример $\alpha 5 \beta 1 \gamma 1$). Их молекула имеет крестообразную форму: 3 цепи образуют длинное плечо, а их N-концы — короткое. Глобулярный домен на C-конце α -цепи (LG1–LG5) обеспечивает взаимодействие с клеточными рецепторами, тогда как домены короткого плеча отвечают за самосборку и связь с другими компонентами матрикса [2].

Основные функции ламининов заключаются в формировании структурного каркаса базальных мембран и активном участии в клеточно-матриксных взаимодействиях и передаче сигналов. Установлено, что именно C-концевые участки данных гликопротеинов служат ключевыми посредниками в этих процессах: их связывание с клеточными рецепторами запускает внутриклеточные сигнальные каскады, обеспечивая механотрансдукцию и регуляцию клеточного поведения [3]. Таким образом, ламинины являются важнейшими компонентами сложной молекулярной сети, определяющей как структурную, так и функциональную организацию внеклеточного матрикса.

Цель работы — обобщить и проанализировать современные сведения о роли ламининов в прогрессии злокачественных новообразований, включая механизмы их влияния на инвазию, метастазирование, стволовость и химиорезистентность, а также рассмотреть прогностическую значимость различных изоформ ламининов и их цепей при карциномах разной локализации.

РЕЦЕПТОРЫ ЛАМИНИНА

Функциональное разнообразие ламининов обусловлено их способностью связываться с клеточными рецепторами, через которые передаются сигналы от внеклеточного матрикса. Основные рецепторы делятся на 2 класса: интегрины и неинтегриновые молекулы (протеогликаны, гликопротеины) [4].

Взаимодействие ламининов с клеточными рецепторами опосредовано LG-доменами на C-конце α -цепи. Домены LG1–3 связываются преимущественно с интегринами, а LG4, LG5 — с неинтегриновыми рецепторами; протеолитическое расщепление между этими доменами может модулировать активность ламинина [5].

Интегрины (включая $\alpha 1 \beta 1$, $\alpha 2 \beta 1$, $\alpha 3 \beta 1$, $\alpha 6 \beta 1$, $\alpha 10 \beta 1$, $\alpha 6 \beta 4$, $\alpha 7 \beta 1$ и $\alpha \nu \beta 3$) являются основными рецепторами ламининов. Их связывание запускает сигнальные каскады (MAPK, FAK, Rho GTPазы), регулирующие

адгезию, миграцию, выживание и ремоделирование цитоскелета [6, 7].

Неинтегриновые рецепторы включают дистрогликан (DG), гепарансульфатпротеогликаны (синдеканы, агрин), BCAM (basal cell adhesion molecule), MCAM (melanoma cell adhesion molecule) и др. [4]. Они участвуют в закреплении клеток, передаче сигналов и могут действовать как корецепторы. DG, связываясь с ламининами через LG4, LG5, запускает сигнальные каскады, влияющие на ядерную архитектуру и экспрессию генов; нарушение этой связи ассоциировано с мышечной дистрофией и прогрессией опухолей [4, 5]. Комплекс ламинин/DG может также подавлять опухолевый рост, конкурируя с проонкогенными сигналами интегринов. MCAM — рецептор ламинина-411 — связан с прогнозом при меланоме и регуляцией иммунного ответа [8]. BCAM — специфичный для ламинина-511, способствует инвазии, конкурируя с интегринами [9].

РОЛЬ ЛАМИНИНОВ В ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

Внеклеточный матрикс, в частности ламинины, играет существенную роль в развитии и прогрессии злокачественных новообразований. При большинстве опухолей человека наблюдаются изменения экспрессии и локализации как полноценных молекул ламининов, так и их отдельных цепей. В настоящем обзоре рассмотрены опухоли женской репродуктивной системы, желудочно-кишечного тракта, печени и почек. Особое внимание уделено вкладу ламининов в прогрессии опухолей, а также их прогностической значимости.

Рак молочной железы. Изменения экспрессии ламининов и их рецепторов при раке молочной железы (РМЖ) носят разнонаправленный характер. Если на начальных этапах канцерогенеза часто наблюдается частичная утрата ламининов базальной мембраны, что способствует дезинтеграции ткани, то при прогрессии заболевания и эпителиально-мезенхимальном переходе экспрессия их специфических изоформ может возрастать [10].

В ходе исследований на клеточных линиях РМЖ с разным метастатическим потенциалом выявлена закономерность: значительное снижение экспрессии ламининов (с $\beta 1$ - и $\gamma 1$ -цепями) и их интегриновых рецепторов (с $\alpha 1$ - и $\alpha 6$ -субъединицами) характерно для линий люминального типа с низким метастатическим потенциалом (T47D, ZR-75-1). В то же время более агрессивные линии с низким уровнем клаудина (MDA-MB-231, MDA-MB-436, BT-549) продемонстрировали повышенную экспрессию этих молекул [10].

Роль ламинина-111 (LM-111, $\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$) в прогрессии РМЖ заключается в модуляции ключевых функций опухолевых клеток: дифференцировки, пролиферации, секреции протеаз и способности к метастазированию [11]. Еще одна изоформа — ламинин-332 (LM-332, $\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$) — вовлечена в приобретение резистентности к апоптозу:

инвазивные опухолевые клетки индуцируют его экспрессию в миофибробластах стромы, что сопровождается неоэкспрессией интегрина $\beta 4$ и повышением выживаемости клеток [12].

Повышенная экспрессия LM-332 является прогностически неблагоприятным фактором и ассоциирована со снижением общей 5- и 10-летней выживаемости при РМЖ, что связано с его ключевой ролью в миграции и метастазировании [13]. Эта закономерность особенно выражена при трижды негативном РМЖ, при котором экспрессия LM-332 выявляется в 73 % случаев. Для других молекулярных подтипов РМЖ частота выявления его экспрессии существенно ниже и составляет около 15 % [13, 14].

Рак эндометрия. Исследования роли ламининов при раке эндометрия относительно немногочисленны. Существующие данные указывают на то, что $\gamma 1$ -цепь ламининов, кодируемая геном *LAMC1*, способствует развитию и прогрессированию этого заболевания, усиливая инвазивный потенциал опухолевых клеток [15].

Гиперэкспрессия *LAMC1* при раке эндометрия ассоциирована с повышенной активностью ряда генов (включая *LZTFL1*, *TAPT1*, *SEL1L* и др.), что в совокупности опосредует агрессивное поведение опухоли, проявляющееся лимфоваскулярной инвазией и метастазированием в лимфатические узлы [16]. Важно отметить, что подобная сверхэкспрессия не характерна для атипической гиперплазии эндометрия, что подчеркивает ее специфическую связь именно со злокачественной трансформацией [16].

Рак яичников. Экспрессия ламининов при раке яичников демонстрирует выраженную гистологическую специфичность. Серозные карциномы ассоциированы с LM-332 и LM-511, муцинозные — с экспрессией $\alpha 4$ -цепи, эндометриоидные — со снижением LM-332 и повышением LM-111, а для светлоклеточного рака характерна высокая экспрессия ламинина-411 (LM-411; $\alpha 4\beta 1\gamma 1$) [17, 18].

В опухолевой ткани яичника по сравнению с нормальной тканью наблюдается повышение уровня матричной РНК (мРНК) генов *LAMA5*, *LAMB3*, *LAMC2* и соответствующих белков (*LAMA3*, *LAMB1/B2/B3*, *LAMC1/C2*). Прогностическое значение разных цепей неоднозначно: повышенная экспрессия мРНК *LAMA4*, *LAMB1* и *LAMC1* ассоциирована с ухудшением показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, тогда как высокие уровни экспрессии *LAMA2* и *LAMC2*, напротив, коррелируют с более благоприятным прогнозом [19].

Роль отдельных изоформ ламининов носит двойственный характер. Так, высокая экспрессия *LAMA3* рассматривается как потенциальный благоприятный прогностический фактор [20]. В то же время LM-111 проявляет проопухолевую активность, усиливая рост опухоли, метастазирование и образование асцита посредством активации сигнальных путей Erk и PI3K/Bcl2, а также модуляции активности p53 [21, 22].

Особый интерес представляет редкое молекулярное событие — образование химерного (слитного) транскрипта *LAMC2-NR6A1*, приводящего к формированию усеченного белка Lm- $\gamma 2F$. Этот аномальный белок, не способный встраиваться в молекулу ламинина, функционирует как лиганднезависимый активатор рецептора эпидермального фактора роста, стимулируя пролиферацию, выживаемость и миграцию клеток рака яичников [23].

Рак желудка. Отдельные изоформы ламининов оказывают разнонаправленное влияние на биологические свойства опухолевых клеток при раке желудка. Такие изоформы, как LM-411, ламинин-421 (LM-421, $\alpha 4\beta 2\gamma 1$), LM-511 и ламинин-521 (LM-521, $\alpha 5\beta 2\gamma 1$), способны стимулировать пролиферацию. При этом LM-511 демонстрирует супрессивную функцию в отношении инвазии, усиливая клеточную адгезию и подавляя образование инвадоподий [24].

Прогрессирование рака желудка тесно связано с гиперэкспрессией определенных цепей ламининов. Повышенный уровень экспрессии *LAMB1* ассоциирован с усилением опухолевого роста и инвазией [25]. *LAMC2* стимулирует сигнальные пути PI3K/Akt и экспрессию виментина, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу и прогрессированию заболевания [26]. Уровень экспрессии *LAMC1* также значимо повышен в опухолевой ткани по сравнению с нормальной слизистой оболочкой, и его высокое значение служит независимым фактором неблагоприятного прогноза [27].

Колоректальный рак (КРР). Прогрессирование КРР сопровождается глубоким ремоделированием базальной мембраны, ключевую роль в котором играет взаимодействие LM-332 и интегринов. При этом наблюдается не только количественное увеличение LM-332, но и качественные изменения: нарушение его пространственной организации (фрагментация, появление в строме) [28].

Прогностическая значимость LM-332 определяется как стромальной локализацией, так и повышенной экспрессией его субъединиц. В частности, увеличение уровня экспрессии $\gamma 2$ -цепи (*LAMC2*) способствует пролиферации, миграции и инвазии клеток КРР и является независимым фактором низких безрецидивной и общей выживаемости [28, 29].

Помимо LM-332, в развитии КРР участвуют другие изоформы ламининов. Ламинин LM-521 способствует поддержанию стволовых и инвазивных свойств опухолевых клеток, а его повышенная экспрессия сопряжена с метастатическим потенциалом и неблагоприятным прогнозом [30]. Аналогичным негативным маркером выступает $\alpha 5$ -цепь (*LAMA5*): ее гиперэкспрессия ассоциирована с усилением ангиогенеза, метастазированием и снижением выживаемости [31]. Этот механизм подтверждается тем, что ингибирование *LAMA5* нарушает адгезию между клетками KRAS-мутантного КРР и эндотелием сосудов печени, подавляя метастатический рост [32].

Описанным эффектам противостоит протективная роль *LAMA4*. Его повышенная экспрессия в строме низкодифференцированных опухолей ассоциирована с улучшением прогноза, усилением инфильтрации CD8⁺-Т-лимфоцитами и антиангиогенным действием [33, 34]. Таким образом, клинический исход при КРР в значительной степени определяется балансом между экспрессией *LAMA4* и *LAMA5*: более высокое соотношение *LAMA4/LAMA5* коррелирует с благоприятным прогнозом, тогда как доминирование *LAMA5* — с агрессивным течением заболевания [34, 35].

Рак печени. При гепатоцеллюлярной карциноме ключевую роль в прогрессии опухоли играет LM-332, который отсутствует в нормальной ткани печени, но начинает активно экспрессироваться в опухолевой ткани [36].

Основными рецепторами для LM-332 на клетках гепатоцеллюлярной карциномы являются интегрины $\alpha\beta1$ и $\alpha\beta4$. Взаимодействие с этими рецепторами опосредует разнообразные проопухолевые эффекты. Связывание с интегрином $\alpha\beta1$ через $\gamma2$ -цепь LM-332 способствует адгезии, инвазивному росту и эпителиально-мезенхимальному переходу посредством активации сигнальных путей ERK и Rac1 [37, 38]. Этот же механизм лежит в основе поддержания пула раковых стволовых клеток и развития химиорезистентности: LM-332, секретируемый звездчатыми клетками печени, через интегрин $\alpha\beta1$ блокирует индуцированную терапией деградацию FAK и дефосфорилирование ERK1/2, защищая клетки от апоптоза [36]. В свою очередь, взаимодействие LM-332 с интегрином $\alpha\beta4$ напрямую стимулирует пролиферацию опухолевых клеток [39].

Таким образом, aberrantная экспрессия LM-332 в микроокружении гепатоцеллюлярной карциномы через активацию различных интегриновых рецепторов

формирует комплексный проопухолевый сигналинг, определяющий инвазию, стволовость, пролиферацию и устойчивость к терапии.

Рак почки. Прогностическое значение $\gamma1$ -цепи ламинина (*LAMC1*) кардинально различается при 2 основных гистологических типах рака почки: высокая экспрессия *LAMC1* служит независимым фактором неблагоприятного прогноза при папиллярном раке, но ассоциирована с благоприятным исходом при светлоклеточном раке [40].

Этот парадокс объясняется фундаментальными различиями в иммунном микроокружении опухолей. При папиллярном раке почки высокий уровень *LAMC1* положительно коррелирует с инфильтрацией опухоли CD8⁺-Т-лимфоцитами, дендритными клетками и нейтрофилами — иммунным профилем, который в данном контексте сам по себе связан с плохим прогнозом. Напротив, при светлоклеточном раке почки экспрессия *LAMC1* положительно коррелирует с инфильтрацией CD4⁺-Т-лимфоцитами, макрофагами и нейтрофилами, но отрицательно — с инфильтрацией В-лимфоцитами. При этом высокая инфильтрация опухоли CD8⁺-Т-лимфоцитами, которая коррелирует с *LAMC1* при папиллярном раке, при светлоклеточном раке является благоприятным прогностическим признаком.

Таким образом, *LAMC1* в разных иммунных контекстах ассоциирован с противоположными клиническими исходами, что подчеркивает важность учета гистологического типа и специфики микроокружения опухоли для интерпретации биологической и прогностической роли ламининов [40].

Обобщенные данные о роли различных изоформ и цепей ламининов в прогрессии злокачественных новообразований, а также об их прогностическом значении представлены в табл. 1.

Таблица 1. Роль ламининов в патогенезе и прогнозе злокачественных новообразований

Table 1. Role of laminins in pathogenesis and prognosis of malignant neoplasms

Опухоль Tumor	Ключевая изоформа/цепь Key isoform/chain	Биологическая роль и механизмы Biological role and mechanisms	Прогностическое значение Prognostic significance
Рак молочной железы Breast cancer	LM-111, LM-332	Модулируют дифференцировку и метастазирование. LM-332 обеспечивает резистентность к аноикису через интегрин $\beta4$ Modulate differentiation and metastasis. LM-332 mediates resistance to anoikis through integrin $\beta4$	LM-332 — неблагоприятный фактор, особенно при трижды негативном РМЖ (выявляется в 73 % случаев) LM-332 is an unfavorable factor, especially in triple negative breast cancer (detected in 73 % of cases)
Рак эндометрия Endometrial cancer	$\gamma1$ (LAMC1)	Усиливает инвазивные свойства. LAMC1 ассоциирован с экспрессией генов прогрессии опухоли (LZTFL1, TAPT1 и др.) Enhances invasive abilities. LAMC1 is associated with expression of tumor progression genes (LZTFL1, TAPT1 et al.)	Специфический маркер малигнизации (отсутствует при гиперплазии) Specific marker of malignancy (absent in hyperplasia)

Окончание табл. 1

End of table 1

Опухоль Tumor	Ключевая изоформа/цепь Key isoform/chain	Биологическая роль и механизмы Biological role and mechanisms	Прогностическое значение Prognostic significance
Рак яичников Ovarian cancer	LM-332, LM-111, Lm-γ2	Гистоспецифичность: LM-332 (серозный), LM-111 (эндометриоидный). Химерный белок Lm-γ2F активирует EGFR Histo specificity: LM-332 (serous), LM-111 (endometrioid). Chimeric Lm-γ2F protein activates EGFR	Высокая экспрессия LAMA2, LAMC2, LAMA3 — благоприятный прогноз. Высокая экспрессия LAMA4, LAMB1, LAMC1 — неблагоприятный High LAMA2, LAMC2, LAMA3 expression corresponds to favorable prognosis. High LAMA4, LAMB1, LAMC1 expression corresponds to unfavorable prognosis
Рак желудка Stomach cancer	LM-511, β1-цепь (LAMB1); γ2-цепь (LAMC2) LM-511, β1-chain (LAMB1); γ2-chain (LAMC2)	LM-511 стимулирует пролиферацию, но подавляет инвазию. LAMC2 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход через пути PI3K/Akt и виментин LM-511 stimulates proliferation but suppresses invasion. LAMC2 induces epithelial-mesenchymal transition through the PI3K/Akt and vimentin pathways	LAMB1, LAMC1, LAMC2 ассоциированы с прогрессией опухоли и неблагоприятным прогнозом LAMB1, LAMC1, LAMC2 are associated with tumor progression and unfavorable prognosis
Колоректальный рак Colorectal cancer	LM-332, LM-521, α4-цепь (LAMA4); α5-цепь (LAMA5) LM-332, LM-521, α4-chain (LAMA4); α5-chain (LAMA5)	Ремоделирование базальной мембраны. LAMA5 способствует адгезии к эндотелию печени (при KRAS-мутации). LAMA4 усиливает инфильтрацию CD8+ Т-лимфоцитами Basal membrane remodeling. LAMA5 promotes adhesion to liver endothelium (with KRAS mutation). LAMA 4 promotes CD8+ T cell infiltration	Высокая экспрессия LAMA5, LM-521 — плохой прогноз. LAMA4 играет протективную роль. Важен баланс (соотношение LAMA4/LAMA5) High LAMA5, LM-521 expression corresponds to poor prognosis. LAMA4 plays a protective role. Balance (LAMA4/LAMA5 ratio) is important
Рак печени (гепатоцеллюлярная карцинома) Liver cancer (hepatocellular carcinoma)	LM-332, γ2-цепь LM-332, γ2-chain	Секретируется звездчатыми клетками, защищает от апоптоза (FAK/ERK), поддерживает стволовость и химиорезистентность Secreted by stellate cells, protects from apoptosis (FAK/ERK), maintains stemness and chemoresistance	Маркер агрессивности, инвазии опухоли и ее устойчивости к терапии Marker of tumor aggressiveness, invasion and resistance to therapy
Рак почки Renal cancer	γ1-цепь (LAMC1) γ1-chain (LAMC1)	Опосредует контекстзависимую иммуномодуляцию (разный профиль лейкоцитарной инфильтрации при папиллярном и светлоклеточном раке) Mediates context-dependent immunomodulation (different profiles of leukocytic infiltration in papillary and clear cell carcinomas)	При папиллярном раке плохой прогноз, при светлоклеточном — благоприятный In papillary cancer corresponds to poor prognosis, in clear cell — to favorable prognosis

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аберрантная экспрессия и ремоделирование ламининов являются фундаментальными факторами, способствующими прогрессии широкого спектра злокачественных новообразований. Их роль реализуется через управление пролиферацией, инвазией, поддержание стволовости опухолевых клеток и активное ремоделирование микроокружения опухоли.

Эта двойственность определяется не только спецификой отдельных изоформ ламининов (например, протективной ролью *LAMA4* и проопухолевой —

LAMA5 при KPP), но и, что более важно, составом интегриновых и неинтегриновых рецепторов, экспрессируемых опухолевыми и стромальными клетками. Противоречивый прогностический смысл одной и той же молекулы (как в случае с *LAMC1* при разных типах рака почки) наглядно иллюстрирует зависимость от биологического контекста.

Дальнейшие исследования должны быть сфокусированы на уточнении роли конкретных изоформ ламининов в обеспечении якорьнезависимого роста и выживания клеток карцином — ключевых свойствах,

лежащих в основе инвазии и метастазирования. Решение этих фундаментальных задач откроет путь к реализации терапевтического потенциала, заложенного

в системе ламининов, в частности через разработку систем таргетной доставки лекарств на основе ламининпроизводных пептидов.

Л и т е р а т у р а / References

- Chavda N.D., Sari B., Asiri F.M. et al. Laminin N-terminus (LaNt) proteins, laminins and basement membrane regulation. *Biochem Soc Trans* 2022;50(6):1541–53. DOI: 10.1042/BST20210240
- Hohenester E. Structural biology of laminins. *Essays Biochem* 2019;63(3):285–95. DOI: 10.1042/EBC20180075
- Arimori T., Miyazaki N., Mihara E. et al. Structural mechanism of laminin recognition by integrin. *Nat Commun* 2021;12(1):4012. DOI: 10.1038/s41467-021-24184-8
- Napolitano F., Fabozzi M., Montuori N. Non-Integrin laminin receptors: shedding new light and clarity on their involvement in human diseases. *Int J Mol Sci* 2025;26(8):3546. DOI: 10.3390/ijms26083546
- Aumailley M. The laminin family. *Cell Adh Migr* 2012;7(1):48–55. DOI: 10.4161/cam.22826
- Zhang Y., Fu Q., Sun W. et al. Mechanical forces in the tumor microenvironment: roles, pathways, and therapeutic approaches. *J Transl Med* 2025;23(1):313. DOI: 10.1186/s12967-025-06306-8
- Pang X., He X., Qiu Z. et al. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):1. PMID: 36588107. DOI: 10.1038/s41392-022-01259-6
- Flanagan K., Fitzgerald K., Baker J. et al. Laminin-411 is a vascular ligand for MCAM and facilitates TH17 cell entry into the CNS. *PLoS One* 2012;7(7):e40443. DOI: 10.1371/journal.pone.0040443
- El Nemer W., Colin Y., Le Van Kim C. Role of Lu/BCAM glycoproteins in red cell diseases. *Transfus Clin Biol* 2010;17(3):143–7. DOI: 10.1016/j.traci.2010.06.002
- Gao X.L., Pan T., Duan W.B. et al. Systematic proteomics analysis revealed different expression of laminin interaction proteins in breast cancer: lower in luminal subtype and higher in claudin-low subtype. *Transl Cancer Res* 2024;13(5):2108–21. DOI: 10.21037/tcr-23-2214
- Mendonça F.F., Sobral D.V., Durante A.C.R. et al. Assessment of bioactive peptides derived from laminin-111 as prospective breast cancer-targeting agents. *Amino Acids* 2024;56(1):1. DOI: 10.1007/s00726-023-03379-x
- Kim B.G., Gao M.Q., Choi Y.P. et al. Invasive breast cancer induces laminin-332 upregulation and integrin $\beta 4$ neoexpression in myofibroblasts to confer an anoikis-resistant phenotype during tissue remodeling. *Breast Cancer Res* 2012;14(3):R88. DOI: 10.1186/bcr3203
- Carpenter P.M., Ziogas A., Markham E.M. et al. Laminin 332 expression and prognosis in breast cancer. *Hum Pathol* 2018;82:289–96. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.08.003
- Kwon S.Y., Chae S.W., Wilczynski S.P. et al. Laminin 332 expression in breast carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20(2):159–64. DOI: 10.1097/PAI.0b013e3182329e8f
- Kashima H., Wu R.C., Wang Y. et al. Laminin C1 expression by uterine carcinoma cells is associated with tumor progression. *Gynecol Oncol* 2015;139(2):338–44. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.08.025
- Kunitomi H., Kobayashi Y., Wu R.C. et al. LAMC1 is a prognostic factor and a potential therapeutic target in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2020;31(2):e11. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e11
- Määttä M., Büttow R., Luostarinen J. et al. Differential expression of laminin isoforms in ovarian epithelial carcinomas suggesting different origin and providing tools for differential diagnosis. *J Histochem Cytochem* 2005;53(10):1293–300. DOI: 10.1369/jhc.4A6597.2005
- Ji J.X., Cochrane D.R., Negri G.L. et al. The proteome of clear cell ovarian carcinoma. *J Pathol* 2022;258(4):325–38. DOI: 10.1002/path.6006
- Diao B., Yang P. Corrigendum: Comprehensive Analysis of the Expression and Prognosis for Laminin Genes in Ovarian Cancer. *Pathol Oncol Res* 2022;28:1610258. DOI: 10.3389/pore.2022.1610258
- Tang L., Wang P., Wang Q., Zhong L. Correlation of LAMA3 with onset and prognosis of ovarian cancer. *Oncol Lett* 2019;18(3):2813–18. DOI: 10.3892/ol.2019.10600
- Yoshida Y., Hosokawa K., Dantes A. et al. Role of laminin in ovarian cancer tumor growth and metastasis via regulation of Mdm2 and Bcl-2 expression. *Int J Oncol* 2001;18(5):913–21
- Nonnast E., Mira E., Mañes S. The role of laminins in cancer pathobiology: a comprehensive review. *J Transl Med* 2025;23(1):83. DOI: 10.1186/s12967-025-06079-0
- Daisuke H., Kato H., Fukumura K. et al. Novel LAMC2 fusion protein has tumor-promoting properties in ovarian carcinoma. *Cancer Sci* 2021;112(12):4957–67. DOI: 10.1111/cas.15149
- Iwamuro M., Shiraha H., Oyama A. et al. Laminin-411 and -511 Modulate the Proliferation, Adhesion, and Morphology of Gastric Cancer Cells. *Cell Biochem Biophys* 2021;79(2):407–418. DOI: 10.1007/s12013-021-00972-3
- Ran T., Chen Z., Zhao L. et al. LAMB1 is related to the T stage and indicates poor prognosis in gastric cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2021;20:15330338211004944. DOI: 10.1177/15330338211004944
- Cheng L., Li X., Dong W. et al. LAMC2 regulates the proliferation, invasion, and metastasis of gastric cancer via PI3K/Akt signaling pathway. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024;150(5):230. DOI: 10.1007/s00432-024-05720-7
- Xi D., Jia Q., Liu X. et al. LAMC1 is a novel prognostic factor and a potential therapeutic target in gastric cancer. *Int J Gen Med* 2022;15:3183–98. DOI: 10.2147/IJGM.S353289
- Fukazawa S., Shinto E., Tsuda H. et al. Laminin $\beta 3$ expression as a prognostic factor and a predictive marker of chemoresistance in colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(6):533–40. DOI: 10.1093/jjco/hyv037
- Huang D., Du C., Ji D. et al. Overexpression of LAMC2 predicts poor prognosis in colorectal cancer patients and promotes cancer cell proliferation, migration, and invasion. *Tumour Biol* 2017;39(6):1010428317705849. DOI: 10.1177/1010428317705849
- Qin Y., Shembrey C., Smith J. et al. Laminin 521 enhances self-renewal via STAT3 activation and promotes tumor progression in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2020;476:161–9. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.026
- Gordon-Weeks A., Lim S.Y., Yuzhalin A. et al. Tumour-derived laminin $\alpha 5$ (LAMA5) promotes colorectal liver metastasis growth, branching angiogenesis and notch pathway inhibition. *Cancers* 2019;11(5):630. DOI: 10.3390/cancers11050630
- Bartolini A., Cardaci S., Lamba S. et al. BCAM and LAMA5 mediate the recognition between tumor cells and the endothelium in the metastatic spreading of KRAS-mutant colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(19):4923–33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2664
- Kim I.M., Ramakrishna S., Gusarova G.A. et al. The forkhead box m1 transcription factor is essential for embryonic development of pulmonary vasculature. *J Biol Chem* 2005;280(23):22278–86. DOI: 10.1074/jbc.M500936200

34. Nonnast E., Fernández-Aceñero M.J., Pons T. et al. A laminin $\alpha 4$ –CD8+ T cell axis shapes the prognostic impact of macrophages and regulatory T cells in early-stage colorectal cancer. *OncoImmunology* 2025;14(1):2546181. DOI: 10.1080/2162402X.2025.2546181
35. Galatenko V.V., Maltseva D.V., Galatenko A.V. et al. Cumulative prognostic power of laminin genes in colorectal cancer. *BMC Med Genomics* 2018;11(Suppl 1):9. DOI: 10.1186/s12920-018-0332-3
36. Azzariti A., Mancarella S., Porcelli L. et al. Hepatic stellate cells induce hepatocellular carcinoma cell resistance to sorafenib through the laminin-332/ $\alpha 3$ integrin axis recovery of focal adhesion kinase ubiquitination. *J Hepatol* 2016;64(6):2103–17. DOI: 10.1002/hep.28835
37. Govaere O., Wouters J., Petz M. et al. Laminin-332 sustains chemoresistance and quiescence as part of the human hepatic cancer stem cell niche. *J Hepatol* 2016;64(3):609–17. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.011
38. Scialpi R., Arrè V., Giannelli G., Dituri F. Laminin-332 $\gamma 2$ monomeric chain promotes adhesion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *Cancers* 2023;15(2):373. DOI: 10.3390/cancers15020373
39. Bergamini C., Sgarra C., Trerotoli P. et al. Laminin-5 stimulates hepatocellular carcinoma growth through a different function of $\alpha 6 \beta 4$ and $\alpha 3 \beta 1$ integrins. *J Hepatol* 2007;46(6):1801–9. DOI: 10.1002/hep.21936
40. Bai J., Zheng A., Ha Y. et al. Comprehensive analysis of LAMC1 expression and prognostic value in kidney renal papillary cell carcinoma and clear cell carcinoma. *Front Mol Biosci* 2022;9:988777. DOI: 10.3389/fmolb.2022.988777

Вклад авторов

М.В. Завьялова, О.В. Панкова, В.М. Перельмутер: разработка концепции исследования, анализ литературы по теме статьи;
Г.А. Кузнецов: написание текста статьи, редактирование;
А.В. Завьялов, Д.С. Письменный, В.Е. Попова: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Zavyalova, O.V. Pankova, V.M. Perelmutter: development of the research concept, analysis of the literature on the topic of the article;
G.A. Kuznetsov: article writing, editing;
A.V. Zavyalov, D.S. Pismenniy, V.E. Popova: a review of the literature on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Завьялова / M.V. Zavyalova: <https://orcid.org/0000-0001-9429-9813>
Г.А. Кузнецов / G.A. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0002-9443-7224>
А.В. Завьялов / A.V. Zavyalov: <https://orcid.org/0009-0009-0266-6707>
Д.С. Письменный / D.S. Pismenniy: <https://orcid.org/0000-0001-8973-8439>
О.В. Панкова / O.V. Pankova: <https://orcid.org/0000-0002-5510-1808>
В.Е. Попова / V.E. Popova: <https://orcid.org/0009-0001-9740-7776>
В.М. Перельмутер / V.M. Perelmutter: <https://orcid.org/0000-0002-7633-9620>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 29.12.2025. Принята к публикации: 10.03.2026. Опубликовано онлайн: 19.06.2026.

Article submitted: 29.12.2025. Accepted for publication: 10.03.2026. Published online: 19.06.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-37-48>

Овариальная токсичность таргетной терапии и иммунотерапии при онкологических заболеваниях у девочек

М.Е. Мельников^{1, 2}, А.О. Дробинцева¹, О.Е. Савельева¹, Л.С. Ляпунова¹, Г.В. Кондратьев¹, С.А. Кулева^{1, 3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., 2;

²Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Максим Евгеньевич Мельников melmakse@gmail.com

Долгосрочная выживаемость детей с онкологическими заболеваниями неуклонно повышается и составляет >80 %. Для пациентов, достигающих долгосрочной ремиссии, большое значение имеет проблема отсроченных осложнений проведенной противоопухолевой терапии, связанных, в частности, с ее гонадотоксичностью.

В последнее время в клиническую практику активно внедряются таргетная терапия и иммунотерапия онкологических заболеваний у детей, в том числе в качестве 1-й линии. Современные таргетные и иммунотерапевтические подходы позволяют достичь долгосрочного контроля над заболеванием или длительной ремиссии у девочек. В связи с этим актуально исследование бесплодия и определения показаний к применению методов сохранения фертильности для оценки риска наступления бесплодия и определения показаний к применению методов сохранения фертильности.

В данном обзоре систематизированы и описаны современные представления о механизмах гонадотоксичности различных групп таргетных и иммунопрепаратов, используемых в детской онкологии. Так, ингибиторы BRAF/MEK способны оказывать влияние на фертильность девочек и женщин, поскольку ингибирование компонентов сигнального пути MAPK препятствует овуляции, созреванию ооцитов и лютеинизации, а также нарушает метаболические процессы в клетках фолликулов яичников и может привести к задержке полового развития при терапии до полового созревания, что отражено в доклинических исследованиях. Терапия иматинибом в исследованиях на мышиных моделях приводила к снижению количества примордиальных фолликулов и индукции апоптотических процессов в фолликулах. Применение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) способно повысить риск развития обратной овуляторной дисфункции. Данные, касающиеся использования ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), свидетельствуют как об увеличении риска развития олигоменореи и кист яичника, так и об их протективном эффекте в отношении гонадотоксичности, индуцированной алкилирующими агентами и препаратами платины.

Иммуноопосредованное повреждение яичников наиболее широко описано для препаратов из группы ингибиторов иммунных контрольных точек и заключается в индукции системного или органоспецифического аутовоспаления, которое может вовлекать яичники и гипофиз и приводить к снижению овариального резерва, в том числе при применении до наступления полового созревания, а также нарушать созревание ооцитов и овуляцию. Существуют данные доклинических исследований и отдельные клинические наблюдения, демонстрирующие гонадотоксический эффект инотузумаба озогамидина и гемтузумаба озогамидина, однако они подробно не охарактеризованы.

Достоверные данные о влиянии на фертильность девочек с онкологическими заболеваниями различных таргетных и иммунопрепаратов отсутствуют, что требует проведения исследований, так как позволит актуализировать данные по острой и отсроченной токсичности противоопухолевой терапии и определить необходимость применения методов сохранения фертильности у детей с онкологическими заболеваниями с учетом появления новых терапевтических возможностей.

Ключевые слова: гонадотоксичность, яичник, детская онкология, фертильность, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Мельников М.Е., Дробинцева А.О., Савельева О.Е. и др. Овариальная токсичность таргетной терапии и иммунотерапии при онкологических заболеваниях у девочек. Успехи молекулярной онкологии 2026; 13(2):37–48.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-37-48>

Ovarian toxicity of targeted and immunotherapy in pediatric female patients with oncological diseases

M.E. Melnikov^{1,2}, A.O. Drobintseva¹, O.E. Savelieva¹, L.S. Lyapunova¹, G.V. Kondratiev¹, S.A. Kuleva^{1,3}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

²R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Maksim Evgenievich Melnikov melmakse@gmail.com

Long-term survival of children with oncology is steadily increasing and currently stands at >80 %. For patients achieving sustained remission from oncological diseases, the issue of delayed complications of antitumor therapy, particularly related to gonadotoxicity, is of great importance.

Targeted therapy and immunotherapy for pediatric oncological diseases have recently been actively introduced into clinical practice, including as first-line treatments. Modern targeted and immunotherapeutic approaches allow long-term disease control or a prolonged remission to be achieved in pediatric female patients. Hence, it is essential to investigate the impact of these therapies on acute and delayed ovarian toxicity to evaluate the potential infertility risk and to determine indications for the use of fertility preservation methods.

This review systematizes and describes current understanding of the mechanisms of gonadotoxicity of various groups of targeted and immunotherapeutic agents used in pediatric oncology. Thus, BRAF/MEK inhibitors can impact the fertility of girls and women, as inhibition of MAPK signaling pathway components prevents ovulation, oocyte maturation, and luteinization. They also disrupt metabolic processes in ovarian follicle cells and can lead to delayed puberty when administered before puberty, as demonstrated in preclinical studies. Imatinib therapy in mouse models resulted in a reduction in the number of primordial follicles and the induction of apoptotic processes in follicles. The use of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors can increase the risk of reversible ovulatory dysfunction. Data regarding the use of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors indicate both an increased risk of oligomenorrhea and ovarian cysts, as well as their protective effect against gonadotoxicity induced by alkylating agents and platinum-based therapies. Immune-mediated ovarian damage is most widely described for immune checkpoint inhibitors and involves the induction of systemic or organ-specific autoinflammation, which can involve the ovaries and pituitary gland and lead to decreased ovarian reserve, including when used before puberty, as well as disruption of oocyte maturation and ovulation. Preclinical data and isolated clinical observations have been reported demonstrating the gonadotoxic effects of inotuzumab ozogamicin and gemtuzumab ozogamicin, but these have not been characterized in detail.

There is a lack of reliable data on the impact of various targeted and immunotherapeutic agents on the fertility of girls with oncological diseases. This requires research to update data on the acute and delayed toxicity of antitumor therapy and to determine the need for fertility preservation methods in children with oncological diseases, taking into account the emergence of new therapeutic options.

Keywords: gonadotoxicity, ovary, pediatric oncology, fertility, targeted therapy, immunotherapy

For citation: Melnikov M.E., Drobintseva A.O., Savelieva O.E. et al. Ovarian toxicity of targeted and immunotherapy in pediatric female patients with oncological diseases. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2026;13(2):37–48. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-37-48>

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря разработке и использованию риск-адаптированных протоколов лечения злокачественных опухолей у детей, появлению новых терапевтических методик и оптимизации сопроводительной терапии с 1970-х годов стали неуклонно повышаться показатели выживаемости детей с различными онкологическими заболеваниями. В настоящее время 5-летняя общая выживаемость пациентов детского возраста с данной патологией превышает 80 % [1, 2].

Для пациентов с долгосрочной ремиссией онкологического заболевания большое значение имеет проблема отсроченных осложнений противоопухолевой терапии, связанных, в частности, с ее gonadotoksichnost'yu, приводящей к ухудшению или полной утрате репродуктивной функции (бесплодию) [3, 4].

Формирование половых клеток у женщин происходит путем мейоза. Конечный пул примордиальных фолликулов, составляющих овариальный резерв, формируется внутриутробно и не самообновляется в течение жизни, уменьшаясь в течение репродуктивного периода [5, 6]. Токсическое воздействие цитостатической терапии реализуется путем индукции апоптоза клеток фолликулов яичников, выраженной активации примордиальных фолликулов с их дальнейшей атрезией (burn-out) или повреждением стромы и сосудистого русла яичника и имеет необратимый характер, нарушая возобновление мейоза и формирование зрелого ооцита, способного к оплодотворению [5–7]. Таким образом, понимание последствий овариальной токсичности у девочек особенно актуально, поскольку репродуктивное здоровье является одним из опреде-

ляющих компонентов качества жизни во взрослом возрасте, а развитие преждевременной недостаточности яичников повышает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, остеопороза и других соматических нарушений [3–6].

К факторам риска лекарственно-индуцированной гонадотоксичности как у девочек, так и у мальчиков в первую очередь относят применение алкилирующих агентов, таких как циклофосфамид, ифосфамид, дакарбазин, бусульфан и др. Показано, что применение циклофосфамида у девочек в эквивалентной кумулятивной дозе >8000 мг/м² в допубертатном возрасте и 4000 мг/м² после полового созревания ассоциировано с увеличением риска развития бесплодия и снижением вероятности зачатия ребенка во взрослом возрасте, а также является независимым фактором риска возникновения преждевременной недостаточности яичников [4, 8]. Помимо классических алкилирующих агентов, риск развития бесплодия значительно повышается при использовании препаратов платины (карбоплатина в кумулятивной дозе >2000 мг/м², цисплатина в кумулятивной дозе >500 мг/м²) и других цитостатических препаратов. Одновременное применение химиопрепаратов разных групп и их сочетание с лучевой терапией на области живота, малого таза, гонад, гипоталамуса, тотального облучения тела еще больше увеличивает риск нарушения фертильности [4].

В связи с гонадотоксическим потенциалом применяемых схем химиотерапии (ХТ) у детей различными национальными и международными профессиональными сообществами разработаны рекомендации по консультированию пациентов относительно риска развития бесплодия до начала лечения, в течение всего периода терапии и по ее завершении [4]. Также определены показания к использованию методик сохранения фертильности, ставших стандартом, которые у девочек и девушек включают как стимуляцию яичников, забор ооцитов или криоконсервацию ткани яичников, так и перспективные экспериментальные методики созревания ооцитов *in vitro* (*in vitro* maturation) и роста фолликулов *in vitro* (*in vitro* growth), применение которых потенциально способно повысить эффективность и безопасность протоколов сохранения фертильности у пациенток препубертатного и постпубертатного возраста со злокачественными новообразованиями (ЗНО) [4, 8, 9].

В последнее время в клиническую практику активно внедряются таргетная терапия и иммунотерапия онкологических заболеваний у детей, в том числе в качестве 1-й линии. С учетом возможности достижения долгосрочного контроля над заболеванием или длительной ремиссии при лечении девочек с такой патологией с применением различных современных таргетных и иммунотерапевтических подходов необходимо исследовать вклад лекарственных препаратов данных групп в развитие острой и отсроченной овариальной токсичности для оценки риска развития бесплодия,

особенно при инициации лечения до начала полового созревания. Более того, показания к применению методик сохранения фертильности у данной когорты пациенток не определены.

Цель работы — обобщение и систематизация опубликованных клинических и доклинических данных по овариальной токсичности, связанной с применением таргетных и иммунотерапевтических препаратов, вошедших в схемы лечения различных онкологических заболеваний у детей, а также анализ механизмов ее развития.

Для этого мы проанализировали исследования по теме из баз данных Google Scholar, PubMed, Wiley, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) без ограничений по дате публикации.

ИНГИБИТОРЫ BRAF/MEK

Внедрение в клиническую практику MEK-ингибиторов (траметиниба, селуметиниба и др.) и BRAF-ингибиторов (дабрафениба и др.) в качестве 1-й линии терапии глиом низкой степени злокачественности у детей в формате постоянного длительного приема показывает высокую эффективность. При применении этих препаратов 2-летняя выживаемость без прогрессирования достигает $>85\%$; также они характеризуются лучшим профилем безопасности по сравнению с ХТ [10–13].

Сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) запускается после связывания лиганда фактора роста фибробластов (FGF) или эпидермального фактора роста (EGF) с рецепторными тирозинкиназами, такими как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), димеризации RAF (имеющей 3 изоформы, кодируемые генами *ARAF*, *BRAF* и *CRAF*) и далее активирует киназы MEK и ERK, прямо и косвенно регулируя транскрипцию генов, необходимых для клеточной пролиферации и выживания [14, 15].

Существуют данные, свидетельствующие об активности сигнального пути MAPK в гранулезных клетках яичников, компоненты которого являются мишенью ингибиторов BRAF/MEK. Данный сигнальный путь активируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) и инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1) и необходим для транскрипции генов, в том числе в клетках преовуляторных фолликулов, где он стимулирует дифференцировку гранулезных клеток преантральных фолликулов. Нарушение функции киназ ERK1/2 препятствует овуляции, созреванию ооцитов и лютеинизации [15, 16]. При этом потенциальное влияние нарушения функции гранулезных клеток на пул примордиальных фолликулов и инициацию их созревания в контексте использования BRAF/MEK-ингибиторов у девочек неизвестно [16].

Н.У. Fan и соавт. выявили, что сигнальные молекулы RAS и ERK1/2 активируются выбросом лютеинизирующего гормона (ЛГ) в гранулезных клетках преовуляторных фолликулов мышей и необходимы

для индуцированного ЛГ возобновления мейоза, овуляции и лютеинизации ооцитов [17].

V.S. Baddela и соавт. показали, что ингибирование ERK в гранулезных клетках яичников снижает активность ключевых процессов, необходимых для реализации репродуктивного потенциала, таких как транспорт молекул, клеточный рост, хемотаксис, углеводный обмен и жизнеспособность посредством подавления активности хорионического гонадотропина, белка c-Fos, трансформирующего фактора роста β (TGF- β), транскрипционного фактора EGR1, ЛГ, фактора транскрипции JubB, регуляторов энергетического метаболизма UCP1 и ATF4 [15].

Вклад таргетных препаратов, воздействующих на путь MEK/ERK, в развитие гонадотоксичности у детей, получающих траметиниб, дабрафениб и другие BRAF/MEK-ингибиторы в монотерапии, неизвестен. Также не определена целесообразность применения методов сохранения фертильности у детей, получающих BRAF/MEK-ингибиторы в 1-й линии терапии, которым не проводили гонадотоксичную ХТ, в том числе у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и другими ЗНО.

Опубликованные данные, касающиеся гонадотоксичности и действия на фертильность траметиниба, дабрафениба и других BRAF/MEK-ингибиторов, ограничены лишь сведениями, полученными в ходе доклинических исследований препаратов, и подробно не описаны. Так, на основании аннотаций к лекарственным препаратам, утвержденных Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency), у крыс, которым вводили дабрафениб, отмечено уменьшение числа желтых тел без оказания воздействия на эстральный цикл и беременность. При этом под влиянием траметиниба у самок крыс наблюдалось увеличение количества кистозных фолликулов и уменьшение количества желтых тел. Кроме того, у молодых животных, получавших траметиниб, отмечались снижение массы яичников, задержка появления признаков полового созревания, однако эффекты были обратимыми (исчезали после отмены препарата) [18]. Таким образом, лекарственные средства данной группы потенциально способны влиять на фертильность девочек и женщин.

ТИРОЗИНКИНАЗНЫЕ И МУЛЬТИКИНАЗНЫЕ ИНГИБИТОРЫ

Ингибиторы тирозинкиназы BCR/ABL (иматиниб, дазатиниб и др.) являются стандартной опцией различных схем терапии Ph-положительного острого лимфобластного лейкоза и хронического миелоидного лейкоза у детей [19–21].

В исследованиях на мышинных моделях показано уменьшение количества примордиальных фолликулов и индукции апоптотических процессов в фолликулах с повышением экспрессии каспазы-3 и α -гладкомышечного актина после введения иматиниба [22], а также изме-

нение эпигенетической регуляции генов и морфологические изменения в виде уменьшения лабиринтной зоны и сосудистой сети плаценты после длительного применения этого препарата на мышинной модели, что может негативно влиять на имплантацию и течение беременности [23]. В то же время данные относительно влияния ингибиторов тирозинкиназы BCR/ABL на фолликулогенез противоречивы и включают свидетельства как усиления проапоптотической активности ооцитов путем ингибирования белка c-Kit, так и отсутствия влияния на фолликулогенез *in vitro* и *in vivo* на животных моделях, что требует проведения дальнейших исследований [16, 24].

Имеются публикации о развитии олигоменореи у взрослых пациенток с хроническим миелоидным лейкозом [25], однако фактический риск ухудшения фертильности как у детей, так и у взрослых при использовании иматиниба не определен.

Результаты доклинических исследований других мультикиназных ингибиторов с антиангиогенной активностью (сорафениба, пазопаниба и др.) и ингибиторов киназы анапластической лимфомы (кризотиниба и др.) свидетельствуют о наличии умеренного влияния на женскую фертильность в виде атрофии яичников, уменьшения количества желтых тел и развития их центрального некроза, увеличения количества кист, а также некроза единичных клеток фолликулов, однако эти изменения подробно не охарактеризованы (табл. 1) [26, 27]. Описано развитие аменореи у 18-летней пациентки спустя 2 мес от инициации лечения пазопанибом после проведения системной полихимиотерапии и восстановления менструального цикла после отмены этого препарата [28].

ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ

Применение ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) бевацизумаба в монотерапии стало высокоэффективным и безопасным методом лечения NF2-ассоциированного шванноматоза у детей, позволяющим достичь контроля над заболеванием и предотвратить потерю слуха при вестибулярных шванномах у большинства пациентов, что значительно повышает качество жизни таких больных [29, 30]. Более того, эти препараты нередко назначаются в детской нейроонкологии индивидуализированно, вне зарегистрированных показаний, а возможность их применения исследуется также при различных солидных опухолях [31–33].

В яичниках VEGF высоко экспрессируется в текальных клетках, гранулезных клетках, ближайших к ооцитам, в антральных фолликулах и в желтом теле, регулирует ангиогенез, а также может принимать участие в активации и развитии преантральных фолликулов [34–36].

Теоретически ингибиторы VEGF способны снижать количество преантральных и ранних антральных

Таблица 1. Предполагаемые молекулярные мишени различных таргетных и иммунотерапевтических препаратов, используемых в детской онкологии, и механизмы их овариальной токсичности

Table 1. Estimated molecular targets and mechanisms of ovarian toxicity of various targeted and immunotherapeutic drugs used in pediatric oncology

Класс препарата Drug class	Представитель класса Representative	Молекулярная мишень при реализации овариальной токсичности Molecular target for ovarian toxicity	Предполагаемый механизм овариальной токсичности Proposed mechanism of ovarian toxicity	Клинические данные Clinical data	Источник References
Ингибиторы MEK MEK inhibitors	Траметиниб, селуметиниб Trametinib, selumetinib	Ингибирование ERK1/2 в гранулезных клетках яичников ERK1/2 inhibition in ovarian granulosa cells	1. Нарушение транспорта молекул, хемотаксиса, углеводного обмена, клеточного роста и жизнеспособности гранулезных клеток. 2. Препятствование овуляции, созреванию ооцитов, лютеинизации	—	[15–18]
Ингибиторы BRAF BRAF inhibitors	Дабрафениб Dabrafenib		1. Disruption of molecular transport, chemotaxis, carbohydrate metabolism, cell growth, and granulosa cell viability. 2. Interference with ovulation, oocyte maturation, and luteinization		
Ингибиторы тирозинкиназ Tyrosine kinase inhibitors	Иматиниб, дазатиниб Imatinib, dasatinib	Ингибирование c-Kit в ооцитах c-Kit inhibition in oocytes	Усиление проапоптотической активности ооцитов с редукцией их пула Increased oocytes pro-apoptotic activity of with a reduction in their pool	Развитие олигоменореи у взрослых пациенток с хроническим миелоидным лейкозом, получающих терапию с включением иматиниба Onset of oligomenorrhea in adult patients with chronic myeloid leukemia receiving therapy including imatinib	[22, 25]
			Отсутствие овариальной токсичности No ovarian toxicity	—	[24]
	Кризотиниб Crizotinib	Неизвестно Unknown	Некроз отдельных клеток фолликулов яичников Single-cell necrosis of ovarian follicles	—	[37]
Мультикиназные ингибиторы Multikinase inhibitors	Пазопаниб, сорафениб Pazopanib, sorafenib	Неизвестно Unknown	Уменьшение количества желтых тел, увеличение количества кист, атрофия яичников Decreased number of corpora lutea, increased number of cysts, ovarian atrophy	Случай развития транзиторной аменореи у 18-летней пациентки после терапии с использованием пазопаниба A case of transient amenorrhea in an 18-year-old female patient following therapy with pazopanib	[26, 28, 37]
Ингибиторы VEGF VEGF inhibitors	Бевацизумаб Bevacizumab	Ингибирование VEGF, PDGF в текальных, гранулезных клетках, желтом теле VEGF, PDGF inhibition in thecal, granulosa cells, corpus luteum	1. Ухудшение ангиогенеза, активация проапоптотических факторов. 2. Замедление созревания яичников, уменьшение количества желтых тел. 3. Редукция пула примордиальных фолликулов 1. Impaired angiogenesis, activation of pro-apoptotic factors. 2. Delayed ovarian maturation, decreased corpora lutea count. 3. Reduction of the primordial follicle pool	Увеличение риска развития обратимой овуляторной дисфункции Increased risk of reversible ovulatory dysfunction	[36–38]

Продолжение табл. 1

Continuation of table 1

Класс препарата Drug class	Представитель класса Representative	Молекулярная мишень при реализации овариальной токсичности Molecular target for ovarian toxicity	Предполагаемый механизм овариальной токсичности Proposed mechanism of ovarian toxicity	Клинические данные Clinical data	Источник References
Ингибиторы mTOR mTOR inhibitors	Сиrolимус, эверолимус Sirolimus, everolimus	Ингибирование PI3K/Akt/mTOR в ооцитах, гранулезных клетках PI3K/Akt/mTOR inhibition in oocytes, granulosa cells	Ингибирование завершения первого мейотического деления Inhibition of completion of the first meiotic division	Увеличение риска развития обратимой олигоменореи и кист яичника при приеме эверолимуса Increased risk of developing reversible oligomenorrhea and ovarian cysts when taking everolimus	[16, 39]
			Протективный эффект при использовании алкилирующих агентов и препаратов платины Protective effect of using alkylating agents and platinum preparations has been reported	—	[40–42]
Ингибиторы иммунных контрольных точек Immune checkpoint inhibitors	Ниволумаб, пембролизумаб Nivolumab, pembrolizumab	Неизвестно Unknown	1. Активация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов в ткани яичников. 2. Редукция примордиальных фолликулов, нарушение созревания ооцитов. 3. Снижение овариального резерва 1. Impaired angiogenesis, activation of pro-apoptotic factors. 2. Delayed ovarian maturation, decreased corpora lutea count. 3. Reduction of the primordial follicle pool	Снижение уровней антимюллерова гормона, эстрадиола и лютеинизирующего гормона у взрослых пациенток после терапии ипилимумабом. Отсутствие краткосрочной овариальной токсичности у взрослых пациенток Decreases in anti-Müllerian hormone, estradiol, and luteinizing hormone levels in adult female patients following ipilimumab therapy. Absence of short-term ovarian toxicity in adult female patients	[43–47]
Антитело-лекарственные конъюгаты Antibody-drug conjugates	Инотузумаб озогамидин, гемтузумаб озогамидин Inotuzumab ozogamicin, gemtuzumab ozogamicin	Неизвестно Unknown	Атрофия яичников, уменьшение количества фолликулов и желтых тел после использования конъюгатов с калихеамицином Ovarian atrophy, decreased number of follicles and corpora lutea after using calicheamicin conjugates	Отдельный случай развития преждевременной недостаточности яичников при терапии инотузумабом озогамидином A case of premature ovarian failure during inotuzumab ozogamicin therapy	[48, 49]
Моноспецифические и биспецифические моноклональные антитела Monospecific and bispecific monoclonal antibodies	Ритуксимаб, динутуксимаб бета, блинатумомаб Rituximab, dinutuximab beta, blinatumomab	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown	—	[48]

Окончание табл. 1

End of table 1

Класс препарата Drug class	Представитель класса Representative	Молекулярная мишень при реализации овариальной токсичности Molecular target for ovarian toxicity	Предполагаемый механизм овариальной токсичности Proposed mechanism of ovarian toxicity	Клинические данные Clinical data	Источник References
Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором Chimeric antigen receptor T cells	Тисагенле-клеуцел Tisagenlecleucel	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown	—	[48]

Примечание. VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; mTOR — мишень рапамицина млекопитающих.

Note. VEGF — vascular endothelial growth factor; PDGF — platelet-derived growth factor; PI3K — phosphoinositide-3-kinase; mTOR — target of mammalian rapamycin.

фолликулов и увеличивать количество атретических фолликулов, что может быть связано с ухудшением ангиогенеза в яичнике, активацией проапоптотических факторов, таких как Вах, каспаза-3 и каспаза-8, а также с ингибированием тромбоцитарного фактора роста (PDGF), экспрессируемого в гранулезных клетках [16, 35]. В экспериментальном исследовании А. Roberts и соавт. введение ингибиторов VEGF системно и в яичниковую сумку взрослым и препубертатным мышам соответственно вызвало редукцию около 25 % пула примордиальных фолликулов без влияния на количество первичных или вторичных фолликулов. При этом у препубертатных мышей, которым интрабурсально вводили ингибитор VEGF, отмечено быстрое уменьшение количества примордиальных фолликулов (в течение 24 ч) с дальнейшим снижением темпа их деплеции и отсутствием разницы в количестве примордиальных фолликулов у животных исследуемой и контрольной групп по истечении 30 дней [36].

Результаты доклинических исследований ингибиторов VEGF демонстрируют ухудшение созревания яичников, уменьшение количества или отсутствие желтых тел, а также снижение количества менструальных циклов. При этом данные клинических испытаний свидетельствуют об увеличении риска развития овуляторной дисфункции, которая носит обратимый характер (исчезает после окончания лечения) [38, 48]. Исследования, посвященные нарушению репродуктивной функции у детей, получающих ингибиторы VEGF, не проводились [50].

ИНГИБИТОРЫ МИШЕНИ РАПАМИЦИНА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа В/мишень рапамицина млекопитающих

(PI3K/Akt/mTOR) является универсальным положительным регулятором пролиферации большинства клеток человеческого организма и часто гиперактивируется при различных ЗНО [16, 50]. В педиатрической онкологической практике отсутствуют единые стратегии применения ингибиторов mTOR (сиролимуса, эверолимуса и др.) в качестве противоопухолевых средств, однако препараты данного класса персонализированно интегрируются в схемы лечения различных онкологических заболеваний у детей [51–53], применяются в терапии спектра синдромов избыточного роста, связанных с мутацией в гене *PIK3CA* у детей [54, 55], а также в профилактике и терапии реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [56, 57].

В нормальных условиях данный сигнальный путь также активен в гранулезных клетках яичников и оказывает влияние на функционирование сигнального пути ФСГ, рецептора эстрогена ESRRG и транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией 1 (HIF-1), принимает участие в оогенезе, активации примордиальных фолликулов, различных метаболических процессах (в том числе метаболизме глюкозы) и раннем эмбриональном развитии, однако не инициирует данный процесс и, вероятно, выполняет компенсаторную сигнальную функцию [15, 16, 58–60]. Выключение mTOR в ооцитах специфически нарушает завершение первого мейотического деления, препятствует формированию полноценного ооцита, способного к оплодотворению [16].

Существующие публикации, касающиеся ингибиторов mTOR, противоречивы. Сообщается об увеличении риска развития олигоменореи и кист яичника при применении данных препаратов, при этом у пациенток с нерегулярным менструальным циклом

на фоне лечения эверолимусом отмечается восстановление цикла спустя 2 мес после окончания лечения. Не установлено влияния ингибиторов mTOR на сроки наступления менархе и значимого воздействия на регуляцию половых гормонов [39, 61].

В то же время сообщается о протективном потенциале ингибиторов mTOR в контексте гонадотоксичности, связанной с использованием алкилирующих агентов. Так, воздействие циклофосфида на клетки повышает активность сигнального пути PI3K/Akt/mTOR и ведет к преждевременному снижению овариального резерва, а применение mTOR-ингибиторов совместно с циклофосфамидом способствует сохранению покоящихся примордиальных фолликулов в течение ХТ, поддержанию нормальных значений антимюллера гормона, сохранению фертильности, а также лучшему восстановлению репродуктивной функции при криоконсервации и аутотрансплантации ткани яичника [26, 40–42]. Протективный эффект ингибитора mTOR эверолимуса также продемонстрирован при цисплатин-индуцированной овариальной токсичности на мышинной модели: отмечено сохранение количества примордиальных, вторичных и антральных фолликулов в группе мышей, получавших цисплатин и эверолимус, и в контрольной группе, в отличие от животных, которым вводили только цисплатин [62].

ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Внедрение большого спектра иммунотерапевтических препаратов на различных этапах лечения показывает высокую эффективность в детской онкологии: отмечается увеличение выживаемости при приемлемой токсичности при гемобластозах и солидных ЗНО. К числу таких опций относят применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) (ниволумаба, пембролизумаба), моноспецифических моноклональных антител (ритуксимаба, динутуксимаба бета), биспецифических моноклональных антител (блинатумаба), антитело-лекарственных конъюгатов (инотузумаба озогамидина, гемтузумаба озогамидина и др.) и Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR-T). Препараты данных классов реализуют цитотоксические функции путем инициации антитело-опосредованной клеточной цитотоксичности, индукции апоптоза прикрепленным цитостатическим препаратом или активации опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [48].

Иммуноопосредованное повреждение яичников наиболее широко описано для ингибиторов ИКТ. Противоопухолевое действие моноклональных антител данной группы основано на блокировании сигнальных путей белка программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), его лиганда (PD-L1) или цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA-4), которые обычно подавляют иммунный ответ и поддерживают иммунологическую толерантность, что восстанавливает и усиливает реализуемую

Т-лимфоцитами противоопухолевую цитотоксичность [62, 63]. Ингибиторы ИКТ (ниволумаб, пембролизумаб) демонстрируют эффективность при неходжкинских лимфомах и лимфоме Ходжкина у детей [64–66], а также при совместном применении с анти-GD2-моноклональным антителом динутуксимабом бета на доклинических моделях нейробластомы [67, 68].

В то же время имеются свидетельства риска развития первичного или вторичного гипогонадизма в структуре иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении ингибиторов ИКТ. Известно, что Т-лимфоциты и макрофаги присутствуют в яичниках и участвуют в регуляции роста фолликулов, овуляции, формирования желтого тела и разрешении атретических фолликулов [48, 69]. Механизмы, лежащие в основе овариальной токсичности при использовании ингибиторов ИКТ, могут включать активацию аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, аберрантное высвобождение хемокинов и цитокинов с индукцией системного или органоспецифического аутовоспаления. Помимо этого, вероятно развитие вторичного гипогонадизма в структуре аутоиммунного гипопизита, ассоциированного с применением ингибиторов ИКТ [48, 63, 69].

J. Zheng и соавт. в ходе эксперимента на культурах яичников мышей показали отсутствие острой овариальной токсичности и влияния анти-PD-1-ингибитора на размеры фолликулов и уровни эстрадиола в культурах клеток, а результаты менделевской рандомизации на основе данных полногеномных ассоциативных исследований не выявили значимой связи между генетическими предсказанными уровнями PD-1 и риском развития овариальной недостаточности, бесплодия или изменения продукции гормонов яичниками [70].

При этом Р. Ху и соавт. в ходе эксперимента на допубертатных иммунокомпетентных мышах продемонстрировали снижение пула примордиальных фолликулов, увеличение концентрации уровня фактора некроза опухоли α (TNF- α) и усиление продукции циклооксигеназы-2 в клетках яичников вокруг примордиальных фолликулов после введения мышинного моноклонального антитела анти-PD-1 или пембролизумаба, а также инфильтрацию яичников CD3⁺-Т-лимфоцитами у животных, получавших мышинные анти-PD-1-моноклональные антитела, чего не было продемонстрировано в группе иммунодефицитных мышей. Эти результаты могут свидетельствовать о допубертатном снижении овариального резерва при иммунотерапии посредством индукции воспаления, опосредованного CD3⁺-Т-лимфоцитами [43].

Схожие данные получены А. L. Winship и соавт., которые выявили, что ингибирование PD-L1 и CTLA-4 у взрослых иммунокомпетентных мышей снижает фолликулярный резерв и нарушает способность ооцитов к созреванию и овуляции, что опосредовано иммунологически и характеризуется инфильтрацией Т-лимфоцитами и усилением экспрессии TNF- α в яичниках [44].

Клинические данные по оценке репродуктивной функции у женщин при лечении ингибиторами ИКТ значительно ограничены и в основном представлены описанием отдельных клинических случаев или серий случаев лечения взрослых пациенток. Сообщается о снижении уровней антимюллера гормона, эстрадиола и ЛГ, являющихся маркерами овариального резерва, у больных после адъювантной терапии ипилимумабом [45, 46]. Результаты единственного относительно крупного на настоящее время исследования Q. Rhodes и соавт. показали минимальное краткосрочное влияние терапии ингибиторами ИКТ на репродуктивную функцию у 447 больных с меланомой (табл. 1). Так, у большинства пациенток сохранялся регулярный менструальный цикл, случаев первичной овариальной недостаточности не наблюдалось. Восемь больных, получавшие ингибиторы ИКТ, имели 9 самостоятельных беременностей, из которых 2 наступили во время проведения иммунотерапии. Статистически значимых различий в отношении времени до зачатия при использовании гормональной и негормональной контрацепции, возрасте, индексе массы тела, количестве циклов лечения ингибиторами ИКТ обнаружено не было. Статистически значимые различия во времени до зачатия выявлены только в группе пембролизумаба в отличие от группы ипилимумаба в комбинации с ниволумабом, однако они могут быть обусловлены разным клиническим статусом пациенток исследуемых когорт [47].

Несмотря на то что использование ингибиторов ИКТ у взрослых женщин может не иметь значимого краткосрочного эффекта на репродуктивную функцию у большинства пациенток, по данным доклинических исследований реализация иммуноопосредованных нежелательных явлений в яичниках способна снизить овариальный резерв и привести к развитию преждевременной недостаточности яичников.

Также имеются доклинические сведения о гонадотоксическом потенциале (в виде атрофии яичников, уменьшения количества фолликулов и желтых тел) инотузумаба озогамидина и гемтузуумаба озогамидина у крыс и обезьян. Описан случай преждевременной недостаточности яичников при применении комбинированной противоопухолевой ХТ с низким гонадотоксическим потенциалом и включением инотузумаба озогамидина [48, 49]. Публикации, посвященные оценке гонадотоксичности других моноклональных антител, вошедших в схемы терапии злокачественных опухолей у детей (ритуксимаба, динутуксимаба бета и др.), а также промышленных CAR-T-клеток (тисагенлеклейцела), отсутствуют (см. табл. 1) [48].

Таким образом, существует необходимость проведения более масштабных работ по изучению отсроченной репродуктивной токсичности ингибиторов ИКТ и других иммунотерапевтических препаратов как во взрослых, так и в педиатрических когортах, особенно при терапии данными препаратами до наступления полового созревания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отсутствуют достоверные данные о влиянии терапии таргетными и иммунопрепаратами на фертильность девочек с онкологическими заболеваниями. Это требует проведения как доклинических, так и крупных клинических исследований с целью актуализации сведений по острой и отсроченной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии и оценки рисков нарушения фертильности. Полученные данные позволяют определить целесообразность использования методик сохранения фертильности у детей с онкологическими заболеваниями с учетом новых терапевтических возможностей.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Leisenring W.M., Mertens A.C., Armstrong G.T. et al. Pediatric cancer survivorship research: experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2319–27. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1813
2. Robison L.L., Armstrong G.T., Boice J.D. et al. The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2308–18. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.3339
3. Marques R., Oura M.J., Dionisio R. et al. Oncofertility in pediatric patients: current perspectives. *Contemp Oncol (Pozn)* 2022;26(3):165–73. DOI: 10.5114/wo.2022.120362
4. Bjornard K., Close A., Burns K. et al. Fertility preservation in pediatric solid tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2024;71(6):e30960. DOI: 10.1002/pbc.30960
5. Szymanska K.J., Tan X., Oktay K. Unraveling the mechanisms of chemotherapy-induced damage to human primordial follicle reserve: road to developing therapeutics for fertility preservation and reversing ovarian aging. *Mol Hum Reprod* 2020;26(8):553–66. DOI: 10.1093/molehr/gaaa043
6. Martin F., Cui W. Establishing ovarian toxicity assessment in oncology trials. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2025;102:102642. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2025.102642
7. He M., Zhang T., Yang Y., Wang C. Mechanisms of oocyte maturation and related epigenetic regulation. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:654028. DOI: 10.3389/fcell.2021.654028
8. Chemaitilly W., Li Z., Krasin M.J. et al. Premature ovarian insufficiency in childhood cancer survivors: a report from the St. Jude lifetime cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(7):2242–50. DOI: 10.1210/jc.2016-3723
9. Дробинцева А.О., Фролов В.К., Боголюбова И.О. и др. Созревание ооцитов *in vitro*: биологические основы и перспективы клинического использования. *Цитология* 2025;67(2):65–79. DOI: 10.31857/S0041377125020015
10. Дробинцева А.О., Фролов В.К., Боголюбова И.О. et al. Maturation of oocytes *in vitro*: biological basis and prospects for clinical use.

- Tsitologiya = Cell and Tissue Biology 2025;67(2):65–79. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0041377125020015
10. Lindsey H., Mohila C., Chintagumpala M. MAPK pathway-targeted therapies for pediatric low grade gliomas. *Pediatr Hematol Oncol J* 2023;8(2):97–101. DOI: 10.1016/j.phoj.2023.04.004
 11. Папуша Л.И., Валиахметова Э.Ф., Друй А.Е. и др. Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене *BRAF* у детей: особенности клинического течения и возможности терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(4):58–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65
 - Papusha L.I., Valiakhmetova E.F., Druy A.E. et al. Low-grade gliomas with the V600E mutation in the *BRAF* gene in children: clinical features and treatment options. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(4):58–65. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65
 12. Папуша Л.И., Друй А.Е., Сальникова Е.А. и др. Глиомы низкой степени злокачественности ствола головного мозга у детей: стратификация на группы риска и оценка эффективности таргетной терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2024;23(3):14–23. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-14-23
 - Papusha L.I., Druy A.E., Salnikova E.A. et al. Low-grade gliomas of the brainstem in children: stratification into risk groups and the assessment of the effectiveness of targeted therapy. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2024;23(3):14–23. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-14-23
 13. Bouffet E., Hansford J.R., Garrè M.L. et al. Dabrafenib plus trametinib in pediatric glioma with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med* 2023;389(12):1108–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2303815
 14. Shan K.S., Rehman T.U., Ivanov S. et al. Molecular targeting of the *BRAF* proto-oncogene/mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway across cancers. *Int J Mol Sci* 2024;25(1):624. DOI: 10.3390/ijms25010624
 15. Baddela V.S., Michaelis M., Tao X. et al. Comparative analysis of PI3K-AKT and MEK-ERK1/2 signaling-driven molecular changes in granulosa cells. *Reproduction* 2025;169(2):e240317. DOI: 10.1530/REP-24-0317
 16. Rosario R., Cui W., Anderson R.A. Potential ovarian toxicity and infertility risk following targeted anti-cancer therapies. *Reprod Fertil* 2022;3(3):R147–62. DOI: 10.1530/RAF-22-0020
 17. Fan H.Y., Liu Z., Shimada M. et al. MAPK3/1 (ERK1/2) in ovarian granulosa cells are essential for female fertility. *Science* 2009;324(5929):938–41. DOI: 10.1126/science.1171396
 18. Hassel J.C., Livingstone E., Allam J.P. et al. Fertility preservation and management of pregnancy in melanoma patients requiring systemic therapy. *ESMO Open* 2021;6(5):100248. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100248
 19. Румянцев А.Г. Перспективы таргетной терапии острого лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017;16(2):62–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-62-74
 - Rumyantsev A.G. Prospects of targeted therapy of acute leukemias in children. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017;16(2):62–74. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-62-74
 20. Gore L., Kearns P.R., de Martino M.L. et al. Dasatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(13):1330–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9597
 21. Jeha S., Coustan-Smith E., Pei D. et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2014;120(10):1514–9. DOI: 10.1002/cncr.28598
 22. Kim S.J., Kim T.E., Jee B.C. Impact of imatinib administration on the mouse ovarian follicle count and levels of intra-ovarian proteins related to follicular quality. *Clin Exp Reprod Med* 2022;49(2):93–100. DOI: 10.5653/term.2022.05218
 23. Salem W., Li K., Krapp C. et al. Imatinib treatments have long-term impact on placentation and embryo survival. *Sci Rep* 2019;9(1):2535. DOI: 10.1038/s41598-019-39134-0
 24. Schultheis B., Nijmeijer B.A., Yin H. et al. Imatinib mesylate at therapeutic doses has no impact on folliculogenesis or spermatogenesis in a leukaemic mouse model. *Leuk Res* 2012;36(3):271–4. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.09.025
 25. Santhosh A., Parameswaran P.V., Sreedharan P.S., Sajeevan K.V. Assessment of long-term toxicities of imatinib in CML: Experience from a tertiary care cancer centre in south India. *J Clin Oncol* 2025; 43(16_suppl):6564. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.6564
 26. Himpe J., Lammerant S., Van den Bergh L. et al. The Impact of systemic oncological treatments on the fertility of adolescents and young adults – a systematic review. *Life (Basel)* 2023;13(5):1209. DOI: 10.3390/life13051209
 27. Santaballa A., Márquez-Vega C., Rodríguez-Lescure Á. et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2022;24(2):227–43. DOI: 10.1007/s12094-021-02699-2
 28. De Sanctis R., Lorenzi E., Agostinetto E. et al. Primary ovarian insufficiency associated with pazopanib therapy in a breast angiosarcoma patient: a CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(50):e18089. DOI: 10.1097/MD.00000000000018089
 29. Tops A.L., Schopman J.E., Koot R.W. et al. Efficacy and toxicity of bevacizumab in children with NF2-related schwannomatosis: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2025;17(3):519. DOI: 10.3390/cancers17030519
 30. Douwes J.P.J., Hensen E.F., Jansen J.C. et al. Bevacizumab treatment for patients with NF2-related schwannomatosis: a single center experience. *Cancers (Basel)* 2024;16(8):1479. DOI: 10.3390/cancers16081479
 31. Silverman J., Sathyakumar S., Coltin H. et al. Bevacizumab in pediatric neuro-oncology. *Curr Oncol* 2025;32(10):573. DOI: 10.3390/curroncol32100573
 32. Geller J.I., Fox E., Turpin B.K. et al. A study of axitinib, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group phase I and pilot consortium trial (ADVL1315). *Cancer* 2018;124(23):4548–55. DOI: 10.1002/cncr.31725
 33. Кулева С.А., Борокшинова К.М., Друй А.Е. Иммунология и перспективы иммунотерапии злокачественных глиом: использование факторов гуморального иммунитета. *Успехи молекулярной онкологии* 2021;8(4):21–8. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-21-28
 - Kulyova S.A., Borokshinova K.M., Druy A.E. Immunology and prospects of immunotherapy of malignant gliomas: use of humoral immunity factors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2021;8(4):21–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-21-28
 34. Geva E., Jaffe R.B. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000;74(3):429–38. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00670-1
 35. Kaczmarek M.M., Schams D., Ziecik A.J. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology – an overview. *Reprod Biol* 2005;5(2):111–36.
 36. Roberts A.E., Arbogast L.K., Friedman C.I. et al. Neutralization of endogenous vascular endothelial growth factor depletes primordial follicles in the mouse ovary. *Biol Reprod* 2007;76(2):218–23. DOI: 10.1095/biolreprod.106.050880
 37. Lorenzi E., Simonelli M., Santoro A. Infertility risk and teratogenicity of molecularly targeted anticancer therapy: a challenging issue. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2016;107:1–13. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.08.005

38. Helgadottir H., Matikas A., Fernebro J. et al. Fertility and reproductive concerns related to the new generation of cancer drugs and the clinical implication for young individuals undergoing treatments for solid tumors. *Eur J Cancer* 2024;202:114010. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114010
39. Sparagana S., Franz D.N., Krueger D.A. et al. Pooled analysis of menstrual irregularities from three major clinical studies evaluating everolimus for the treatment of tuberous sclerosis complex. *PLoS One* 2017;12(10):e0186235. DOI: 10.1371/journal.pone.0186235
40. Goldman K.N., Chenette D., Arju R. et al. mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(12):3186–91. DOI: 10.1073/pnas.1617233114
41. Bindels J., Squatrito M., Bernet L. et al. Ovarian cryopreservation with rapamycin improves fertility restoration in a murine orthotopic transplantation model. *Sci Rep* 2025;15(1):9441. DOI: 10.1038/s41598-025-94588-9
42. Tanaka Y., Amano T., Inatomi A. et al. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibitors for fertility preservation in breast cancer: a narrative review. *F S Rev* 2025;6:100097. DOI: 10.1016/j.xfnr.2025.100097
43. Xu P.C., Luan Y., Yu S.Y. et al. Effects of PD-1 blockade on ovarian follicles in a prepubertal female mouse. *J Endocrinol* 2021;252(1): 15–30. DOI: 10.1530/JOE-21-0209
44. Winship A.L., Alesi L.R., Sant S. et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice. *Nat Cancer* 2022;3(8):1–13. DOI: 10.1038/s43018-022-00413-x
45. Lee C.L., Martinez E., Malon Gimenez D. et al. Female oncofertility and immune checkpoint blockade in melanoma: where are we today? *Cancers* 2025;17(2):238. DOI: 10.3390/cancers17020238
46. Arecco L., de Moura Leite L., Gentile G. et al. Gonadotoxicity of immunotherapy and targeted agents in patients with cancer and impact on subsequent pregnancies. *Hum Reprod* 2025;40(8): 1452–66. DOI: 10.1093/humrep/deaf096
47. Rhodes Q., Woodard T., Detti L. et al. Reproductive impact of immune checkpoint inhibitor therapy in women with melanoma. *F S Rep* 2025;6(4):420–7. DOI: 10.1016/j.xfre.2025.09.005
48. Ligon J.A., Cupit-Link M.C., Yu C. et al. Pediatric cancer immunotherapy and potential for impact on fertility: a need for evidence-based guidance. *Transplant Cell Ther* 2024;30(8):737–49. DOI: 10.1016/j.jtct.2024.06.006
49. Caserta S., Cancemi G., Murdaca G. et al. The effects of cancer immunotherapy on fertility: focus on hematological malignancies. *Biomedicine* 2024;12(9):2106. DOI: 10.3390/biomedicine12092106
50. Glaviano A., Foo A.S.C., Lam H.Y. et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer* 2023;22(1):138. DOI: 10.1186/s12943-023-01827-6
51. Dela Cruz F.S., Fox E., DuBois S.G. et al. A phase 1/2 Study of lenvatinib in combination with everolimus in recurrent and refractory pediatric and young adult solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2025;72(7):e31692. DOI: 10.1002/pbc.31692
52. Pearson A.D., DuBois S.G., Macy M.E. et al. Paediatric strategy forum for medicinal product development of PI3-K, mTOR, AKT and GSK3 β inhibitors in children and adolescents with cancer. *Eur J Cancer* 2024;207:114145. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114145
53. Duchatel R.J., Savary C., Germon Z.P. et al. Beyond base camp: promise and pitfalls of PI3K/mTOR inhibition in pediatric high-grade gliomas. *Preprint Res Sq* 2025;rs.3.rs-6508597. DOI: 10.21203/rs.3.rs-6508597/v1
54. Сагоян Г.Б., Жуков Н.В., Стрельников В.В. и др. Консенсус по диагностике и лечению PROS (спектр синдромов избыточного роста, ассоциированных с мутацией PIK3CA). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2023;10(2):117–30. DOI: 10.21682/2311-1267-2023-10-2-117-123
Sagoyan G.B., Zhukov N.V., Strelnikov V.V. et al. Consensus on the diagnosis and treatment of PROS (PIK3CA-related overgrowth spectrum). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):117–30. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2023-10-2-117-123
55. Parker V.E.R., Keppler-Noreuil K.M., Faivre L. et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med* 2019;21(5):1189–98. DOI: 10.1038/s41436-018-0297-9
56. Pulsipher M.A., Langholz B., Wall D.A. et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/ Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood* 2014;123(13):2017–25. DOI: 10.1182/blood-2013-10-534297
57. Lutz M., Mielke S. New perspectives on the use of mTOR inhibitors in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(5):1171–9. DOI: 10.1111/bcp.13022
58. Gorre N., Adhikari D., Lindkvist R. et al. mTORC1 signaling in oocytes is dispensable for the survival of primordial follicles and for female fertility. *PLoS One* 2014;9(10):e110491. DOI: 10.1371/journal.pone.0110491
59. Kalous J., Aleshkina D., Anger M. A role of PI3K/Akt signaling in oocyte maturation and early embryo development. *Cells* 2023;12(14):1830. DOI: 10.3390/cells12141830
60. Giaccari C., Antonouli S., Anifandis G. et al. An update on physiopathological roles of Akt in the reprodAKtive mammalian ovary. *Life (Basel)* 2024;14(6):722. DOI: 10.3390/life14060722
61. Parazzini F., Gerli S., Favilli A. et al. mTOR inhibitors and risk of ovarian cysts: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(9):e048190. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048190
62. Tanaka Y., Kimura F., Zheng L. et al. Protective effect of a mechanistic target of rapamycin inhibitor on an *in vivo* model of cisplatin-induced ovarian gonadotoxicity. *Exp Anim* 2018;67(4):493–500. DOI: 10.1538/expanim.18-0042
63. Tuerxun H., Zhao Y., Li Y. et al. Immune checkpoint inhibitors as a threat to reproductive function: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;188:104064. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104064
64. Davis K.L., Fox E., Merchant M.S. et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(4):541–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30023-1
65. Roth L.G., Keller F., Toledo M.M. et al. Pembrolizumab (pembro) in children and young adults with low-risk classical Hodgkin lymphoma (cHL) with slow early response (SER) to front-line chemotherapy (chemo): early results from the phase 2 Keynote-667 study. *Blood* 2023;142(Suppl. 1):1700. DOI: 10.1182/blood-2023-186719
66. Vinti L., Daw S., Alvarez C.S. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) in children and young adults with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma (cHL) with slow early response (SER) to front-line chemotherapy (chemo) in the phase 2, open-label, KEYNOTE-667 study. *J Clin Oncol* 2023;41:10027. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.10027
67. Siebert N., Zumpe M., Jüttner M. et al. PD-1 blockade augments anti-neuroblastoma immune response induced by anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. *Oncoimmunology* 2017;6(10):e1343775. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1343775
68. Мельников М.Е., Кулева С.А., Кондратьев Г.В. и др. Механизмы цитотоксичности пассивной анти-GD2-иммунотерапии при опухолях детского возраста. *Успехи молекулярной онкологии* 2025;12(2):47–57. DOI: 10.17650/2313-805X-2025-12-2-47-57
Melnikov M.E., Kulyova S.A., Kondratiev G.V. et al. Mechanisms of cytotoxicity of passive anti-GD2 immunotherapy in childhood tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = Advances in Molecular

Oncology 2025;12(2):47–57. (In Russ.).

DOI: 10.17650/2313-805X-2025-12-2-47-57]

69. Garutti M., Lambertini M., Puglisi F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. ESMO Open 2021;6(6):100291. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100291
70. Zheng J., Zhu N., Liu C. et al. Effects of PD-1 inhibitors on ovarian function-based on two-sample mendelian randomization and

visualization experimental validation. Reprod Toxicol

2025;138:109057. DOI: 10.1016/j.reprotox.2025.109057

71. Sparagana S., Franz D.N., Krueger D.A. et al. Pooled analysis of menstrual irregularities from three major clinical studies evaluating everolimus for the treatment of tuberous sclerosis complex. PLoS One 2017;12(10):e0186235. DOI: 10.1371/journal.pone.0186235

Вклад авторов

М.Е. Мельников, Л.С. Ляпунова, Г.В. Кондратьев: поиск, анализ и интерпретация данных литературы, написание текста статьи; А.О. Дробинцева, О.Е. Савельева, С.А. Кулева: интерпретация данных литературы, написание текста статьи, научное редактирование.

Authors' contributions

M.E. Melnikov, L.S. Lyapunova, G.V. Kondratiev: search, analysis and interpretation of literary data, article writing;

A.O. Drobintseva, O.E. Savelieva, S.A. Kuleva: interpretation of literary data, writing article, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Е. Мельников / M.E. Melnikov: <https://orcid.org/0000-0003-4744-0882>

А.О. Дробинцева / A.O. Drobuntseva: <https://orcid.org/0000-0002-6833-6243>

О.Е. Савельева / O.E. Savelieva: <https://orcid.org/0000-0002-0301-8455>

Л.С. Ляпунова / L.S. Lyapunova: <https://orcid.org/0000-0002-6045-9134>

Г.В. Кондратьев / G.V. Kondratiev: <https://orcid.org/0000-0002-1462-6907>

С.А. Кулева / S.A. Kuleva: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was completed without external funding.

Статья поступила: 24.03.2026. Принята к публикации: 29.05.2026. Опубликовано онлайн: 19.06.2026.

Article submitted: 24.03.2026. Accepted for publication: 29.05.2026. Published online: 19.06.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-49-61>

Опухолевые стволовые клетки как вероятная причина развития кастрат-резистентного рака предстательной железы

Р.И. Шаяхметов, Т.Ч. Ле, Д.В. Ишметова, А.И. Рахматуллина, Р.Р. Ишемгулов, В.Н. Павлов

Институт урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Рустам Ильгизович Шаяхметов sheikhakhmetov@yandex.ru

В последние годы актуально изучение опухолевых стволовых клеток и их роли в развитии резистентности к противоопухолевой терапии, прогрессии и рецидивировании злокачественных новообразований. Результаты многих экспериментальных исследований показывают, что эти клетки могут быть ответственны за инициацию и прогрессирование рака предстательной железы. Развитие кастрат-резистентного рака предстательной железы сопровождается изменениями активности многих сигнальных путей, таких как WNT/ β -катенин, интерлейкин 6/STAT3, ALDH1, Notch1 и Hedgehog, которые регулируют работу генов, ответственных за плюрипотентность, самообновление и дифференцировку, что указывает на присутствие в опухоли клеток со стволовыми свойствами.

Ключевые слова: опухолевая стволовая клетка, сигнальный путь, кастрат-резистентный рак предстательной железы

Для цитирования: Шаяхметов Р.И., Ле Т.Ч., Ишметова Д.В. и др. Опухолевые стволовые клетки как вероятная причина развития кастрат-резистентного рака предстательной железы. Успехи молекулярной онкологии 2026;13(2):49–61. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-49-61>

Cancer stem cells as a possible cause of castration-resistant prostate cancer

R.I. Shayakhmetov, T.Ch. Le, D.V. Ishmetova, A.I. Rakhmatullina, R.R. Ishmugulov, V.N. Pavlov

Institute of Urology and Clinical Oncology Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Rustam Ilgizovich Shayakhmetov sheikhakhmetov@yandex.ru

In recent years, the study of cancer stem cells and their role in the development of resistance to antitumor therapy, the progression and recurrence of malignant neoplasms has become an important topic of research. Many experimental studies have shown that cancer stem cells may be responsible for the initiation and progression of prostate cancer. The development of castration-resistant prostate cancer is accompanied by changes in the activity of many signaling pathways, such as WNT/ β -catenin, interleukin 6 /STAT3, ALDH1, Notch1 and Hedgehog which regulate the genes responsible for pluripotency, self-renewal, and differentiation, indicating the presence of stem-like cells in the tumor.

Keywords: cancer stem cell, signaling pathway, castrate-resistant prostate cancer

For citation: Shayakhmetov R.I., Le T.Ch., Ishmetova D.V. et al. Cancer stem cells as a possible cause of castration-resistant prostate cancer. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2026;13(2):49–61. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-49-61>

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия желез предстательной железы [1]. В 2022 г. в мире было зарегистрировано 1,4 млн новых случаев этой патологии и 397 тыс. смертей от нее, а к 2040 г. прогнозируется увеличение числа случаев до 2,9 млн в год, при этом наибольший рост забо-

леваемости ожидается в странах с низким и средним уровнями дохода населения [2].

Антиандрогеновая терапия РПЖ с использованием таких препаратов, как энзалутамид, апалутамид, даролутамид и абиратерон, существенно повысила выживаемость пациентов с андрогензависимым и кастрат-резистентным РПЖ. Тем не менее данные

последних лет указывают на присутствие в этом новообразовании субпопуляции клеток, обладающих рядом общих с нормальными стволовыми клетками свойств, определяющих метастатический потенциал опухоли и устойчивость ее к терапии. Изучение роли опухолевых стволовых клеток (ОСК) в прогрессировании злокачественных новообразований является важной задачей для разработки новых и эффективных методов противоопухолевой терапии при кастрат-резистентном раке предстательной железы [3, 4].

КОНЦЕПЦИЯ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Согласно формулировке, предложенной в 2006 г. Американской ассоциацией исследований рака (American Association for Cancer Research, AACR) в 2006 г., ОСК — это клетка, способная к самообновлению и генерированию гетерогенных линий клеток опухоли, составляющих опухолевую массу.

Еще в середине XIX в. при микроскопии опухолевой ткани патологоанатомы выявили ее сходство с эмбриональной тканью и предположили, что опухоли возникают из эмбриональных клеток [5]. В том же веке J. Cohnheim сформировал концепцию, согласно которой зрелые ткани содержат эмбриональные клетки, которые в последующем могут активизироваться и стать раковыми [6]. Также в 1963 г. W.R. Bruce и H. van der Gaag обнаружили, что лишь 1–4 % опухолевых клеток лимфомы могут образовывать колонии *in vitro* и инициировать карциному в селезенке мышей [7]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что в опухоли присутствуют популяции клеток, фенотипически отличающихся от основной массы клеток опухоли и способствующих ее прогрессии. Исходя из этого появилась теория о патогенезе возникновения злокачественных образований из ОСК.

Впервые существование ОСК было доказано в 1997 г. D. Bonnet и J.E. Dick [8]. Они обнаружили, что только CD34⁺- и CD38⁻-клетки острого миелоидного лейкоза обладают способностью к самообновлению, пролиферации, дифференцировке и могут дифференцироваться *in vivo* в лейкозные бласты у мышей NOD/SCID.

Первое сообщение о присутствии ОСК в солидных опухолях при раке молочной железы опубликовано в 2003 г. M. Al-Hajj и соавт. [9]. В последующем эти клетки были обнаружены при раке легкого [10], толстой кишки [11], яичников [12], мозга [13], РПЖ [14] и других опухолях.

Существуют 2 гипотезы происхождения ОСК. Согласно первой гипотезе они образуются из постнатальных стволовых клеток. Под воздействием канцерогенных факторов стволовые клетки могут накапливать мутации, которые приводят к трансформации генома и/или эпигенетическим модификациям и в конечном счете — к приобретению злокачественного фенотипа [8, 15, 16]. Согласно второй гипотезе опухолевые клет-

ки поддаются дедифференцировке, приобретая свойства, характерные для стволовых клеток. Эти клетки обладают многими фенотипическими и функциональными свойствами нормальных стволовых клеток и могут экспрессировать определенные маркеры стволовости [17, 18].

Опухолевые стволовые клетки отличаются от типичных раковых клеток способностью к неограниченному самообновлению и возможностью дифференцироваться во все клеточные популяции, присутствующие в первичной опухоли. Таким образом, ОСК предшествуют гетерогенным линиям раковых клеток, которые составляют опухоль. Присутствующие в опухоли субпопуляции клеток в связи с их генотипическими и фенотипическими особенностями различаются по степени чувствительности к лекарственным препаратам. Внутритропухолевая гетерогенность играет существенную роль в формировании резистентности к противоопухолевой терапии [19].

Современные исследователи выделяют несколько биомаркеров, таких как CD117, CD133, CD44, ALDH1, Sox2, EZH2 и Trop2, которые позволяют выявлять и характеризовать ОСК при РПЖ.

CD117. CD117 (c-Kit) является рецепторным тирозинкиназным белком, экспрессируемым преимущественно в гемопоэтических клетках и некоторых ОСК. Экспрессия CD117 обнаружена у 27,7 % пациентов РПЖ. Этот маркер связан с высокой пролиферативной активностью клеток и потенциалом к самовосстановлению, что подчеркивает его значение как диагностического и прогностического маркера, а также потенциальной мишени для таргетной терапии [20].

CD133. CD133 (проминин-1) — гликопротеин, экспрессируемый на гемопоэтических стволовых и прогениторных клетках, а также на нейтральных стволовых клетках. Он играет роль в поддержании ОСК, регулируя пути нейротензина, интерлейкина (IL) 8 и MAPK. Его активация способствует самообновлению, туморогенезу и ангиогенезу. CD133 используется в качестве маркера ОСК во многих опухолях, включая РПЖ. Его экспрессия обнаруживается в субпопуляции клеток с высокой пролиферативной способностью и потенциалом к самовосстановлению, что способствует повышению агрессивности опухоли и развитию резистентности к терапии [14].

CD44. CD44 — интегральный клеточный гликопротеин, играющий большую роль в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции. Он является рецептором гиалуронана, или гиалуроновой кислоты, и обеспечивает хоминг гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге. Обнаружено, что CD44⁺-клетки в тканях РПЖ обладают повышенным пролиферативным и метастазирующим потенциалами [21].

ALDH1. ALDH1 (альдегиддегидрогеназа-1) — детоксифицирующий фермент, ответственный за окисление внутриклеточных альдегидов, участвует в ранней дифференциации стволовых клеток путем окисления

ретинола до ретиноевой кислоты. В опухолях предстательной железы клетки с высокой активностью ALDH1 проявляют повышенную пролиферацию и устойчивость к противоопухолевым препаратам на *in vitro* моделях. Этот маркер позволяет выявить наиболее агрессивные субпопуляции раковых клеток, обладающие способностью к метастазированию и рецидиву [22].

Транскрипционный фактор Sox2. Sox2 — белок, принадлежащий к семейству факторов транскрипции, — имеет решающее значение для раннего развития и поддержания недифференцированных эмбриональных стволовых клеток. Sox2 поддерживает недифференцированное состояние клеток РПЖ и был выявлен в 27 из 33 исследованных образцов. Его экспрессия связана с сохранением стволовых свойств опухолевых клеток и устойчивостью к терапии [23].

Транскрипционные факторы EZH2. Белок EZH2 (гистоновая метилтрансфераза) входит в состав PRC2 (репрессивного комплекса поликомб 2), который участвует в нормальном эмбриональном развитии посредством эпигенетической модификации генов, ответственных за развитие и дифференцировку тканей. Высокий уровень EZH2 ассоциирован с агрессивностью опухоли и плохим прогнозом при РПЖ [23].

Trop2. Опухолеассоциированный кальциевый сигнальный трансдуктор 2 (Trop2) — гликопротеин, который находится на поверхности трофобластов, участвует в адгезии, миграции и пролиферации. Его повышенная экспрессия при РПЖ коррелирует с метастазированием и развитием резистентности, регулируя пролиферацию, самообновление и межклеточную адгезию через сигнальные пути β -катенина и β 1-интегрина [24].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАСТРАТ-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Андрогеновый рецептор (АР) является ядерным гормональным рецептором, принадлежащим к семейству стероидных ядерных рецепторов, и играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов, ответственных за пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток предстательной железы. В неактивном состоянии АР локализуется в цитоплазме, где он образует стабильные комплексы с белками-шаперонами HSP70 и HSP90 (белки теплового шока), которые предотвращают преждевременную активацию и деградацию рецептора [25].

При связывании с андрогенами, такими как тестостерон или его активный метаболит дигидротестостерон, происходит структурная перестройка АР, в частности диссоциация АР от комплекса HSP70/HSP90. Данный процесс включает изменение конформации рецептора и высвобождение шаперонных белков, что способствует его переходу в активную форму. После этого андроген соединяется с АР, образуя стабильный комплекс.

В последующем комплекс транслицируется в ядро клетки, где АР действует как транскрипционный фак-

тор, который связывается со специфическими участками ДНК (androgen-responsive elements, ARE) в промоторных областях целевых генов. В результате этого взаимодействия инициируется или подавляется транскрипция генов, регулирующих клеточную пролиферацию, апоптоз, дифференцировку и метаболические процессы. Активация АР и последующая регуляция экспрессии генов являются центральными механизмами, лежащими в основе развития РПЖ [26].

Исследование молекулярных механизмов активации АР расширило понимание патогенеза РПЖ и послужило основой для разработки андроген-депривационной терапии, в частности препаратов, ингибирующих синтез андрогенов, которые эффективно снижают их уровень и замедляют прогрессирование заболевания. Лечение, направленное на уменьшение содержания тестостерона в крови, позволяет существенно затормозить процесс развития опухоли и значительно облегчить состояние пациента. Для этого применяется ряд лекарственных препаратов, направленных на блокирование синтеза андрогенов в семенниках или коре надпочечников, или хирургическое вмешательство. Андрогенная блокада подавляет пролиферацию опухолевых клеток и индуцирует апоптоз [27]. Несмотря на эффективность таких подходов, иногда опухоль прогрессирует до кастрат-резистентного РПЖ.

Кастрат-резистентный РПЖ представляет собой форму рака, устойчивую к гормональному лечению, направленному на снижение уровня андрогенов. Данный тип опухоли развивается и прогрессирует за счет сложных молекулярных механизмов, позволяющих раковым клеткам поддерживать активность андрогенного рецептора даже при низких уровнях тестостерона при андрогенной блокаде. Эти механизмы лежат в основе развития устойчивости к гормональному лечению и прогрессии опухоли.

Важнейшим из таких механизмов является внутриклеточный биосинтез стероидных молекул из холестерина или прогестерона при участии ферментов CYP17A1 и AKR1C3. В результате такого синтеза образуются стероидные гормоны, такие как дегидроэпиандростерон, который может преобразовываться в активные андрогены непосредственно внутри клеток опухоли, обеспечивая локальную стимуляцию АР даже при минимальном поступлении гормонов из крови. Этот внутриклеточный путь синтеза позволяет поддерживать достаточный уровень андрогенной стимуляции для роста и выживания опухолевых клеток [28].

Результаты недавно проведенных исследований показали, что альтернативный сплайсинг АР, таких как AR3 (AR-V7), AR4 и AR5, кодирующих укороченный белок АР (tAR), в котором отсутствует лигандсвязывающий домен, способствует конститутивной активации пути АР [29].

Посттрансляционные модификации АР, такие как фосфорилирование, гликозилирование, а также амплификация гена АР и мутации в лигандсвязывающем

домене (LBD), увеличивают чувствительность рецептора к оставшимся андрогенам или альтернативным лигандам. Фосфорилирование, в частности, происходит посредством активных сигнальных путей, таких как PI3K/АКТ и MAPK, что повышает транскрипционную активность AP независимо от присутствия лигандов и способствует развитию лекарственной резистентности [30].

Кросс-активация AP через другие сигнальные пути является одним из центральных механизмов развития устойчивости при андрогенной депривационной терапии. Глюкокортикостероиды, такие как преднизолон и дексаметазон, которые широко применяются для уменьшения воспаления и побочных эффектов при лечении кастрат-резистентного РПЖ, способны напрямую активировать AP, усиливать его активность или стимулировать альтернативные сигнальные каскады [31].

Дополнительно к глюкокортикостероидам с кросс-активацией связаны белки теплового шока (HSP70, HSP90) и тирозинкиназные сигнальные пути, включая c-Src и MAPK, а также факторы роста, такие как EGFR и HER2. Эти белки участвуют в регуляции конформации AP, его ядерной локализации и транскрипционной активности [32].

В целом кросс-активация AP представляет собой многоуровневый комплексный механизм, включающий взаимодействия глюкокортикостероидов, сигнальных путей клеточного роста и выживания, белков-шаперонов и альтернативных вариантов AP.

Изучение механизмов резистентности позволило создать ингибиторы AP II поколения, такие как апалутамид и энзалутамид, действие которых направлено на блокирование транслокации андрогенового рецептора и дальнейшее его связывание с ДНК. Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), для лечения метастатического кастрат-резистентного РПЖ применяют доцетаксел, энзалутамид, абиратерон, кабазитаксел, радий-223, пембролизумаб, сипулейцел-Т и др.

С внедрением новой терапии медиана выживаемости пациентов с кастрат-резистентным РПЖ возросла почти в 3 раза. Тем не менее, несмотря на успехи современных методов лечения, у значительной части пациентов наблюдается прогрессирование заболевания, связанное с развитием терапевтической резистентности и молекулярной адаптацией опухолевых клеток. Открытие сигнальных путей, способствующих прогрессии опухоли, поможет определить мишени при разработке новых лекарственных средств для эффективной борьбы с РПЖ.

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ КАСТРАТ-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Развитие кастрат-резистентного РПЖ сопровождается активностью многих сигнальных путей, таких

как WNT/ β -катенин, IL-6/STAT3, ALDH1, Notch1, Hedgehog, которые играют большую роль в поддержании фенотипа эмбриональных стволовых клеток.

Сигнальный путь Wnt/ β -катенин. Сигнальный путь Wnt/ β -катенин является одним из важных механизмов, ответственных за пролиферацию, полярность, миграцию, дифференцировку клеток в период эмбрионального развития, а также поддержание гомеостаза тканей взрослого организма (рис. 1). Секретируемые гликопротеины Wnt (Wingless) связываются как с белками-рецепторами Fzd (Frizzled), так и с корецептором LRP5/6 (lipoprotein receptor-related protein 5/6) на клеточной мембране. Связывание Wnt-лиганда с Fzd приводит к рекрутированию белка Dvl (disheveled), который ингибирует фосфорилирование β -катенина деградирующим комплексом (GSK3 β , аксин-1 и APC). Фосфорилирование β -катенина вызывает его протеосомную деградацию и последующую транслокацию в ядро. В ядре β -катенин связывается с транскрипционными факторами семейств TCF и LEF, вызывая транскрипцию целевых генов, важнейшими из которых являются *c-Myc*, *CCND1*, *BIRC5*, *MMP7*, *MDR1* и *CD44*.

Интересно, что β -катенин также может напрямую связываться с AP и усиливать его транскрипционную активность, стимулированную андрогенами на клеточной линии РПЖ LNCaP [33]. В ходе исследования образцов кастрат-резистентного РПЖ выявлено положительное окрашивание ядер на β -катенин и AP в 8 (29,6 %) из 27 образцов, при этом положительное окрашивание на β -катенин и отрицательное на AP обнаружено только в 3 (11,1 %) из 27 образцов [34]. Также повышенная экспрессия β -катенина отмечена в 16 из 29 образцов гормон-наивного и кастрат-резистентного РПЖ, при этом обнаружена корреляция экспрессии β -катенина с экспрессией ядерного белка AP в кастрат-резистентном РПЖ [35]. Это указывает на то, что в AP-положительных ядрах в тканях кастрат-резистентного РПЖ присутствовало больше ядерного β -катенина.

Активация сигнального пути Wnt/ β -катенин влияет на пролиферацию клеток РПЖ, дифференцировку и эпителиально-мезенхимальный переход, что, как считается, регулирует инвазивное поведение опухолевых клеток по причине выраженной активности при метастатическом кастрат-резистентном РПЖ. Так, клинические данные показали, что онкогенная сигнализация Wnt коррелирует с высоким баллом по шкале Глисона, высоким уровнем простатического специфического антигена (ПСА), ранним началом заболевания (ранее 50 лет) и рецидивом опухоли [36]. Кроме того, примерно в 24 % (5/21) образцов аутопсии пациентов с метастатическим кастрат-резистентным РПЖ выявлена ядерная локализация β -катенина [37].

WNT5A был связан с повышенной экспрессией CCL2 в клеточной линии LNCaP. Эксперименты *in vivo* показали, что сверхэкспрессия WNT5A в клетках LNCaP способствует развитию резистентности

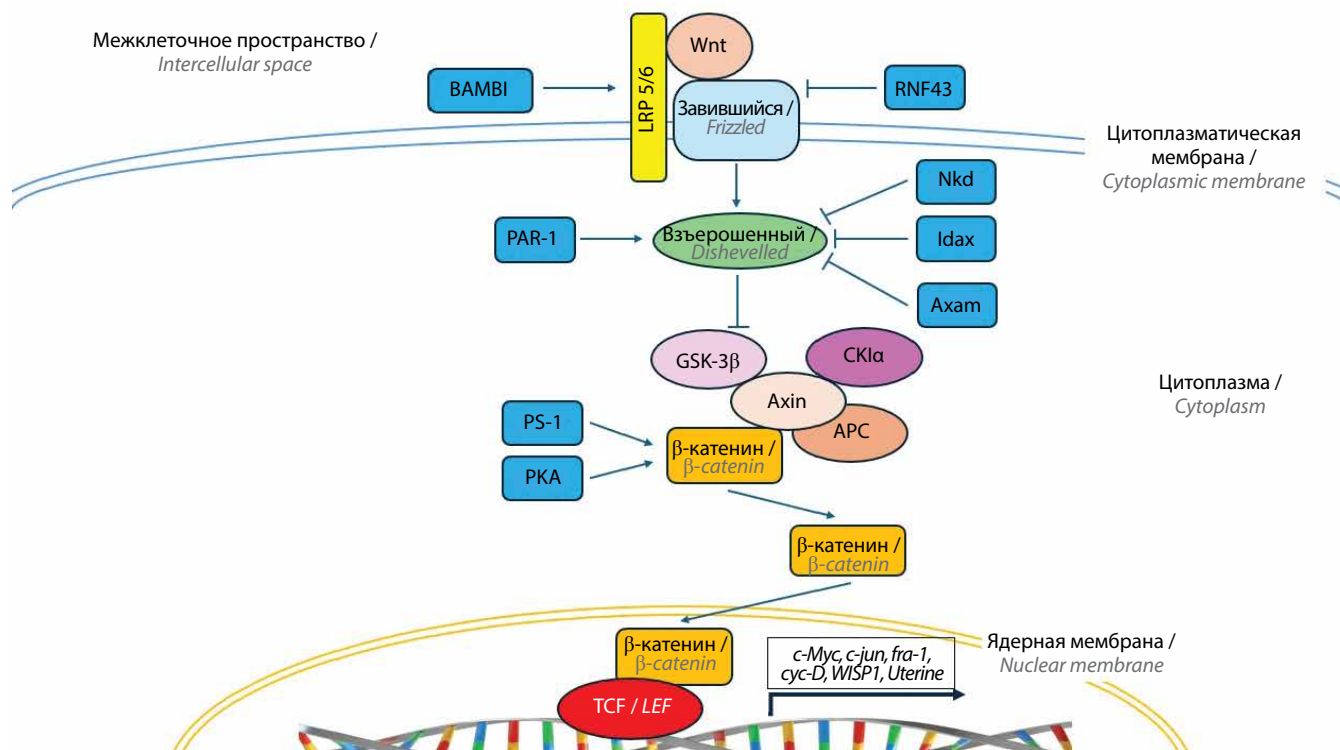


Рис. 1. Сигнальный путь Wnt/β-катенин. Лиганд Wnt связывается с рецептором Fzd и с корецептором LRP5/6 на поверхности клетки, вызывая конформационные изменения в рецепторном комплексе. Это приводит к рекрутированию внутрь мембранных структур белка Dvl, который ингибирует активность GSK3β. В результате β-катенин связывается с транспортными белками и транслируется в ядро. В ядре он связывается с транскрипционными факторами TCF и LEF, формируя активный транскрипционный комплекс, который вызывает экспрессию генов, ответственных за клеточный рост и пролиферацию (c-Myc, CCND1), выживание клеток (BIRC5), миграцию (MMP7) и метаболизм (MDR1, CD44)

Fig. 1. The Wnt/β-catenin signaling pathway. Wnt ligand binds to the Fzd receptor and the LRP5/6 coreceptor on the cell surface, causing conformational changes in the receptor complexes. This leads to the recruitment of the Dvl, which inhibits GSK3β activity. As a result, β-catenin binds to transport proteins and is translocated into the nucleus. In the nucleus, β-catenin binds to the transcription factors TCF and LEF, forming an active transcriptional complex. The transcription complex induces the expression of genes responsible for cell growth and proliferation (c-Myc, CCND1), cell survival (BIRC5), migration (MMP7), and metabolism (MDR1, CD44)

к кастрации. Напротив, эта резистентность подавлялась при удалении макрофагов инъекцией липосом клондроната. При анализе ксенотрансплантатов CaP LuCaP, полученных от пациентов, высокие уровни WNT5A коррелировали с повышенными уровнями CCL2 и BMP6. Кроме того, более высокие уровни CCL2 и BMP6 чаще наблюдались в полученных от пациента ксенотрансплантатах PCSD1, трансплантированных в интрафеморальную область по сравнению с опухолями, трансплантированными подкожно. После миграции РПЖ в кость они стимулируются WNT5A к выработке CCL2 и BMP6. В то время как BMP6 способствует устойчивости к кастрации, CCL2 привлекает макрофаги к местам локализации опухоли и способствует индукции CRPC. Эти данные свидетельствуют о том, что WNT5A может быть ключевым лигандом, способствующим метастазированию кастрат-резистентного РПЖ в кости путем привлечения и регуляции макрофагов через CCL2 и BMP6 [38].

В клеточных линиях РПЖ LNCaP и C4-2B идентифицированы клетки с характеристиками стволовых

клеток по их способности образовывать из одиночных клеток самообновляющиеся простасферы в неадгезивных культурах. Простасферы демонстрировали гетерогенную экспрессию маркеров пролиферации и дифференцировки, ассоциированных со стволовыми клетками CD44, ABCG2 и CD133. Ингибирование WNT снижало размер простасфер и подавляло самообновление. Напротив, добавление белка Wnt-3a вызывало увеличение размера простасфер и усиливало самообновление, что сопровождалось повышением уровня экспрессии β-катенина, кератина-18, CD133 и CD44. Ингибирование AP бикалутамидом снижало размер простасфер и экспрессию ПСА, что свидетельствует об андрогеннезависимом самообновлении клеток с характеристиками стволовых клеток и андроген-зависимой пролиферации [39].

Сигнальный путь IL-6/JAK2/STAT3. Цитокины, такие как IL-6, могут оказывать значительное влияние на прогрессирование рака через сигнальные каскады, среди которых наиболее значимым является сигнальный путь IL-6/JAK2/STAT3 (рис. 2). Он участвует во многих физиологических и патологических процес-

сах, таких как регуляция иммунитета, ангиогенез, пролиферация, дифференцировка клеток, а также в метастазировании и эпителиально-мезенхимальном переходе [40].

Выявлено, что STAT3 активируется при воспалении, вызванном инфекционными агентами, которые, в свою очередь, могут вызывать рак. Многие онкогенные вирусы, включая вирусы гепатита В, папилломы человека, Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа и вирус Эпштейна–Барр активируют STAT3 с помощью различных механизмов [41]. Бактерии, например *H. pylori*, которая ассоциирована с раком желудка, активируют STAT3 посредством CagA (cytotoxin associated gene) в клетках [42], штамм *Bacteroides fragilis*, вызывающий колит как у мышей, так и у людей, может активировать STAT3 в толстой кишке и привести к образованию опухолей [43]. Таким образом, бактерии способны активировать STAT3, что приводит к выработке IL-1 β и IL-6, которые являются основными медиаторами рака, вызванного воспалением [44].

Интерлейкин 6 связывается с комплексом рецепторов IL-6R α /gp130 и активирует нерецепторные ти-

розинкиназы, включая JAK2. В свою очередь, JAK2 фосфорилирует фактор транскрипции STAT3, в результате чего STAT3 транслоцируется в ядро, где связывается со специфическими промоторными последовательностями и индуцирует транскрипцию целевых генов [45].

Активность STAT3 влияет на супрессорные механизмы регуляторных Т-клеток, способствующих прогрессии опухоли путем ингибирования противоопухолевых иммунных реакций, опосредованных Т-клетками [46].

Высокая активность пути IL-6/JAK2/STAT3 наблюдается при различных видах рака, в том числе при раке желудка [47], молочной железы [48], печени [49], колоректальном раке [50], раке толстой кишки [51], яичников [52], легкого [53] и поджелудочной железы [54], а также коррелирует с прогрессией опухолей предстательной железы [55]. Кроме того, уровень IL-6 в крови выше у пациентов с метастатическим и кастрат-резистентным РПЖ по сравнению с пациентами с доброкачественными новообразованиями [56].

Потеря экспрессии AP способствует формированию фенотипа стволовых клеток посредством

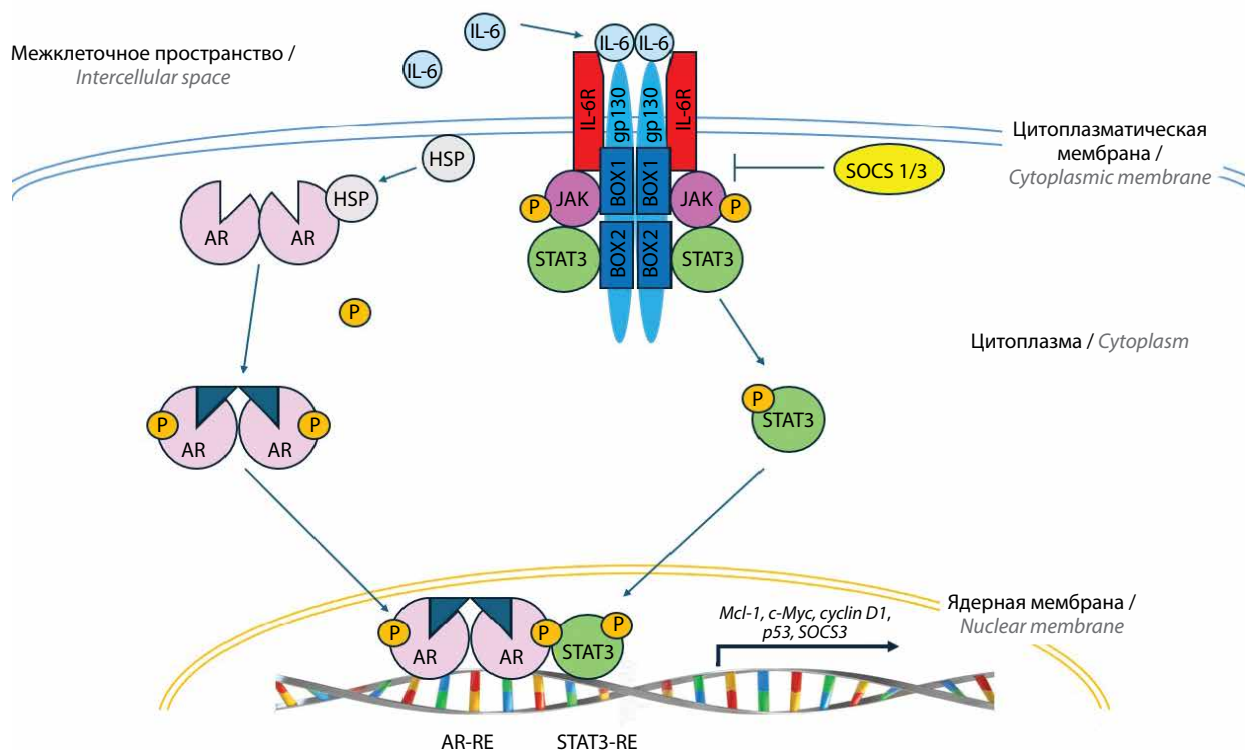


Рис. 2. Сигнальный путь IL-6/JAK2/STAT3. Интерлейкин 6 (IL-6) связывается с рецепторным комплексом, состоящим из 2 компонентов — IL-6R α и gp130. Связывание IL-6 с комплексом вызывает димеризацию и активирует нерецепторные тирозинкиназы JAK2. При активации JAK2 фосфорилирует фактор транскрипции STAT3. Затем STAT3 формирует гомо- или гетеродимеры и транслоцируется в ядро клетки, где связывается со специфическими промоторными и энхансерными элементами в ДНК. Это вызывает экспрессию целевых генов, вовлеченных в процессы роста, выживания и воспаления. AR — рецептор андрогена; AR-RE — андрогеновый рецептор-элемент ответа; STAT3-RE — преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 — элемент ответа

Fig. 2. The IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway. Interleukin 6 (IL-6) binds to a receptor complex consisting of two components, IL-6R α and gp130. IL-6 binding to the complex induces dimerization and activates the non-receptor tyrosine kinases JAK2. Upon activation, JAK2 phosphorylates the transcription factor STAT3. STAT3 then forms homo- or heterodimers and translocates to the cell nucleus, where it binds to specific promoter and enhancer elements in DNA. This ultimately induces the expression of target genes involved in growth, survival, and inflammation. AR — androgen receptor; AR-RE — androgen receptor-response element; STAT3-RE — signal transducer and activator of transcription 3 — response element

сигналикации STAT3 на клетках эпителиального РПЖ мышей TRAMP-C1. В тканях РПЖ человека клетки, экспрессирующие маркеры ОСК, демонстрировали высокую активность STAT3 и низкую экспрессию AP. Активация STAT3, вызванная снижением уровня AP, опосредована повышенной экспрессией IL-6. Результаты исследований свидетельствуют о том, что STAT3 играет большую роль в регуляции ОСК предстательной железы, независимо от AP [57].

Сигнальный путь ALDH1/RA. ALDH1 (альдегиддегидрогеназа-1) – детоксицирующий фермент, ответственный за окисление внутриклеточных альдегидов, участвующий в ранней дифференциации стволовых клеток путем окисления ретинола до ретиноевой кислоты. Ретиноевая кислота транслоцируется в ядро, активируя ретиноидный X-рецептор и рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, которые регулируют транскрипционную активность более чем 500 генов, играющих роль в развитии и поддержании гомеостаза органов и тканей (рис. 3) [58].

Изоформы ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3 и ALDH8A1 являются наиболее изученными из всех генов ALDH. ALDH1A1 служит маркером нормальных и раковых стволовых клеток различных типов тканей. В здоровой предстательной железе ALDH1A1⁺-клетки составляют лишь небольшую подгруппу популяции

CD44⁺-клеток базального слоя. Однако ALDH1A1 высоко экспрессируется в тканях РПЖ, включая секреторные эпителиальные и нейроэндокринные клетки [59].

Обнаружено, что экспрессия ALDH1 коррелирует со степенью злокачественности опухоли и прогнозом у пациентов с РПЖ [59]. Так, экспрессия ALDH1A1 чаще наблюдалась в образцах с высокими индексом Глисона, уровнем ПСА в крови и в метастазах в регионарных лимфатических узлах [60]. Аналогичные данные получены в ходе иммуногистохимического исследования образцов опухолей, полученных в результате радикальной простатэктомии: экспрессия ALDH1 наблюдалась в образцах с высоким индексом Глисона, экстрапростатическим распространением и лимфовазкулярной инвазией [61].

Экспрессия изоформ ALDH также обнаружена в клинических образцах метастазирующего РПЖ. Клетки ALDH α2⁺/α6⁺/αV⁺, CD44⁺ продемонстрировали высокую клоногенность и миграционную активность *in vitro*. На мышинных моделях клетки с высоким уровнем ALDH формировали отдаленные метастазы и быстро прогрессировали как на ортотопических, так и на метастатических участках [62].

Клетки ALDH1A1⁺, полученные из интраоперационного материала РПЖ, обладали клоногенностью и после трансплантации инициировали у мышей опухоли,

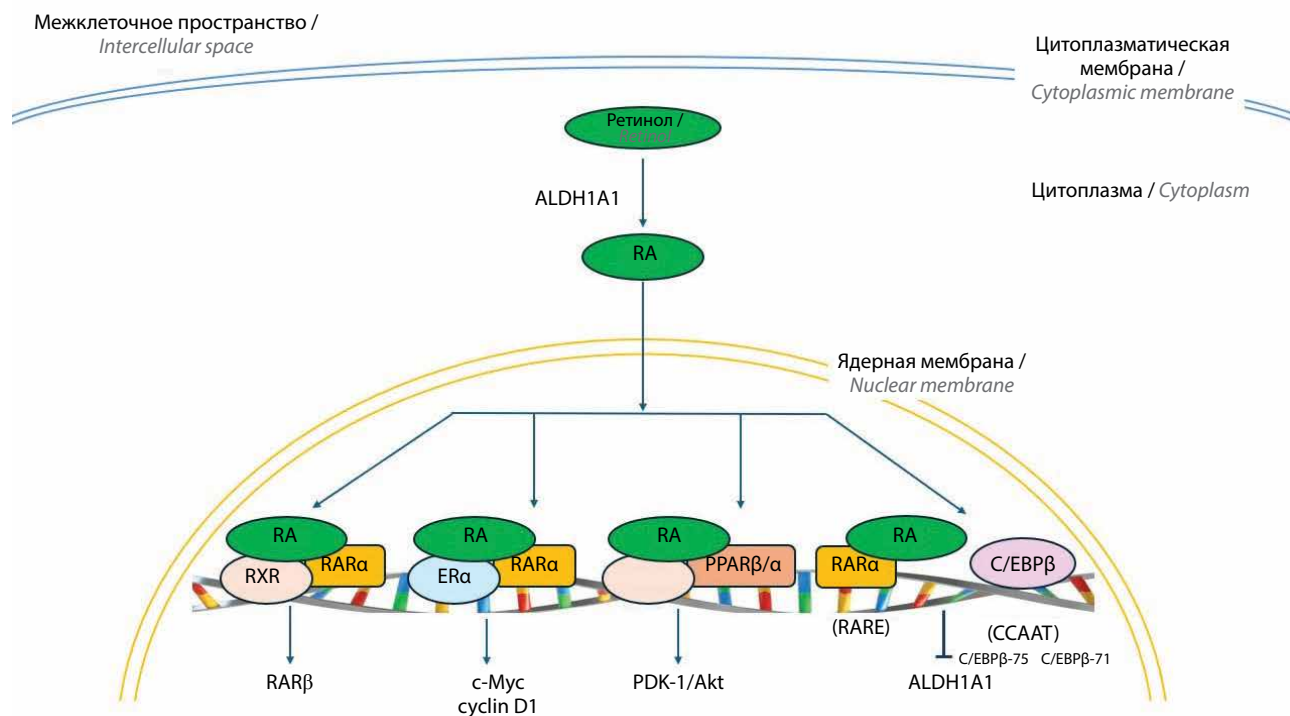


Рис. 3. Сигнальный путь ALDH1/RA. ALDH1 отвечает за окисление ретинола до ретиноевой кислоты (RA). Эта кислота транслоцируется в ядро, где связывается с ретиноидным X-рецептором (RXR) и рецептором, активируемым пероксисомным пролифератором, формируя активные транскрипционные комплексы, которые регулируют экспрессию генов, ответственных за поддержание гомеостаза и дифференцировку клеток, в том числе стволовых клеток

Fig. 3. The ALDH1/RA signaling pathway. ALDH1 is responsible for the oxidation of retinol to retinoic acid (RA). This acid translocates to the nucleus, where it binds to the retinoid X receptor (RXR) and the peroxisome proliferator-activated receptor, forming active transcriptional complexes that regulate the expression of genes responsible for maintaining homeostasis and cellular differentiation, including stem cells

которые были схожи с родительскими клетками по гистопатологическим и гетерогенным признакам [61].

В целом ALDH1A1 является маркером раковых стволовых клеток предстательной железы и уровень его экспрессии увеличивается по мере прогрессирования заболевания. Однако существуют противоречивые исследования относительно дифференциальной экспрессии ALDH1A1 до и после развития РПЖ.

Сигнальный путь Notch1. Как и при других типах рака, при РПЖ нарушается сигнальный путь Notch1, который поддерживает клеточный гомеостаз в период эмбриогенеза и целостность тканей в постнатальном периоде. Через межклеточные взаимодействия он участвует в дифференцировке соседних клеток, а также регулирует клеточный цикл. На поверхности клеток Notch связывается с лигандом, что приводит к высвобождению цитоплазматического домена NICD (рис. 4). NICD переносится в ядро, где взаимодействует с транскрипционным комплексом CSL. В результате это приводит к экспрессии эффекторных генов семейства HES и родственных ему HERP/Hey/HRT. Сигнальный путь

Notch1 взаимодействует с сигнальными путями AP и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/Akt [63].

Результаты иммуногистохимического исследования продемонстрировали повышенную экспрессию Notch1 в некоторых метастатических злокачественных новообразованиях гортани, предстательной железы и желудка по сравнению с первичными злокачественными новообразованиями, что позволяет предположить, что Notch1 может играть большую роль в развитии или поддержании метастатических поражений [64]. Кроме того, активация Notch1 взаимодействует с несколькими онкогенными путями, такими как AKT, Мус и Ras/Raf/MAPK, способствующими развитию кастрат-резистентного РПЖ [65].

Активация фактора, индуцируемого гипоксией 1-α (HIF-1α), вызванная гипоксией, индуцирует фенотип стволовых клеток посредством активации пути Notch1, что приводит к усилению пролиферации, инвазии и миграции клеток РПЖ PC-3. Эти результаты были подтверждены *in vivo*: гипоксия усиливала туморогенность ксенотрансплантатных опухолей пу-

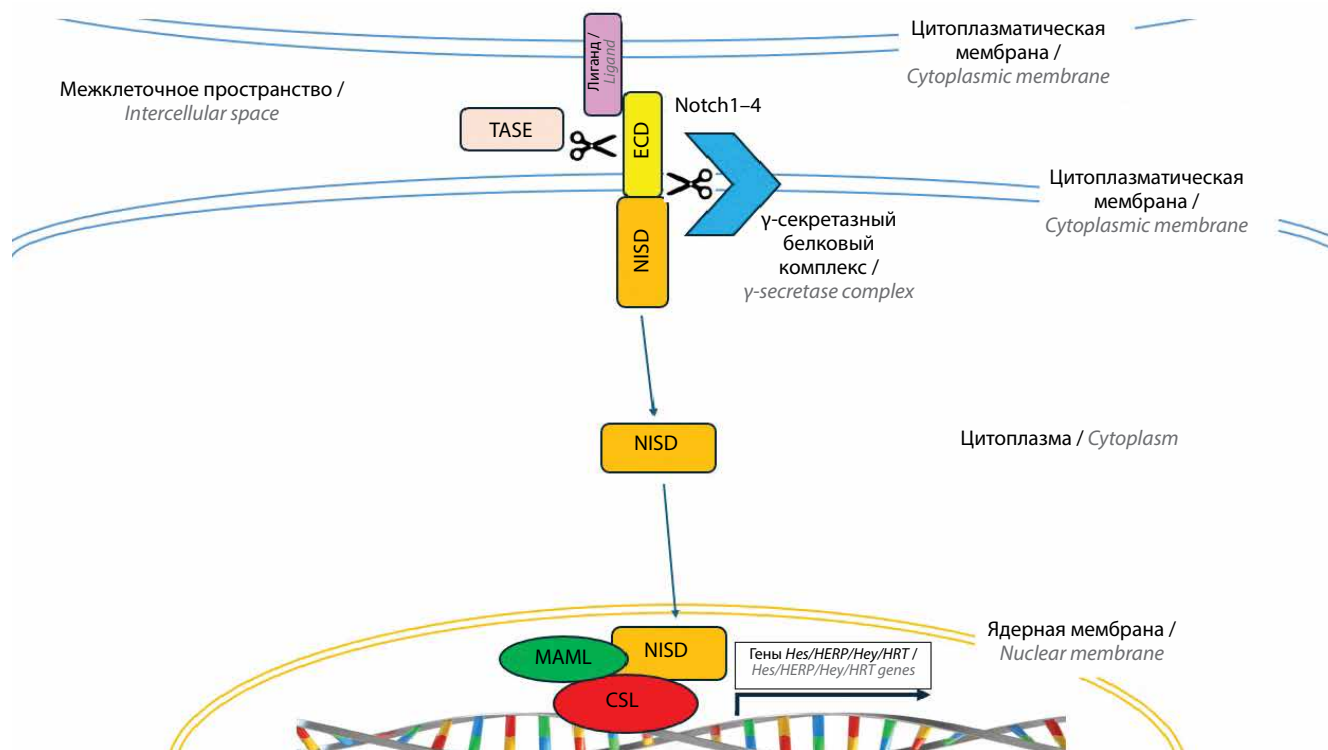


Рис. 4. Сигнальный путь Notch1. Рецептор Notch 1–4 взаимодействует с внеклеточным доменом одного из лигандов семейств Delta (Dll1–4) и Serrate (Jagged-1, -2) на соседних клетках. Это взаимодействие приводит к образованию каскада протеолитических расщеплений рецептора, в результате чего внутриклеточный домен Notch (NICD) транспортируется в ядро, где взаимодействует с ДНК-связывающим кофактором CSL и коактиватором MAML. В отсутствие NICD CSL функционирует как транскрипционный репрессор совместно с другими корепрессорами. После связывания с NICD CSL трансформируется в активатор и вызывает экспрессию генов семейств HES/HERP/Hey/HRT, участвующих в регуляции дифференцировки, пролиферации и выживания клеток

Fig. 4. Notch1 signaling pathway. The Notch 1–4 receptor interacts with the extracellular domain of one of the ligands of the Delta (Dll1–4) and Serrate (Jagged-1, -2) families on neighboring cells. This interaction leads to a cascade of proteolytic cleavages of the receptor, resulting in the Notch intracellular domain (NICD) being transported to the nucleus, where it interacts with the DNA-binding cofactor CSL and the coactivator MAML. In the absence of NICD, CSL functions as a transcriptional repressor in concert with other corepressors. After binding to NICD, CSL is transformed into an activator and induces the expression of genes of the HES/HERP/Hey/HRT families, which are involved in the regulation of cell differentiation, proliferation, and survival

тем повышения уровня экспрессии HIF-1 α для активации пути Notch1. Кроме того, уровни экспрессии HIF-1 α и Notch1 были значительно повышены в тканях РПЖ человека, а высокая экспрессия HIF-1 α коррелировала со степенью злокачественности РПЖ [66].

Прямой контакт макрофагов M2 индуцировал более высокую пролиферацию и инвазию в клетках РПЖ DU145, 22RV1 и TNP-1 по сравнению с бесконтактным способом совместного культивирования. При контакте с макрофагами у клеток РПЖ была повышена активность сигнального пути Notch1, что сопровождалось увеличением активности γ -секретазы и высокой экспрессией коактиватора MAML2. *In vivo* ингибирование сигнализации Notch1 замедляло рост опухоли, опосредованной макрофагами M2, и метастазирование в легкие. Примечательно, что инфильтрация макрофа-

гами M2, а также высокая активность сигнального пути Notch1 в раковых клетках была связана с более выраженной агрессивностью опухоли и худшей выживаемостью пациентов с РПЖ [67].

Сигнальный путь Hedgehog. Этот сигнальный путь участвует в поддержании стволовых клеток во многих зрелых тканях, включая эпителий внутренних органов и мозга (рис. 5). Аномальная активация пути Hedgehog во многих из этих тканей связана с возникновением опухолей. Лигандзависимая активация пути вовлечена в развитие различных видов рака, включая желудочно-кишечные опухоли, РПЖ и рак поджелудочной железы. В целом результаты исследований свидетельствуют о том, что лиганды Hedgehog, продуцируемые этими опухолями и/или их стромальной средой, поддерживают стволовые/прогениторные

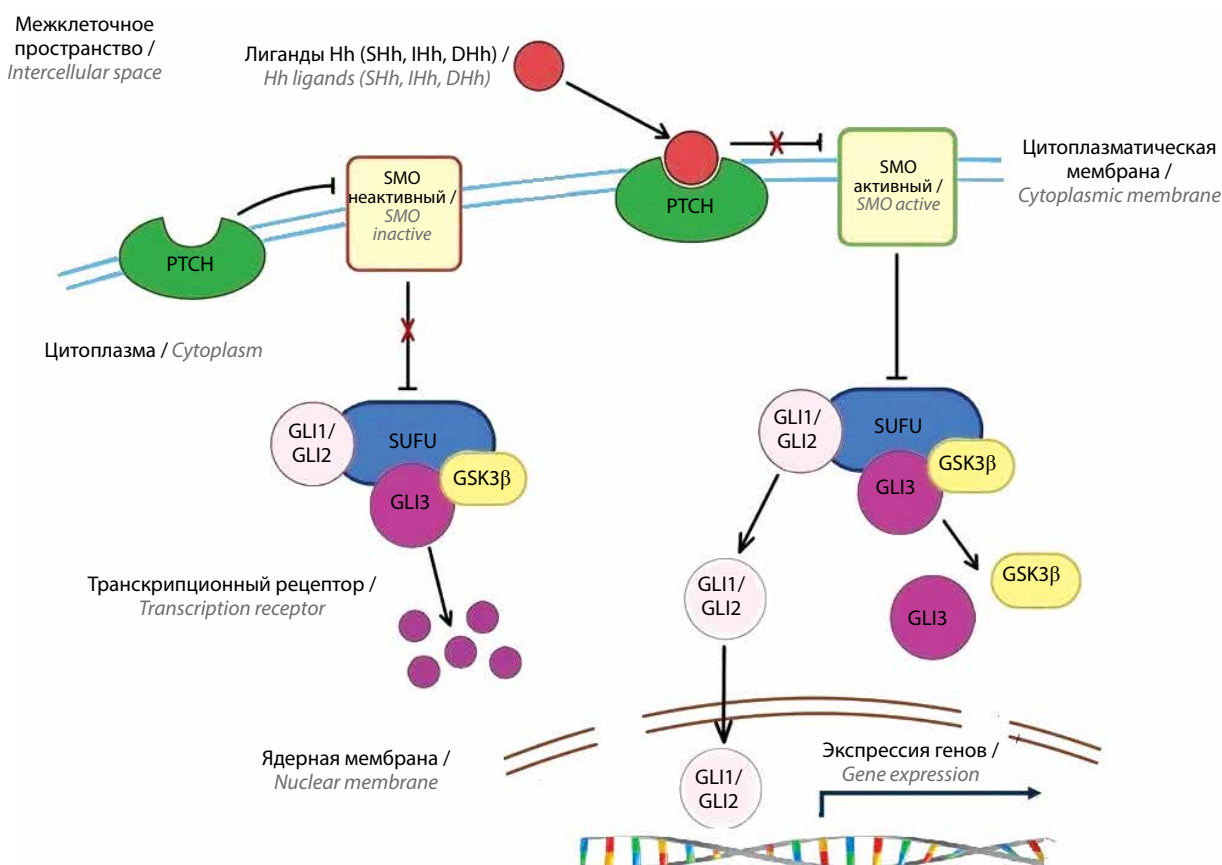


Рис. 5. Сигнальный путь Hedgehog. Секреторные белки Hedgehog (Hh) взаимодействуют с трансмембранными рецепторами *Ptch1* (protein patched homolog 1) и *Ptch2* (protein patched homolog 2). В неактивном состоянии *Ptch1/2* подавляют активность другого белка — *SMO* (Smoothered), который является гомологом G-протеин-ассоциированного рецептора. Связывание Hh с *Ptch1/2* блокирует ингибирующий эффект *Ptch1/2* на *SMO*. В результате *SMO* инициирует внутриклеточный каскад событий, ведущих к активации и ядерной транслокации транскрипционных факторов *GLI1*, *GLI2*, *GLI3*. В ядре *Gli* связываются с промоторами целевых генов, участвующих в развитии тканей, клеточной пролиферации, дифференцировке и опухолевом росте

Fig. 5. Hedgehog signaling pathway. Hedgehog secretory proteins (Hh) interact with the transmembrane receptors *Ptch1* (protein patched homolog 1) and *Ptch2* (protein patched homolog 2). In an inactive state, *Ptch1/2* suppress the activity of another protein, *SMO* (Smoothered), which is a homolog of the G-protein-associated receptor. Binding of Hh to *Ptch1/2* blocks the inhibitory effect of *Ptch1/2* on *SMO*. As a result, *SMO* initiates an intracellular cascade of events leading to the activation and nuclear translocation of transcription factors *GLI1*, *GLI2*, *GLI3*. In the nucleus, *Gli* bind to promoters of target genes involved in tissue development, cell proliferation, differentiation, and tumor growth

клетки в недифференцированном пролиферативном состоянии [68].

Секреторные белки Hedgehog — лиганды трансмембранного рецептора Ptc1/Ptc2 (protein patched homolog 1/2), при взаимодействии с которым рецептор становится неактивным и перестает оказывать ингибирующий эффект на трансмембранный рецептор SMO (Smoothed). В свою очередь SMO приводит к активации и ядерной транслокации транскрипционных факторов GLI1, GLI2, GLI3 (glioma-associated oncogene homolog) [69].

Высокая экспрессия GLI1 при РПЖ связана с поздней стадией первичной опухоли, метастазированием в лимфатические узлы и неблагоприятным прогнозом (низкой общей выживаемостью). Кроме того, экспрессия GLI1 положительно коррелирует с маркерами стволовых клеток CD44 [70].

Результаты анализа образцов РПЖ с помощью иммуногистохимического исследования и полимеразной цепной реакции для оценки экспрессии матричной РНК (мРНК) показали, что экспрессия Hedgehog коррелирует с неблагоприятными прогностическими параметрами, такими как больший размер опухоли, высокий уровень ПСА, высокое значение индекса Глисона, перинеуральная инвазия и атипичный полиморфизм [71].

Обнаружено, что гены *CDKN2A/p16/INK4A*, *Мyc* и *CDK2* связаны с GLI и способствуют пролиферации опухолевых клеток, независимых от AP [72]. Повышенная секреция Hedgehog обнаружена *in vivo* и *in vitro* в популяции CD44⁺CD24⁻-клеток в линиях РПЖ LNCaP, DU145, PCSC1. Также CD44⁺CD24⁻-клетки отличались инвазивными свойствами [73], что может быть подтверждением участия Hedgehog в пролиферации клеток, имеющих фенотип стволовости и устойчивость к антиандрогеновой терапии.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Современные исследования в области лечения РПЖ нацелены на выявление новых сигнальных путей и препаратов, способных преодолеть резистентность раковых клеток и повысить эффективность противоопухолевой терапии. Результаты научных работ последних лет демонстрируют эффективность использования ингибиторов ключевых сигнальных путей, нацеленных на подавление пролиферации, миграции и инвазии клеток РПЖ.

Так, комбинированное лечение абиратероном и ICG-001 — ингибитором β -катенина, способствовало преодолению резистентности к терапии, значительно снижая клеточную пролиферацию и уровень маркеров стволовых клеток на модели *in vivo* в клеточных линиях РПЖ LNCaP и C4-2B, резистентных к абиратерону. Эта комбинация подавляла рост опухолей,

миграцию, инвазию и способность опухолевых клеток образовывать колонии [74].

Гастродин, выделенный из корневищ орхидеи, продемонстрировал ингибирующее воздействие на канонический путь Wnt/ β -катенин РПЖ. Он подавлял пролиферацию раковых клеток на клеточных линиях PC3 и DU145 [75].

Также выявлено, что JPH203 — селективный ингибитор LAT1 — может стать потенциальной альтернативой в лечении кастрат-резистентного РПЖ. Сиалогликопротеин CD24, функционирующий как молекула адгезии, является целевой мишенью LAT1. Применение JPH203 снижало уровень экспрессии CD24 и подавляло активацию сигнального пути Wnt/ β -катенин в клеточных линиях C4-2 и PC-3 [76].

Обнаружено, что ресвератрол оказывает ингибирующее действие на транскрипционную активность STAT3, индуцированную IL-6, а также транскрипционную активность AP, индуцированную дигидротестостероном и/или IL-6 в клетках РПЖ LNCaP. Кроме того, наблюдалось снижение уровня ПСА. Таким образом, ресвератрол может быть использован в лечении РПЖ [77].

Индукцированные IL-6 пролиферация и жизнеспособность клеток в линиях PC3 и DU145 были ингибированы отваром Zhoushi Qiling (ZQD). ZQD снижал уровни мРНК IL-6, IL-1 β , STAT3, Bcl2 и CyclinD1, стимулированные IL-6. В тканях ксенотрансплантатов отмечалось уменьшение пролиферации клеток, объема и массы опухоли, а также снижение экспрессии мРНК и белков IL-6 и pSTAT3 [78].

Рубимаиллин, полученный из лекарственного растения *Rubia cordifolia*, ингибировал *in vitro* миграцию и инвазию клеток DU145 и PC3, что сопровождалось снижением уровня экспрессии белков Notch-1, MMP-2, MMP-9 и Hes-1 [79].

Тегасерода малеат ингибировал *in vitro* пролиферацию, образование колоний, миграцию, а также инвазию клеток РПЖ DU145 и PC-3. Кроме того на моделях *in vivo* обнаружены остановка клеточного цикла и апоптоз раковых клеток. Механизм действия тегасерода малеата заключается в подавлении активности GLI2 и его нисходящих мишеней, что приводит к ингибированию сигнального пути Sonic Hedgehog [80].

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что применение ингибиторов сигнальных путей, описанных в данной статье, является весьма перспективным для комбинированного подхода в противоопухолевой терапии кастрат-резистентного РПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие кастрат-резистентного РПЖ сопровождается изменениями активности многих сигнальных путей, таких как WNT/ β -катенин, IL-6/STAT3, ALDH1, Notch1 и Hedgehog, которые регулируют экспрессию генов, ответственных за плюрипотентность, самообновление и дифференцировку. Это указывает на то, что ОСК ответственны за прогрессию

злокачественного новообразования. Свойства, которыми обладают эти клетки, могут способствовать возникновению опухоли, инвазии, метастазированию и устойчивости к противоопухолевой терапии.

Вышеуказанные сигнальные пути могут выступать в качестве прогностических биомаркеров, а также

стать мишенью для разработки новых стратегий лечения прогрессирующего РПЖ. Возможно, есть другие сигнальные пути, которые способствуют приобретению опухолевыми клетками фенотипа стволовости. В связи с этим дальнейшее изучение ОСК является весьма перспективным.

Л и т е р а т у р а / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.).
2. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
3. Yu C., Yao Z., Jiang Y., Keller E.T. Prostate cancer stem cell biology. *Minerva Urol Nefrol* 2012;64(1):19–33.
4. Омельчук Е.П., Кутилин Д.С., Димитриади С.Н. и др. Молекулярно-генетические аспекты радиорезистентности рака предстательной железы. *Бюллетень сибирской медицины* 2021;20(3):182–92.
Omelchuk E.P., Kutilin D.S., Dimitriadis S.N. et al. Molecular and genetic aspects of prostate cancer radioresistance. *Bulletin of Siberian Medicine* 2021;20(3):182–92. (In Russ.).
5. Virchow R. *Editorial Archiv fuer pathologische Anatomie und Physiologie und fuer klinische Medizin*. Berlin, 1855. (In German). Available at: https://books.google.ru/books/about/Archiv_f%C3%BCr_pathologische_Anatomie_und_P.html?id=6IYvAAAAIAAJ&redir_esc=y
6. Cohnheim J. Ueber entzündung und eiterung. *Path Anat Physiol Klin Med* 1867;40:1–79. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02968135>
7. Bruce W.R., van der Gaag H. A quantitative assay for the number of murine lymphoma cells capable of proliferation *in vivo*. *Nature* 1963;199:79–80. DOI: 10.1038/199079a0
8. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997;3(7):730–7. DOI: 10.1038/nm0797-730
9. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(7):3983–8. DOI: 10.1073/pnas.0530291100
10. Kim C.F., Jackson E.L., Woolfenden A.E. et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 2005;121:823–35. DOI: 10.1016/j.cell.2005.03.032
11. O'Brien C.A., Pollett A., Gallinger S., Dick J.E. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007;445(7123):106–10. DOI: 10.1038/nature05372
12. Szotek P.P., Pieretti-Vanmarcke R., Masiakos P.T. et al. Ovarian cancer side population defines cells with stem cell-like characteristics and Mullerian Inhibiting Substance responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(30):11154–9. DOI: 10.1073/pnas.0603672103
13. Piccirillo S.G.M., Reynolds B.A., Zanetti N. et al. Bone morphogenetic proteins inhibit the tumorigenic potential of human brain tumour-initiating cells. *Nature* 2006;444(7120):761–5. DOI: 10.1038/nature05349
14. Collins A.T., Berry P.A., Hyde C. et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005;65(23):10946–51. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018
15. Miller S.J., Lavker R.M., Sun T.T. Interpreting epithelial cancer biology in the context of stem cells: tumor properties and therapeutic implications. *Biochim Biophys Acta* 2005;1756(1):25–52. DOI: 10.1016/j.bbcan.2005.07.003
16. Vezzoni L., Parmiani G. Limitations of the cancer stem cell theory. *Cytotechnology* 2008;58:3–9. DOI: 10.1007/s10616-008-9166-8
17. Fabian A., Vereb G., Szollosi J. The hitchhikers guide to cancer stem cell theory: markers, pathways and therapy. *Cytometry A* 2013;83(1):62–71. DOI: 10.1002/cyto.a.22206
18. Ni C., Huang J. Dynamic regulation of cancer stem cells and clinical challenges. *Clin Transl Oncol* 2013;15(4):253–8. DOI: 10.1007/s12094-012-0927-7
19. Saunders N.A., Simpson F., Thompson E.W. et al. Role of intratumoural heterogeneity in cancer drug resistance: molecular and clinical perspectives. *EMBO Mol Med* 2012;4(8):675–84. DOI: 10.1002/emmm.201101131
20. Di Lorenzo G., Autorino R., D'Armiento F.P. et al. Expression of proto-oncogene c-kit in high risk prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(9):987–92. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.07.017
21. Patrawala L., Calhoun-Davis T., Schneider-Broussard R. et al. Hierarchical organization of prostate cancer cells in xenograft tumors: the CD44+alpha2beta1+ cell population is enriched in tumor-initiating cells. *Cancer Res* 2007;67(14):6796–805. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0490
22. Burger P.E., Gupta R., Xiong X. et al. High aldehyde dehydrogenase activity: a novel functional marker of murine prostate stem/progenitor cells. *Stem Cells* 2009;27(9):2220–8. DOI: 10.1002/stem.135
23. Ugolkov A.V., Eisengart L.J., Luan C. et al. Expression analysis of putative stem cell markers in human benign and malignant prostate. *Prostate* 2011;71(1):18–25. DOI: 10.1002/pros.21217
24. Trerotola M., Li J., Alberti S. et al. Trop-2 inhibits prostate cancer cell adhesion to fibronectin through the beta1 integrin-RACK1 axis. *J Cell Physiol* 2012;227(11):3670–7. DOI: 10.1002/jcp.24074
25. Fang Y., Fliss A.E., Robins D.M. et al. Hsp90 regulates androgen receptor hormone binding affinity *in vivo*. *J Biol Chem* 1996;271(45):28697–702. DOI: 10.1074/jbc.271.45.28697
26. Askew E.B., Gampe R.T. Jr., Stanley T.B. et al. Modulation of androgen receptor activation function 2 by testosterone and dihydrotestosterone. *J Biol Chem* 2007;282(35):25801–16. DOI: 10.1074/jbc.M703268200
27. Balk S., Knudsen K. AR, the cell cycle, and prostate cancer. *Nucl Recept Signal* 2008;6:e001. DOI: 10.1621/nrs.06001

28. Penning T.M. Dehydroepiandrosterone (DHEA)-SO₄ depot and castration-resistant prostate cancer. *Vitam Horm* 2018;108:309–31. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.01.007
29. Nyquist M.D., Corella A., Coleman I. et al. Combined TP53 and RB1 Loss promotes prostate cancer resistance to a spectrum of therapeutics and confers vulnerability to replication stress. *Cell Rep* 2020;31(8):107669. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107669
30. Van der Steen T., Tindall D.J., Huang H. Posttranslational modification of the androgen receptor in prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2013;14(7):14833–59. DOI: 10.3390/ijms140714833
31. Le T.K., Duong Q.H., Baylot V. et al. Castration-resistant prostate cancer: from uncovered resistance mechanisms to current treatments. *Cancers (Basel)* 2023;15(20):5047. DOI: 10.3390/cancers15205047
32. Fu X., Liu J., Yan X. et al. Heat shock protein 70 and 90 family in prostate cancer. *Life (Basel)* 2022;12(10):1489. DOI: 10.3390/life12101489
33. Truica C.I., Byers S., Gelmann E.P. Beta-catenin affects androgen receptor transcriptional activity and ligand specificity. *Cancer Res* 2000;60(17):4709–13.
34. Wan X., Liu J., Lu J.F. et al. Activation of β -catenin signaling in androgen receptor-negative prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 2012;18(3):726–36. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2521
35. Rajan P., Sudbery I.M., Villasevil M.E. et al. Next-generation sequencing of advanced prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Eur Urol* 2014;66(1):32–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.011
36. Koushyar S., Meniel V.S., Phesse T.J. et al. Exploring the Wnt pathway as a therapeutic target for prostate cancer. *Biomolecules* 2022;12(2):309. DOI: 10.3390/biom12020309
37. Chesire D.R., Ewing C.M., Gage W.R. et al. *In vitro* evidence for complex modes of nuclear beta-catenin signaling during prostate growth and tumorigenesis. *Oncogene* 2002;21(12):2679–94. DOI: 10.1038/sj.onc.1205352
38. Lee G.T., Kwon S.J., Kim J. et al. WNT5A induces castration-resistant prostate cancer via CCL2 and tumour-infiltrating macrophages. *Br J Cancer* 2018;118(5):670–8. DOI: 10.1038/bjc.2017.451
39. Bisson I., Prowse D.M. WNT signaling regulates self-renewal and differentiation of prostate cancer cells with stem cell characteristics. *Cell Res* 2009;19:683–97. DOI: 10.1038/cr.2009.43
40. Huang B., Lang X., Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers. *Front Oncol* 2022;12:1023177. DOI: 10.3389/fonc.2022.1023177
41. Yu H., Pardoll D., Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009;9(11):798–809. DOI: 10.1038/nrc2734
42. Bronte-Tinkew D.M., Terebiznik M., Franco A. et al. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A activates the signal transducer and activator of transcription 3 pathway *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res* 2009;69(2):632–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1191
43. Wu S., Rhee K.J., Albesiano E. et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nature Med* 2009;15(9):1016–22. DOI: 10.1038/nm.2015
44. Samavati L., Rastogi R., Du W. et al. STAT3 tyrosine phosphorylation is critical for interleukin 1 β and interleukin-6 production in response to lipopolysaccharide and live bacteria. *Mol Immunol* 2009;46(8–9):1867–77. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.02.018
45. Darnell J.E. Jr., Kerr I.M., Stark G.R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994;264(5164):1415–21. DOI: 10.1126/science.8197455
46. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6(4):295–307. DOI: 10.1038/nri1806
47. Wu X., Tao P., Zhou Q. et al. IL-6 secreted by cancer-associated fibroblasts promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer via JAK2/STAT3 signaling pathway. *Oncotarget* 2017;8(13):20741–50. DOI: 10.18632/oncotarget.15119
48. Banerjee K., Resat H. Constitutive activation of STAT3 in breast cancer cells: a review. *Int J Cancer* 2016;138(11):2570–8. DOI: 10.1002/ijc.29923
49. Singh A.K., Bhadauria A.S., Kumar U. et al. Novel fused oxazepino-indoles (FOIs) attenuate liver carcinogenesis via IL-6/JAK2/STAT3 signaling blockade as evidenced through data-based mathematical modeling. *Life Sci* 2018;201:161–72. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.02.029
50. Zhang X., Hu F., Li G. et al. Human colorectal cancer-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through IL-6/JAK2/STAT3 signaling. *Cell Death Dis* 2018;9(2):25. DOI: 10.1038/s41419-017-0176-3
51. Fang X., Hong Y., Dai L. et al. CRH promotes human colon cancer cell proliferation via IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway and VEGF-induced tumor angiogenesis. *Mol Carcinogen* 2017;56(11):2434–45. DOI: 10.1002/mc.22691
52. Wang L., Zhang F., Cui J.Y. et al. CAFs enhance paclitaxel resistance by inducing EMT through the IL-6/JAK2/STAT3 pathway. *Oncol Rep* 2018;39(5):2081–90. DOI: 10.3892/or.2018.6311
53. Sun C., Yang J., Cheng H.B. et al. 2-Hydroxy-3-methylanthraquinone inhibits lung carcinoma cells through modulation of IL-6-induced JAK2/STAT3 pathway. *Phytomedicine* 2019;61:152848. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152848
54. Zhang X., Lu H., Hong W. et al. Tyrphostin B42 attenuates trichostatin a-mediated resistance in pancreatic cancer cells by antagonizing IL-6/JAK2/STAT3 signaling. *Oncol Rep* 2018;39(4):1892–900. DOI: 10.3892/or.2018.6241
55. Culig Z., Puhf M. Interleukin-6: a multifunctional targetable cytokine in human prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2012;360(1–2):52–8. DOI: 10.1016/j.mce.2011.05.033
56. Adler H.L., McCurdy M.A., Kattan M.W. et al. Elevated levels of circulating interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in patients with metastatic prostatic carcinoma. *J Urol* 1999;161(1):182–7.
57. Schroeder A., Herrmann A., Cherryholmes G. et al. Loss of androgen receptor expression promotes a stem-like cell phenotype in prostate cancer through STAT3 signaling. *Cancer Res* 2014;74(4):1227–37. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0594
58. Schnier J.B., Kaur G., Kaiser A. et al. Identification of cytosolic aldehyde dehydrogenase 1 from non-small cell lung carcinomas as a flavopiridol-binding protein. *FEBS Lett* 1999;454(1–2):100–4. DOI: 10.1016/s0014-5793(99)00773-5
59. Li T., Su Y., Mei Y. et al. ALDH1A1 is a marker for malignant prostate stem cells and predictor of prostate cancer patients' outcome. *Lab Invest* 2010;90(2):234–44. DOI: 10.1038/labinvest.2009.127
60. Kalantari E., Saadi F.H., Asgari M. et al. Increased expression of ALDH1A1 in prostate cancer is correlated with tumor aggressiveness: a tissue microarray study of Iranian patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017;25(8):592–8. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000343
61. Matsika A., Srinivasan B., Day C. et al. Cancer stem cell markers in prostate cancer: an immunohistochemical study of ALDH1, SOX2 and EZH2. *Pathology* 2015;47(7):622–8. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000325
62. Van den Hoogen C., van der Horst G., Cheung H. et al. High aldehyde dehydrogenase activity identifies tumor-initiating and metastasis-initiating cells in human prostate cancer. *Cancer Res* 2010;70(12):5163–73. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3806
63. Shen M.M., Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev* 2010;24(18):1967–2000. DOI: 10.1101/gad.1965810
64. Zhu H., Zhou X., Redfield S. et al. Elevated EXpression of Notch1 Is associated with metastasis of human malignancies. *Int J Surg Pathol* 2013;21(5):449–54. DOI: 10.1177/1066896913496146

65. Stoyanova T., Riedinger M., Lin S. et al. Activation of Notch1 synergizes with multiple pathways in promoting castration-resistant prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(42):E6457–66. DOI: 10.1073/pnas.1614529113
66. Wu K., Wu M., Yang H. et al. Hypoxia promotes conversion to a stem cell phenotype in prostate cancer cells by activating HIF-1 α /Notch1 signaling pathway. *Clin Transl Oncol* 2023;25(7):2138–52. DOI: 10.1007/s12094-023-03093-w
67. Shi F., Sun M.H., Zhou Z. et al. Tumor-associated macrophages in direct contact with prostate cancer cells promote malignant proliferation and metastasis through NOTCH1 pathway. *Int J Biol Sci* 2022;18(16):5994–6007. DOI: 10.7150/ijbs.73141
68. Jiang J. Hedgehog signaling mechanism and role in cancer. *Semin Cancer Biol* 2022;85:107–22. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.04.003
69. Cohen M.M. Jr. The hedgehog signaling network. *Am J Med Genet A* 2003;123A(1):5–28. DOI: 10.1002/ajmg.a.20495
70. Lv L., Yang Z., Ma T. et al. Gli1, a potential cancer stem cell marker, is strongly associated with prognosis in prostate cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;11(10):4957–66.
71. Kim T.J., Lee J.Y., Hwang T.K. et al. Hedgehog signaling protein expression and its association with prognostic parameters in prostate cancer: a retrospective study from the view point of new 2010 anatomic stage/prognostic groups. *J Surg Oncol* 2011;104(5):472–9. DOI: 10.1002/jso.21988
72. Bernard D., Pourtier-Manzanedo A., Gil J. et al. Myc confers androgen-independent prostate cancer cell growth. *J Clin Invest* 2003;112(11):1724–31. DOI: 10.1172/JCI19035
73. Klarmann G.J., Hurt E.M., Mathews L.A. et al. Invasive prostate cancer cells are tumor initiating cells that have a stem cell-like genomic signature. *Clin Exp Metastasis* 2009;26(5):433–46. DOI: 10.1007/s10585-009-9242-2
74. Atawia I.M., Kushwaha P.P., Verma S. et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin pathway overcomes therapeutic resistance to abiraterone in castration-resistant prostate cancer. *Mol Carcinog* 2023;62(9):1312–24. DOI: 10.1002/mc.23565
75. Liu Y.M., Wu A.D., Chen Y. et al. Gastrodin inhibits prostate cancer proliferation by targeting canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Med Oncol* 2023;41(1):32. DOI: 10.1007/s12032-023-02254-9
76. Saito S., Ando K., Sakamoto S. et al. The LAT1 inhibitor JPH203 suppresses the growth of castration-resistant prostate cancer through a CD24-mediated mechanism. *Cancer Sci* 2024;115(7):2461–72. DOI: 10.1111/cas.16191
77. Lee M.H., Kundu J.K., Keum Y.S. et al. Resveratrol Inhibits IL-6-induced transcriptional activity of AR and STAT3 in human prostate cancer LNCaP-FGC cells. *Biomol Ther (Seoul)* 2014;22(5):426–30. DOI: 10.4062/biomolther.2014.061
78. Cao H., Feng Y., Sun P. et al. Zhoushi Qiling decoction inhibits proliferation of human prostate cancer cells through IL6/STAT3 pathway. *J Cancer* 2023;14(12):2246–54. DOI: 10.7150/jca.84943
79. Cai F., Guo S., Huang S. et al. Rubimaillin suppresses proliferation, migration and invasion of prostate cancer cells via the Notch-1/MMP signaling pathway. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2020;66(2):130–4.
80. Cai M., Ge S., Hong Y. et al. Tegaserod maleate exerts anti-tumor effects on prostate cancer via repressing sonic hedgehog signaling pathway. *Mol Med* 2025;31(1):30. DOI: 10.1186/s10020-025-01080-1

Вклад авторов

Р.И. Шаяхметов, Д.В. Ишметова: обзор литературы по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста статьи;

Т.Ч. Ле: разработка концепции, написание текста статьи;

А.И. Рахматуллина: сбор и анализ данных, написание текста статьи;

Р.Р. Ишемгулов, В.Н. Павлов: разработка концепции, редактирование.

Authors' contributions

R.I. Shayakhmetov, D.V. Ishmetova: literature review on the topic of the article, data collection and analysis, article writing;

T.Ch. Le: concept development, article writing;

A.I. Rakhmatullina: data collection and analysis, article writing;

R.R. Ishemgulov, V.N. Pavlov: concept development, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.И. Шаяхметов / R.I. Shayakhmetov: <https://orcid.org/0009-0003-7673-1766>

Т.Ч. Ле / T.Ch. Le: <https://orcid.org/0009-0007-7467-5034>

Д.В. Ишметова / D.V. Ishmetova: <https://orcid.org/0000-0001-9393-2875>

А.И. Рахматуллина / A.I. Rakhmatullina: <https://orcid.org/0009-0009-8191-9951>

В.Н. Павлов / V.N. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Приоритет-2030».

Funding. The work was carried out with the support of the Strategic Academic Leadership Program of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russia “Priority-2030”.

Статья поступила: 17.07.2025. **Принята к публикации:** 27.03.2026. **Опубликована онлайн:** 19.06.2026.

Article submitted: 17.07.2025. **Accepted for publication:** 27.03.2026. **Published online:** 19.06.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-62-70>

Связь сывороточных уровней галектина-3 с клинико-морфологическими характеристиками колоректального рака

Н.Е. Кушлинский^{1,2}, А.В. Варивода², Е.А. Мороз¹, О.В. Ковалева¹, И.А. Крупаткин², Ю.Б. Кузьмин²,
А.А. Алферов^{1,2}, В.П. Рязанский³, С.О. Кочкина¹, З.З. Мамедли¹, И.С. Стилиди¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

³АО «Государственный научно-исследовательский институт приборостроения»; Россия, 129226 Москва, пр-т Мира, 125

Контакты: Николай Евгеньевич Кушлинский kne3108@gmail.com

Введение. Галектины представляют собой семейство β-галактозидсвязывающих белков, участвующих в регуляции клеточной адгезии, пролиферации, апоптоза и иммунного ответа, которые играют большую роль в канцерогенезе. Галектин-3 – единственный химерный белок семейства галектинов, функциональная активность которого определяется способностью к олигомеризации. Его высокие экспрессия в опухолевой ткани и концентрация в сыворотке крови ассоциированы с прогрессированием колоректального рака (КРР). Однако клинико-морфологическая и прогностическая значимость сывороточных уровней галектина-3 при данном заболевании остается недостаточно изученной.

Цель исследования – анализ ассоциации уровней галектина-3 в сыворотке крови пациентов с ключевыми клиническими, морфологическими характеристиками КРР и прогнозом.

Материалы и методы. Обследованы 210 первичных ранее не леченных больных КРР различных стадий в возрасте от 31 до 75 лет (114 мужчин и 96 женщин). Контрольную группу составили 32 здоровых донора 31–67 лет (20 женщин и 12 мужчин). Клинический диагноз во всех случаях подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей пищеварительного тракта Всемирной организации здравоохранения (2019). У всех пациентов выявлена аденокарцинома толстой кишки различной степени дифференцировки. Концентрацию галектина-3 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human Galectin-3 Quantikine ELISA (R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркера выражали нанogramмах (нг) на 1 мл сыворотки крови. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Общую выживаемость оценивали с помощью метода Каплана–Майера и с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Иммуноферментный анализ выявил, что исходные (до лечения) уровни галектина-3 в сыворотке крови 210 ранее не леченных больных КРР колебались в широких пределах – от 2,6 до 24,7 нг/мл, и медиана его содержания (10,7 нг/мл) была статистически значимо выше, чем у 32 здоровых доноров группы контроля (8,6 нг/мл) ($p = 0,004$). Данные ROC-анализа не позволяют использовать определение уровней сывороточного галектина-3 в диагностике КРР (чувствительность теста 39 %, специфичность 94 %). В ходе исследования не выявлено значимых ассоциаций уровней галектина-3 с основными клиническими и морфологическими характеристиками КРР. Однофакторный и регрессионный анализы уровня этого белка методом Кокса продемонстрировали его неблагоприятную прогностическую значимость у больных КРР ($p = 0,0006$ и $p = 0,0001$ соответственно).

Заключение. У больных КРР выявлено статистически значимое повышение концентраций галектина-3 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами. Несмотря на отсутствие ассоциаций с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, высокие исходные уровни сывороточного галектина-3 у пациентов с данным заболеванием значимо связаны с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости.

Ключевые слова: галектин-3, колоректальный рак, сыворотка крови, опухолевый маркер

Для цитирования: Кушлинский Н.Е., Варивода А.В., Мороз Е.А. и др. Связь сывороточных уровней галектина-3 с клинико-морфологическими характеристиками колоректального рака. Успехи молекулярной онкологии 2026; 13(2):62–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-62-70>

Association of serum galectin-3 levels in patients with key clinical and morphological characteristics of colorectal cancer

N.E. Kushlinskii^{1,2}, A.V. Varivoda², E.A. Moroz¹, O.V. Kovaleva¹, I.A. Krupatkin², Yu.B. Kuzmin², A.A. Alferov^{1,2}, V.P. Ryazanski³, S.O. Kochkina¹, Z.Z. Mamedli¹, I.S. Stilidi¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

³State Research Institute of Instrument Engineering; 125 Mira Prospekt, Moscow 129226, Russia

Contacts: Nikolay Evgenievich Kushlinskii kne3108@gmail.com

Introduction. Galectins are a family of β -galactoside-binding proteins involved in the regulation of cell adhesion, proliferation, apoptosis, and the immune response, playing a key role in carcinogenesis. Galectin-3 is the only chimeric protein of the galectin family, whose functional activity is determined by its ability to oligomerize. Increased expression of galectin-3 in tumor tissue and its high serum concentration are associated with colorectal cancer (CRC) progression. However, the clinical, morphological, and prognostic significance of serum galectin-3 levels in this disease remains poorly understood.

Aim. To analyze the association of galectin-3 levels in the blood serum of patients with key clinical, morphological characteristics and prognosis of CRC.

Materials and methods. A total of 210 previously untreated patients with CRC at various stages of the tumor were examined. These patients ranged in age from 31 to 75 years (114 men and 96 women). The control group consisted of 32 healthy donors aged 31 to 67 years (20 women and 12 men). The clinical diagnosis in all patients was confirmed by tumor morphological examination according to the International Histological Classification of Tumors of the Digestive Tract of the World Health Organization (2019). All patients were diagnosed with colon adenocarcinoma of varying degrees of differentiation. Galectin-3 concentrations were determined in serum collected using a standard method before the start of specific treatment using the Human Galectin-3 Quantikine ELISA reagents (R&D Systems, USA) according to the manufacturer's instructions. Measurements were performed on a BEP 2000 Advance automated enzyme-linked immunosorbent assay (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany). Marker levels were expressed as nanograms (ng) per 1 ml of serum. The nonparametric Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used to compare parameters and analyze their relationships. Overall survival was analyzed using the Kaplan-Meier method and the nonparametric Cox proportional hazards model. Differences and correlations were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Enzyme-linked immunosorbent assay revealed that baseline pre-treatment serum galectin-3 levels in 210 previously untreated CRC patients ranged widely from 2.6 to 24.7 ng/ml, and the median level (10.7 ng/ml) was statistically significantly higher than that in 32 healthy control donors (8.6 ng/ml) ($p = 0.004$). ROC analysis data do not support the use of serum galectin-3 levels in the diagnosis of CRC (test sensitivity 39 %, specificity 94 %). The study did not reveal any significant associations between galectin-3 levels and the main clinical and morphological characteristics of CRC. Univariate analysis and Cox regression analysis of galectin-3 levels revealed an unfavorable prognostic significance of this protein in patients with CRC ($p = 0.0006$ and $p = 0.0001$, respectively).

Conclusion. A statistically significant increase in serum galectin-3 concentrations was observed in patients with colorectal cancer compared to healthy donors. Despite the lack of associations with clinical and morphological characteristics of the tumor, elevated baseline serum galectin-3 levels in patients with colorectal cancer are significantly associated with a poor overall survival prognosis.

Keywords: galectin-3, colorectal cancer, serum, tumor marker

For citation: Kushlinsky N.E., Varivoda A.V., Moroz E.A. et al. Association of serum galectin-3 levels in patients with key clinical and morphological characteristics of colorectal cancer. *Uspehi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2026;13(2):62–70. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-62-70>

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире. В 2020 г. в мире зарегистрировано более 1,9 млн новых случаев КРР и 935 тыс. смертей от этой патологии [1]. Несмотря на то что уровень заболеваемости КРР относительно высок, смертность, связанная с ним, постепенно снижается на протяжении многих лет [2], что, вероятно, обусловлено совершенствованием методов ранней диагностики, снижением распространенности факторов риска

и улучшением результатов современных комплексных методов лечения [2, 3].

В настоящее время при диагностике КРР используются инвазивные и неинвазивные методы, включая рутинную колоноскопию и анализ кала на скрытую кровь, которые остаются стандартами первичного выявления данного заболевания [4]. Вместе с тем активное развитие молекулярной онкологии привело к внедрению биомаркерных подходов, расширяющих возможности ранней диагностики и динамического мониторинга КРР. В клинической практике в качестве

сывороточного маркера широко применяется раковоэмбриональный антиген (СЕА), используемый преимущественно для предоперационной оценки и послеоперационного мониторинга опухолей желудочно-кишечного тракта [5]. Параллельно проводятся интенсивные исследования тканевых молекулярных маркеров, позволяющих выявлять ключевые генетические нарушения, ассоциированные с развитием КРР, включая мутации в генах *KRAS*, *APC* и *PIK3CA*, что имеет большое значение для стратификации пациентов и выбора таргетной терапии [6]. Особое внимание в последние годы уделяется эпигенетическим биомаркерам, в частности анализу метилирования ДНК гена *SEPT9* в периферической крови, который уже внедрен в клиническую практику как перспективный неинвазивный метод диагностики КРР [7]. Несмотря на значительный прогресс в разработке молекулярных диагностических подходов, ограниченный спектр валидированных биомаркерных мишеней при этом заболевании по-прежнему представляет собой серьезную проблему, что определяет необходимость поиска новых диагностических и прогностических маркеров.

В контексте поиска новых молекулярных маркеров и терапевтических мишеней при КРР особый интерес представляют галектины — семейство β -галактозидсвязывающих белков, опосредующих взаимодействие с углеводными структурами через эволюционно консервативный домен распознавания углеводов (carbohydrate recognition domain, CRD) [8–10]. Галектины являются преимущественно цитозольными белками, которые секретируются неклассическими путями или транслоцируются в ядро, где участвуют в регуляции ключевых клеточных процессов, имеющих принципиальное значение для канцерогенеза и опухолевой прогрессии. Функциональная активность галектинов охватывает широкий спектр биологических эффектов, включая контроль клеточной дифференцировки и пролиферации, индукцию апоптоза, ангиогенез, модуляцию иммунного ответа, а также регуляцию клеточной адгезии и миграции, что напрямую связано с инвазией и метастазированием опухолей, в том числе при КРР [11–13]. Семейство из 15 галектинов подразделяют на 3 основные группы по структуре белка: прототипные галектины (галектин-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14, -15), галектины с tandemными повторами (галектин-4, -6, -8, -9, -12) и единственный химерный галектин-3 [14].

Среди представителей семейства галектинов особый интерес представляет галектин-3 — единственный химерный белок, структурные и функциональные особенности которого определяют его участие в ключевых этапах опухолевой прогрессии. Его высокая экспрессия в ткани колоректального рака и увеличение сывороточных уровней ассоциированы с неблагоприятным течением заболевания, однако клиничко-морфологическая и прогностическая зна-

чимость данного белка остается недостаточно изученной.

Цель исследования — анализ ассоциации уровней галектина-3 в сыворотке крови пациентов с основными клиничко-морфологическими характеристиками КРР и прогнозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 210 ранее не леченных больных КРР различных стадий (I–IV стадии) в возрасте от 31 до 75 лет (средний возраст 60,9 года), из них 114 мужчин (средний возраст 61,3 года) и 96 женщин (средний возраст 60,4 года). Пациенты прошли обследование и получили лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Контрольную группу составили 32 здоровых донора 31–67 лет (средний возраст 58,1 года), из них 20 женщин и 12 мужчин. Все процедуры, выполненные в исследовании, соответствуют этическим стандартам комитета по биомедицинской этике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина и Хельсинкской декларации 1964 г. с ее последующими изменениями.

Клинический диагноз всех пациентов подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей пищеварительного тракта Всемирной организации здравоохранения (2019). Во всех случаях выявлена аденокарцинома толстой кишки.

Концентрацию галектина-3 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human Galectin-3 Quantikine ELISA (R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркера выражали в нанogramмах (нг) на 1 мл сыворотки крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программ SPSS Statistics 27 и GraphPad Prism 10. При сравнении показателей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса для независимых выборок. Для оценки чувствительности и специфичности галектина-3 как маркера проведен ROC-анализ с расчетом индекса Юдена. Выживаемость оценивали с помощью метода Каплана–Майера. Сравнение статистической значимости различий между показателями проводили с использованием логарифмического рангового критерия. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость дополнительно выполняли многофакторный анализ с применением непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлены результаты сравнительного анализа концентрации галектина-3 в сыворотке крови здоровых доноров и больных КРР, а также диагностическая значимость данного маркера.

Выявлено, что исходные (до лечения) концентрации галектина-3 в сыворотке крови больных КРР и в группе контроля колебались в широких пределах (2,6–24,7 нг/мл и 4,4–16,7 нг/мл соответственно), медианы концентраций сывороточного галектина-3 у 210 больных КРР оказались статистически значимо выше (10,7 нг/мл), чем у 32 здоровых доноров (8,6 нг/мл ($p = 0,004$)).

ROC-анализ содержания галектина-3 в группах контроля и КРР показал, что площадь под кривой (AUC) составила 0,656 ($p = 0,004$), индекс Юдена – 0,323. При определенном оптимальном пороге концентрации галектина-3, равном 12,5 нг/мл, чувствительность теста составила 39 %, специфичность 94 %, что не позволяет использовать данный биомаркер в диагностике рака толстой кишки.

Далее выполнен анализ взаимосвязи сывороточного уровня галектина-3 с клинико-морфологическими характеристиками КРР (табл. 1).

Выявлено, что уровни галектина-3 в сыворотке крови больных КРР не зависели от декады жизни пациентов ($p = 0,076$) и локализации опухоли в различных отделах толстой кишки ($p = 0,141$). Медианы концентрации сывороточного галектина-3 не были ассоциированы с клинической стадией КРР ($p = 0,575$), размером опухоли ($p = 0,933$), наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ($p = 0,868$) и отдаленных органах ($p = 0,250$). Также не различались уровни галектина-3 в сыворотке крови больных КРР с поражением левого и правого отделов толстой кишки ($p = 0,643$).

На следующем этапе проанализированы отдаленные результаты лечения у 171 больного КРР; показатель прослеживаемости составил 81,4 %. Выживаемость оценивали с учетом порога максимального выброса биомаркера (по данным ROC-анализа), который составил 12,5 нг/мл, а также медианы содержания галектина-3 в сыворотке крови пациентов с КРР (10,7 нг/мл)

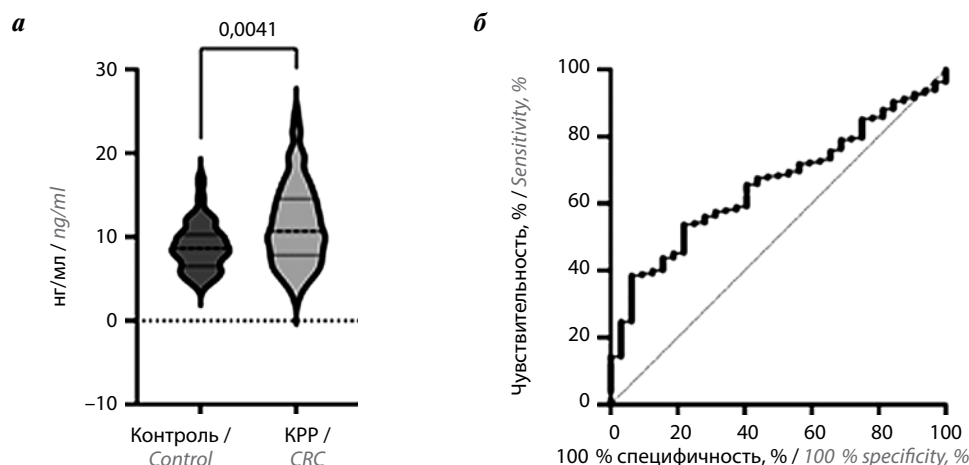


Рис. 1. Сравнительный анализ сывороточных уровней галектина-3 у здоровых доноров и больных колоректальным раком (КРР), а также диагностическая значимость данного маркера: а – уровни галектина-3 у больных КРР и здоровых доноров; б – ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность галектина-3 при диагностике КРР (площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,656; $p = 0,004$)

Fig. 1. Comparative analysis of serum galectin-3 levels in healthy donors and patients with colorectal cancer (CRC), as well as the diagnostic significance of this marker: а – galectin-3 levels in CRC patients and healthy donors; б – ROC curve reflecting the sensitivity and specificity of galectin-3 in the diagnosis of CRC (the area under the ROC curve (AUC) = 0.656; $p = 0.004$)

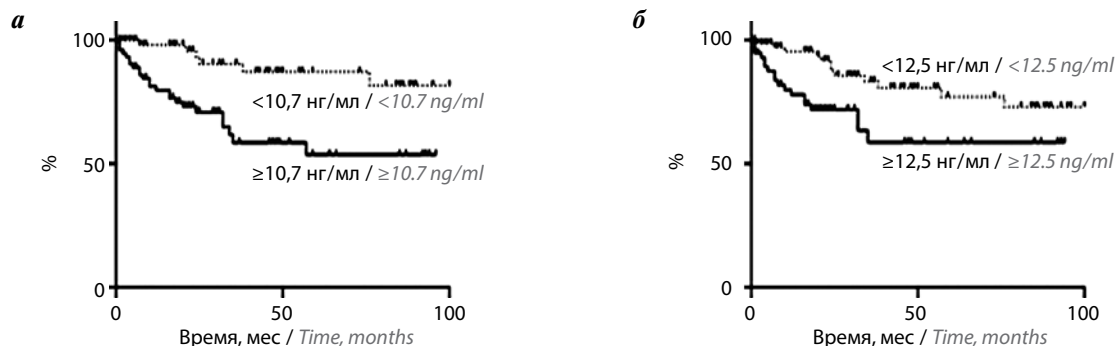


Рис. 2. Общая выживаемость больных колоректальным раком: а – с учетом медианы уровня галектина-3 в сыворотке крови; б – с учетом порога максимального выброса биомаркера по данным ROC-анализа

Fig. 2. Overall survival of patients with colorectal cancer: а – taking into account the median galectin-3 in the blood serum; б – taking into account the threshold of the maximum release of the biomarker according to ROC analysis

Таблица 1. Концентрации галектина-3 в сыворотке крови здоровых доноров и больных колоректальным раком в зависимости от основных клинических и морфологических характеристик заболевания

Table 1. Serum galectin-3 concentrations in controls and patients with colorectal cancer, taking into account the main clinical and morphological characteristics of the disease

Показатель Parameter	Число пациентов, <i>n</i> Number of patient, <i>n</i>	Уровень галектина-3, нг/мл Galectin-3 level, ng/ml	Медиана уровня галектина-3 (<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃), нг/мл Median of galectin-3 level (<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃), ng/ml	<i>p</i>
Группы: Groups:				
колоректального рака colorectal cancer	210	2,6–27,4	10,7 (7,8–14,5)	<0,001
контроля control	32	3,8–22,4	8,6 (6,7–10,3)	
Пол: Sex:				
мужской male	114	2,6–24,6	10,8 (7,9–14,5)	0,99
женский female	96	4,1–24,6	10,6 (7,7–14,9)	
Возраст, лет: Age, years:				
≤40	10	5,7–17,4	10,2 (6,2–15,0)	0,076
41–50	23	4,4–22,4	11,4 (8,1–14,1)	
51–60	70	2,6–22,4	10,8 (7,2–13,8)	
61–70	68	3,4–24,6	11,3 (7,7–14,0)	
>70	39	2,7–24,6	13,2 (10,2–16,3)	
Локализация опухоли: Tumor location:				
ободочная кишка colon	39	4,4–22,4	11,4 (8,0–14,9)	0,141
прямая кишка rectum	54	4,3–22,4	10,2 (8,0–14,5)	
ректосигмоидный отдел rectosigmoid junction	22	3,5–20,5	12,4 (9,5–17,3)	
сигмовидная кишка sigmoid colon	76	2,6–24,6	10,2 (7,4–14,2)	
слепая кишка cesum	19	2,7–16,0	9,8 (7,2–13,2)	
Отдел толстой кишки: Colon segment:				
левый left	58	2,7–22,4	11,3 (7,7–13,7)	0,643
правый right	152	2,6–24,6	10,5 (7,8–14,7)	
Стадия: Stage:				
I	31	3,4–24,6	10,7 (8,2–14,9)	0,575
II	62	2,6–24,6	10,1 (7,3–13,6)	
III	69	2,7–22,4	10,2 (7,4–15,3)	
IV	48	4,6–23,8	12,1 (9,1–15,0)	
T-стадия: T-stage:				
T1	10	3,4–16,1	11,0 (8,4–14,2)	0,933
T2	32	4,3–24,6	10,6 (6,9–15,4)	
T3	129	2,6–24,6	10,6 (7,5–14,2)	
T4	39	4,2–22,4	10,5 (8,0–14,1)	
N-стадия: N-stage:				
N0	109	2,6–24,6	10,6 (8,2–14,0)	0,868
N1	75	2,7–22,4	11,6 (7,1–15,5)	
N2	26	4,3–18,0	10,3 (8,1–14,9)	
M-стадия: M-stage:				
M0	162	2,6–24,6	10,3 (7,4–14,5)	0,250
M1	48	4,6–23,8	12,1 (9,1–15,0)	

Примечание. *Q*₁ – 1-й квартиль; *Q*₃ – 3-й квартиль.
Note. *Q*₁ – 1st quartile; *Q*₃ – 3rd quartile.

Таблица 2. Статистический анализ прогностической значимости галектина-3 в сыворотке крови больных колоректальным раком в зависимости от медианы

Table 2. Statistical analysis of the prognostic significance of galectin-3 in the blood serum of patients with colorectal cancer depending on the median

Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
4,160	2,057–8,411	0,0006*	1,162	1,078–1,255	0,0001*

*Различия статистически значимы.

Примечание. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

*The differences are statistically significant.

Note. HR — hazard ratio; CI — confidence interval.

(рис. 2). Показано, что независимо от выбранного порогового значения высокое содержание галектина-3 при КРР является значимым маркером неблагоприятного прогноза ($p = 0,0006$).

Также проведены однофакторный и многофакторный статистические анализы прогностической значимости исследуемого маркера. Их результаты представлены в табл. 2.

Результаты регрессионного анализа уровня галектина-3 методом Кокса показали, что исследуемый белок является значимым маркером неблагоприятного прогноза, как и наличие регионарных и отдаленных метастазов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Активно продолжаются исследования клинической значимости галектинов в сыворотке крови онкологических больных, в том числе при КРР [15]. Настоящее исследование посвящено изучению единственного химерного белка из семейства галектинов — галектина-3 в сыворотке крови больных КРР, состоящего из N-концевого домена с богатым пролином и глицином, коллагеноподобным регионом и C-концевого домена распознавания углеводов (CRD), который включает мотив NWGR, критически важный для связывания гликозидов [16]. Пристальный интерес онкологов к галектину-3 связан с тем, что он регулирует сигнальный путь Wnt/ β -катенин, стабилизируя β -катенин и ингибируя активность GSK-3 β через ось PI3K/Akt, что дополнительно способствует развитию опухолей [17, 18]. Кроме того, галектин-3 способен ингибировать апоптоз в цитоплазме, сплайсинг предшественника матричной РНК в ядре, а также опосредовать клеточные адгезию и миграцию через ламинин и фибронектин [19].

Повышенная экспрессия галектина-3 наблюдается в эпителии кишечника при воспалительных процессах, а также на ранних этапах неопластической трансформации. В частности, в недавнем клиническом исследовании показано, что повышенные сывороточные уровни этого белка ассоциированы с наличием колоректальных полипов, особенно у пациентов с метаболическими нарушениями, такими как сахарный диа-

бет 2-го типа [20]. Авторы связывают это с участием галектина-3 в развитии хронического воспаления, ремоделирования внеклеточного матрикса и регуляции клеточной адгезии, что может способствовать формированию пренеопластических изменений слизистой оболочки кишечника.

Повышенная экспрессия галектина-3 также наблюдается при развитии КРР [21] и, как и в случае галектина-1, может регулироваться посредством эпигенетических изменений, таких как метилирование, хотя информация относительно КРР пока еще ограничена.

Внутриклеточный галектин-3 способствует пролиферации и дифференцировке клеток. Его взаимодействие с компонентами внеклеточного матрикса и гликопротеинами клеточной поверхности способствует прогрессии опухолевого процесса. Этот эффект опосредован олигомеризацией галектина-3 и активацией сигнальных путей K-Ras/Raf/Erk1/2 и CEA, что, в свою очередь, усиливает миграцию клеток КРР и способствует развитию отдаленных метастазов [22, 23]. Однако транслокация галектина-3 в различные клеточные компартменты могут играть различную роль в развитии рака [24, 25].

Выявленное нами повышение исходных (до лечения) сывороточных уровней галектина-3 при КРР по сравнению со здоровыми донорами подтверждается результатами работ других авторов [23], а также проведенных нами ранее исследований на значительно меньшей популяции больных раком толстой кишки [26]. Так, по данным I. Iurisci и соавт., концентрация циркулирующего галектина-3 в сыворотке крови пациентов с КРР увеличивается до 5 раз [27]. В ходе недавнего исследования, проведенного B.B. Blair и соавт., обнаружено, что уровень циркулирующего галектина-3 повышается в сыворотке крови пациентов не только при КРР, но и при раке молочной железы и легкого, что указывает на его ограниченную опухолевую специфичность и, вероятно, отражает участие данного белка в универсальных механизмах опухолевой прогрессии, таких как воспаление, ремоделирование внеклеточного матрикса и регуляция клеточной адгезии [28].

Вместе с тем в контексте КРР повышение уровня галектина-3 может быть связано с особенностями опухолевой инвазии и микродиссеминации. В частности, показано, что экспрессия этого белка ассоциирована с феноменом tumor budding и более агрессивным течением заболевания [29]. Кроме того, регуляция галектина-3 на посттранскрипционном уровне, например через miR-128, может способствовать усилению пролиферации и инвазивности опухолевых клеток при снижении уровня данной микроРНК [30].

Результаты исследования S. Petrović и соавт. также продемонстрировали повышенную экспрессию циркулирующего галектина-3 в сыворотке крови и образцах тканей пациентов с КРР [31]. Уровни растворимой формы биомаркера коррелировали с продукцией интерлейкина 17, что дополнительно подтверждает его связь с воспалительными и иммунорегуляторными механизмами опухолевого роста [31].

Несмотря на то что по данным настоящего исследования исходные до лечения уровни галектина-3 были статистически значимо выше у большинства пациентов с КРР, результаты ROC-анализа показали низкую чувствительность (39 %) и высокую специфичность (94 %) теста, что не позволяет использовать его для диагностики заболевания. Кроме того, в ходе многих клинических работ, в том числе настоящего исследования, не выявлена ассоциация сывороточных уровней галектина-3 с ключевыми клиническими и морфологическими характеристиками рака толстой кишки.

Наиболее интересный раздел исследований галектина-3 связан с его прогностической ролью при КРР. Мы выделили 2 пороговых уровня биомаркера в сыворотке крови больных КРР: 1) по максимальному выбросу биомаркера по данным ROC-анализа (12,5 нг/мл) и 2) по уровню медианы маркера (10,7 нг/мл). Оба пороговых уровня биомаркера позволили статистически значимо разделить больных с благоприятным

и неблагоприятным прогнозом общей выживаемости. Полученные данные свидетельствуют о том, что сывороточные уровни галектина-3 обладают высокой прогностической значимостью при КРР, сопоставимой с таким клинически признанным фактором неблагоприятного прогноза, как наличие регионарных и отдаленных метастазов, что согласуется с имеющимися опубликованными данными [32].

С учетом участия галектина-3 в регуляции клеточной адгезии и метастазирования данный белок рассматривается не только как биомаркер, но и как потенциальная терапевтическая мишень. В частности, современные экспериментальные подходы, направленные на модуляцию адгезивных свойств опухолевых клеток, включая использование наноплатформ с таргетной доставкой, демонстрируют эффективность в подавлении роста и метастазирования КРР, в том числе его лекарственно-резистентных форм [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные достижения в лечении КРР основаны не только на развитии хирургических, лучевых и таргетных подходов, но и на внедрении молекулярных и биохимических маркеров, расширяющих возможности диагностики, мониторинга и прогнозирования этого заболевания. Полученные данные подтверждают значимую роль галектинов в патогенезе КРР и указывают на галектин-3 как на перспективный прогностический биомаркер, клиническая значимость которого сопоставима с традиционными факторами неблагоприятного прогноза. Воздействие на эти белки представляет собой многообещающее направление для совершенствования персонализированных стратегий диагностики и терапии КРР, однако для оценки эффективности и безопасности таких подходов необходимы дальнейшие исследования.

Л и т е р а т у р а / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Siegel R.L., Wagle N.S., Cercek A. et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(3):233–54. DOI: 10.3322/caac.21772
3. Rawla P., Sunkara T., Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterol Rev* 2019;14(2):89–103. DOI: 10.5114/pg.2018.81072
4. Redberg R.F. Fecal blood testing or colonoscopy: what is the best method for colorectal cancer screening? *JAMA Intern Med* 2016;176(8):1071–3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3892
5. Locker G.Y., Hamilton S., Harris J. et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5313–27. DOI: 10.1200/jco.2006.08.2644
6. Vacante M., Borzi A.M., Basile F., Biondi A. Biomarkers in colorectal cancer: current clinical utility and future perspectives. *World J Clin Cases* 2018;6(15):869–81. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i15.869
7. Song L., Yu H., Jia J., Li Y. A systematic review of the performance of the SEPT9 gene methylation assay in colorectal cancer screening, monitoring, diagnosis and prognosis. *Cancer Biomark* 2017;18(4):425–32. DOI: 10.3233/cbm-160321
8. Liu F.T., Rabinovich G.A. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005;5(1):29–41. DOI: 10.1038/nrc1527
9. Di Lella S., Sundblad V., Cerliani J.P. et al. When galectins recognize glycans: from biochemistry to physiology and back again. *Biochemistry* 2011;50(37):7842–57. DOI: 10.1021/bi201121m
10. Zhang N., Liu Q., Wang D. et al. Multifaceted roles of galectins: from carbohydrate binding to targeted cancer therapy. *Biomark Res* 2025;13(1):49. DOI: 10.1186/s40364-025-00759-1

11. Hughes A.L. Evolution of the integrin alpha and beta protein families. *J Mol Evol* 2001;52(1):63–72. DOI: 10.1007/s002390010134
12. Leffler H. 2001. Galectins structure and function – a synopsis. *Results Probl Cell Differ* 2002;33:57–83. DOI: 10.1007/978-3-540-46410-5_4
13. Johannes L., Jacob R., Leffler H. Galectins at a glance. *J Cell Sci* 2018;131(9):jcs208884. DOI: 10.1242/jcs.208884
14. Hirabayashi J., Kasai K. The family of metazoan metalindependent beta-galactoside-binding lectins: structure, function and molecular evolution. *Glycobiology* 1993;3(4):297–304. DOI: 10.1093/glycob/3.4.297
15. Kamarudin A., Abu N. Revisiting galectin-1, -3, -4, and -9 as biotargets for colorectal cancer. *Biochem Cell Biol* 2025;103:1–10. DOI: 10.1139/bcb-2024-0218
16. Nangia-Makker P., Hogan V., Raz A. Galectin-3 and cancer stemness. *Glycobiology* 2018;28(4):172–81. DOI: 10.1093/glycob/cwy001
17. Song S., Mazurek N., Liu C. et al. Galectin-3 mediates nuclear beta-catenin accumulation and WNT signaling in human colon cancer cells by regulation of glycogen synthase kinase-3beta activity. *Cancer Res* 2009;69(4):1343–9. DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-4153
18. Song L., Tang J.W., Owusu L. et al. Galectin-3 in cancer. *Clin Chim Acta* 2014;431:185–91. DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.019
19. Dumic J., Dabelic S., Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006;1760(4):616–35. DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.12.020
20. Storman M., Przybyłowski A., Czupryniak L., Cross-sectional study of serum galectin-3 levels in patients with type 2 diabetes and colorectal polyps. *Int J Mol Sci* 2025;26(16):7662. DOI: 10.3390/ijms26167662
21. Tao L., Jin L., Dechun L. et al. Galectin-3 expression in colorectal cancer and its correlation with clinical pathological characteristics and prognosis. *Open Med (Wars)* 2017;12:226–30. DOI: 10.1515/med-2017-0032
22. Wu K.L., Huang E.Y., Jhu E.W. et al. Overexpression of galectin-3 enhances migration of colon cancer cells related to activation of the K-Ras-Raf-Erk1/2 pathway. *J Gastroenterol* 2013;48(3):350–9. DOI: 10.1007/s00535-012-0663-3
23. Aureli A., Del Cornò M., Marziani B. et al. Highlights on the role of Galectin-3 in colorectal cancer and the preventive/therapeutic potential of food-derived inhibitors. *Cancers* 2022;15(1):52. DOI: 10.3390/cancers15010052
24. Kim S.J., Chun K.H. Non-classical role of galectin-3 in cancer progression: translocation to nucleus by carbohydrate-recognition independent manner. *BMB Rep* 2020;53(4):173–80. DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.4.020
25. Satelli A., Rao P.S., Gupta P.K. et al. Varied expression and localization of multiple galectins in different cancer cell lines. *Oncol Rep* 2008;19(3):587–94.
26. Ковалева О.В., Кузьмин Ю.Б., Алферов А.А. и др. Сывороточные галектины-3 и -9 и клинко-морфологические характеристики колоректального рака. *Технологии живых систем* 2023;20(3):17–24. DOI: 10.18127/j20700997-202303-03
Kovaleva O.V., Kuzmin Yu.B., Alferov A.A. et al. Serum galectins-3 and -9 and clinical and morphological characteristics of colorectal cancer. *Tekhnologii zhivyykh sistem = Technologies of Living Systems* 2023;20(3):17–24. (In Russ.). DOI: 10.18127/j20700997-202303-03
27. Iurisci I., Tinari N., Natoli C. et al. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;6(4):1389–93.
28. Blair B.B., Funkhouser A.T., Goodwin J.L. et al. Increased circulating levels of galectin proteins in patients with breast, colon, and lung cancer. *Cancers* 2021;13(19):4819. DOI: 10.3390/cancers13194819
29. Elkady N., Allam D.M. The role of galectin3, tubulinβ, and maspin in promoting tumor budding in colorectal carcinoma and their clinical implications. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2024;32(3):143–50. DOI: 10.1097/pai.0000000000001183
30. Lu W., Wang J., Yang G. et al. Posttranscriptional regulation of galectin-3 by miR-128 contributes to colorectal cancer progression. *Oncotarget* 2017;8(9):15242–51. DOI: 10.18632/oncotarget.14839
31. Petrovic S., Radosavljevic G.D., Pantic J. et al. Circulating and tissue galectin-1 and galectin-3 in colorectal carcinoma: association with clinicopathological parameters, serum CEA, IL-17 and IL23. *J BUON* 2016;21(4):941–9.
32. Wang C., Zhou X., Ma L. et al. Galectin-3 may serve as a marker for poor prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Pathol Res Pract* 2019;215(10):152612. DOI: 10.1016/j.prp.2019.152612
33. Bai S., Sun Y., Liu M. et al. Automatic target-seeking nanoparticle inhibiting orthotopic drug-resistant colon cancer and liver metastases via regulating cancer cell adhesion and proliferation. *J Nanobiotechnology* 2025;23(1):423. DOI: 10.1186/s12951-025-03422-x

Вклад авторов

Н.Е. Кушлинский, И.С. Стилиди: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
 А.В. Варивода, О.В. Ковалева, И.А. Крупаткин, В.П. Рязанский: статистический анализ данных, написание текста статьи;
 Е.А. Мороз: проведение гистологического исследования опухолей;
 Ю.Б. Кузьмин, А.А. Алферов: сбор материала, подготовка биологических образцов, проведение иммуноферментного анализа;
 С.О. Кочкина, З.З. Мамедли: лечение больных.

Authors' contributions

N.E. Kushlinskii, I.S. Stylydi: development of the concept and design of research, editing;
 A.V. Varivoda, O.V. Kovaleva, I.A. Krupatkin, V.P. Ryazanski: statistical data analysis, article writing;
 E.A. Moroz: conducting histological examination of tumors;
 Yu.B. Kuzmin, A.A. Alferov: collection of material, preparation of biological samples, conducting enzyme immunoassay;
 S.O. Kochkina, Z.Z. Mamedli: treatment of patients.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>
 А.В. Варивода / A.V. Varivoda: <https://orcid.org/0009-0003-1575-5529>
 Е.А. Мороз / E.A. Moroz: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>
 О.В. Ковалева / O.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>
 И.А. Крупаткин / I.A. Krupatkin: <https://orcid.org/0009-0006-9256-3426>
 Ю.Б. Кузьмин / Yu.B. Kuzmin: <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>
 А.А. Алферов / A.A. Alferov: <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>

В.П. Рязанский / V.P. Ryazanski: <https://orcid.org/0009-0002-4217-4204>

С.О. Кочкина / S.O. Kochkina: <https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>

З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

И.С. Стилиди / I.S. Styliidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-71-84>

Идентификация микроРНК-биомаркеров для раннего выявления и дифференциальной диагностики колоректального рака

Е.А. Гривачев, М.Д. Федорова, Н.В. Елкина, С.В. Винокурова, О.В. Морозова, Н.А. Козлов, А.Ю. Архипов, Д.Д. Ткачева, М.А. Болотова, М.Ю. Федянин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Евгений Александрович Гривачев djek-aleksandrov@mail.ru

Введение. Колоректальный рак (КРР) по-прежнему является одной из основных причин онкологической смертности как у мужчин, так и у женщин. Раннее выявление данного заболевания имеет ключевое значение для улучшения прогноза, однако доступные методы скрининга зачастую инвазивны и обладают неудовлетворительной точностью, что снижает их применимость в широкой популяции. В последние годы значительное внимание уделяется микроРНК как перспективным биомаркерам для ранней диагностики КРР, потенциальное использование которых в клинической практике может способствовать снижению смертности.

Цель исследования – анализ экспрессии микроРНК в тканях пациентов с КРР и аденомой толстой кишки для выявления перспективных биомаркеров для разработки инструментов диагностики этих заболеваний.

Материалы и методы. Исследование выполнено на архивных фиксированных в формалине и залитых парафином образцах толстой кишки. Тотальную РНК, включая малые РНК, выделяли после обогащения целевого эпителия с помощью микродиссекции. Анализ уровней микроРНК-21-5р, -23а-3р, -92а-3р, -17-5р, -451а, -1246, -135b-5р и референсной микроРНК-210-3р выполняли с применением stem-loop-детекции. Относительную экспрессию рассчитывали по методу $-\Delta\Delta C_t$. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, а диагностическую ценность – с использованием ROC-анализа с расчетом площади под кривой (area under curve, AUC), чувствительности и специфичности.

Результаты. Высокий диагностический потенциал показали микроРНК-17-5р, -21-5р, -92а-3р, -135b-5р и -1246, уровни которых статистически значимо повышены в аденомах и аденокарциномах по сравнению с условно-нормальным эпителием. Особенно выделяется микроРНК-17-5р: экспрессия этой микроРНК на промежуточном уровне в аденомах указывает на ее вовлеченность в ранние этапы прогрессирования. В ROC-анализе эта микроРНК продемонстрировала высокие чувствительность и специфичность для дифференциации как КРР от нормальных образцов, так и аденом от аденокарцином. Помимо этого, с помощью определения микроРНК-17-5р и микроРНК-23а-3р можно отличить аденомы от нормальной и опухолевой тканей.

Заключение. Выявленные микроРНК, в первую очередь микроРНК-17-5р, -21-5р, -92а-3р, -135b-5р и -1246, перспективны для создания диагностических микроРНК-панелей. Дальнейшее изучение тканевых и внеклеточных уровней данных микроРНК может способствовать разработке малоинвазивных диагностических и мониторинговых тестов при КРР и аденомах, а также позволит оценить прогностическое значение данных биомаркеров.

Ключевые слова: колоректальный рак, микроРНК, маркер, диагностика колоректального рака, аденома толстой кишки, аденокарцинома толстой кишки

Для цитирования: Гривачев Е.А., Федорова М.Д., Елкина Н.В. и др. Идентификация микроРНК-биомаркеров для раннего выявления и дифференциальной диагностики колоректального рака. Успехи молекулярной онкологии 2026;13(2):71–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-71-84>

Identification of microRNA biomarkers for the early detection and differential diagnosis of colorectal cancer

E.A. Grivachev, M.D. Fedorova, N.V. Elkina, S.V. Vinokurova, O.V. Morozova, N.A. Kozlov, A.Yu. Arkhipov, D.D. Tkacheva, M.A. Bolotova, M.Yu. Fedyanin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Evgeny Alexandrovich Grivachev djek-aleksandrov@mail.ru

Introduction. Colorectal cancer (CRC) remains one of the leading causes of cancer-related mortality in both men and women. Early detection is crucial for improving patient outcomes; however, currently available screening methods are often invasive and demonstrate suboptimal diagnostic accuracy, limiting their applicability in the general population. In recent years, microRNAs (miRNAs) have attracted considerable attention as promising biomarkers for early CRC detection, with potential clinical implementation that may contribute to reduced mortality.

Aim. To analyze miRNA expression in tissues of patients with colorectal cancer and colorectal adenomas in order to identify promising biomarkers for the development of diagnostic tools for CRC.

Materials and methods. The study was performed using archival formalin-fixed paraffin-embedded colon tissue samples. Total RNA, including small RNAs, was isolated following enrichment of the target epithelium by microdissection. Expression levels of miR-21-5p, -23a-3p, -92a-3p, -17-5p, -451a, -1246, 135b-5p, and the reference -210-3p were analyzed using the stem-loop detection method. Relative expression was calculated using the $-\Delta\Delta C_t$ method. Statistical significance of intergroup differences was assessed using the Mann-Whitney U test, while diagnostic performance was evaluated by ROC analysis with calculation of area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity.

Results. MiR-17-5p, -21-5p, -92a-3p, -135b-5p, and -1246 demonstrated high diagnostic potential, with expression levels significantly elevated in adenomas and adenocarcinomas compared with conditionally normal epithelium. MiR-17-5p was of particular interest, as its intermediate expression level in adenomas suggests involvement in the early stages of tumor progression. In ROC analysis, miR-17-5p demonstrated high sensitivity and specificity both for differentiating CRC from normal tissue and for distinguishing adenomas from adenocarcinomas. In addition, miR-17-5p and miR-23a-3p effectively differentiated adenomas from both normal and tumor tissues.

Conclusion. The identified miRNAs, particularly miR-17-5p, -21-5p, -92a-3p, -135b-5p, and -1246, represent a promising basis for the development of diagnostic miRNA panels. Further investigation of tissue and extracellular levels of these miRNAs may facilitate the development of minimally invasive diagnostic and monitoring tests for CRC and colorectal adenomas, as well as enable evaluation of the prognostic significance of these biomarkers.

Keywords: colorectal cancer, microRNA biomarker, diagnosis of colorectal cancer, colon adenoma, colon adenocarcinoma

For citation: Grivachev E.A., Fedorova M.D., Elkina N.V. et al. Identification of microRNA biomarkers for the early detection and differential diagnosis of colorectal cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2026;13(2):71–84. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-71-84>

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) по распространенности занимает 3-е место в мире среди мужчин и 2-е среди женщин. Выявление данного заболевания на ранних стадиях играет решающую роль в определении дальнейшего прогноза [1]. Традиционные методы скрининга (анализ кала на скрытую кровь, колоноскопия и др.) обладают рядом ограничений, в числе которых недостаточные чувствительность, специфичность или инвазивность, что затрудняет их массовое применение [2]. В связи с этим возникает потребность в новых методах, позволяющих снизить смертность от КРР за счет выявления заболевания на ранних стадиях.

Развитие КРР рассматривается как поэтапный процесс накопления различных генетических и эпигенетических изменений, приводящих к трансформации нормальной ткани в злокачественную (каскад «нормальный эпителий — аденома — карцинома») [3]. Поиск новых опухолевых маркеров, в том числе при КРР, остается актуальной задачей современной онкологии. Так, в 2014 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве скринингового теста КРР был одобрен мультицелевой ДНК-тест кала Cologuard. Этот метод сочетает тест на скрытую кровь и определение участков метилиро-

вания промоторного региона генов *NDRG4* и *BMP3*, а также мутаций в гене *KRAS*. В 2016 г. FDA зарегистрировало тест Epi proColon (Epigenomics AG, Германия, и BioChain, США), основанный на обнаружении циркулирующей в крови метилированной формы гена *SEPT9* у лиц, отказавшихся от других методов скрининга. Однако высокая стоимость, низкая чувствительность, особенно в отношении аденом толстой кишки, определили необходимость поиска других биомаркеров КРР.

В последние годы фокус научных исследований сместился в сторону изучения микроРНК (miRNA), что демонстрирует их потенциал в этой области. МикроРНК представляют собой класс эндогенных одноцепочечных некодирующих молекул РНК (длиной 18–25 нуклеотидов (н.о.)), участвующих в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, реализуя свою функцию посредством механизма РНК-интерференции. Они транскрибируются с геномной ДНК РНК-полимеразой II в виде длинных первичных транскриптов — пре-микроРНК (pri-miRNA), которые подвергаются двухстадийному процессингу с помощью эндонуклеаз РНКаз III (*Drosha* и *Dicer*). В результате образуется дуплексная микроРНК длиной около 22 нуклеотидов. Одна из цепей дуплекса, являющаяся ведущей, входит в состав рибонуклеопротеинового ком-

плекса RISC (RNA-induced silencing complex), в то время как другая, как правило, разрушается. В составе этого комплекса микроРНК с высокой специфичностью связывается с комплементарными участками преимущественно в 3'-нетранслируемой области мишенной матричных РНК (мРНК). МикроРНК, воздействуя на мРНК, подавляют их трансляцию и синтез белка или вызывают деградацию мРНК [4]. В зависимости от выполняемой функции в процессе канцерогенеза микроРНК разделяют на онкогенные и онкосупрессорные. Они демонстрируют дифференциальные уровни экспрессии в злокачественных опухолях, предраковых состояниях и нормальных тканях и влияют на ключевые клеточные процессы, включая трансформацию, пролиферацию, апоптоз, инвазию и метастазирование. Для ряда микроРНК показана корреляция уровня их экспрессии со стадией заболевания при различных злокачественных опухолях [5]. Все это позволяет рассматривать их в качестве потенциальных диагностических и прогностических биомаркеров.

На основе данных анализа литературы можно выделить спектр микроРНК, показывающих наибольшие чувствительность и специфичность при диагностике КРР. Основными среди них являются микроРНК-21, микроРНК-23а и микроРНК из кластера микроРНК-17-92, проявляющих онкогенный функционал при развитии КРР. Так, микроРНК-21-5р регулирует экспрессию нескольких генов-супрессоров, таких как *PTEN*, *TPM1* и *PDCD4* [6], и участвует в регуляции сигнальных путей трансформирующего фактора роста β (TGF- β), Wnt, MAPK и PI3K-AKT. Высокий уровень микроРНК-21 коррелирует с поражением лимфатических узлов, наличием отдаленных метастазов и неблагоприятным прогнозом [7], выявляется уже на стадии аденом и усиливается по мере прогрессии опухоли, что указывает на ее вовлеченность в ранние этапы канцерогенеза и потенциал для диагностики КРР [8, 9]. МикроРНК-23а также проявляет онкогенные свойства, стимулируя пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток за счет подавления генов-супрессоров *MTSS1*, *MARK1* и *PDK4* [10–12]. Более того, повышенная экспрессия этой микроРНК способствует развитию резистентности к 5-фторурацилу через ингибирование ARAF-1 и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов с КРР [13]. При КРР также наблюдается повышение уровня экспрессии микроРНК кластера микроРНК-17-92, включая микроРНК-17-3р и микроРНК-92а. Показано, что микроРНК-92а активирует сигнальный путь Wnt/ β -catenin, а экспрессия отдельных микроРНК этого кластера коррелирует с микросателлитной стабильностью опухоли [14, 15].

Использование панелей, в которые включены перечисленные выше микроРНК, при КРР позволяет достигать высоких чувствительности и специфичности, существенно различающихся в зависимости от набора микроРНК и типа образца. Наиболее универсальные индивидуальные микроРНК (микроРНК-92а,

-21, -23 и микроРНК кластера микроРНК-17-92) обычно демонстрируют чувствительность 45–85 % и специфичность 70–95 % [5, 16–20]. При использовании комбинированных панелей микроРНК чувствительность достигает 90 %, специфичность – 85–94 %, что указывает на преимущества комбинации маркеров [21]. Интеграция микроРНК-21 с клиническими параметрами, такими как возраст пациентов, значительно повышает диагностическую точность. Модели, учитывающие эти факторы, демонстрируют чувствительность 88–90 % и специфичность 75–85 %, что обуславливает их перспективность для разработки многофакторных диагностических алгоритмов [22].

Таким образом, в целом панели микроРНК можно использовать для диагностики и скрининга КРР, однако их эффективность зависит от стандартизации методики, выборки и включения дополнительных клинических параметров. Более того, существующие данные по этой теме фрагментарны и не систематизированы, что является следствием гетерогенности исследуемых групп и отсутствия единых, валидированных для клинического применения диагностических панелей микроРНК. Эти факторы определили необходимость проведения нашего исследования.

Цель исследования – выявление потенциальных биомаркеров для ранней диагностики КРР путем сравнительного анализа уровней экспрессии микроРНК в гистологических образцах нормального эпителия толстой кишки, аденом и аденокарцином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика клинического материала. Мы использовали архивные фиксированные в формалине и залитые парафином (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) образцы тканей от пациентов, с 2022 по 2025 г. получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. В исследование включены 18 образцов тканей кишечных аденокарцином, полученных в результате хирургического вмешательства, 22 образца колоректальных аденом и 11 образцов условно-нормального эпителия толстого кишечника, полученных в результате биопсии при проведении плановой колоноскопии. Гистологическое строение исследуемого материала подтверждено в патолого-анатомическом отделении Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Выделение РНК из FFPE-образцов. РНК, в том числе фракцию мРНК, из FFPE-образцов выделяли с использованием набора Quick-RNA FFPE Miniprep (#R1008; Zymo Research, США). Выделение проводили с 2–3 гистологических срезов толщиной 10 мкм в случае аденокарцином и аденом, а также из кусочков ткани из парафиновых блоков в случае образцов условно-нормального эпителия. Во всех случаях целевой материал обогащали путем микродиссекции

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	Аденокарцинома (n = 18) Adenocarcinoma (n = 18)	Аденома (n = 22) Adenoma (n = 22)	Нормальная ткань (n = 11) Normal tissue (n = 11)
Возраст, медиана (Q ₁ –Q ₃), лет Age, median (Q ₁ –Q ₃), years	62,5 (56,5–68,0)	62 (54,0–69,8)	52 (47,5–66,5)
Пол, n (%): Sex, n (%):			
мужской male	10 (55,6)	15 (68,2)	5 (45,5)
женский female	8 (44,4)	7 (31,8)	6 (54,5)
Стадия опухолевого процесса, n (%): Tumor stage, n (%):			
I	8 (44,4)	—	—
II	5 (27,8)	—	—
III	5 (27,8)	—	—
Размер первичной опухоли, n (%): Primary lesion size, n (%):			
T1	3 (16,7)	—	—
T2	5 (27,8)	—	—
T3	10 (55,6)	—	—
Наличие метастазов в лимфатических узлах, n (%): Lymph node metastases, n (%):			
N0	13 (72,2)	—	—
N1	5 (27,8)	—	—
Наличие отдаленных метастазов, n (%): Distant metastases, n (%):			
M0	18 (100)	—	—
Гистологическое строение образцов, n (%): Histological structure of the samples, n (%):			
аденокарцинома adenocarcinoma	18 (100)	—	—
тубулярная аденома tubular adenoma	—	8 (36,4)	—
тубуло-ворсинчатая аденома tubulovillous adenoma	—	9 (40,9)	—
ворсинчатая аденома villous adenoma	—	1 (4,5)	—
аденома* adenoma*	—	4 (18,2)	—
Степень злокачественности опухоли/ядерной атипии, n (%): Malignancy/nuclear atypia grade, n (%):			
high grade	0 (0)	1 (4,5)	—
low grade	18 (100)	20 (90,9)	—
не определена not determined	—	1 (4,5)	—

*Гистологическое строение не указано.
Примечание. Q₁ – 1-й квартиль; Q₃ – 3-й квартиль.
*Histological structure not reported.
Note. Q₁ – 1st quartile; Q₃ – 3rd quartile.

под микроскопом, ориентируясь на окрашенные гематоксилином и эозином препараты. Выделение РНК проводили в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрацию фракции малых РНК в образце

измеряли с использованием набора Qubit™ microRNA Assay Kit (#Q32881; Invitrogen, США) и флуориметра Qubit 2.0 (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Хранили полученную РНК при –80 °С.

Постановка обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции. Для проведения обратной транскрипции (ОТ) микроРНК с последующей количественной полимеразной цепной реакцией (кПЦР) использовали stem-loop-детекцию микроРНК, описанную С. Chen и соавт. [23]. Дизайн специфических праймеров и TaqMan-зондов осуществлен в лаборатории молекулярной биологии вирусов Научно-исследовательского института экспериментальной онкологии и канцерогенеза Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Синтез олигонуклеотидов проводился в ООО «ДНК-Синтез» (Россия). Все последовательности праймеров и зондов для проведения ОТ и кПЦР могут быть предоставлены по запросу.

Для реакции ОТ использовали 5X RT MasMIX-30100 (#MMRT-100; ЗАО «Диалат Лтд.», Россия) и готовили реакционную смесь общим объемом 25 мкл, содержащую: однократный реакционный буфер; 0,04 мкМ stem-loop-праймера, специфического для каждой микроРНК; до 7,5 нг малых РНК, выделенных из FFPE-образцов, 50 U обратной транскриптазы. В процессе постановки реакции ОТ готовили мультиплексные реакционные смеси, содержащие различные stem-loop-праймеры для микроРНК. Первая смесь содержала праймеры для микроРНК-17-5p, -21-5p и -1246, вторая — для микроРНК-23a-3p, -92a-3p и -451a, третья — для микроРНК-135b-5p, четвертая — для референсной микроРНК-210-3p. Реакцию ОТ проводили в амплификаторе T100 (Bio-Rad Laboratories, США) в режиме: 25 °C — 20 мин, 42 °C — 30 мин, 85 °C — 5 мин. Полученную комплементарную ДНК (кДНК) хранили при –20 °C.

Для проведения кПЦР использовали 2x FastMix qPCR HS-Taq TaqMan (#FM1011; «Амплифаст», Россия) и готовили реакционную смесь объемом 20 мкл, содержащую: однократную ПЦР-смесь; 1 мкМ специфического прямого праймера; 0,5 мкМ универсального обратного праймера; 0,2 мкМ специфического TaqMan-зонда; не более 2 мкл кДНК, полученной после ОТ. Реакцию кПЦР проводили в амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США) в режиме: 95 °C — 5 мин; 45 циклов, включающие шаги — 95 °C — 15 с, 51–63 °C — 1 мин с детекцией сигнала. Амплификацию каждого образца выполняли в 3 технических повторах.

Статистическая обработка данных. Относительную экспрессию микроРНК рассчитывали с использованием метода $-\Delta\Delta C_t$ [24]. Параметр $-\Delta C_t$ вычисляли по формуле: $-(C_t \text{ исследуемой микроРНК}) - (C_t \text{ микроРНК-210-3p})$ с использованием Microsoft Excel 2019. При сравнении уровней экспрессии микроРНК в исследуемых образцах применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Статистическую обработку проводили в программе GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software, LLC,

США). ROC-кривые, площадь под кривой (area under curve, AUC), чувствительность и специфичность рассчитаны с использованием программы easyROC (<http://biosoft.erciyes.edu.tr/app/easyROC/>). Оптимальные диагностические пороговые значения определяли с помощью индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка экспрессии микроРНК в тканях. Для выявления микроРНК, обладающих высоким диагностическим потенциалом при КРР, мы проанализировали уровень экспрессии нескольких микроРНК в FFPE-образцах этой опухоли, полученных после хирургического вмешательства у пациентов, которым не проводили неoadъювантную терапию, а также в FFPE-образцах биопсийного материала колоректальных аденом и условно-нормальных тканей, полученных в результате плановой колоноскопии. На основе анализа литературы выбраны микроРНК-21-5p, -23a-3p и -92a-3p, обладающие высоким диагностическим потенциалом как в тканях, так и в плазме больных КРР [16, 17, 22, 25, 26]. Также в ходе исследования проанализированы открытые данные по дифференциальной экспрессии микроРНК при КРР в тканях и плазме. Для плазмы использовались выборки EXP00522, EXP00531, EXP00602 и EXP00614 из базы dbDEMCS 3.0; дополнительно оценивали микроРНК-17-5p, -135b-5p, -1246 и -451a, которые согласно анализу *in silico* значимо дифференцируют КРР как в тканях, так и в плазме (порог $\log FC > 1$).

С помощью кПЦР с использованием stem-loop-методики транскрипции микроРНК проанализированы уровни экспрессии выбранных микроРНК в опухолевой ткани и ткани аденом по сравнению с условно-нормальным эпителием толстого кишечника (рис. 1, табл. 2). Выявлено, что уровни экспрессии микроРНК-17-5p ($p < 0,0001$), -21-5p ($p < 0,0001$), -92a-3p ($p < 0,0001$), -135b-5p ($p < 0,0001$) и -1246 ($p < 0,05$) значимо выше в опухолевой ткани по сравнению с условно-нормальным эпителием (см. рис. 1, а–д). При оценке уровня экспрессии данных микроРНК в зависимости от стадии опухолевого процесса (суммарные данные не представлены в связи с ограниченным количеством образцов) показано значительное увеличение уровней экспрессии микроРНК-17-5p, -21-5p и -135b-5p по сравнению с нормальной тканью уже на I стадии ($p < 0,0001$; $p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно) с сохранением высокого уровня экспрессии при опухолевой прогрессии. Для микроРНК-92a-3p и -1246 также выявлены статистически значимое увеличение их экспрессии при заболевании III стадии и тенденция к увеличению их экспрессии при заболевании I–II стадии; для получения более точных результатов требуется расширение выборки.

Выявлено также, что уровни экспрессии микроРНК-17-5p ($p < 0,001$), -21-5p ($p < 0,0001$),

-92a-3p ($p < 0,0001$), -135b-5p ($p < 0,001$) и -1246 ($p < 0,01$) значимо выше в тканях аденом по сравнению с нормальной тканью (см. рис. 1, а–д), причем уровни экспрессии микроРНК-17-5p, -21-5p и -135b-5p (см. рис. 1, а–в) занимают промежуточное положение между нормальной и опухолевой тканями, а уровни экспрессии микроРНК-17-5p в тканях КРР и аденом значимо различаются ($p < 0,001$; см. рис. 1, а). При оценке различий экспрессии данных микроРНК в аденомах и аденокарциномах в зависимости от стадии опухолевого процесса выявлено, что уровень

экспрессии микроРНК-17-5p значимо выше уже при заболевании I стадии ($p < 0,05$), в то время как уровни экспрессии микроРНК-21-5p и микроРНК-135b-5p значительно увеличиваются только при опухолевом процессе III стадии ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Это указывает на потенциальную роль микроРНК-17-5p в качестве как маркера для дифференциальной диагностики аденом, так и прогностического маркера, в то время как микроРНК-21-5p и микроРНК-135b-5p, скорее, играют роль прогностических маркеров на поздних стадиях КРР (данные не представлены).

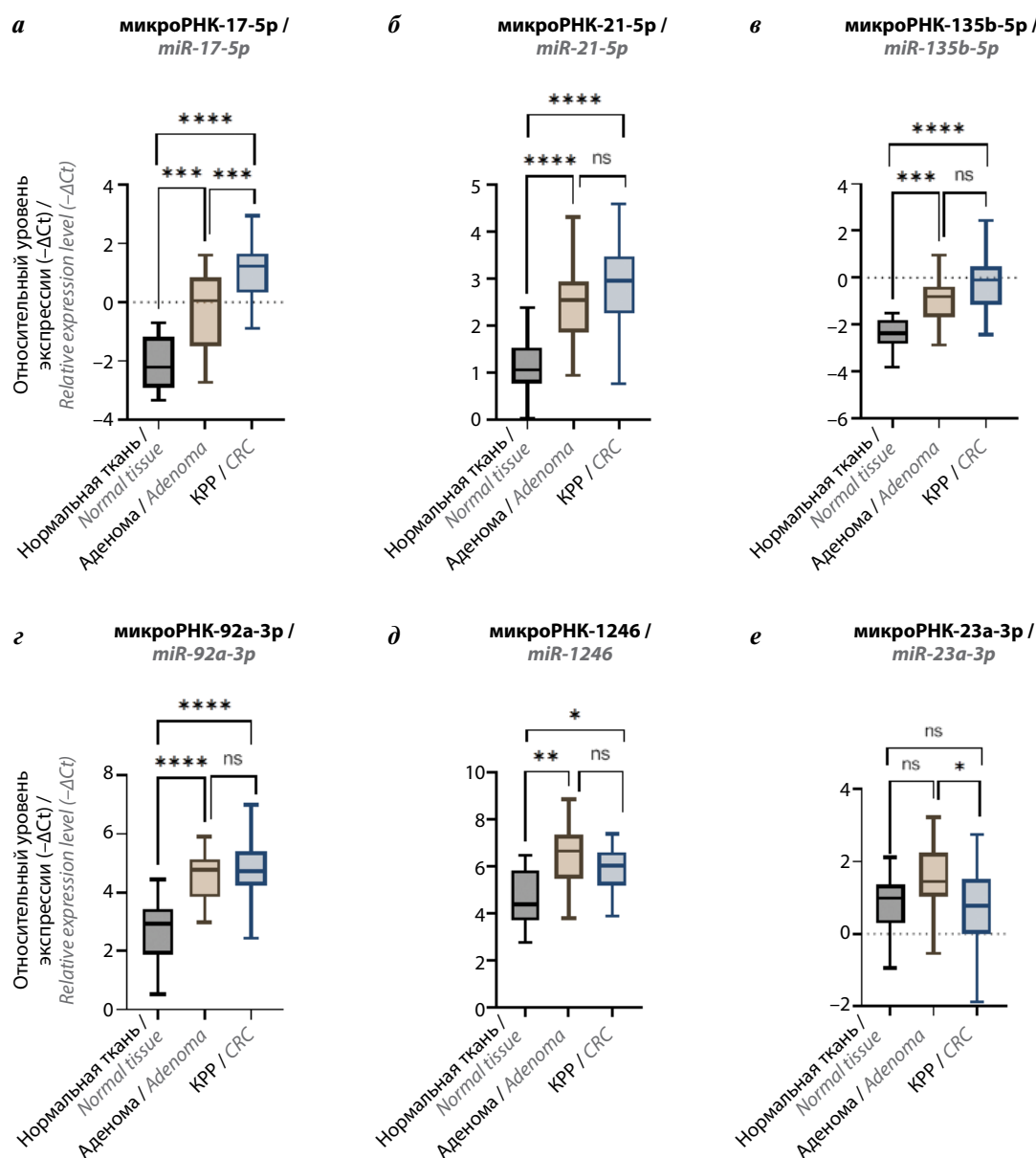


Рис. 1. Результаты анализа экспрессии микроРНК-17-5p (а), -21-5p (б), -135b-5p (в), -92a-3p (г), -1246 (д), -23a-3p (е) в FFPE-образцах тканей колоректального рака (КРР), колоректальных аденом и условно-нормального эпителия толстого кишечника. Для статистической обработки данных применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; ns – незначимо

Fig. 1. Results of the expression analysis of microRNA-17-5p (a), -21-5p (б), -135b-5p (в), -92a-3p (г), -1246 (д), -23a-3p (е) in FFPE tissue samples of colorectal cancer (CRC), colorectal adenomas and conditionally normal colon epithelium. For statistical processing of data nonparametric Mann–Whitney U test was used. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; ns – not significant

Таблица 2. Результаты оценки экспрессии исследуемых микроРНК в тканях колоректального рака (КРР), кишечных аденом и условно-нормальных тканях

Table 2. Results of evaluation of expression of the studied microRNAs in colorectal cancers (CRC), colorectal adenomas, and conditionally normal tissues

МикроРНК MicroRNA		Медиана Median	Q ₁ –Q ₃	p
Экспрессия микроРНК в опухолевой ткани КРР по сравнению с условно-нормальным эпителием MicroRNA expression in CRC tissues compared to conditionally normal epithelium				
17-5p	N (n = 11)	–2,22	–2,92 ... –1,19	<0,0001
	T (n = 18)	1,22	0,31–1,66	
21-5p	N (n = 11)	1,06	0,77–1,53	<0,0001
	T (n = 18)	2,955	2,25–3,48	
135b-5p	N (n = 11)	–2,38	–2,84–1,8	<0,0001
	T (n = 18)	–0,1	–1,16–0,46	
92a-3p	N (n = 11)	2,94	1,89–3,45	<0,0001
	T (n = 18)	4,73	4,25–5,41	
1246	N (n = 11)	4,39	3,7–5,84	<0,05
	T (n = 18)	6,045	5,19–6,61	
23a-3p	N (n = 11)	0,99	0,29–1,36	>0,05
	T (n = 18)	0,78	0,003–1,51	
451a	N (n = 11)	–0,21	–1,81–0,66	>0,05
	T (n = 18)	–1,45	–3,93–0,29	
Экспрессия микроРНК в тканях аденом по сравнению с условно-нормальным эпителием MicroRNA expression in adenoma tissues compared to conditionally normal epithelium				
17-5p	N (n = 11)	–2,22	–2,92... –1,19	<0,001
	A (n = 22)	0,035	–1,50–0,82	
21-5p	N (n = 11)	1,06	0,77–1,53	<0,0001
	A (n = 22)	2,54	1,86–2,94	
135b-5p	N (n = 11)	–2,38	–2,84–1,8	<0,001
	A (n = 22)	–0,83	–1,67... –0,39	
92a-3p	N (n = 11)	2,94	1,89–3,45	<0,0001
	A (n = 22)	4,78	3,85–5,15	
1246	N (n = 11)	4,39	3,7–5,84	<0,01
	A (n = 22)	6,67	5,49–7,35	
23a-3p	N (n = 11)	0,99	0,29–1,36	>0,05
	A (n = 22)	1,44	1,03–2,23	
451a	N (n = 11)	–0,21	–1,81–0,66	>0,05
	A (n = 22)	–1,43	–4,67–0,35	
Экспрессия микроРНК в опухолевой ткани КРР по сравнению с аденомами MicroRNA expression in CRC tissues compared to adenomas				
17-5p	A (n = 22)	0,035	–1,50–0,82	<0,001
	T (n = 18)	1,22	0,31–1,66	

Окончание табл. 2

End of table 2

МикроРНК MicroRNA		Медиана Median	Q_1-Q_3	p
21-5p	A ($n = 22$)	2,54	1,86–2,94	>0,05
	T ($n = 18$)	2,955	2,25–3,48	
135b-5p	A ($n = 22$)	–0,83	–1,67... –0,39	>0,05
	T ($n = 18$)	–0,1	–1,16–0,46	
92a-3p	A ($n = 22$)	4,78	3,85–5,15	>0,05
	T ($n = 18$)	4,73	4,25–5,41	
1246	A ($n = 22$)	6,67	5,49–7,35	>0,05
	T ($n = 18$)	6,045	5,19–6,61	
23a-3p	A ($n = 22$)	1,44	1,03–2,23	<0,05
	T ($n = 18$)	0,78	0,003–1,51	
451a	A ($n = 22$)	–1,43	–4,67–0,35	>0,05
	T ($n = 18$)	–1,45	–3,93–0,29	

Примечание. Данные об уровнях экспрессии микроРНК в различных тканях в зависимости от стадии опухолевого процесса не представлены из-за ограниченного количества образцов. Для статистической обработки данных применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия. T – ткань аденокарцином. A – ткань колоректальных аденом; N – условно-нормальный кишечный эпителий; Q_1 – 1-й квартиль; Q_3 – 3-й квартиль. Note. Data on the expression levels of microRNAs in various tissues depending on tumor stage are not presented due to small number of samples. Non-parametric Mann–Whitney test was used for statistical processing of the data. Statistically significant differences are shown in bold. T – adenocarcinoma tissue. A – colorectal adenoma tissue; N – conditionally normal epithelium; Q_1 – 1st quartile; Q_3 – 3rd quartile.

В отношении микроРНК-23a-3p не выявлено значимых различий в уровнях ее экспрессии в опухолевой ткани по сравнению с нормальным эпителием, однако обнаружено значительное увеличение ее экспрессии в тканях аденом по сравнению с нормальной тканью и тканью аденокарцином ($p < 0,05$; см. рис. 1, e), что говорит о возможности рассмотрения микроРНК-23a-3p, наряду с микроРНК-17-5p, как маркера для дифференциальной диагностики аденом и КРР.

В результате мы выявили значимое увеличение уровней экспрессии микроРНК-17-5p, -21-5p, -135b-5p, -92a-3p и -1246 в тканях КРР и аденом по сравнению с условно-нормальным эпителием толстого кишечника.

Оценка диагностического потенциала исследуемых микроРНК при КРР. Для оценки диагностического потенциала микроРНК со значимыми изменениями экспрессии в тканях КРР и колоректальных аденом и определения параметров чувствительности и специфичности исследуемых микроРНК построены ROC-кривые (табл. 3, рис. 2). При определении возможности дифференцировать аденокарциному от условно-нормального эпителия толстой кишки наилучшими показателями AUC, чувствительности и специфичности обладали

микроРНК-17-5p (AUC = 0,99; чувствительность 100 %; специфичность 94 %), -21-5p (AUC = 0,93; чувствительность 91 %; специфичность 89 %), -92a-3p (AUC = 0,92; чувствительность 100 %; специфичность 72 %) и -135b-5p (AUC = 0,91; чувствительность 100 %; специфичность 83 %) (см. рис. 2, a). Полученные данные позволяют рассматривать эти микроРНК как ключевые биомаркеры для разработки будущих диагностических панелей КРР, что открывает перспективы для их применения в малоинвазивных методах диагностики.

При оценке возможности исследуемых микроРНК отличать ткань колоректальных аденом от нормальной ткани высокие показатели чувствительности и специфичности продемонстрировали 5 микроРНК: микроРНК-17-5p (AUC = 0,84; чувствительность 100 %; специфичность 59 %), -21-5p (AUC = 0,92; чувствительность 91 %; специфичность 86 %), -92a-3p (AUC = 0,91; чувствительность 91 %; специфичность 77 %), -135b-5p (AUC = 0,87; чувствительность 91 %; специфичность 82 %) и -1246 (AUC = 0,83; чувствительность 100 %; специфичность 50 %) (см. рис. 2, б). В аденокарциномах и аденомах наблюдались значимые различия в уровне экспрессии двух микроРНК – микроРНК-

Таблица 3. Характеристики микроРНК по данным ROC-анализа для дифференциации аденом, колоректального рака (КРР) и нормальной ткани

Table 3. Characteristics of micorRNAs per ROC analysis for differentiation of adenomas, colorectal cancer (CRC) and normal tissues

Группа сравнения Comparison group	МикроРНК MicroRNA	AUC	<i>p</i>	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
Норма – КРР Normal – CRC	17-5p	0,99	0,00	100	94
	21-5p	0,93	0,00	91	89
	92a-3p	0,92	0,00	100	72
	135b-5p	0,91	0,00	100	83
	1246	0,78	0,003	55	94
	23a-3p	0,46	0,75	18	94
Норма – аденома Normal – adenoma	21-5p	0,92	3,12E-17	91	86
	92a-3p	0,91	5,19E-15	91	77
	17-5p	0,84	5,40E-07	100	59
	135b-5p	0,87	2,78E-09	91	82
	1246	0,83	1,19E-05	100	50
	23a-3p	0,70	0,038	82	55
Аденома – КРР Adenoma – CRC	17-5p	0,80	2,32E-05	91	61
	23a-3p	0,70	0,015	68	72

Примечание. AUC – площадь под кривой. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. AUC – area under curve. Statistically significant differences are shown in bold.

17-5p и микроРНК-23a-3p. При построении ROC-кривых и анализе возможности данных микроРНК отличать КРР от аденом также получены высокие показатели AUC, чувствительности и специфичности для

микроРНК-17-5p (AUC = 0,80; чувствительность 91 %; специфичность 61 %) и микроРНК-23a-3p (AUC = 0,70; чувствительность 68 %; специфичность 72 %) (см. рис. 2, в). Таким образом, микроРНК-17-5p и микроРНК-23a-3p

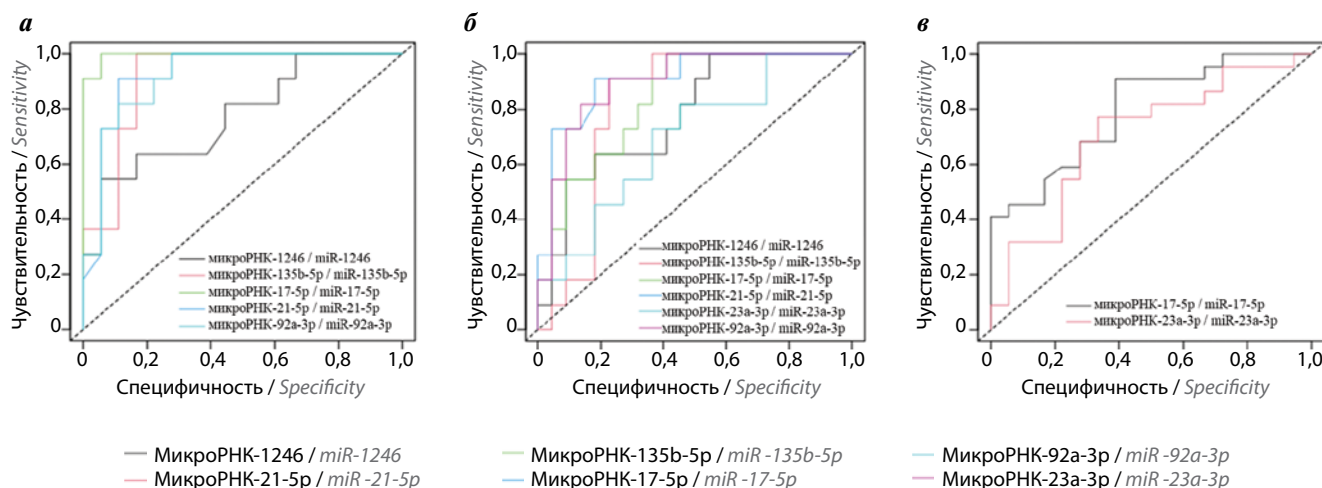


Рис. 2. Результаты оценки диагностического потенциала микроРНК при колоректальном раке и аденомах (представлены только ROC-кривые для статистически значимых результатов): а – диагностический потенциал микроРНК-21-5p, -92a-3p, -17-5p, -135b-5p и -1246 при колоректальном раке; б – диагностический потенциал микроРНК-21-5p, -92a-3p, -17-5p, -135b-5p, -1246 и -23a-3p при аденомах; в – потенциал микроРНК-17-5p и микроРНК-23a-3p для дифференциальной диагностики аденом и аденокарцином

Fig. 2. Results of evaluation of diagnostic potential of microRNAs in colorectal cancer and adenomas (only ROC-curves for statistically significant results are presented): а – diagnostic potential of microRNA-21-5p, -92a-3p, -17-5p, -135b-5p and -1246 in colorectal cancer; б – diagnostic potential of microRNA-21-5p, -92a-3p, -17-5p, -135b-5p, -1246 and -23a-3p in adenomas; в – potential of microRNA-17-5p and microRNA-23a-3p for differential diagnosis of adenomas and adenocarcinomas

могут быть использованы в панелях маркеров не только для диагностики КРР, но и для дифференциальной диагностики КРР и аденом.

Таким образом, результаты проведенного анализа подтвердили высокий диагностический потенциал микроРНК-17-5р, -21-5р, -92а-3р, -135b-5р, -1246 и -23а-3р для диспластических изменений эпителия colorectalного отдела кишечника.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование направлено на идентификацию перспективных биомаркеров для диагностики КРР. Для этого проводился сравнительный анализ профилей экспрессии микроРНК в гистологических образцах, представляющих условно-нормальный эпителий, ткани аденом и аденокарцином толстой кишки. В ретроспективный анализ включен 51 архивный FFPE-образец, в том числе 18 образцов аденокарцином, 22 — colorectalных аденом и 11 — условно-нормального эпителия. Все образцы подверглись микродиссекции для обогащения целевым эпителием (>80 % чистоты). Для анализа выбраны 7 микроРНК: 3 из них (микроРНК-21-5р, -23а-3р, -92а-3р) — на основе данных литературы, 4 (микроРНК-17-5р, -135b-5р, -451а, -1246) — по результатам анализа открытых баз данных.

Уровни экспрессии микроРНК-17-5р, -21-5р, -92а-3р, -135b-5р и -1246 статистически значимо выше в опухолевой ткани КРР и аденомах по сравнению с нормальным эпителием. Экспрессия микроРНК-17-5р, -21-5р и -135b-5р в аденомах промежуточная, что указывает на их роль в прогрессии опухоли. Также выявлено значимое повышение экспрессии микроРНК-135b-5р и -21а-3р в основном при КРР поздних стадий по сравнению с аденомами, что указывает на их прогностический потенциал при КРР. В ходе исследования определены несколько микроРНК, обладающих высоким диагностическим потенциалом для дифференциации как КРР от условно-нормального эпителия, так и colorectalных аденом от нормальных тканей. В дифференциации КРР от условно-нормального эпителия наилучшим прогностическим потенциалом обладают микроРНК-17-5р, -21-5р, -92а-3р и -135b-5р. МикроРНК-17-5р продемонстрировала наивысшую точность ($AUC = 0,99$) с идеальной чувствительностью (100 %) и высокой специфичностью (94 %). Для дифференциации colorectalных аденом и нормальных тканей значимые результаты получены для микроРНК-21-5р, -92а-3р, -17-5р, -135b-5р и -1246. МикроРНК-21-5р показала наилучший баланс между чувствительностью (91 %) и специфичностью (86 %) при высокой точности ($AUC = 0,92$).

В целом микроРНК-17-5р, -21-5р и -135b-5р продемонстрировали эффективность в дифференциации КРР от условно-нормального эпителия и colorectalных аденом от нормальных тканей, что делает их перспективными биомаркерами для ранней диагностики

и мониторинга предраковых состояний и рака толстой кишки.

Особый интерес представляет микроРНК-17-5р, показавшая не только высокую чувствительность в дифференциации аденом от нормы ($AUC = 0,84$), но и значимые различия в уровне экспрессии при аденомах и аденокарциномах ($AUC = 0,80$). МикроРНК-17-5р и микроРНК-92а-3р — это два представителя кластера микроРНК-17-92 (онкогенный полицистронный кластер микроРНК-17-92), которые совместно активируются при КРР и связаны с прогрессией опухоли и метастазированием, воздействуя на сети различных генов-супрессоров опухолевого роста [27–29]. Высокий уровень экспрессии микроРНК-17-3р и микроРНК-92а в тканях на инвазивном фронте связан с ранним метастазированием в регионарные лимфатические узлы, что подчеркивает большую роль этого кластера микроРНК в локальном распространении опухоли [30]. Показано, что уровни циркулирующих экзосомальных микроРНК-17-5р и микроРНК-92а-3р в сыворотке крови значительно повышены у пациентов с КРР и коррелируют со стадией патологического процесса, степенью злокачественности опухоли и наличием метастазов [28, 31]. С функциональной точки зрения повышенная экспрессия микроРНК-17-5р усиливает инвазию и миграцию клеток КРР за счет прямого воздействия на белок HSPB2 и снижения его экспрессии, что продемонстрировано в тестах *in vitro* [32]. Кроме того, микроРНК-17-5р способствует развитию химиорезистентности к таким препаратам, как 5-фторурацил, иринотекан и оксалиплатин, подавляя экспрессию PTEN и активируя сигнальный путь АКТ/PI3K [33]. Повышенный уровень экспрессии микроРНК-17-5р коррелирует с низкой общей выживаемостью пациентов с КРР, особенно после химиотерапии [33].

В литературе микроРНК-92а-3р часто рассматривается как значимый биомаркер КРР. Ее повышенная экспрессия в опухолевых клетках коррелирует с рядом неблагоприятных клинических проявлений: ускоренной прогрессией опухоли, склонностью к метастазированию, развитием стволовых свойств и формированием резистентности к химиотерапевтическим препаратам [28, 29, 34–36]. МикроРНК-92а-3р напрямую воздействует на гены-супрессоры опухолей, такие как PTEN и FBXW7, что приводит к активации сигнальных путей PI3K/АКТ и Wnt/ β -катенин, которые способствуют миграции, инвазии и эпителиально-мезенхимальному переходу при КРР [28, 29, 34]. Она также усиливает стволовые свойства опухолевых клеток, подавляя экспрессию регулирующих их генов и тем самым способствуя рецидивированию опухоли [34]. Повышенный уровень экспрессии микроРНК-92а-3р коррелирует с резистентностью к схеме FOLFOX (5-фторурацил/оксалиплатин) в моделях КРР отчасти за счет активации эпителиально-мезенхимального перехода, опосредованного β -катенином, и изменений экспрессии генов, связанных с репарацией и метабо-

лизмом ДНК [29]. В настоящее время изучаются стратегии ингибирования микроРНК-92а-3р (например, с помощью антисмысловых микроРНК, встроенных в экзосомы) для повышения чувствительности клеток КРР к химиотерапии [28, 29, 35].

В связи с онкогенным потенциалом микроРНК-17-5р и микроРНК-92а-3р при КРР их повышенная экспрессия при заболевании ранних стадий и аденомах обосновывает их роль как диагностических, прогностических и предиктивных биомаркеров [27, 37]. Несмотря на то что циркулирующие микроРНК-17-5р и микроРНК-92а-3р лучше всего изучены при инвазивном КРР, их ранняя активация в тканях при аденомах подтверждает предположение о том, что они могут быть частью мульти-микроРНК-панели для раннего выявления или стратификации риска колоректальной неоплазии [28, 38].

МикроРНК-135b-5р рассматривается как онкогенная микроРНК при КРР и перспективный маркер для малоинвазивной диагностики этого заболевания [39]. Ее высокий уровень экспрессии часто коррелирует с прогрессией опухоли и метастазированием [39], а на модельных системах *in vitro* она связана с усилением инвазии, метастазированием и снижением апоптоза опухолевых клеток. В качестве прямых мишеней этой микроРНК рассматривались такие белки, как TGFRB2, DAPK1 и APC [40]. В исследованиях на клинических образцах более высокая экспрессия микроРНК-135b наблюдалась при перитонеальном канцероматозе и метастазах в печени по сравнению с первичной тканью КРР, что указывает на ее потенциальную роль в диссеминации опухоли [41]. Кроме того, показано, что микроРНК-135b-5р может способствовать развитию резистентности к цетуксимабу, подавляя экспрессию FOXN3, что, в свою очередь, поддерживает эпителиально-мезенхимальный переход и активирует сигнальный путь Wnt/ β -катенин [42]. Основная терапевтическая идея заключается в ингибировании микроРНК-135b-5р для снижения агрессивности опухоли и преодоления лекарственной резистентности [42]. Сигнальные пути FOXN3 и Wnt/ β -катенин особенно важны, если речь идет о биологии резистентности или комбинированных стратегиях с применением анти-EGFR-терапии (EGFR — рецептор эпидермального фактора роста) [42].

Результаты исследований показывают, что микроРНК-1246 играет онкогенную роль в патогенезе КРР: уровень ее экспрессии постепенно повышается от здоровой слизистой к аденоме и карциноме [43]. *In vitro* эта микроРНК усиливает жизнеспособность, миграцию, колониюобразующие и стволовые свойства клеток КРР, а ее ингибирование отменяет эти эффекты [43, 44]. Онкогенная активность микроРНК-1246 при КРР опосредована регуляцией нескольких ключевых генов-супрессоров (*AXIN2*, *CFTR* и *SPRED2*) и их сигнальных путей [43, 44]. Однако на данный момент проведено недостаточно клинических исследований образцов КРР и аденом, что препятствует оценке ди-

агностического потенциала микроРНК-1246 для раннего выявления КРР. Показано, что уровень экспрессии микроРНК-1246 в экзосомах и органоидах КРР превышает данный показатель в аденомах. Это наблюдение открывает перспективы для изучения ранних стадий малигнизации эпителия толстого кишечника [44]. Таким образом, микроРНК-1246 представляет собой перспективную онкогенную микроРНК для исследования перехода от аденомы к карциноме при КРР. Однако для ее валидации необходимы дальнейшие клинические исследования.

МикроРНК-23а-3р экспрессируется в повышенном количестве при КРР, особенно при переходе от аденомы к инвазивной опухоли на ранней стадии [45, 46]. При первичном КРР I–II стадии наблюдается более высокий уровень экспрессии этой микроРНК по сравнению с преинвазивными аденомами или карциномами *in situ*, но он снижается при метастатическом КРР III–IV стадии. Кроме того, уровень экспрессии микроРНК-23а-3р в тканях КРР выше, чем в нормальной ткани толстой кишки, а также в сыворотке крови пациентов с аденомой и КРР [45, 46]. МикроРНК-23а-3р способствует миграции, инвазии и метастазированию клеток КРР и раковых стволовых клеток, воздействуя на белок MTSS1 (Metastasis Suppressor 1), который подавляет образование филоподий, передачу сигналов рецептора SRC и динамику актина. Нокдаун ингибирует эти процессы и снижает количество метастазов в легких у мышей. МикроРНК-23а-3р способствует раннему переходу от доброкачественных аденом к местно-инвазивным опухолям [45, 46]. Результаты некоторых исследований показывают, что паттерны дисрегуляции микроРНК-23а-3р различаются в зависимости от стадии развития опухоли — от нормальной до аденоматозной и карциноматозной. Более низкий уровень экспрессии этой микроРНК в аденомах по сравнению с инвазивным КРР указывает на то, что она, вероятно, играет большую роль в прогрессии опухоли (переходе от аденомы к карциноме), а не в ее первоначальном возникновении [45, 46]. МикроРНК-23а-3р служит диагностическим маркером КРР ранней стадии и входит в состав классификаторов на основе анализа крови (например, вместе с микроРНК-193а-3р и микроРНК-338-5р) для выявления КРР. Экзосомальные формы микроРНК также могут использоваться для определения стадии заболевания [46].

МикроРНК-21-5р — одна из наиболее изученных онкогенных микроРНК при КРР. Показано, что ее экспрессия повышена в аденомах, карциномах и коррелирует со стадией заболевания и злокачественностью опухоли [18, 47–49]. Нарушение регуляции экспрессии этой микроРНК обнаружено в колоректальных аденоматозных полипах, что указывает на ее возможную вовлеченность в ранние стадии канцерогенеза и злокачественной трансформации клеток [18]. Продemonстрировано, что микроРНК-21-5р способствует пролиферации, инвазии и метастазированию КРР. Этот

эффект достигается за счет подавления экспрессии PDCD4, что влияет на миграцию и инвазию, а также белка CHL1, регулирующего рост и инвазивность опухолевых клеток. Ингибирование микроРНК-21-5р приводит к регрессии опухолей *in vivo*. Кроме того, экзосомальная микроРНК-21-5р индуцирует ангиогенез в эндотелиальных клетках через сигнальный путь KRIT1/ β -катенин/VEGFA/CCND1, что, в свою очередь, усиливает метастатический потенциал опухоли [48, 49].

В совокупности с другими микроРНК, такими как микроРНК-145, aberrантная экспрессия микроРНК-21-5р позволяет дифференцировать аденомы от нормальной слизистой оболочки и карцином. Это подчеркивает ее значимость в молекулярной стратификации опухолей на ранних стадиях [18]. Уровень экспрессии циркулирующей микроРНК-21-5р повышается по мере прогрессирования КРР, и ее рассматривают как неинвазивный биомаркер для раннего выявления, мониторинга и прогнозирования ответа на лечение, особенно в сочетании с другими циркулирующими микроРНК [20, 47, 50].

В ходе проведенного исследования выявлено, что анализ профилей экспрессии микроРНК в тканях толстой кишки позволяет обнаружить ряд перспективных биомаркеров для ранней диагностики и дифференциации колоректального рака, аденом и условно-нормального эпителия. Наиболее высокий диагностический потенциал продемонстрировали микроРНК-17-5р, -21-5р, -92а-3р и -135b-5р, уровни экспрессии которых статистически значимо повышаются уже на стадии аденом и еще больше — при трансформации в аденокарциному, обеспечивая высокие значения AUC, чувствительности и специфичности при дифференциации как КРР, так и аденом от нормальной ткани. МикроРНК-17-5р и -92а-3р (входящие в онкогенный кластер), а также -135b-5р, -1246 и -21-5р играют ключевую роль в прогрессии, инвазии опухолей, метастазировании и развитии резистентности к терапии, что указывает на их потенциальную значимость не только как диагностических, но и как прогностических и предиктивных маркеров.

Несмотря на получение важных данных, исследование имеет ряд ограничений. В связи с небольшим объемом выборки удалось выявить тенденции к изме-

нению экспрессии микроРНК при стадировании опухолевого процесса. Также в рамках исследования не было технической возможности оценить уровни экспрессии микроРНК при заболеваниях толстой кишки неопухолевого генеза (колиты, дивертикулит, гиперпластические полипы), необходимых для более точного понимания возможности использования исследуемых микроРНК для дифференциальной диагностики. Для преодоления этих недостатков в дальнейших исследованиях планируются расширение выборки, оценка прогностической и предиктивной роли исследованных микроРНК при КРР, что позволит создать стандартизованную диагностическую панель микроРНК для малоинвазивной диагностики этого заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о том, что уровни экспрессии микроРНК-17-5р, -21-5р, -92а-3р, -135b-5р и -1246 статистически значимо выше в тканях КРР и аденом по сравнению с нормальным эпителием, что указывает на их вовлеченность в ранние этапы канцерогенеза толстой кишки. Выявленные изменения экспрессии этих микроРНК позволяют рассматривать их как потенциальные молекулярные маркеры, отражающие переход от нормального эпителия к предраковым и злокачественным изменениям. В связи с этим они могут быть использованы в последующих фундаментальных исследованиях для уточнения их функциональной роли в патогенезе КРР, а также в прикладных работах, направленных на разработку диагностических тестов для раннего выявления рака и предраковых поражений толстой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная панель микроРНК может лечь в основу микроРНК-классификатора для разграничения аденом и аденокарцином толстой кишки, а также для разработки малоинвазивных тестов на основе циркулирующих микроРНК. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования и стандартизация методов, а также клиническая апробация малоинвазивных подходов, поскольку именно они могут обеспечить безопасное и воспроизводимое раннее выявление КРР в клинической практике.

Л и т е р а т у р а / References

1. Morgan E., Arnold M., Gini A. et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut* 2023;72(2):338–44. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736
2. Полянская Е.А., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Скрининг рака толстой кишки: достижения и перспективы. *Онкологическая колопроктология* 2018;8(4):11–29. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-11-29
3. Polyanskaya E.A., Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. Colorectal cancer screening: achievements and opportunities. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(4): 11–29. (In Russ.). DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-11-29
4. Qi G.X., Zhao R.X., Gao C. et al. Recent advances and challenges in colorectal cancer: From molecular research to treatment. *World J Gastroenterol* 2025;31(21):106964. DOI: 10.3748/wjg.v31.i21.106964
5. Ding S., Wang P. The life of microRNAs: biogenesis, function and decay in cancer. *Biomolecules* 2025;15(10):1393. DOI: 10.3390/biom15101393
6. Pajak W., Kleinrok J., Pec J. et al. Micro RNA in colorectal cancer-potential diagnostic and prognostic markers-an updated review. *Int J Mol Sci* 2025;26(17):8124. DOI: 10.3390/ijms26178615
7. Asangani I.A., Rasheed S.A., Nikolova D.A. et al. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor

- Pdcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene* 2008;27(15):2128–36. DOI: 10.1038/sj.onc.1210856
7. Deng H., Shi H., Yuan X. et al. Mir-21-5p and mir-455-5p as markers for diagnosis and prognosis of rectal adenocarcinoma may reduce local CD4(+) and CD8(+) lymphocyte infiltration. *Comb Chem High Throughput Screen* 2023;26(12):2149–60. DOI: 10.2174/1386207326666221226155948
 8. Yamamichi N., Shimomura R., Inada K. et al. Locked nucleic acid *in situ* hybridization analysis of miR-21 expression during colorectal cancer development. *Clin Cancer Res* 2009;15(12):4009–16. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3257
 9. Santos D.A.R., Eiras M., Gonzalez-Santos M. et al. A preliminary assessment of a stool-based microRNA profile for early colorectal cancer screening. *Sci Rep* 2025;15(1):28597. DOI: 10.1038/s41598-025-14485-z
 10. Deng Y.H., Deng Z.H., Hao H. et al. MicroRNA-23a promotes colorectal cancer cell survival by targeting PDK4. *Exp Cell Res* 2018;373(1–2):171–9. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.10.010
 11. Wang Z., Wei W., Sarkar F.H. miR-23a, a critical regulator of “migR”ation and metastasis in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2012;2(6):489–91. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0177
 12. Tang X., Yang M., Wang Z. et al. MicroRNA-23a promotes colorectal cancer cell migration and proliferation by targeting MARK1. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2019;51(7):661–8. DOI: 10.1093/abbs/gmz047
 13. Yong F.L., Wang C.W., Roslani A.C. et al. The involvement of miR-23a/APAF1 regulation axis in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2014;15(7):11713–29. DOI: 10.3390/ijms150711713
 14. Lanza G., Ferracin M., Gafa R. et al. mRNA/microRNA gene expression profile in microsatellite unstable colorectal cancer. *Mol Cancer* 2007;6:54. DOI: 10.1186/1476-4598-6-54
 15. Zhang G.J., Li L.F., Yang G.D. et al. MiR-92a promotes stem cell-like properties by activating Wnt/beta-catenin signaling in colorectal cancer. *Oncotarget* 2017;8(60):101760–70. DOI: 10.18632/oncotarget.22167
 16. Xu J., Pan L., Wu D. et al. Comparison of the diagnostic value of various microRNAs in blood for colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2024;24(1):770. DOI: 10.1186/s12885-024-12528-8
 17. Fathi S., Aazzane O., Guendaoui S. et al. A miRNA signature for non-invasive colorectal cancer diagnosis in Morocco: miR-21, miR-29a and miR-92a. *Noncoding RNA* 2025;11(2):26. DOI: 10.3390/ncrna11020026
 18. Tanoglu E.G., Tanoglu A., Ebinc S. et al. The role of miR-145, miR-200c, and miR-21 in distinguishing between hyperplastic and adenomatous colon polyps and colorectal cancer prediction. *Croat Med J* 2025;66(5):345–51. DOI: 10.3325/cmj.2025.66.345
 19. Patutina O., Sen'kova A., Miroshnichenko S. et al. Targeted Inhibition of Oncogenic microRNAs miR-21, miR-17, and miR-155 suppresses tumor growth and modulates immune response in colorectal cancer. *Pharmaceutics* 2026;18(1):114. DOI: 10.3390/pharmaceutics18010122
 20. Rauduvyte K., Kryzauskas M., Drazdauskas D. et al. Circulating miR-21 and miR-181a as biomarkers for predicting postoperative complications following colorectal cancer resection: a longitudinal observational study. *J Clin Med* 2026;15(4):1142. DOI: 10.3390/jcm15041591
 21. Suska K., Piotrowski M., Jacenik D. et al. Diagnostic potential of exosomes in colorectal cancer: current advances and future perspectives. *Molecules* 2026;31(8):1298. DOI: 10.3390/molecules31081339
 22. Liu T., Liu D., Guan S. et al. Diagnostic role of circulating miR-21 in colorectal cancer: an update meta-analysis. *Ann Med* 2021;53(1):87–102. DOI: 10.1080/07853890.2020.1868617
 23. Chen C., Ridzon D.A., Broomer A.J. et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2005;33(20):e179. DOI: 10.1093/nar/gni178
 24. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{−(Delta Delta C(T))} method. *Methods* 2001;25(4):402–8. DOI: 10.1006/meth.2001.1262
 25. Yamada A., Horimatsu T., Okugawa Y. et al. Serum miR-21, miR-29a, and miR-125b are promising biomarkers for the early detection of colorectal neoplasia. *Clin Cancer Res* 2015;21(18):4234–42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2793
 26. Mahmoudiavar S., Zarredar H., Asadi M. et al. Serum miR-23 and miR-150 profiles as biomarkers for predicting recurrence following surgical intervention in colorectal cancer patients. *Rep Biochem Mol Biol* 2024;12(4):540–9. DOI: 10.61186/rbmb.12.4.540
 27. Mogilyansky E., Rigoutsos I. The miR-17/92 cluster: a comprehensive update on its genomics, genetics, functions and increasingly important and numerous roles in health and disease. *Cell Death Differ* 2013;20(12):1603–14. DOI: 10.1038/cdd.2013.125
 28. Fu F., Jiang W., Zhou L. et al. Circulating exosomal miR-17-5p and miR-92a-3p predict pathologic stage and grade of colorectal cancer. *Transl Oncol* 2018;11(2):221–32. DOI: 10.1016/j.tranon.2017.12.012
 29. Escalante P.I., Quinones L.A., Contreras H.R. Exploring the impact of miR-92a-3p on FOLFOX chemoresistance biomarker genes in colon cancer cell lines. *Front Pharmacol* 2024;15:1376638. DOI: 10.3389/fphar.2024.1376638
 30. Jepsen R.K., Novotny G.W., Klarskov L.L. et al. Early metastatic colorectal cancers show increased tissue expression of miR-17/92 cluster members in the invasive tumor front. *Hum Pathol* 2018;80:231–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.05.027
 31. Zaki A., Fawzy A., Akel S.Y. et al. Evaluation of microRNA 92a expression and its target protein Bim in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2022;23(2):723–30. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.2.723
 32. Yu W., Wang J., Li C. et al. miR-17-5p promotes the invasion and migration of colorectal cancer by regulating HSPB2. *J Cancer* 2022;13(3):918–31. DOI: 10.7150/jca.65614
 33. Fang L., Li H., Wang L. et al. MicroRNA-17-5p promotes chemotherapeutic drug resistance and tumour metastasis of colorectal cancer by repressing PTEN expression. *Oncotarget* 2014;5(10):2974–87. DOI: 10.18632/oncotarget.1614
 34. Li L., Zhang J., Peng H. et al. Knockdown of miR-92a suppresses the stemness of colorectal cancer cells via mediating SOCS3. *Bioengineered* 2022;13(3):5613–24. DOI: 10.1080/21655979.2021.2022267
 35. Ahmadi S., Sharifi M., Salehi R. Locked nucleic acid inhibits miR-92a-3p in human colorectal cancer, induces apoptosis and inhibits cell proliferation. *Cancer Gene Ther* 2016;23(7):199–205. DOI: 10.1038/cgt.2016.10
 36. Yamada N.O., Senda T. Circulating microRNA-92a-3p in colorectal cancer: a review. *Med Mol Morphol* 2021;54(3):302–3. DOI: 10.1007/s00795-021-00284-8
 37. Olive V., Jiang I., He L. Mir-17-92, a cluster of miRNAs in the midst of the cancer network. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42(8):1348–54. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.03.004
 38. Stachowiak M., Flisikowska T., Bauersachs S. et al. Altered microRNA profiles during early colon adenoma progression in a porcine model of familial adenomatous polyposis. *Oncotarget* 2017;8(56):96154–60. DOI: 10.18632/oncotarget.21774
 39. Li L., Wang A., Cai M. et al. Identification of stool miR-135b-5p as a non-invasive diagnostic biomarker in later tumor stage of colorectal cancer. *Life Sci* 2020;260:118417. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118417
 40. Shao Y., Zhang S., Pan Y. et al. miR-135b: A key role in cancer biology and therapeutic targets. *Noncoding RNA Res* 2025;12:67–80. DOI: 10.1016/j.ncrna.2025.02.005
 41. Aziret M., Guney Eskiler G., Cakar G.C. et al. Effect of the MiR-99b and MiR-135b on peritoneal carcinomatosis and liver metastasis in colorectal cancer. *Clinics (Sao Paulo)* 2023;78:100271. DOI: 10.1016/j.clinsp.2023.100271

42. Peng C., Li X., Yao Y. et al. MiR-135b-5p promotes cetuximab resistance in colorectal cancer by regulating FOXN3. *Cancer Biol Ther* 2024;25(1):2373497. DOI: 10.1080/15384047.2024.2373497
43. Lukosevicius R., Juzenas S., Salteniene V. et al. miRNome profiling and functional analysis reveal involvement of hsa-miR-1246 in colon adenoma-carcinoma transition by targeting AXIN2 and CFTR. *Int J Mol Sci* 2022;23(4):2123. DOI: 10.3390/ijms23042107
44. Ghafouri-Fard S., Khoshbakht T., Hussien B.M. et al. A review on the role of miR-1246 in the pathobiology of different cancers. *Front Mol Biosci* 2021;8:771835. DOI: 10.3389/fmolb.2021.771835
45. Jahid S., Sun J., Edwards R.A. et al. miR-23a promotes the transition from indolent to invasive colorectal cancer. *Cancer Discov* 2012;2(6):540–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0267.
46. Zuo H., Liu S., Li X. et al. miR-23a-3p promotes the development of colon cancer by inhibiting the expression of NDRG4. *Clin Transl Oncol* 2023;25(4):933–40. DOI: 10.1007/s12094-022-02996-4
47. Lopes-Ramos C.M., Habr-Gama A., Quevedo Bde S. et al. Overexpression of miR-21-5p as a predictive marker for complete tumor regression to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *BMC Med Genomics* 2014; 7:68. DOI: 10.1186/s12920-014-0068-7
48. Yu W., Zhu K., Wang Y. et al. Overexpression of miR-21-5p promotes proliferation and invasion of colon adenocarcinoma cells through targeting CHL1. *Mol Med* 2018;24(1):36. DOI: 10.1186/s10020-018-0034-5
49. Jiang R., Chen X., Ge S. et al. MiR-21-5p induces pyroptosis in colorectal cancer via TGFBI. *Front Oncol* 2020;10:610545. DOI: 10.3389/fonc.2020.610545.
50. Bautista-Sanchez D., Arriaga-Canon C., Pedroza-Torres A. et al. The promising role of miR-21 as a cancer biomarker and its importance in RNA-based therapeutics. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020;20:409–20. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.03.003

Вклад авторов

Е.А. Гривачев: разработка дизайна и концепции исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи;
 М.Д. Федорова, Н.В. Елкина: разработка дизайна и концепции исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи, редактирование;
 С.В. Винокурова: разработка дизайна и концепции исследования, написание текста статьи, редактирование;
 О.В. Морозова, Н.А. Козлов, М.А. Болотова: сбор и обработка данных;
 А.Ю. Архипов, Д.Д. Ткачева: сбор и обработка данных, написание текста статьи;
 М.Ю. Федянин: разработка дизайна и концепции исследования, редактирование.

Authors' contributions

E.A. Grivachev: development of the design and concept of research, data collection and processing, article writing;
 M.D. Fedorova, N.V. Elkina: development of design and research concepts, data collection and processing, article writing, editing;
 S.V. Vinokurova: development of design and research concepts, article writing, editing;
 O.V. Morozova, N.A. Kozlov, M.A. Bolotova: data collection and processing;
 A.Yu. Arkhipov, D.D. Tkacheva: data collection and processing, article writing;
 M.Yu. Fedyanin: design development and research concepts, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Гривачев / E.A. Grivachev: <https://orcid.org/0000-0001-8823-0174>
 М.Д. Федорова / M.D. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-8813-7516>
 Н.В. Елкина / N.V. Elkina: <https://orcid.org/0000-0002-0503-6016>
 С.В. Винокурова / S.V. Vinokurova: <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>
 О.В. Морозова / O.V. Morozova: <https://orcid.org/0009-0002-4744-5819>
 Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>
 А.Ю. Архипов / A.Yu. Arkhipov: <https://orcid.org/0009-0004-7973-4804>
 Д.Д. Ткачева / D.D. Tkacheva: <https://orcid.org/0009-0003-8591-9947>
 М.А. Болотова / M.A. Bolotova: <https://orcid.org/0009-0007-1202-7795>
 М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and bioethics rules

The research protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 29.04.2026. **Принята к публикации:** 21.05.2026. **Опубликована онлайн:** 19.06.2026.

Article submitted: 29.04.2026. **Accepted for publication:** 21.05.2026. **Published online:** 19.06.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-85-93>

Зависимость эффективности воздействия на опухолевые клетки доксорубицином от уровня белка p21

М.А. Замкова^{1,2}, А.В. Брутер^{1,2}, М.В. Кубекина¹, В.В. Татарский¹

¹ФГБУН «Институт биологии гена Российской академии наук»; Россия, 119334 Москва, ул. Вавилова, 34/5;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мария Анатольевна Замкова zamkovam@gmail.com

Введение. Эффективность химиотерапии определяется процентом опухолевых клеток, подвергшихся гибели, а также отсутствием рецидива опухоли. Ключевое влияние на эти процессы оказывает регулятор клеточного цикла белок p21, роль которого до сих пор неоднозначна.

Цель исследования – определить влияние уровня экспрессии гена белка p21 (*CDKN1A*) до и после воздействия на опухолевые клетки доксорубицином на эффективность терапии.

Материалы и методы. Для анализа распределения клеток по фазам клеточного цикла использовали проточную цитометрию, для оценки изменения активности фермента β-галактозидазы – иммуноцитохимическое окрашивание клеток. Изменение уровня белков определяли с помощью вестерн-блоттинга. Для визуализации колоний применяли окрашивание клеток кристаллическим фиолетовым.

Результаты. Обнаружено, что гиперэкспрессия гена *CDKN1A* при воздействии на клетки доксорубицином приводит к снижению количества клеток, остановивших свое деление на стадии G2/М клеточного цикла, и к увеличению популяции клеток в стадии G1, что в дальнейшем, при условии отсутствия экспрессии этого гена, приводит к возобновлению пролиферации. Результатом же отсутствия белка p21 при воздействии химиопрепаратом является значительное увеличение процента клеток в стадии G2/М с их последующей гибелью. Индукция экспрессии гена *CDKN1A* после прекращения воздействия доксорубицином или на протяжении всего эксперимента приводит к развитию стадии клеточного старения.

Заключение. Повышенная экспрессия гена *CDKN1A* во время воздействия на опухолевые клетки доксорубицином снижает эффективность последнего. Поддержание высокого уровня p21 после прекращения воздействия препаратом способствует развитию фенотипа клеточного старения.

Ключевые слова: p21, A549, доксорубин, клеточное старение, колониеобразование, нокаут, E2F1

Для цитирования: Замкова М.А., Брутер А.В., Кубекина М.В., Татарский В.В. Зависимость эффективности воздействия на опухолевые клетки доксорубицином от уровня белка p21. Успехи молекулярной онкологии 2026;13(2):85–93. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-85-93>

Dependence of doxorubicin efficacy on p21 protein level in tumor cells

M.A. Zamkova^{1,2}, A.V. Bruter^{1,2}, M.V. Kubekina¹, V.V. Tatarskiy¹

¹Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences; 34/5 Vavilova St., Moscow 119334, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Maria Anatolievna Zamkova zamkovam@gmail.com

Introduction. The effectiveness of chemotherapy is determined by the percentage of tumor cells killed and the absence of tumor recurrence. The cell cycle regulator p21 plays a key role in these processes, although its role remains unclear.

Aim. To determine the effect of *CDKN1A* expression before and after exposure of tumor cells to doxorubicin on therapeutic efficacy.

Materials and methods. Flow cytometry was used for analysis of cell distribution per cell cycle phases, immunocytochemical staining was used for β-galactosidase activity measurement. Change in protein expression was evaluated using Western blot. For colony visualization, the cells were stained with crystal violet.

Results. It was found that overexpression of the p21 gene (*CDKN1A*) during cell exposure to doxorubicin reduces the number of cells that have stopped dividing in the G2/M phase of the cell cycle and increases their number in the G1 phase. This, in the absence of *CDKN1A* expression, subsequently leads to resumption of proliferation. Conversely, the absence of p21 during chemotherapy exposure results in a significant increase in the percentage of cells in the G2/M phase, followed by their death. Induction of *CDKN1A* expression after removal of doxorubicin, or throughout the experiment, leads to the development of a cellular senescence stage.

Conclusion. Increased *CDKN1A* expression during cell exposure to doxorubicin reduces its effectiveness. Maintaining high p21 levels after removal of the drug promotes the development of a cellular senescence phenotype.

Keywords: p21, A549, doxorubicin, cellular senescence, colony formation, knockout, E2F1

For citation: Zamkova M.A., Bruter A.V., Kubekina M.V., Tatarskiy V.V. Dependence of doxorubicin efficacy on p21 protein level in tumor cells. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = Advances in Molecular Oncology 2026;13(2):85–93. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-85-93>

ВВЕДЕНИЕ

Воздействие на опухолевые клетки низкими дозами химиопрепаратов приводит к формированию стадии покоя (tumor dormancy), характеризующейся остановкой клеточного цикла, необходимой для устранения повреждений в молекуле ДНК [1]. Данное состояние может быть транзитным, с последующим возвратом клеток к делению. Также в дальнейшем оно может перейти в стадию клеточного старения, которая характеризуется особенными транскрипционным и метаболическим профилями и является защитой клетки от гибели. Один из ключевых маркеров этой стадии — повышение уровня белка p21 в клетках [2–4]. Многие исследователи указывают на необходимость его наличия как для развития, так и для поддержания клеточного старения [4–6]. Поскольку увеличение уровня p21 является своего рода защитой клетки от быстрой гибели (как происходит в случае применения высоких доз химиотерапии, при которых не наблюдается повышения уровня p21), то отмена этого эффекта может способствовать развитию в клетках апоптоза.

В ряде работ показано, что результатом воздействия химиопрепаратом на клетки с нокаутом гена *CDKN1A* является их гибель, а не развитие фенотипа старения [7, 8]. Однако данные, полученные в ходе других исследований, продемонстрировали, что снижение уровня p21 способствует возобновлению клеточной пролиферации после прекращения воздействия препаратом [9–11]. Определяющим фактором в выборе клеток между необратимым арестом клеточного цикла (старение), обратимой остановкой цикла и клеточной пролиферацией может быть динамика уровня белка p21 во время воздействия химиопрепаратом и после его отмывки [12].

Мы использовали полученную нами модельную сублинию клеток A549 с нокаутом эндогенного p21 и введенным экзогенным p21 под индуцибельным промотором и показали, что отсутствие экспрессии гена *CDKN1A* после снятия воздействия химиотерапии может играть двоякую роль — способствовать как клеточной гибели, так и возобновлению пролиферации. Продemonстрировано, что выбор клетки зависит

от уровня белка p21 на момент действия препарата — при гиперэкспрессии *CDKN1A* дальнейшее его «выключение» приводит к возобновлению деления, тогда как при отсутствии белка p21 — к гибели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Создание конструкции и получение сублинии клеток на ее основе. Плазмидную конструкцию для индуцибельной экспрессии гена белка p21 (pCW-p21) получали способом, аналогичным описанному в работе A.I. Khamidullina и соавт. [13]. Открытую рамку считывания (OPC) гена *CDKN1A*, кодирующего белок p21Cip1 (NM_000389.5), амплифицировали с применением полимеразы Phusion (Thermo Fisher Scientific, США), используя комплементарную ДНК, полученную на основе матричной РНК с применением ревертазы RevertAid (Thermo Fisher Scientific, США), выделенной из клеток K562, обработанных иматинибом для индукции экспрессии гена *CDKN1A*. Амплификацию проводили с помощью праймеров CDKN1A-forv (5'-attagctagcATGTCAGAACCGGCTGGGGA-3') и CDKN1A-rev (5'-taatggtatccTTAGGGCTTCCTCTTGAGAAGA-3') с введенными сайтами распознавания эндонуклеаз рестрикции NheI и BamHI соответственно. По этим сайтам OPC клонирована в плазмиду pCW-Cas9-blast (Addgene #83481). OPC секвенировали, чтобы убедиться в отсутствии ошибок, возникших при амплификации.

Трансфекцию плазмид dR8.2, VSV-G и pCW-p21 в клетки 293T проводили с помощью реагента липофектамина 3000 (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя. Сбор лентивирусных частиц осуществляли через 48 и 72 ч после трансфекции. Трансдукцию проводили в течение 24 ч с использованием полибрена (8 мкг/мл, Sigma-Aldrich, США). Селекцию клеток осуществляли в течение 5 сут с помощью антибиотика бластицидина (8 мкг/мл, Sigma-Aldrich, США).

Клетки и препараты. Клетки НЕК293Т, рака легкого A549, а также полученную из них сублинию клеток A549-p21-КО-tet культивировали в среде DMEM («ПанЭко», Россия) с добавлением 10 % эмбриональ-

ной телячьей сыворотки (BioWest, Франция), антибиотика пенициллин/стрептомицин («ПанЭко», Россия) и глутамина («ПанЭко», Россия). Доксорубицин приобретали у производителя HEXAL AG (Германия), доксициклин — у Sigma-Aldrich (США) и разводили в диметилсульфоксиде (10 мМ раствор).

Окраска клеток на определение изменения активности β -галактозидазы. Иммуноцитохимическое окрашивание клеток осуществляли с помощью коммерческого набора (Cell Signaling Technology, Inc., США) согласно протоколу производителя. Развитие окраски, отражающее изменение активности фермента β -галактозидазы, оценивали под микроскопом Nikon Eclipse Ti-S (Nikon, Япония) с объективом 20 $\times$.

Клеточный цикл. Клетки инкубировали в лизирующем буфере (0,1 % цитрат натрия; 0,3 % NP-40; 100 мкг/мл РНКазы А; 50 мкг/мл пропидия иодида) в течение 30 мин в темноте. Оценку распределения клеток по фазам клеточного цикла проводили на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (BD Biosciences, США). Результаты обрабатывали с помощью программы FlowJo_v10.8.1 (BD Biosciences, США). Количество проанализированных событий составило не менее 10 тыс.

Вестерн-блоттинг. Лизис клеток осуществляли в буфере RIPA (150 мМ хлорида натрия; 1 % NP-40; 0,5 % дезоксихолата натрия; 0,1 % SDS, 50 мМ TRIS; pH 8,0). Для проведения электрофореза белков в полиакриламидном геле 30–40 мкг белка наносили в лунку (система Bio-Rad, США). Перенос белков осуществляли на мембрану PVDF (1620177; Bio-Rad, США). Мембрану инкубировали в 5 % нежирном сухом молоке (Bio-Rad, США) в течение 1 ч при комнатной температуре. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение ночи при температуре +4 °С. Использовали следующие антитела: p21 (2947; Cell Signaling Technology, США), циклин D1 (AF0931; Affinity Biosciences, Китай), E2F1 (3742; Cell Signaling Technology, США), GAPDH (EM1028; ELK Biotechnology, Китай). После отмывки от первичных антител мембрану обрабатывали вторичными антителами (анти-кролик (7074; Cell Signaling Technology, США) или анти-мышь (AS003; ABclonal, Китай)), конъюгированными с пероксидазой хрена (HRP) в течение 40 мин при комнатной температуре. Визуализацию сигнала осуществляли с помощью хемилюминесцентного HRP-субстрата (Clarity Western ECL Substrate, Bio-Rad, США) на хемилюминометре хемилюминометре ImageQuant LAS 4000 (GE Healthcare, США).

Окраска кристаллическим фиолетовым. Клетки отмывали от среды и фиксировали в 4 % растворе параформальдегида. После отмывки к клеткам добавляли краситель кристаллический фиолетовый (GoldBio, США).

Статистические данные. Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение. Оценку различий между группами осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получение линии A549-p21-KO-tet. Ранее нами была получена сублиния клеток A549 с нокаутом по гену *CDKN1A* [14]. С помощью лентивирусной трансдукции в данную сублинию введена конструкция pCW-p21. Для элиминации клеток, не содержащих конструкцию, проведена селекция бластицидином. Сублинию назвали A549-p21-KO-tet. Оценка функциональности проведена с помощью вестерн-блот-анализа уровня белка p21 с индукцией доксициклином и без нее (рис. 1, а).

Снижение количества клеток, находящихся в индуцированном доксорубицином аресте клеточного цикла на стадии G2/М при гиперэкспрессии *CDKN1A*. С помощью созданной нами клеточной сублинии A549 мы оценили влияние гиперэкспрессии и отсутствия экспрессии гена *CDKN1A* на формирование фенотипа клеток при воздействии на них низкой дозой доксорубицина (50 нМ). Для этого сформированы следующие экспериментальные группы:

- группа 1 — воздействие препаратом (24 ч) без индукции экспрессии *CDKN1A* на протяжении всего эксперимента (A549-p21-KO-tet-dox—/—);
- группа 2 — воздействие препаратом одновременно с индукцией *CDKN1A* (24 ч), но без последующей экспрессии *CDKN1A* на протяжении всего эксперимента (A549-p21-KO-tet-dox+ /—);
- группа 3 — воздействие препаратом (24 ч) с последующей индукцией экспрессии *CDKN1A* после отмывки от препарата до формирования колоний (A549-p21-KO-tet-dox—/+);
- группа 4 — воздействие препаратом с продолжающейся экспрессией *CDKN1A* после отмывки от препарата (A549-p21-KO-tet-dox+ /+);
- группа 5 — родительская линия клеток A549 с эндогенной экспрессией *CDKN1A* (A549-dox) (см. рис. 1, б).

Анализ распределения клеток по фазам клеточного цикла показал, что чем выше уровень белка p21 на момент воздействия на клетки химиопрепаратом, тем больше клеток находится на стадии G1 и, соответственно, меньше в стадии G2/М через 24 ч (рис. 2, а, б). Так, при эндогенной экспрессии *CDKN1A* доля клеток в фазе G1 составляет 9,7 %, в фазе G2 — 59,4 %. При отсутствии этого гена в фазе G1 отмечается 2 % клеток, в фазе G2 — 67,3 %, а при гиперэкспрессии в фазе G1 — 35,8 %, в фазе G2 — 42,1 %. Данная тенденция сохраняется и в последующие 72 ч (см. рис. 2, в, г). Отметим, что через 72 ч в группе 2 значительно возрастает доля клеток в фазе S по сравнению с другими экспериментальными группами, что указывает на подготовку клеток к возобновлению клеточного деления. Кроме того, в контрольной группе клеток при индукции экспрессии *CDKN1A* происходит снижение процента клеток в фазе S клеточного цикла и повышение в фазе G1 (рис. 2).

Влияние p21 на формирование фенотипа старения. Ранее было показано, что p21 обеспечивает поддержа-

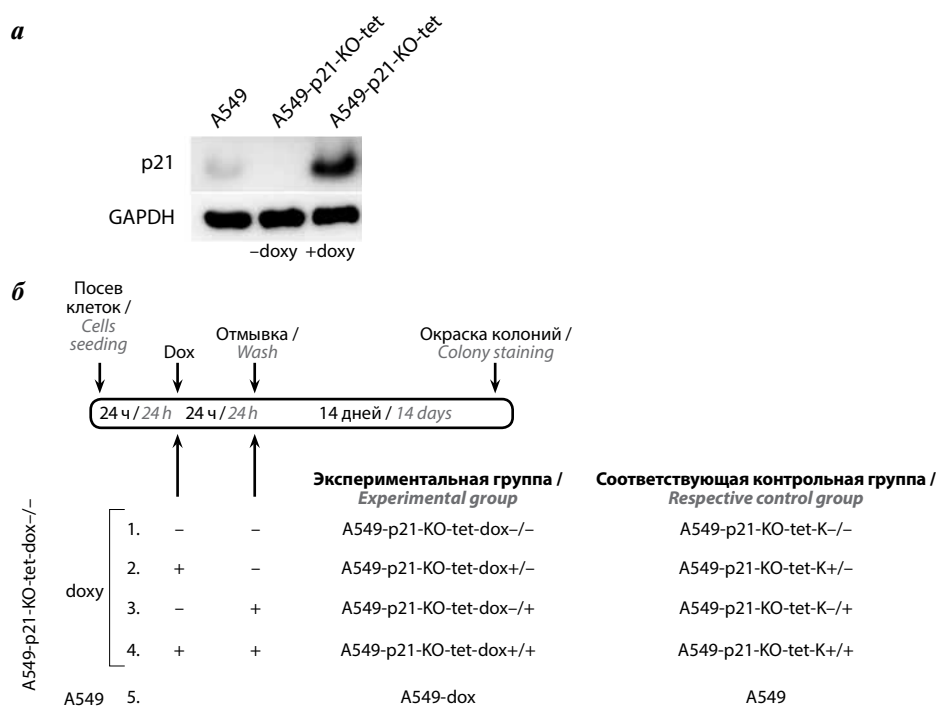


Рис. 1. Результаты оценки индуцированной экспрессии гена *CDKN1A* и схема постановки экспериментов: **а** — вестерн-блот-анализ уровня белка p21 в родительских клетках A549 и сублинии A549-p21-KO-tet с индукцией экспрессии гена *CDKN1A* с помощью доксициклина и без нее; **б** — протокол воздействия на клетки препаратами (доксорубицин и доксициклин). Doxy — доксициклин; dox — доксорубицин

Fig. 1. Results of evaluation of induced expression of the *CDKN1A* gene and scheme of the experiment: **a** — Western blot analysis of p21 protein levels in parental A549 cells and the A549-p21-KO-tet subline with and without doxycycline induction of p21 gene expression; **b** — the protocol for treating cells with the drugs (doxorubicin and doxycycline). Doxy — doxycycline; dox — doxorubicin

ние стадии клеточного старения [5]. Полученные нами данные подтвердили, что клетки (A549 и A549-p21-KO-tet) с эндогенной и экзогенной экспрессиями *CDKN1A* на протяжении всего эксперимента (группы 3–5) входят в индуцированную доксорубицином стадию старения (изменение активности β-галактозидазы — ключевой маркер данного фенотипа) (рис. 3). Однако в экспериментальных группах, в которых не поддерживалась экспрессия *CDKN1A* на протяжении всего эксперимента (группы 1 и 2), мы не смогли обнаружить появление окраски, указывающей на изменение активности фермента, что подтверждает необходимость экспрессии гена *CDKN1A* для развития и поддержания фенотипа старения.

Влияние p21 на способность клеток A549 к повторной пролиферации после отмытки от доксорубицина. Неблагоприятным последствием противоопухолевой терапии является способность отдельных клеток к возобновлению пролиферации после ареста клеточного цикла, вызванного действием химиопрепарата [4, 15–17]. Выше было отмечено, что в клетках, в которых наблюдалась экспрессия *CDKN1A*, формируется фенотип старения, индуцированный действием доксорубицина. В данных экспериментальных группах отдельные клетки способны выйти из этой стадии и возобновить пролиферацию (рис. 4). Другая ситуация наблюдается в группах, в которых экспрессия *CDKN1A* отсутствовала либо с начала эксперимента (группа 1), либо после

отмытки от препарата (группа 2). В первом случае отмечалась гибель опухолевых клеток. Небольшое число клеток возобновили пролиферацию после прекращения воздействия препаратом. Во втором случае не наблюдалось ни клеточной гибели, ни формирования стадии старения — практически все клетки возобновили пролиферацию после отмытки от доксорубицина и доксициклина.

Влияние p21 на отдельные сигнальные пути. Повышение уровня p21 является ключевым маркером стадии старения. Результаты анализа количества этого белка подтвердили его увеличение под воздействием доксорубицина в клетках A549 через 24 ч (рис. 5). В сублинии A549-p21-KO-tet в группе, где индукция гена p21 присутствовала одновременно с введением препарата, синергизма в повышении уровня p21 между доксорубицином и доксициклином не наблюдалось — уровень этого соответствовал таковому в контрольной группе с индукцией доксициклином. Результаты анализа уровня регулятора прогрессии клеточного цикла циклина D1 [18] продемонстрировали полное соответствие этого показателя количеству p21: отмечено его увеличение в тех же экспериментальных группах, в которых повышался p21 (см. рис. 5).

Ранее было показано, что снижение уровня экспрессии *CDKN1A* приводит к увеличению уровня белка E2F1 [19] — одного из ключевых регуляторов перехода клеточного цикла из фазы G1 в фазу S [20]. В нашей

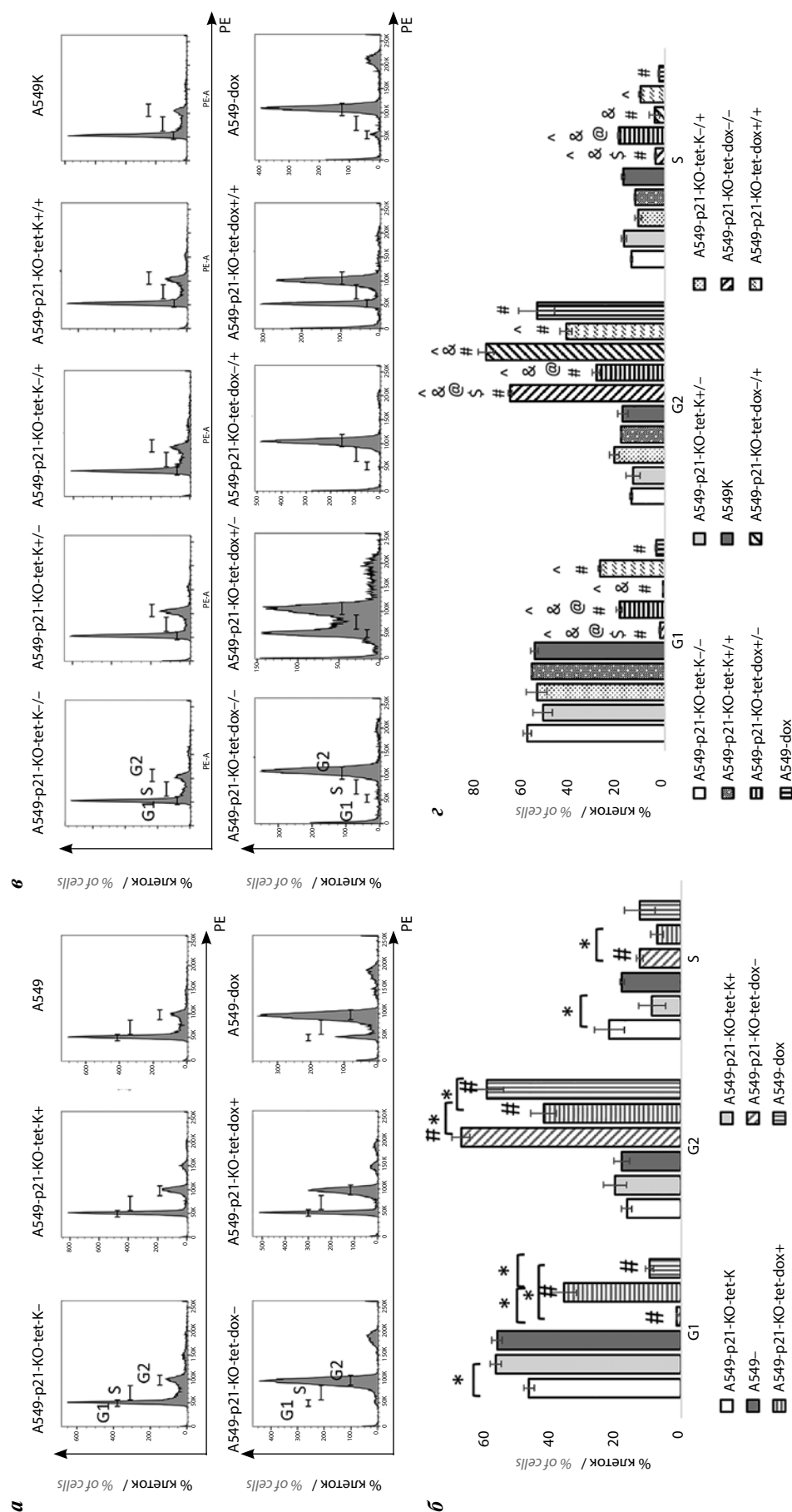


Рис. 2. Анализ распределения клеток, подвергнутых инкубации с доксорубицином, по фазам клеточного цикла: а, б — оценка через 24 ч от начала эксперимента; в, г — оценка через 72 ч от начала эксперимента. На рис. а и в представлены репрезентативные результаты экспериментов, на рис. б и г — гистограммы, отражающие распределение клеток по фазам клеточного цикла. Эксперименты проводили не менее чем в 3 повторах. К — контроль; dox — доксорубицин; A549-p21-KO-tet-K^{-/-} — контрольные клетки без воздействия доксорубицином и доксорубицином; A549-p21-KO-tet-K⁺ — контрольные клетки без воздействия доксорубицином и доксорубицином, но с индукцией экспрессии p21; A549-p21-KO-tet-dox⁺ — клетки, подвергнутые воздействию доксорубицином, без доксорубицина; A549-p21-KO-tet-K^{-/-} — контроль (без воздействия доксорубицином) для группы 1; A549-p21-KO-tet-K⁺ — контроль для группы 2; A549-p21-KO-tet-dox⁺ — контроль для группы 3; A549-p21-KO-tet-dox⁻ — группа 4; A549-p21-KO-tet-dox⁻ — группа 1; A549-p21-KO-tet-dox⁺ — группа 2; A549-p21-KO-tet-dox⁺ — группа 3; A549-p21-KO-tet-dox⁻ — группа 4; A549-p21-KO-tet-dox⁺ — группа 5 (по сравнению с группой 2); *p < 0,01 (по сравнению с группой 3); #p < 0,01 (по сравнению с группой 4); ^p < 0,01 (по сравнению с группой 5)

Fig. 2. Analysis of distribution of cells incubated with doxorubicin per cell cycle phases: а, б — evaluation 24 h after the start of the experiment; в, г — evaluation 72 h after the start of the experiment. Fig. а and в show representative results, Fig. б and г — histograms reflecting cell distribution per cell cycle phases. At least 3 repeats were performed in each experiment. K — control; dox — doxorubicin; A549-p21-KO-tet-K^{-/-} — control cells without doxorubicin but with -21 expression induction; A549-p21-KO-tet-dox⁺ — cells with doxorubicin but without doxorubicin; A549-p21-KO-tet-dox⁻ — control (without doxorubicin) for group 1; A549-p21-KO-tet-K⁺ — control for group 2; A549-p21-KO-tet-K^{-/-} — control for group 3; A549-p21-KO-tet-dox⁺ — group 4; A549-p21-KO-tet-dox⁻ — group 5 (compared to group 2); *p < 0.01 (compared to group 3); #p < 0.01 (compared to group 4); ^p < 0.01 (compared to group 5)

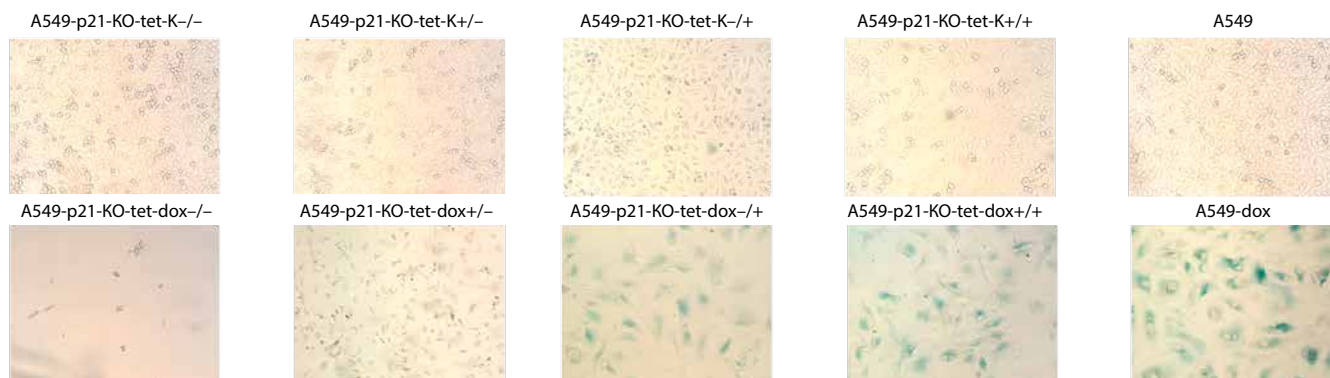


Рис. 3. Результаты оценки развития фенотипа клеточного старения с помощью анализа изменения активности β -галактозидазы. Клетки A549 и A549-p21-KO-tet обрабатывали 50 нМ доксорубицином и доксициклином в течение 24 ч. Фиксацию и окраску клеток проводили на 9-е сутки от начала эксперимента. Развитие окраски оценивали на световом микроскопе, объектив 20 $\times$. К – контроль; dox – доксорубицин; A549-p21-KO-tet-K–/+ – контроль (без воздействия доксорубицином) к группе 1; A549-p21-KO-tet-K+/+ – контроль к группе 2; A549-p21-KO-tet-K–/+ – контроль к группе 3; A549-p21-KO-tet-K+/+ – контроль к группе 4; A549-p21-KO-tet-dox–/+ – группа 1; A549-p21-KO-tet-dox+/+ – группа 2; A549-p21-KO-tet-dox–/+ – группа 3; A549-p21-KO-tet-dox+/+ – группа 4

Fig. 3. Results of evaluation of development of cell senescence phenotype using β -galactosidase activity analysis. Cells A549 and A549-p21-KO-tet were treated with 50 nM of doxorubicin and doxycycline for 24 h. Cell fixation and staining were performed on day 9 from the start of the experiment. Stain development was evaluated using an optical microscope, objective lens 20 $\times$. K – control; dox – doxorubicin; A549-p21-KO-tet-K – control (with doxorubicin) for group 1; A549-p21-KO-tet-K+/– – control for group 2; A549-p21-KO-tet-K+/+ – control for group 3; A549-p21-KO-tet-K+/+ – control for group 4; A549-p21-KO-tet-dox+/– – group 1; A549-p21-KO-tet-dox+/+ – group 2; A549-p21-KO-tet-dox+/+ – group 3; A549-p21-KO-tet-dox+/+ – group 4

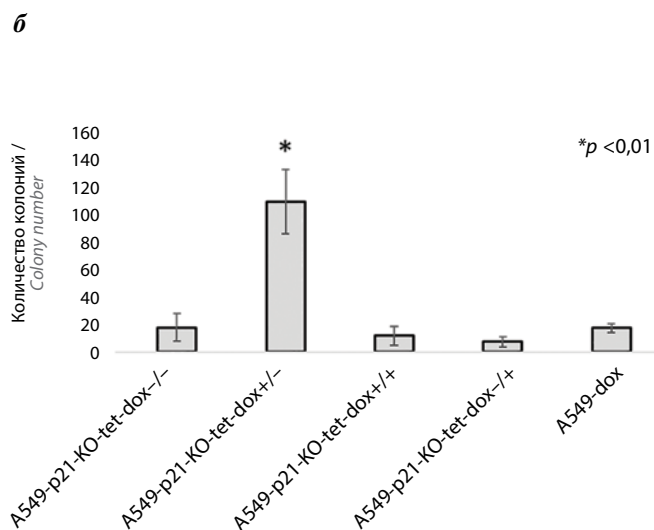
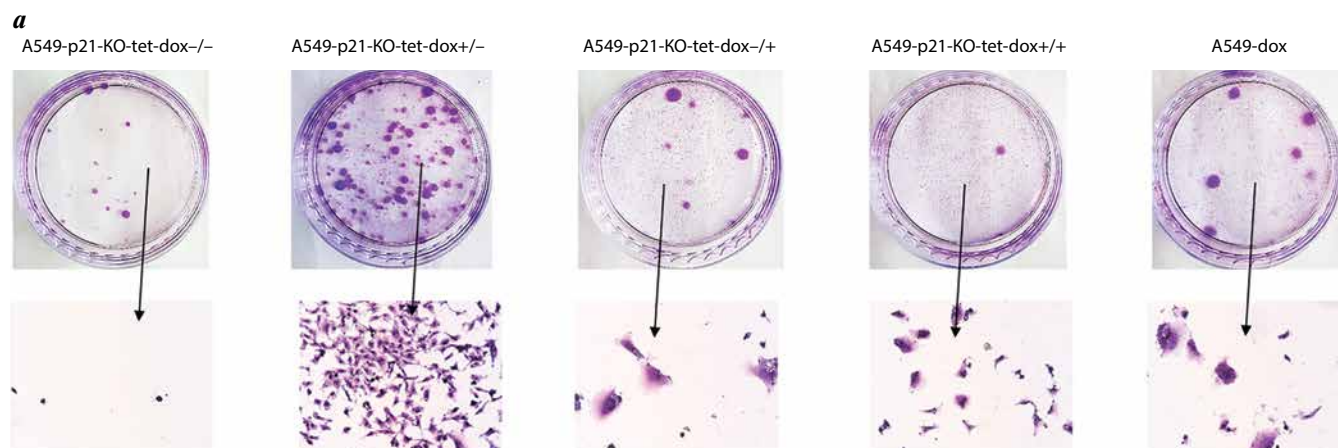


Рис. 4. Результаты анализа способности отдельных клеток к возобновлению пролиферации после прекращения воздействия доксорубицином: а — репрезентативные данные эксперимента. Внизу представлены увеличенные поля (объектив 20×) для детальной визуализации пролиферирующих и стареющих клеток; б — гистограмма, отражающее количество сформированных колоний (по 3 независимым экспериментам). Клетки обрабатывали препаратами (доксорубицин, доксициклин). Через 24 ч их пересевали в меньшей плотности для визуализации формирующихся колоний с добавлением доксициклина в соответствующие экспериментальные группы. Окраску проводили красителем кристаллическим фиолетовым через 14 сут (по мере развития сформированных колоний). Dox — доксорубицин; A549-p21-KO-tet-dox-/- — группа 1; A549-p21-KO-tet-dox+/- — группа 2; A549-p21-KO-tet-dox-/+ — группа 3; A549-p21-KO-tet-dox+/+ — группа 4

Fig. 4. Results of analysis of individual cell ability to resume proliferation after the end of doxorubicin treatment: a — representative data from the experiment. Below, magnified fields (objective lens 20×) for detailed visualization of proliferating and aging cells are presented; 6 — histogram reflecting the number of formed colonies (per 3 independent experiments). The cells were treated with the drugs (doxorubicin, doxycycline). After 24 h they were reseeded for colony visualization at lower density with addition of doxycycline in the corresponding experimental groups. Staining with crystal violet was done 14 days later (as the colonies were forming). Dox — doxorubicin; A549-p21-KO-tet-dox-/- — group 1; A549-p21-KO-tet-dox+/- — group 2; A549-p21-KO-tet-dox-/+ — group 3; A549-p21-KO-tet-dox+/+ — group 4

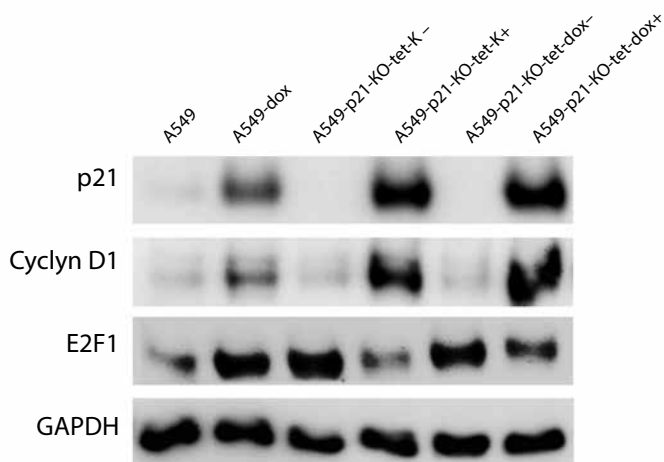


Рис. 5. Результаты вестерн-блот-анализа уровней p21, циклина D1 и E2F1 через 24 ч от начала эксперимента. Окраска клеток на GAPDH использовалась в качестве контроля количества внесенных в гель образцов. К — контроль; dox — доксорубицин; A549-p21-KO-tet-K— — контрольные клетки без воздействия доксорубицином и доксициклином; A549-p21-KO-tet-K+ — контрольные клетки без воздействия доксорубицином, но с индукцией экспрессии p21; A549-p21-KO-tet-dox— — клетки, подвергнутые воздействию только доксорубицином; A549-p21-KO-tet-dox+ — клетки, подвергнутые воздействию как доксорубицином, так и доксициклином

Fig. 5. Results of Western blot of p21, cyclin D and E2F1 protein levels 24 h after the start of the experiment. For control of the number of samples introduced into the gel, cell staining for GAPDH was used. K — control; dox — doxorubicin; A549-p21-KO-tet-K— — control cells without doxorubicin and doxycycline; A549-p21-KO-tet-K+ — control cells without doxorubicin and doxycycline but with induction of p21 expression; A549-p21-KO-tet-dox— — cells with doxorubicin only; A549-p21-KO-tet-dox+ — cells with both doxorubicin and doxycycline

работе также продемонстрировано, что в клетках A549-p21-KO-tet при отсутствии индукции p21 уровень белка E2F1 значительно повышался. Результатом воздействия доксорубицином также является увеличение уровня E2F1 в клетках с экспрессией гена *CDKN1A* (эндогенного или экзогенного) по сравнению с соответствующими контролями (см. рис. 5), что согласуется с данными проведенных ранее исследований [21, 22]. В клетках с отсутствием экспрессии *CDKN1A* применение доксорубицина не приводит к дальнейшему повышению уровня E2F1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы показали, что p21 играет значимую роль в ответе опухолевых клеток на химиотерапию. Его повышенная экспрессия во время воздействия на клетки доксорубицином ослабляла эффект препарата — снижалось количество клеток, находящихся в блоке клеточного цикла в фазе G2/M, и увеличивалось число клеток в фазе G1. В то же время отсутствие данного белка приводило к значимому увеличению процента клеток, остановивших клеточный цикл на стадии G2/M. Полученные данные согласуются с результатами более ранних исследований,

в которых указывается, что p21 является индуктором фазы G1 клеточного цикла [23, 24].

Как отмечалось ранее, p21 необходим для поддержания стадии индуцированного старения [5]. Мы также обнаружили, что клетки, в которых экспрессия *CDKN1A* наблюдалась на протяжении всего эксперимента, действительно способны к формированию фенотипа клеточного старения. В группах, где p21 отсутствовал либо с начала, либо начиная со 2-х суток эксперимента, стадия старения не детектировалась и морфология клеток не изменялась.

Воздействие на опухолевые клетки низкими дозами химиопрепаратов приводит к остановке клеточного цикла, необходимой для репарации повреждений ДНК [25, 26]. Данное состояние может в дальнейшем перейти в стадию клеточного старения, являющуюся защитой клеток от гибели, или, в случае некритического уровня повреждений, после устранения повреждений клетки вернутся к делению. Результаты оценки способности клеток A549 к возобновлению пролиферации после воздействия на них доксорубицином показали, что гиперэкспрессия *CDKN1A* во время действия препарата ослабляет его эффект и последующее «выключение» экспрессии этого гена (группа 2), что приводит к возобновлению клеточной пролиферации (см. рис. 4). Однако отсутствие гиперэкспрессии *CDKN1A* при введении доксорубицина, наоборот, усиливает его эффект, и в таком случае последующее «выключение» экспрессии этого гена не вызывает возобновления деления, а благоприятствует клеточной гибели (группа 1). Поддержание экспрессии *CDKN1A* на протяжении всего эксперимента способствует переходу клеток в стадию старения, как было отмечено выше (группы 3–5). Полученные нами данные подтверждают результаты исследования С.Н. Нсу и соавт., в ходе которого выявлено, что высокий уровень белка p21 на момент воздействия химиопрепаратом и дальнейшее его снижение после отмывки от препарата приводят к пролиферации клеток, а низкий уровень p21 при действии ДНК-повреждающим агентом и последующее поддержание его высокой экспрессии — к развитию стадии старения [12].

Результатом повышенной экспрессии гена *CDKN1A* при воздействии на клетки химиопрепаратом является значительное увеличение уровня циклина D. Несмотря на то что в большинстве работ отмечается обратная корреляция между этими белками [27–30], несколько исследователей получили похожие с нами результаты [31–33]. J.Y. Chen и соавт. предложили модель, описывающую взаимосвязь уровней p21 и циклина D1 и их влияние на выбор клетки между необратимым арестом клеточного цикла (старение), обратимой остановкой цикла и клеточной пролиферацией. Результатом высоких уровней обоих белков является старение; если уровень циклина D1 выше, чем p21, то клетка «выбирает» пролиферацию, а при низком уровне обоих белков наблюдается обратимая остановка

цикла (quiescence). Полученные нами данные в целом согласуются с предложенной моделью, за исключением данных по группе 1, в которой при постоянно низких уровнях p21 и циклина D1 клетки больше подвергались гибели, чем возобновляли пролиферацию после ареста цикла.

Результаты анализа уровня белка E2F1 — регулятора перехода клеточного цикла из стадии G1 в стадию S — показали его увеличение под действием доксорубина, что согласуется с данными других работ [21, 34, 35]. Мы также обнаружили, что отсутствие экспрессии гена *CDKN1A* приводит к увеличению уровня E2F1; при воздействии препаратом дальнейшее повышение уровня этого белка не наблюдалось (см. рис. 5). Известно, что помимо участия в регуляции клеточного цикла, E2F1 также способен индуцировать апоптоз [34, 36]. Возможно, клеточная гибель, наблюдаемая

в группе 1, является E2F1-зависимой, что требует дальнейшей проверки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе получена сублиния клеток с нокаутом эндогенного *CDKN1A* и индуцибельной экспрессией экзогенного *CDKN1A*. С использованием полученной сублинии мы показали ассоциацию уровней белка p21 на момент воздействия на опухолевые клетки доксорубином и после отмывки от препарата с эффективностью терапии. Высокий уровень белка p21 и его последующее снижение приводят к возобновлению клетками пролиферации. Результатом отсутствия белка на протяжении всего эксперимента является клеточная гибель, а поддержание высокого уровня экспрессии гена *CDKN1A* после прекращения воздействия доксорубином вызывает клеточное старение.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Бикиниева Ф.Ф., Дунаев П.Д., Галембикова А.Р. и др. Гиперэкспрессия ABC-транспортёров в желудочно-кишечных стромальных опухолях как один из механизмов развития вторичной химиорезистентности. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(4):109–24. DOI: 10.17650/2313-805X-2025-12-4-109-124
2. Bikinieva F.F., Dunaev P.D., Galembikova A.R. et al. Overexpression of ABC transporters in gastrointestinal stromal tumors as one of the mechanisms for the development of secondary chemoresistance. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2025;12 (4):109–24. DOI: 10.17650/2313-805X-2025-12-4-109-124
3. Mijit M., Caracciolo V., Melillo A. et al. Role of p53 in the regulation of cellular senescence. Biomolecules 2020;10(3):420. DOI: 10.3390/biom10030420
4. Kumari R., Jat P. Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype. Front Cell Dev Biol 2021;9:645593. DOI: 10.3389/fcell.2021.645593
5. Zamkova M.A., Persiyantseva N.A., Tatarskiy V.V. et al. Therapy-induced tumor cell senescence: mechanisms and circumvention. Biochemistry (Mosc) 2023;88(1):86–104. DOI: 10.1134/S000629792301008X
6. Yosef R., Pilpel N., Papsimadov N. et al. p21 maintains senescent cell viability under persistent DNA damage response by restraining JNK and caspase signaling. EMBO J 2017;36 (15):2280–95. DOI: 10.15252/embj.201695553
7. Yan J., Chen S., Yi Z. et al. The role of p21 in cellular senescence and aging-related diseases. Mol Cells 2024;47(11):100113. DOI: 10.1016/j.mocell.2024.100113
8. Chattopadhyay D., Ghosh M.K., Mal A. et al. Inactivation of p21 by E1A leads to the induction of apoptosis in DNA-damaged cells. J Virol 2001;75(20):9844–56. DOI: 10.1128/JVI.75.20.9844-9856.2001
9. Blagosklonny M.V., Robey R., Bates S. et al. Pretreatment with DNA-damaging agents permits selective killing of checkpoint-deficient cells by microtubule-active drugs. J Clin Invest 2000;105(4):533–39. DOI: 10.1172/JCI8625
10. Rohnataler V., Roth K., Finkernagel F. et al. A multi-stage process including transient polyploidization and EMT precedes the emergence of chemoresistant ovarian carcinoma cells with a dedifferentiated and pro-inflammatory secretory phenotype. Oncotarget 2015;6(37):40005–25. DOI: 10.18632/oncotarget.5552
11. Richter W.F., Nayak S., Iwasa J. et al. The Mediator complex as a master regulator of transcription by RNA polymerase II. Nat Rev Mol Cell Biol 2022;23(11):732–49. DOI: 10.1038/s41580-022-00498-3
12. Olszewska A., Borkowska A., Granica M. et al. Escape from cisplatin-induced senescence of hypoxic lung cancer cells can be overcome by hydroxychloroquine. Front Oncol 2021;11:738385. DOI: 10.3389/fonc.2021.738385
13. Hsu C.H., Altschuler S.J., Wu L.F. Patterns of Early p21 dynamics determine proliferation-senescence cell fate after chemotherapy. Cell 2019;178(2):361–73e312. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.041
14. Khamidullina A.I., Yastrebova M.A., Bruter A.V. et al. CDK8/19 inhibition attenuates G1 arrest induced by BCR-ABL antagonists and accelerates death of chronic myelogenous leukemia cells. Cell Death Discov 2025;11(1):62. DOI: 10.1038/s41420-025-02339-6
15. Персиянцев Н.А., Казанский Д.Б., Татарский В.В., Замкова М.А. Редактирование генома методом CRISPR/Cas для создания сублинии клеток легкого человека A549, нокаутной по гену *p21*. Медицинская генетика 2023;22(11):35–9. DOI: 10.25557/2073-7998.2023.11.35-39
16. Persiyantseva N.A., Kazansky D.B., Tatarskiy V.V., Zamkova M.A. Genome editing by CRISPR/Cas to generate A549 human lung cancer subline knockout for the *p21* gene. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2023;22(11):35–9. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2023.11.35-39
17. Персиянцев Н.А., Вихрова С.Ю., Короткова М.С. и др. Снижение способности клеток HCT116 к выходу из стадии индуцированного старения при увеличении длительности воздействия доксорубином. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(1):90–8. DOI: 10.17650/2313-805X-2024-11-1-90-98
18. Persiyantseva N.A., Vikhrova S.Y., Korotkova M.S. et al. Decreasing the ability of HCT116 cells to escape from therapy induced senescence by increasing the duration of doxorubicin treatment. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2024;11(1):90–8. DOI: 10.17650/2313-805X-202411-1-90-98
19. Saleh T., Tyutyunyk-Massey L., Murray G.F. et al. Tumor cell escape from therapy-induced senescence. Biochem Pharmacol 2019;162:202–12. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.12.013
20. Pluquet O., Abbadie C., Coqueret O. Connecting cancer relapse with senescence. Cancer Lett 2019;463:50–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.08.004

18. Montalto F.I., De Amicis F. Cyclin D1 in cancer: a molecular connection for cell cycle control, adhesion and invasion in tumor and stroma. *Cells* 2020;9(12):2648. DOI: 10.3390/cells9122648
19. Kalra R.S., Cheung C.T., Chaudhary A. et al. CARF (collaborator of ARF) overexpression in p53-deficient cells promotes carcinogenesis. *Mol Oncol* 2015;9(9):1877–89. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.07.003
20. Sheldon L.A. Inhibition of E2F1 activity and cell cycle progression by arsenic via retinoblastoma protein. *Cell Cycle* 2017;16(21):2058–72. DOI: 10.1080/15384101.2017.1338221
21. Ianari A., Gallo R., Palma M. et al. Specific role for p300/CREB-binding protein-associated factor activity in E2F1 stabilization in response to DNA damage. *J Biol Chem* 2004;279(29):30830–35. DOI: 10.1074/jbc.M402403200
22. Fedorova N.E., Chernomyzh Y.Y., Vinogradskaya G.R. et al. Inhibitor of polyamine catabolism MDL72.527 restores the sensitivity to doxorubicin of monocytic leukemia Thp-1 cells infected with human cytomegalovirus. *Biochimie* 2019;158:82–9. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.12.012
23. Luo D., Yu C., Yu J. et al. p53-mediated G1 arrest requires the induction of both p21 and Killin in human colon cancer cells. *Cell Cycle* 2022;21(2):140–51. DOI: 10.1080/15384101.2021.2014249
24. Hoeferlin L.A., Oleinik N.V., Krupenko N.I. et al. Activation of p21-dependent G1/G2 arrest in the absence of DNA damage as an antiapoptotic response to metabolic stress. *Genes Cancer* 2011;2(9):889–99. DOI: 10.1177/1947601911432495
25. Clay D.E., Fox D.T. DNA damage responses during the cell cycle: Insights from model organisms and beyond. *Genes (Basel)* 2021;2(12):1882. DOI: 10.3390/genes12121882
26. Zhou F.Y., Waterman D.P., Ashton M. et al. Prolonged cell cycle arrest in response to DNA damage in yeast requires the maintenance of DNA damage signaling and the spindle assembly checkpoint. *Elife* 2024;13:RP94334. DOI: 10.7554/eLife.94334
27. Sandor V., Senderowicz A., Mertins S. et al. P21-dependent g(1) arrest with downregulation of cyclin D1 and upregulation of cyclin E by the histone deacetylase inhibitor FR901228. *Br J Cancer* 2000;83(6):817–25. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1327
28. Liu Y., Chen H., Li X. et al. PSMC2 regulates cell cycle progression through the p21/cyclin D1 pathway and predicts a poor prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2021;11:607021. DOI: 10.3389/fonc.2021.607021
29. Gao X., Zhang Y., Zhang R. et al. Cyclin-dependent kinase 1 disruption inhibits angiogenesis by inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Exp Ther Med* 2019;18(4):3062–70. DOI: 10.3892/etm.2019.7883
30. Nakanishi M., Kaneko Y., Matsushime H. et al. Direct interaction of p21 cyclin-dependent kinase inhibitor with the retinoblastoma tumor suppressor protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;263(1):35–40. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1296
31. Chen J.Y., Lin J.R., Tsai F.C. et al. Dosage of Dyrk1a shifts cells within a p21-cyclin D1 signaling map to control the decision to enter the cell cycle. *Mol Cell* 2013;52(1):87–100. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.09.009
32. Coleman M.L., Marshall C.J., Olson M.F. Ras promotes p21(Waf1/Cip1) protein stability via a cyclin D1-imposed block in proteasome-mediated degradation. *EMBO J* 2003;22(9):2036–46. DOI: 10.1093/emboj/cdg189
33. Stein G.H., Drullinger L.F., Soular A. et al. Differential roles for cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p16 in the mechanisms of senescence and differentiation in human fibroblasts. *Mol Cell Biol* 1999;19(3):2109–17. DOI: 10.1128/MCB.19.3.2109
34. Putzer B.M. E2F1 death pathways as targets for cancer therapy. *J Cell Mol Med* 2007;11(2):239–51. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2007.00030.x
35. Martinez L.A., Goluszko E., Chen H.Z. et al. E2F3 is a mediator of DNA damage-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2010;30(2):524–36. DOI: 10.1128/MCB.00938-09
36. Meng P., Ghosh R. Transcription addiction: can we garner the Yin and Yang functions of E2F1 for cancer therapy? *Cell Death Dis* 2014;5(8):e1360. DOI: 10.1038/cddis.2014.326

Вклад авторов

М.А. Замкова: разработка дизайна исследования, постановка экспериментов, обработка результатов, написание текста статьи;

А.В. Брутер, М.В. Кубекина: создание конструкции рCW-p21;

В.В. Татарский: техническое обеспечение исследования, редактирование.

Author's contributions

M.A. Zamkova: development of research design, setting up experiments, processing results, article writing;

A.V. Bruter, M.V. Kubekina: creation of the pCW-p21 design;

V.V. Tatarskiy: technical support of research, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Замкова / M.A. Zamkova: <https://orcid.org/0000-0002-4687-7444>

А.В. Брутер / A.V. Bruter: <https://orcid.org/0000-0002-2090-2488>

М.В. Кубекина / M.V. Kubekina: <https://orcid.org/0000-0002-8834-1111>

В.В. Татарский / V.V. Tatarskiy: <https://orcid.org/0000-0002-9080-5683>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 24-24-00293).

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 24-24-00293).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено протоколом комитета по биомедицинской этике ФГБУН «Институт биологии гена Российской академии наук».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences.

Статья поступила: 05.12.2025. **Принята к публикации:** 20.05.2026. **Опубликована онлайн:** 19.06.2026.

Article submitted: 05.12.2025. **Accepted for publication:** 20.05.2026. **Published online:** 19.06.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-102-112>

Корреляция экспрессии NSD1 с активностью сигнального пути Akt/mTORC1 при плоскоклеточном раке головы и шеи

Ю.А. Топчу¹, Е.Р. Пономарева¹, М.В. Тихомирова¹, Я.А. Бумбер², Э.Р. Булатов¹¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;²OhioHealth, 801 OhioHealth Blvd, Delaware 43015, США**Контакты:** Юлия Алексеевна Топчу iuliia.topchu@gmail.com

Введение. Гистоновая метилтрансфераза NSD1 часто инактивирована при плоскоклеточном раке головы и шеи. Потеря NSD1 ассоциируется с улучшенным прогнозом при отрицательном ВПЧ-статусе (ВПЧ – вирус папилломы человека). Однако данные о сигнальных путях, регулируемых NSD1, ограничены.

Цель исследования – валидация и системная оценка воспроизводимости сигнальной оси NSD1-Akt/mTORC1 на основе интегративного анализа общедоступных транскриптомных и протеомных данных относительно клеточных линий и образцов плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материалы и методы. Проведен системный анализ связи NSD1 с сигнальным путем Akt/mTORC1 на основе доступных транскриптомных и протеомных данных (панель клеточных линий плоскоклеточного рака головы и шеи на портале DepMap и клинические когорты проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA)). Активность путей оценивали с помощью ssGSEA/GSEA (single-sample Gene Set Enrichment Analysis), протеомную активность – по данным об экспрессии белков, которые были получены методом обратно-фазных белковых микрочипов (Reverse Phase Protein Array, RPPA), статистическую значимость – с использованием стандартных корреляционных и непараметрических тестов.

Результаты. В панели клеточных линий повышенная экспрессия NSD1 коррелировала с усилением транскрипционной сигнатуры PI3K/Akt/mTOR и увеличением фосфорилирования ключевых компонентов пути по данным RPPA. Аналогичная ассоциация наблюдалась в опухолевых образцах пациентов. Данные по изогенным клеточным линиям с нокаутом *NSD1* продемонстрировали снижение экспрессии генов-мишеней mTORC1.

Заключение. Выявлена воспроизводимая связь между уровнем NSD1 и активностью сигнального пути Akt/mTORC1 при раке головы и шеи. Однако для дополнительного подтверждения роли NSD1 в регуляции пути Akt/mTORC1 необходимы исследования экспрессии и фосфорилирования белковых компонентов данного каскада *in vitro* и *in vivo*, а также функциональные эксперименты по оценке пролиферации, выживаемости и лекарственной чувствительности клеток рака головы и шеи. Клиническая значимость выявленной связи в контексте прогноза заболевания требует дальнейшей проверки.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, NSD1, сигнальный путь Akt/mTORC1, Gene Set Enrichment Analysis, GSEA

Для цитирования: Топчу Ю.А., Пономарева Е.Р., Тихомирова М.В. и др. Корреляция экспрессии NSD1 с активностью сигнального пути Akt/mTORC1 при плоскоклеточном раке головы и шеи. Успехи молекулярной онкологии 2026;13(2):102–12.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-102-112>

NSD1 expression correlates with Akt/mTORC1 pathway activity in head and neck squamous cell carcinoma

I.A. Topchu¹, E.R. Ponomareva¹, M.V. Tikhomirova¹, Ya.A. Bumber², E.R. Bulatov¹¹Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia;²OhioHealth, 801 OhioHealth Blvd, Delaware 43015, USA**Contacts:** Iuliia Alekseevna Topchu iuliia.topchu@gmail.com

Introduction. Histone methyltransferase NSD1 is often inactivated in head and neck squamous cell carcinoma. Loss of NSD1 is associated with improved prognosis in HPV (human papilloma virus) negative cancer. However, data on the signaling pathways regulated by NSD1 are limited.

Aim. Validation and systemic assessment of reproducibility of the NSD1-Akt/mTORC1 axis based on integrative analysis of open transcriptomic and proteomic data from cell lines and samples of head and neck squamous cell carcinoma.

Materials and methods. Systemic analysis was performed of the connection between NSD1 and Akt/mTORC1 signaling pathway using open transcriptomic and proteomic data (panel of squamous cell carcinoma cell lines on the DepMap portal and clinical cohorts from the The Cancer Genome Atlas (TCGA)). Pathway activity was evaluated using ssGSEA/GSEA (single-sample Gene Set Enrichment Analysis), proteomic activity – using protein expression data obtained with Reverse Phase Protein Array (RPPA), statistical significance – using standard correlation and nonparametric tests.

Results. In the cell line panel, elevated NSD1 expression correlated with stronger PI3K/AKT/mTOR transcription signature and increased phosphorylation of the key pathway components according to RPPA data. Similar correlation was observed in patient tumor samples. Data on isogenic cell lines with *NSD1* knockout demonstrated decreased expression of mTORC1 target genes.

Conclusion. Reproducible correlation between NSD1 level and Akt/mTORC1 signaling pathway activity in head and neck cancer was established. However, additional confirmation of the NSD1 role in regulation of the Akt/mTORC1 pathways requires *in vitro* and *in vivo* investigation of expression and phosphorylation of protein components of this cascade, as well as functional experiments to evaluate proliferation, survival and drug sensitivity of head and neck cancer cells. Clinical significance of the established correlation in the context of disease progression requires further verification.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, NSD1, Akt/mTORC1 signaling pathway, Gene Set Enrichment Analysis, GSEA

For citation: Topchu I.A., Ponomareva E.R., Tikhomirova M.V. et al. NSD1 expression correlates with Akt/mTORC1 pathway activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = Advances in Molecular Oncology 2026;13(2):102–12. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-2-102-112>

ВВЕДЕНИЕ

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) относится к наиболее распространенным злокачественным новообразованиям и по распространенности занимает 7-е место в мире [1]. Данная патология подразделяется на ВПЧ-положительный и ВПЧ-отрицательный подтипы (ВПЧ – вирус папилломы человека), различающиеся по биологии и прогнозу. ВПЧ-положительные опухоли характеризуются более благоприятным исходом, тогда как ВПЧ-отрицательные ассоциированы с худшей выживаемостью и большей резистентностью к терапии [2–5]. ПРГШ отличается выраженной молекулярной гетерогенностью и сложной регуляцией сигнальных путей, контролирующих клеточный рост, метаболизм и стрессовые ответы [2, 5].

Одним из ключевых регуляторных каскадов, вовлеченных в прогрессию ПРГШ, является сигнальный путь PI3K/Akt/mTORC1, гиперактивация которого обнаруживается во многих опухолях и ассоциируется с агрессивным течением заболевания и резистентностью к терапии [6]. Комплекс mTORC1 интегрирует сигналы факторов роста и питательных веществ, являясь одним из ключевых регуляторов клеточного метаболизма и важным драйвером пролиферации при различных онкологических заболеваниях [7].

В последнее десятилетие большое внимание уделяется роли эпигенетических нарушений в развитии и прогрессировании ПРГШ [8]. Одним из наиболее часто мутирующих эпигенетических регуляторов при данном заболевании является ген *NSD1* (nuclear receptor binding SET domain protein 1) [9], кодирующий

гистоновую метилтрансферазу, которая катализирует диметилирование остатка лизина (K) 36 гистона 3 (H3K36me2). Посредством диметилирования H3K36 белок NSD1 вовлечен в поддержание геномной стабильности и регуляцию генной экспрессии [10].

Согласно данным «Атласа ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA), мутации в гене *NSD1* выявляются в 12 % ВПЧ-отрицательных и в 11 % ВПЧ-положительных образцов ПРГШ, что указывает на сопоставимую частоту этого генетического события независимо от ВПЧ-статуса опухоли [11]. Результаты исследования S. Peri и соавт. показали, что потеря функции NSD1/NSD2 при ВПЧ-отрицательном раке гортани ассоциируется с более благоприятным прогнозом [12]. Однако в ходе анализа данных совокупной когорты пациентов с ПРГШ без стратификации по гистологическим подгруппам выявлено, что мутации в гене *NSD1* также статистически значимо ассоциируются с увеличением общей выживаемости [13]. В то же время при ВПЧ-положительном ПРГШ низкая экспрессия *NSD1* связана с худшей выживаемостью [14]. Эти данные указывают на то, что прогностическое значение NSD1 может различаться в зависимости от молекулярных характеристик опухоли, включая ВПЧ-статус.

Потеря NSD1 ассоциирована с гипометилированием ДНК в клетках ПРГШ [12, 15] и приводит к значительному снижению уровня H3K36me2 в межгенных областях генома [16]. Результаты ряда исследований показали, что белок NSD1 вовлечен не только в поддержание эпигенетической структуры хроматина, но

и в регуляцию онкогенных сигнальных каскадов [17–20]. Также ранее мы продемонстрировали, что снижение экспрессии NSD1 сопровождается уменьшением активности сигнального пути Akt/mTORC1 на уровне фосфорилирования ключевых компонентов [21].

Полученные нами экспериментальные данные подтверждают существование сигнальной оси NSD1-Akt/mTORC1. Вместе с тем представляется важным провести дополнительную валидацию выявленной ассоциации в независимых моделях, включая анализ опубликованных транскриптомных и протеомных данных относительно клеточных линий и образцов ПРГШ, чтобы подтвердить воспроизводимость связи между уровнем экспрессии NSD1 и активностью Akt/mTORC1.

Цель исследования — валидация и системная оценка воспроизводимости сигнальной оси NSD1-Akt/mTORC1 на основе интегративного анализа общедоступных транскриптомных и протеомных данных относительно клеточных линий и образцов ПРГШ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источники данных. В исследовании использованы общедоступные транскриптомные и протеомные данные. Транскриптомные (РНК-секвенирование) и протеомные данные (данные об экспрессии белков, которые были получены методом обратно-фазных белковых микрочипов — reverse phase protein array, RPPA) для клеточных линий взяты из базы Cancer Dependency Map (DepMap, Public 24Q2). Клинические данные пациентов и транскриптомные данные опухолевых образцов были получены из проекта TCGA (набор данных HNSCC-GDC, 2025). Анализ изогенных NSD1-нокаутных клеточных линий выполнен на основе опубликованных ранее данных РНК-секвенирования (GSE149670).

Анализ экспрессии генов в клеточных линиях. Уровень экспрессии генов оценивали по нормализованным значениям RNA-seq (TPM — число транскриптов на миллион). Для статистического анализа применяли трансформацию: $\log_2(\text{TPM}+1)$. В анализ включены клеточные линии ПРГШ ($n = 72$).

Стратификация клеточных линий ПРГШ. Клеточные линии стратифицированы по уровню экспрессии гена NSD1 ($\log_2(\text{TPM}+1)$) на основе квартильного распределения. В группу NSD1-low включали линии, относящиеся к нижнему квартилю (Q_1), в группу NSD1-high — линии, относящиеся к верхнему квартилю (Q_3). В анализируемой выборке соответствующие пороговые значения составили: $\log_2(\text{TPM}+1) \leq 2,8$ для группы NSD1-low и $\log_2(\text{TPM}+1) \geq 4,0$ для группы NSD1-high. Клеточные линии с промежуточными значениями экспрессии (между Q_1 и Q_3) исключались из сравнительного анализа с целью формирования групп с максимально контрастным уровнем экспрессии NSD1.

Оценка активности сигнальных путей. Активность сигнальных каскадов определяли методом ssGSEA (single-sample Gene Set Enrichment Analysis) с использованием генных наборов коллекции MSigDB (Hallmark). Для анализа сигнального пути PI3K/AKT/mTOR использовали сигнатуру HALLMARK_PI3K_AKT_MTOR_SIGNALING. Значения ssGSEA получены из портала DepMap, где они предварительно рассчитаны для каждой клеточной линии на основе стандартных генных сигнатур MSigDB.

Взаимосвязь экспрессии NSD1 и активности сигнального пути определяли с помощью корреляционного анализа уровня экспрессии NSD1 и ssGSEA-оценки с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и сравнительного анализа групп клеточных линий, стратифицированных по уровню экспрессии NSD1 (с применением непараметрического критерия Манна–Уитни).

В связи с использованием интегрального показателя активности сигнального пути и тестированием одной гипотезы коррекция на множественные сравнения не применялась.

Анализ протеомных данных. Для оценки активности Akt/mTORC1 использовали данные RPPA (DepMap, RPPA500 MCLP). Анализировали уровни фосфорилирования белков Akt (Ser473), S6 (Ser240/244), p70S6K (Thr389), 4EBP1, а также общие уровни Tuberin, Rictor и S6. Данные представлены в виде z-нормализованных значений. Интегральный показатель активности Akt/mTORC1 рассчитывали как среднее значение z-оценок фосфорилированных и общих форм белков данного пути.

Анализ изогенных NSD1-нокаутных линий. Данные РНК-секвенирования клеточных линий Cal27, Detroit562 и FaDu с нокаутом NSD1 анализировали методом Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) с использованием сигнатуры HALLMARK_MTORC1_SIGNALING. Для визуализации применяли тепловые карты генов с z-нормализацией экспрессии.

Анализ клинических данных TCGA. Анализ дифференциальной экспрессии генов в здоровых и опухолевых тканях проводили с помощью пакета DESeq2 [22] для языка программирования R. В качестве пороговых значений были использованы $\log_2\text{FoldChange} > 1$, скорректированное значение $p\text{-value (padj)} < 0,05$ и минимальный базовый уровень экспрессии ($\text{baseMean} > 10$). Для расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена между интересующими генами применяли нормализованные $\log_2(\text{TPM}+1)$ значения.

Статистическая обработка данных. Для оценки различий между группами использовали критерий Манна–Уитни. Для анализа взаимосвязи между количественными показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

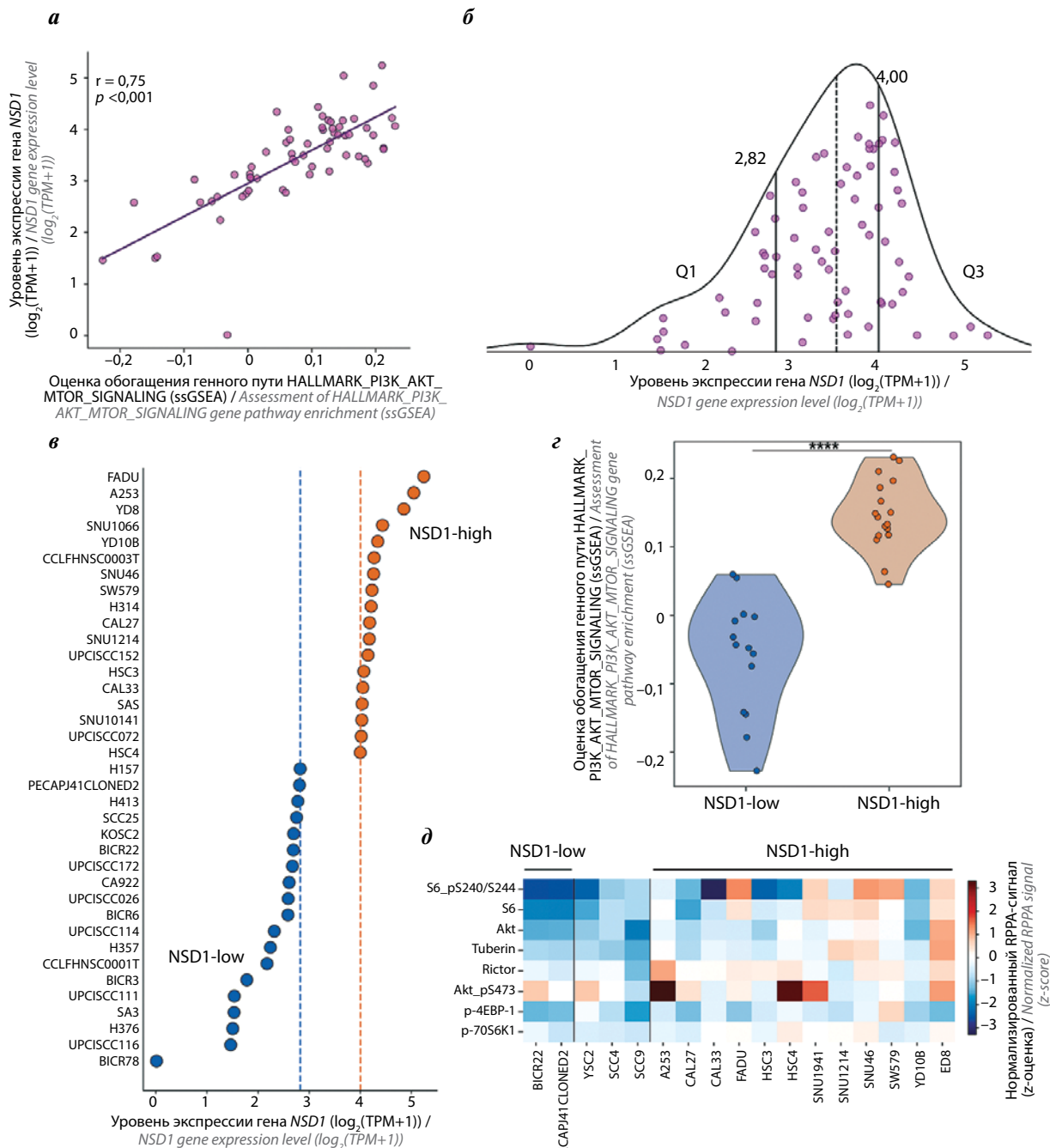


Рис. 1. Связь экспрессии гена NSD1 с активностью сигнального пути PI3K/Akt/mTOR в клеточных линиях плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ): а – результаты корреляционного анализа уровня экспрессии гена NSD1 ($\log_2(\text{TPM}+1)$) и оценки обогащения сигнатуры HALLMARK_PI3K_Akt_MTOR_SIGNALING (single-sample Gene Set Enrichment Analysis, ssGSEA) в клеточных линиях ПРГШ ($n = 63$); б – распределение уровней экспрессии гена NSD1 в панели клеточных линий ПРГШ. Линиями отмечены границы квантилей (Q_1 ($\log_2(\text{TPM}+1) = 2,82$; Q_3 ($\log_2(\text{TPM}+1) = 4,00$); в – стратификация клеточных линий ПРГШ по уровню экспрессии NSD1 с выделением групп NSD1-low (Q_1) и NSD1-high (Q_3). Пунктирные линии соответствуют пороговым значениям, определенным на основании квантильного распределения; г – результаты сравнения активности сигнатуры HALLMARK_PI3K_Akt_MTOR_SIGNALING (ssGSEA) между группами NSD1-low ($n = 14$) и NSD1-high ($n = 17$); **** $p < 0,0001$; д – тепловая карта уровней фосфорилирования ключевых белковых компонентов пути PI3K/Akt/mTOR (данные об экспрессии белков, которые получены методом обратного-фазных белковых микрочипов (Reverse Phase Protein Array, RPPA), z-нормализация сигнала). В анализ включены клеточные линии, для которых доступны данные RPPA: NSD1-low ($n = 2$) и NSD1-high ($n = 12$)

Fig. 1. Association between NSD1 expression and PI3K/Akt/mTOR pathway activity in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) cell lines: а – results of correlation analysis between NSD1 gene expression levels ($\log_2(\text{TPM}+1)$) and the enrichment score of the HALLMARK_PI3K_Akt_MTOR_SIGNALING signature (single-sample Gene Set Enrichment Analysis, ssGSEA) in HNSCC cell lines ($n = 63$); б – distribution of NSD1 gene expression levels across HNSCC cell lines. Vertical lines indicate quartile thresholds: Q_1 ($\log_2(\text{TPM}+1) = 2,82$) and Q_3 ($\log_2(\text{TPM}+1) = 4,00$); в – stratification of HNSCC cell lines based on NSD1 expression levels, defining NSD1-low and NSD1-high groups according to expression thresholds (dashed lines); г – results of comparison of HALLMARK_PI3K_Akt_MTOR_SIGNALING signature activity (ssGSEA) between the NSD1-low ($n = 14$) and NSD1-high ($n = 17$) groups; **** $p < 0,0001$; д – heatmap of phosphorylation levels of key protein components of the PI3K/Akt/mTOR pathway (Reverse Phase Protein Array (RPPA), z-score normalized signal). Cell lines with available RPPA data were included in the analysis: NSD1-low ($n = 2$) and NSD1-high ($n = 12$)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Связь экспрессии гена *NSD1* с активностью сигнального пути Akt/mTORC1 в панели генетически различных клеточных линий ПРГШ. По результатам РНК-секвенирования генетически различных клеточных линий ПРГШ, представленных на портале DepMap (<https://depmap.org/portal>), выявлена положительная связь между уровнем экспрессии гена *NSD1* и активностью сигнального пути PI3K/Akt/mTOR на транскрипционном уровне. Корреляционный анализ выявил ассоциацию экспрессии гена *NSD1* ($\log_2(\text{TPM}+1)$) с ssGSEA-оценкой генной сигнатуры HALLMARK_PI3K_Akt_MTOR_SIGNALING (сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR) (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = 0,75$; $p < 0,001$), что указывает на согласованное изменение уровня экспрессии *NSD1* и активности транскрипционной программы сигнального пути PI3K/Akt/mTOR (рис. 1, а).

Распределение уровней экспрессии *NSD1* в панели клеточных линий ПРГШ было неоднородным и характеризовалось выраженной вариабельностью значений (см. рис. 1, б). Для количественной оценки распределения установлены границы квартилей: нижний квартиль (Q_1) соответствовал значению $\log_2(\text{TPM}+1) = 2,82$; верхний (Q_3) — 4,00.

Для дальнейшей оценки активности пути PI3K/Akt/mTOR клеточные линии ПРГШ стратифицированы на основании квартильного распределения. Линии с уровнем экспрессии гена *NSD1* $\leq 2,82$ (Q_1) ($\log_2(\text{TPM}+1)$) отнесены к группе NSD1-low ($n = 19$), линии с уровнем экспрессии гена *NSD1* $\geq 4,0$ (Q_3) — к группе NSD1-high ($n = 18$). Клеточные линии с промежуточными значениями экспрессии *NSD1* исключены из анализа для повышения контрастности сравниваемых групп (см. рис. 1, в). В последующие анализы включали только клеточные линии, для которых были доступны соответствующие типы данных (ssGSEA или RPPA), в связи с чем численность групп отличается от исходной стратификации.

Среднее значение ssGSEA-оценки в группе NSD1-high составило $0,147 \pm 0,052$, в группе NSD1-low — $-0,060 \pm 0,085$. Статистический анализ выявил значимые различия между группами (критерий Манна–Уитни, $p < 0,0001$) (см. рис. 1, г). Таким образом, клеточные линии, отнесенные к группе NSD1-high, характеризуются значимо более высокой транскрипционной активностью пути PI3K/Akt/mTOR по сравнению с клеточными линиями группы NSD1-low, что может указывать на функциональную связь *NSD1* с активацией данного онкогенного сигнального каскада.

Для оценки активности сигнального пути Akt/mTORC1 на уровне белков использованы общедоступные данные RPPA (<https://depmap.org/portal>). В панели генетически различных клеточных линий ПРГШ проанализированы фосфорилированные и общие уровни белков, являющихся ключевыми компонентами

пути Akt/mTORC1, включая p-S6 (Ser240/244), S6, p-Akt (Ser473), Tuberin, Rictor, p-70S6K1 и p-4EBP1. На основании нормализованных RPPA-сигналов рассчитан интегральный показатель активности пути Akt/mTORC1. Медианное значение суммарного показателя для пути Akt/mTOR в группе NSD1-low составило $-1,07$, тогда как в группе NSD1-high — $-0,11$, что указывает на системное подавление активности сигнального пути при дефиците *NSD1* (см. рис. 1, д). Следует отметить, что анализ на протеомном уровне был ограничен доступностью данных RPPA: из стратифицированных групп в анализ были включены только 2 клеточные линии для группы NSD1-low и 12 — для группы NSD1-high, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов.

Совокупно результаты транскриптомного и протеомного анализов демонстрируют, что сниженная экспрессия гена *NSD1* в клеточных линиях ПРГШ ассоциирована с угнетением сигнального пути PI3K/Akt/mTOR.

Изменение активности сигнального пути mTORC1 в изогенных NSD1-модифицированных клеточных линиях. Для валидации наблюдений, полученных ранее на панелях клеточных линий из базы DepMap, мы проанализировали изогенные клеточные модели с нокаутом *NSD1*, используя ранее опубликованные транскриптомные данные (GSE149670) [16]. В исследовании представлены данные РНК-секвенирования с нокаутом гена *NSD1* для клеточных линий Cal27, Detroit562 и FaDu, а также для *NSD1*-мутантных линий BICR78, SSC4 и SKN3.

Анализ обогащения генов (GSEA) выполнен для сигнатуры HALLMARK_MTORC1_SIGNALING с сопоставлением клеток с нокаутом гена *NSD1* (NSD1 knockout — NSD1 KO) и контрольных (WT) клеток. GSEA выявил статистически значимое отрицательное обогащение генной сигнатуры mTORC1 в *NSD1*-нокаутных клетках (нормализованный индекс обогащения — $-1,89$; номинальное p -value = 0). Отрицательное значение нормализованного индекса обогащения указывает на снижение экспрессии генов сигнатуры mTORC1 в NSD1 KO по сравнению с изогенными контролями (WT), что свидетельствует о подавлении активности пути mTORC1 при утрате *NSD1* (рис. 2, а).

Тепловая карта генов, входящих в сигнатуру mTORC1, подтверждает данное наблюдение: в нескольких независимых изогенных парах (Cal27, Detroit562, FaDu) нокаут *NSD1* сопровождался снижением экспрессии ключевых мишеней mTORC1 по сравнению с соответствующими WT-клетками (см. рис. 2, б). При этом в мутантных (NSD1mt) линиях наблюдался промежуточный или вариабельный профиль экспрессии.

Таким образом, результаты анализа изогенных моделей демонстрируют воспроизводимое снижение активности сигнального пути mTORC1 при утрате *NSD1*.

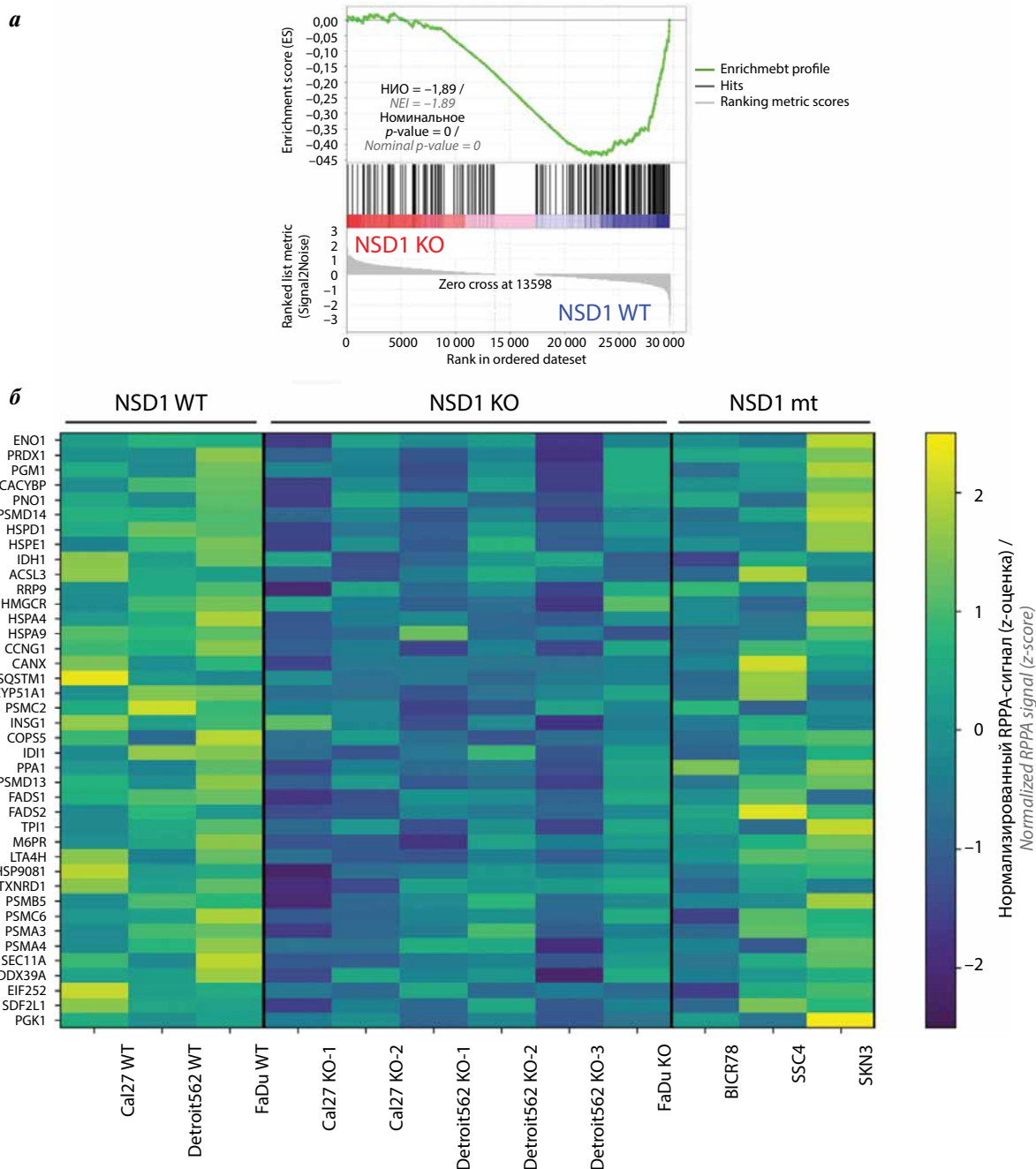


Рис. 2. Снижение активности сигнального пути *mTORC1* при нокауте *NSD1* в изогенных клеточных линиях: а – результаты single-sample Gene Set Enrichment Analysis (ssGSEA) для сигнатуры *HALLMARK_MTORC1_SIGNALING* в изогенных клеточных линиях с нокаутом гена *NSD1* (*NSD1* knockout – *NSD1* KO) по сравнению с *NSD1* WT-клетками (клеточные линии Cal27, Detroit562 и FaDu); б – тепловая карта экспрессии генов сигнатуры *mTORC1* в изогенных клеточных линиях Cal27, Detroit562 и FaDu и *NSD1*-мутантных линиях BICR78, SSC4, SKN3. Цветовая шкала отражает нормализованные значения экспрессии (z-оценка). ННО – нормализованный индекс обогащения

Fig. 2. Reduced *mTORC1* signaling activity upon *NSD1* knockout in isogenic cell lines: а – single-sample Gene Set Enrichment Analysis (ssGSEA) results for the *HALLMARK_MTORC1_SIGNALING* gene set in isogenic *NSD1* knockout (KO) cell lines compared with *NSD1* wild-type (WT) controls (Cal27, Detroit562, and FaDu); б – heatmap showing the expression of *mTORC1* signature genes in isogenic Cal27, Detroit562, and FaDu cell lines, as well as *NSD1*-mutant cell lines (BICR78, SSC4, and SKN3). The color scale represents normalized gene expression values (z-scores). NEI – normalized enrichment index

Корреляция экспрессии гена *NSD1* с компонентами сигнального пути Akt/*mTORC1* в опухолевых образцах (по данным TCGA). Для характеристики уровня экспрессии гена *NSD1* в опухолевых и нормальных тканях

выполнен анализ транскриптомных данных пациентов с ПРГШ (TCGA-HNSCC-GDC, 2025). В общей когорте пациентов (520 опухолевых образцов и 44 образца нормальной ткани) медианное значение экспрессии

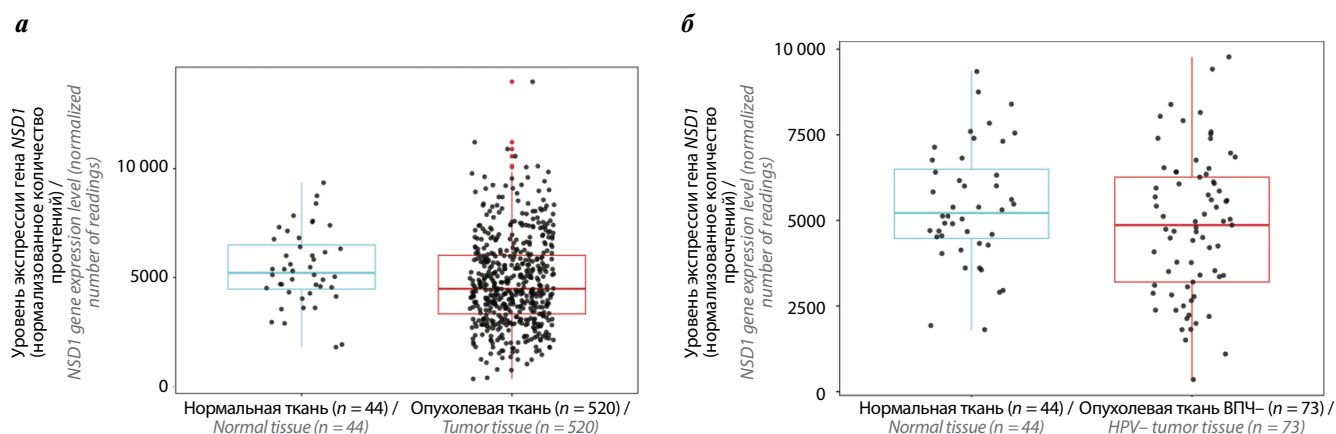


Рис. 3. Уровни экспрессии гена *NSD1* в нормальной и опухолевой тканях по данным проекта «Атлас ракового генома» (*The Cancer Genome Atlas, TCGA*) (*TCGA-HNSCC-GDC*, 2025): а — результаты сравнения уровня экспрессии *NSD1* в нормальных ($n = 44$) и опухолевых ($n = 520$) образцах; б — результаты сравнения уровня экспрессии *NSD1* в нормальной ткани ($n = 44$) и в ВПЧ-отрицательных опухолевых образцах (ВПЧ — вирус папилломы человека) ($n = 73$)

Fig. 3. *NSD1* expression in normal and tumor tissues according to *The Cancer Genome Atlas (TCGA)* (*TCGA-HNSC*, 2025): а — results of comparison of *NSD1* expression between normal tissue ($n = 44$) and primary tumor samples ($n = 520$); б — results of comparison of normal tissue ($n = 44$) and HPV-negative tumor samples (HPV — human papillomavirus) ($n = 73$)

гена *NSD1* в нормальной ткани составило 5216,8; в первичных опухолях — 4489,7. Существенного смещения распределения экспрессии *NSD1* между группами выявлено не было ($p = 0,11$) (рис. 3, а).

С учетом молекулярной гетерогенности ПРГШ проведен дополнительный анализ с оценкой ВПЧ-статуса пациентов. В подгруппе ВПЧ-отрицательных опухолевых образцов ($n = 73$) медиана экспрессии гена *NSD1* составила 4862,7; в нормальной ткани — 5216,8 (см. рис. 3, б), что также не продемонстрировало статистически значимых различий ($p = 0,33$).

Таким образом, в рамках анализа транскриптомных данных TCGA различия в уровне экспрессии *NSD1* между нормальной тканью и опухолевыми образцами, включая ВПЧ-положительные образцы, не были статистически значимыми.

Далее с целью проверки воспроизводимости выявленной ранее на клеточных линиях ассоциации уровня *NSD1* с сигнальным путем Akt/mTORC1 выполнен корреляционный анализ уровня экспрессии *NSD1* и экспрессии ключевых генов данного сигнального пути в опухолевых образцах (TCGA-HNSCC-GDC, 2025).

В общей когорте пациентов выявлена положительная корреляция экспрессии *NSD1* с экспрессией генов *AKT1*, *MTOR*, *PIK3CA*, *RPS6KA3* и *TSC2* (коэффициент ранговой корреляции Спирмена — 0,44; 0,67; 0,61; 0,57 и 0,53 соответственно) (рис. 4, а). Аналогичный анализ проведен в подгруппе ВПЧ-отрицательных опухолей. В данной подгруппе также сохранялась положительная корреляция экспрессии *NSD1* с экспрессией компонентов сигнального пути Akt/mTORC1, включая *AKT1*, *MTOR*, *PIK3CA*, *RPS6KA3* и *TSC2* (коэффициент ранговой корреляции Спирмена — 0,33; 0,59; 0,54; 0,6 и 0,56 соответственно) (см. рис. 4, б).

Таким образом, результаты анализа образцов ПРГШ подтверждают наличие положительной ассоциации между уровнями экспрессии гена *NSD1* и транскрипционных компонентов сигнального пути Akt/mTORC1, что согласуется с данными, полученными ранее при анализе клеточных линий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль сигнального пути PI3K/Akt/mTOR в патогенезе ПРГШ была продемонстрирована ранее: его гиперактивация обнаруживается во многих опухолях и связана с неблагоприятным прогнозом, повышенной пролиферативной активностью и развитием резистентности к терапии [6, 7]. В частности, показано, что в образцах рака гортани по сравнению с прилегающей нормальной тканью наблюдается активация сигнального пути PI3K/Akt/mTOR [23].

В последние годы также накоплены данные о том, что гистоновая метилтрансфераза *NSD1* подвергается инактивации при ПРГШ. Интересно, что доля опухолей с мутациями *NSD1* оказывается приблизительно одинаковой в подгруппах ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных новообразований [11]. Однако клиническая ассоциация инактивации *NSD1* с лучшей выживаемостью описана преимущественно для пациентов с ВПЧ-отрицательным статусом [12, 14], что указывает на зависимость фенотипического эффекта *NSD1* от молекулярного контекста опухоли.

Вместе с тем в ряде работ показано, что инактивация *NSD1* приводит к воспроизводимым перестройкам эпигенома, включая ПРГШ [16, 24, 25]. Значительно меньше известно о сигнальных каскадах, которые функционально связаны с изменением активности *NSD1* в опухолевых клетках при ПРГШ.

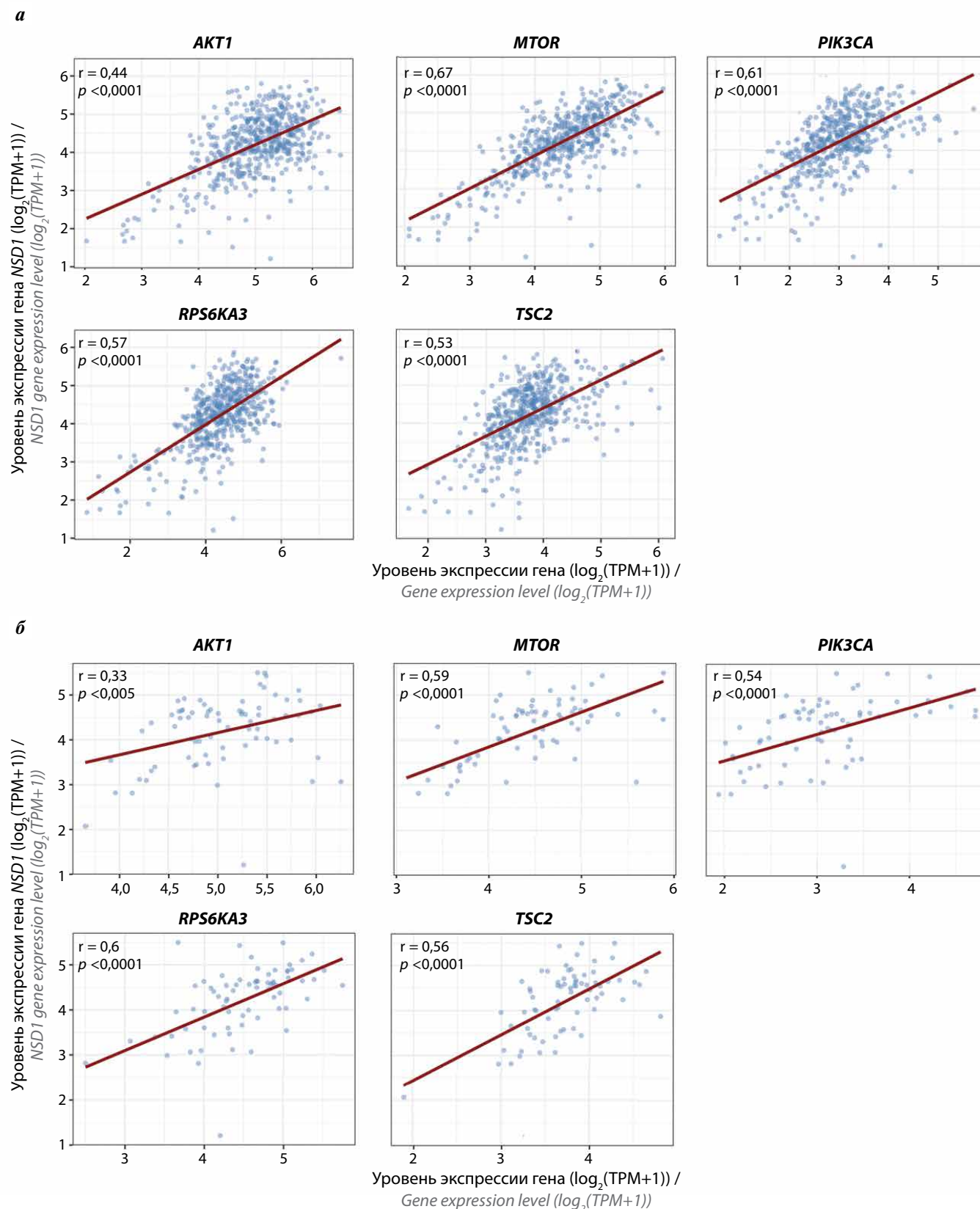


Рис. 4. Корреляция экспрессии *NSD1* с экспрессией отдельных компонентов пути Akt/mTOR: а – в клинических образцах плоскоклеточного рака головы и шеи по данным проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA); б – в клинических образцах ВПЧ-отрицательного плоскоклеточного рака головы и шеи (ВПЧ – вирус папилломы человека). По оси X – уровень экспрессии выбранного гена

Fig. 4. Correlation between *NSD1* expression and the expression of individual Akt/mTOR pathway components in clinical HNSCC samples. а – clinical head and neck squamous cell carcinoma samples according to The Cancer Genome Atlas (TCGA). б – HPV-negative clinical head and neck squamous cell carcinoma samples (HPV – human papillomavirus)

В нашей предыдущей работе впервые показано, что доксициклин-индуцируемый нокдаун NSD1 в клеточных моделях ПРГШ приводит к снижению активности пути Akt/mTORC1 [21]. В настоящей работе мы оценили воспроизводимость данной ассоциации на расширенном массиве общедоступных транскриптомных и протеомных данных (панели клеточных линий и опухолевые образцы пациентов). Такой подход позволил показать, что связь между уровнем NSD1 и активностью компонентов сигнального пути Akt/mTORC1 наблюдается не только в экспериментальной системе индуцируемого нокдауна, но и в независимых наборах данных.

В широкой панели, состоящей из 63 клеточных линий ПРГШ, показана положительная корреляция уровня экспрессии гена *NSD1* с транскрипционной активностью сигнатуры PI3K/Akt/mTOR, а также с уровнем фосфорилирования ключевых компонентов пути по данным RPPA (включая p-Akt, p-S6, p-p70S6K и p-4EBP1). Эти наблюдения подтверждают и расширяют полученные ранее при доксициклин-индуцируемом нокдауне NSD1 в клеточных линиях экспериментальные данные [21]. Однако следует отметить ограничение настоящего исследования, так как оценка активности сигнального пути PI3K/Akt/mTOR на протеомном уровне проводилась с использованием данных RPPA, доступных лишь для небольшого числа клеточных линий, что снижает статистическую мощность анализа и требует осторожности при интерпретации результатов.

Кроме того, в изогенных *NSD1*-нокаутных клеточных моделях, которые были получены N. Farhangdoost с соавт. [16], мы обнаружили снижение активности транскрипционной mTORC1-сигнатуры, что подтверждает функциональную зависимость данного сигнального каскада от NSD1.

Интересно, что при анализе клинической выборки (TCGA-HNSCC-GDC, 2025) мы не выявили выраженных различий экспрессии гена *NSD1* между опухолевыми и нормальными тканями на уровне матричной РНК (мРНК) ни в общей когорте, ни в ВПЧ-отрицательных образцах. Подобные наблюдения описаны и в других исследованиях, где значимого смещения экспрессии гена *NSD1* между опухолевыми и нормальными образцами на транскрипционном уровне не отмечалось [14]. Это указывает на то, что роль NSD1 при ПРГШ может определяться не столько абсолютным уровнем экспрессии, сколько контекстом мутационного статуса, эпигенетическими нарушениями или функциональными взаимодействиями с сигнальными путями.

В то же время результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют о более сложной картине, нежели это следует из анализа мРНК. Ранее сообщалось, что в ходе иммуногистохимического анализа в тканях гипоглотарингеальной карциномы выявлено значимое повышение уровня белка NSD1 по сравне-

нию с прилежащей нормой [26]. Эти данные дополняют результаты проведенного нами ранее исследования клинических тканей пациентов, которые продемонстрировали повышение уровней NSD1 и H3K36me2 в опухолевых образцах по сравнению с нормальной эпителиальной тканью [21]. Это свидетельствует о возможных различиях в уровнях мРНК и белка, что может быть обусловлено посттранскрипционными механизмами регуляции.

Таким образом, отсутствие выраженных различий на уровне мРНК не исключает функциональной значимости NSD1 в опухолевых клетках. В связи с этим необходимы дополнительные клинические исследования с использованием методов, позволяющих количественно оценить уровень белка NSD1 в опухолевых тканях для более точного понимания его роли в патогенезе ПРГШ.

Особое значение имеет выявленная нами корреляция экспрессии *NSD1* с экспрессией компонентов сигнального пути Akt/mTORC1 в опухолевых образцах по данным TCGA, включая гены *AKT1*, *MTOR*, *PIK3CA*, *RPS6KA3* и *TSC2*. Сохранение положительной связи этих показателей в подгруппе ВПЧ-отрицательных опухолей, отличающихся более агрессивным течением, подтверждает биологическую значимость выявленной сигнальной оси. Однако следует подчеркнуть, что обнаруженная ассоциация носит корреляционный характер. Анализ общедоступных данных не позволяет окончательно установить, является ли повышение экспрессии NSD1 причиной активации сигнального пути Akt/mTORC1 или отражает сопутствующие молекулярные особенности опухолевых клеток. Тем не менее согласованность результатов на уровне транскриптома и протеома, а также их воспроизводимость в независимых клеточных моделях свидетельствуют о существовании функциональной оси NSD1-Akt/mTORC1.

Полученные нами данные согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых NSD1 рассматривается как потенциальный онкоген, влияющий на профиль передачи сигналов, в том числе на проонкогенные пути транскрипционного ядерного фактора κB (NF- κB), Wnt/ β -катенин и HIF-1 α -зависимые (HIF-1 α — фактор, индуцируемый гипоксией 1 α) каскады [17–20].

Совокупность представленных данных позволяет предположить, что NSD1 выступает позитивным регулятором сигнального пути Akt/mTORC1 при ПРГШ. При этом его вклад, вероятно, зависит от молекулярного контекста опухоли, включая ВПЧ-статус. Дальнейшие исследования, направленные на механистическое изучение взаимодействия NSD1 с компонентами PI3K/Akt/mTOR-сигналинга, а также анализ на уровне белка в клинических образцах могут способствовать уточнению роли данного эпигенетического регулятора в патогенезе ПРГШ и разработке таргетных терапевтических подходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе интегративного анализа общедоступных транскриптомных и протеомных данных, проведенного в целях определения взаимосвязи уровня экспрессии NSD1 с активностью сигнального пути Akt/mTORC1, выявлено, что в панели клеточных линий ПРГШ более высокий уровень NSD1 ассоциировался с усилением транскрипционной активности сигнатуры PI3K/Akt/mTOR и повышенным фосфорилированием ключевых компонентов пути по данным RPPA. При оценке опухолевых образцов пациентов с ПРГШ из базы TCGA также выявлена положитель-

ная связь между уровнем экспрессии NSD1 и экспрессией генов, кодирующих компоненты сигнального пути Akt/mTORC1. Результаты анализа изогенных моделей с нокаутом NSD1 подтвердили направленный эффект: утрата NSD1 сопровождалась снижением экспрессии генов-мишеней mTORC1.

В целом полученные данные указывают на воспроизводимую связь между уровнем NSD1 активностью сигнального пути Akt/mTORC1 при ПРГШ и позволяют рассматривать NSD1 как перспективную мишень для дальнейших механистических и клинических исследований.

Л и т е р а т у р а / References

1. Global Cancer Observatory. Cancer today. Available at: <https://gco.iarc.who.int/en>
2. Johnson D.E., Burtne B., Leemans C.R. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2020;6(1):92. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3
3. Barsouk A., Aluru J.S., Rawla P. et al. Epidemiology, risk factors, and prevention of head and neck squamous cell carcinoma. Med Sci (Basel) 2023;11(2):42. DOI: 10.3390/medsci11020042
4. Пхешхова Б.Г., Мудунов А.М., Азизян Р.И. и др. Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):72–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78
5. Pkeshkhova B.G., Mudunov A.M., Azizyan R.I. et al. Estimation of the prevalence of Hpv-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx on the example of a separate sample in the Russian federation. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(1):72–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78
6. Pai S.I., Westra W.H. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. Ann Rev Pathol 2009;4:49–70. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092158
7. Jiang Q., Xiao J., Hsieh Y.C. et al. The role of the PI3K/Akt/mTOR axis in head and neck squamous cell carcinoma. Biomedicines 2024;12(7):1610. DOI: 10.3390/biomedicines12071610
8. Laplante M., Sabatini D.M. mTOR signaling in growth control and disease Cell 2021;149(2):274–93. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017
9. Castilho R.M., Squarize C.H., Almeida L.O. Epigenetic modifications and head and neck cancer: implications for tumor progression and resistance to therapy. Int J Mol Sci 2017;18(7):1506. DOI: 10.3390/ijms18071506
10. Lawrence M.S., Sougnez C., Lichtenstein L. et al. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. Nature 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129
11. Topchu I., Pangeni R.P., Bychkov I. et al. The role of NSD1, NSD2, and NSD3 histone methyltransferases in solid tumors. Cell Mol Life Sci 2022;79(6):285. DOI: 10.1007/s00018-022-04321-2
12. Cheng H., Jiang M., Kim S. et al. Uncovering chromatin factor landscapes in head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol 2025;170:107687. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2025.107687
13. Peri S., Izumchenko E., Schubert A.D. et al. NSD1- and NSD2-damaging mutations define a subset of laryngeal tumors with favorable prognosis. Nat Commun 2017;8(1):1772. DOI: 10.1038/s41467-017-01877-7
14. Topchu Ю.А., Тихомирова М.В., Булатов Э.Р. и др. Нокаут гистоновой метилтрансферазы NSD1 приводит к снижению пролиферации и увеличению чувствительности к цисплатину клеток плоскоклеточного рака гортани. Сибирский онкологический журнал 2023;22(2):76–84. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-76-84
15. Topchu I.A., Tikhomirova M.V., Bulatov E.R. et al. Knockout of the histone methyltransferase NSD1 leads to a decrease in cell proliferation and an increase in sensitivity to cisplatin in laryngeal squamous cell carcinoma. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(2):76–84. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-76-84
16. Gameiro S.F., Ghasemi F., Zeng P.Y.F. et al. Low expression of NSD1, NSD2, and NSD3 define a subset of human papillomavirus-positive oral squamous carcinomas with unfavorable prognosis. Infect Agent Cancer 2021;16(1):13. DOI: 10.1186/s13027-021-00347-6
17. Papillon-Cavanagh S., Lu C., Gayden T. et al. Impaired H3K36 methylation defines a subset of head and neck squamous cell carcinomas Nat Gene 2017;49(2):180–5. DOI: 10.1038/ng.3757
18. Farhangdoost N., Horth C., Hu B. et al. Chromatin dysregulation associated with NSD1 mutation in head and neck squamous cell carcinoma Cell Rep 2021;34(8):108769. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108769
19. Lu T., Jackson M. W., Wang B. et al. Regulation of NF-kappaB by NSD1/FBXL11-dependent reversible lysine methylation of p65. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(1):46–51. DOI: 10.1073/pnas.0912493107
20. Zhang S., Zhang F., Chen Q. et al. CRISPR/Cas9-mediated knockout of NSD1 suppresses the hepatocellular carcinoma development via the NSD1/H3/Wnt10b signaling pathway. J Exp Clin Cancer Res 2019;38(1):467. DOI: 10.1186/s13046-019-1462-y
21. Chen Y., Li X., Xu J. et al. Knockdown of nuclear receptor binding SET domain-containing protein 1 (NSD1) inhibits proliferation and facilitates apoptosis in paclitaxel-resistant breast cancer cells via inactivating the Wnt/beta-catenin signaling pathway. Bioengineered 2022;13(2):3526–36. DOI: 10.1080/21655979.2021.201897
22. He F., Xiao H., Cai Y., Zhang N. NSD1 promotes esophageal cancer tumorigenesis via HIF1alpha signaling. Cell Biol Toxicol 2023;39(4):1835–1850. DOI: 10.1007/s10565-022-09786-2
23. Topchu I., Bychkov I., Gursel D. et al. NSD1 supports cell growth and regulates autophagy in HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma. Curr Issues Mol Biol 2026;48(1):76. DOI: 10.3390/cimb48010076
24. Love M.I., Huber W., Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. Genome Biol 2014;15(12):550. DOI: 10.1186/s13059-014-0550-8
25. Gao W., Guo H., Niu M. et al. circPARD3 drives malignant progression and chemoresistance of laryngeal squamous cell carcinoma by inhibiting autophagy through the PRKCI-Akt-mTOR pathway. Mol Cancer 2020;19(1):166. DOI: 10.1186/s12943-020-01279-2

24. Li Y., Goldberg E.M., Chen X. et al. Histone methylation antagonism drives tumor immune evasion in squamous cell carcinomas. *Mol Cell* 2022;20;82(20):3901–18.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.09.007
25. Brennan K., Shin J.H., Tay J. et al. NSD1 inactivation defines an immune cold, DNA hypomethylated subtype in squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2017;6;7(1):17064. DOI: 10.1038/s41598-017-17298-x
26. Wu P., Wu H., Tang Y. et al. Whole-exome sequencing reveals novel mutations and epigenetic regulation in hypopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* 2017;8(49):85326–340. DOI: 10.18632/oncotarget.19674

Вклад авторов

Ю.А. Топчу: разработка концепции исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста статьи;
 Е.Р. Пономарева: анализ данных, написание текста статьи;
 М.В. Тихомирова: анализ данных;
 Я.А. Бумбер: методологическая поддержка, редактирование;
 Э.Р. Булатов: разработка концепции исследования, научное руководство, редактирование.

Authors' contributions

I.A. Topchu: development of the research concept, data analysis, interpretation of results, article writing;
 E.R. Ponomareva: data analysis, article writing;
 M.V. Tikhomirova: data analysis;
 Ya.A. Bumber: methodological support, editing;
 E.R. Bulatov: development of the research concept, scientific guidance, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.А. Топчу / I.A. Topchu: <https://orcid.org/0000-0001-9105-5207>
 М.В. Тихомирова / M.V. Tikhomirova: <https://orcid.org/0000-0001-9357-3649>
 Я.А. Бумбер / Ya.A. Bumber: <https://orcid.org/0000-0001-5003-248X>
 Э.Р. Булатов / E.R. Bulatov: <https://orcid.org/0000-0003-2961-0032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета.

Funding. This paper has been supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program.

Статья поступила: 04.03.2026. **Принята к публикации:** 28.04.2026. **Опубликована онлайн:** 19.06.2026.

Article submitted: 04.03.2026. **Accepted for publication:** 28.04.2026. **Published online:** 19.06.2026.