

## НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.62 – 006.6 – 073.524 – 076.5:576.385.3

**КОМПЛЕКСНАЯ ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КУЛЬТУР КЛЕТОК САРКОМ ПО ПЯТИ ОПУХОЛЕВЫМ МАРКЁРАМ****Татьяна Анатольевна Богуш<sup>1</sup>, Анна Николаевна Гришанина<sup>1</sup>, Сурена Сергеевна Доржиева<sup>1</sup>, Елена Александровна Богуш<sup>2</sup>, Александр Михайлович Щербаков<sup>1,3</sup>, Владислав Юрьевич Кирсанов<sup>2</sup>, Екатерина Николаевна Кособокова<sup>1</sup>, Михаил Яковлевич Мельников<sup>4</sup>**<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва, Россия<sup>4</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Татьяна Анатольевна Богуш, tatbogush@mail.ru

**Аннотация.** Проведено комплексное иммунофенотипирование культур клеток сарком по экспрессии опухолевых маркёров, ассоциированных с важнейшими биологическими характеристиками злокачественных новообразований – TUBB3, EMT/MET, PD-L1, ER $\alpha$  и ER $\beta$ . Сформированы две пары клеточных культур с различиями в молекулярном фенотипе – метастатическая Mg-63 vs первичная MNNG-Hos остеосаркома и остеосаркома Mg-63 vs фибросаркома HT-1080, которые могут быть полезными для оценки вклада исследованных маркёров в разные биологические характеристики опухолевых клеток и изучения взаимодействия между механизмами их регуляции в мезенхимальных опухолях.

**Ключевые слова:** культуры клеток, иммунофенотипирование, остеосаркома Mg-63, остеосаркома MNNG-Hos, фибросаркома HT-1080, опухолевые маркёры TUBB3, EMT/MET, PD-L1, ER $\alpha$ , ER $\beta$

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2026-67-3-206-214

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019-2030 годы, Соглашение № 075-15-2025-493 от 30.05.2025).

**Благодарность.** Работа частично выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова «Кинетика и механизм фотохимических, криохимических и каталитических процессов и создание новых материалов и технологий на базе молекулярно-организованных систем» АААА-А21-121011590090-7.

**Для цитирования:** Богуш Т.А., Гришанина А.Н., Доржиева С.С., Богуш Е.А., Щербаков А.М., Кирсанов В.Ю., Кособокова Е.Н., Мельников М.Я. Комплексная иммунофенотипическая характеристика культур клеток сарком по пяти опухолевым маркёрам // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2026. Т. 67. № 3. С. 206–214.

ORIGINAL ARTICLE

**COMPREHENSIVE IMMUNOPHENOTYPIC CHARACTERIZATION  
OF SARCOMA CELL CULTURES BY FIVE TUMOR MOLECULAR  
MARKERS**

**Tatiana A. Bogush<sup>1</sup>, Anna N. Grishanina<sup>1</sup>, Surena S. Dorzhieva<sup>1</sup>, Elena A. Bogush<sup>2</sup>, Alexander M. Scherbakov<sup>1,3</sup>, Vladislav Yu. Kirsanov<sup>2</sup>, Ekaterina N. Kosobokova<sup>1</sup>, Mikhail Ya. Melnikov<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Correspondence author:** Tatiana Anatolievna Bogush, tatbogush@mail.ru

**Abstract.** Comprehensive immunophenotyping of sarcoma cell cultures was performed for the expression of tumor markers associated with key biological characteristics of malignant neoplasms: TUBB3, EMT/MET, PD-L1, ER $\alpha$ , and ER $\beta$ . Two pairs of cell cultures with differences in molecular phenotype were formed: metastatic Mg-63 vs. primary MNNG-Hos osteosarcoma and osteosarcoma Mg-63 vs fibrosarcoma HT-1080. These pairs may be useful for assessing the contribution of the studied markers to various biological characteristics of tumor cells and studying the interactions between their regulatory mechanisms in mesenchymal tumors.

**Keywords:** cell cultures, comprehensive immunophenotyping, osteosarcoma Mg-63, osteosarcoma MNNG-Hos, fibrosarcoma HT-1080, tumor markers TUBB3, EMT/MET, PD-L1, ER $\alpha$ , ER $\beta$

**Financial Support.** The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Federal Scientific and Technical Program for the Development of Genetic Technologies for 2019-2030, Agreement No. 075-15-2025-493 dated 05/30/2025).

**Acknowledgement.** The work was partially carried out within the framework of the state assignment of Lomonosov Moscow State University “Kinetics and Mechanism of Photochemical, Cryochemical and Catalytic Processes and Creation of New Materials and Technologies Based on Molecularly Organized Systems” AAAA-A21-121011590090-7.

**For citation:** Bogush T.A., Grishanina A.N., Dorzhieva S.S., Bogush E.A., Scherbakov A.M., Kirsanov V.Yu., Kosobokova E.N., Melnikov M.Ya. Comprehensive immunophenotypic characterization of sarcoma cell cultures by five tumor molecular markers // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Khimiya. 2026. Т. 67. № 3. S. 206–214.

Саркомы мягких тканей и костей – опухоли, имеющие общее мезенхимальное происхождение, но кардинально различающиеся по клиническому поведению, прогнозу и чувствительности к терапии.

Описание клинической картины остеосаркомы (ОС) включает быстрый рост новообразования с высоким потенциалом к раннему метастазированию (микрометастазы часто выявляются уже на момент постановки диагноза). Пик забо-

леваемости наблюдается у подростков и молодых взрослых, что косвенно указывает на связь с периодами активного роста кости [1]. Фибросаркома (ФС) – это чаще медленно прогрессирующее объемное образование в мягких тканях (мышцах, фасциях), которое может долго оставаться незамеченным. Хотя ФС также агрессивна, темп локального роста и метастазирования обычно ниже, чем у классической ОС, особенно у низкодифференцированных форм [2].

Одно из самых ярких различий – пути метастазирования этих опухолей. ОС имеет выраженный тропизм к легочной ткани. Более 90% отдаленных метастазов – это метастазы в легкие, редко – в другие кости [3]. ФС характеризуется более вариабельным метастазированием. Метастазы могут возникать как в легких, так и довольно часто в регионарных лимфатических узлах, печени, костях и даже подкожных тканях [4].

Различия в лечении этих опухолей также значительны. ОС чувствительна к неоадьювантной/адьювантной химиотерапии на основе высоких доз метотрексата, доксорубина, цисплатина, ифосамида [5]. ФС считается химиорезистентной опухолью и основным методом лечения является радикальная хирургическая операция [6].

До настоящего времени результаты лечения сарком остаются неудовлетворительными, поэтому интенсивно разрабатываются новые стратегии их лекарственной терапии, основанные на молекулярном фенотипе новообразований. В этом смысле мезенхимальные опухоли не отличаются от эпителиальных (рак), но значительно «отстают» от них по степени изученности фенотипических характеристик новообразований, что абсолютно необходимо для доклинического развития новых трендов лекарственной терапии. В частности, в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science мы не нашли ни одного исследования по комплексной иммунофлуоресцентной оценке фенотипа сарком по опухолевым маркерам, ассоциированным с важнейшими биологическими характеристиками новообразований и с резистентностью к лекарственной терапии, а также являющимся мишенью противоопухолевых препаратов.

В первую очередь, это экспрессия в клеточных культурах сарком белка микротрубочек TUBB3, гиперэкспрессия которого ассоциирована с повышением метастатического потенциала эпителиальных опухолей, а также с резистентностью к широкому кругу противоопухолевых препаратов и с прогнозом заболевания [7, 8].

Маркером и драйвером агрессивности эпителиальных злокачественных новообразований и лекарственной резистентности является и так называемый эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) [9]. Поскольку ОС и ФС имеют мезенхимальное клеточное происхождение, пластичность фенотипа у них ассоциирована с обратным переходом – мезенхимально-эпителиальной трансформацией (EMT/MET), при этом у пациентов

с более эпителиоидными карциномами, т.е. при активации MET, наблюдается менее агрессивное течение болезни (более благоприятный прогноз). В то же время фенотип метастатических опухолей характеризуется более выраженной мезенхимальностью гистотипа [10]. В настоящее время разработка подходов к снижению экспрессии TUBB3 и индукции EMT/MET в опухоли путем воздействия на сигнальные пути их регуляции и ко-регуляции является важнейшим трендом в развитии новых подходов лечения как эпителиальных, так и мезенхимальных злокачественных новообразований, что в свою очередь актуализирует создание охарактеризованных по этим маркерам клеточных моделей.

Что касается оценки экспрессии в клетках ОС мишени ингибиторов контрольных точек иммунитета PD-L1, исследование инициировано двумя фактами: с одной стороны, неудачи иммунотерапии сарком и предпринимаемые попытки понять и преодолеть отсутствие эффекта, с другой стороны, выявление в ткани ОС и ФС мишени ингибиторов контрольных точек иммунитета PD-L1 [11, 12]. Показано также, что высокая экспрессия PD-L1 коррелирует с неблагоприятным прогнозом ОС, что указывает на потенциал PD-L1 как прогностического маркера этого заболевания [13]. Важность комплексной характеристики молекулярного фенотипа по экспрессии TUBB3, EMT и PD-L1 подтверждают данные о функциональной связи этих маркеров – при блокировании TUBB3 транскрипционный фактор SNAI1, ассоциированный с EMT, подавляет экспрессию PD-L1, что обосновывает потенциальную эффективность новой комбинированной терапии – ингибитор TUBB3 + иммунотерапия [14, 15].

И наконец, важность характеристики культур клеток сарком по экспрессии ER $\alpha$  и ER $\beta$ . Прогностическая ценность рецепторов стероидных гормонов и потенциальная возможность использования гормональной терапии при опухолях разных локализаций обсуждается многими авторами [16, 21]. В литературе описана экспрессия ER $\alpha$  и ER $\beta$  в ОС [18, 22].

В настоящем исследовании с учетом вышесказанного проведено сравнительное комплексное иммунофенотипирование культур клеток двух линий остеосаркомы и одной – фибросаркомы по пяти перечисленным выше опухолевым маркерам, ассоциированным с биологическими характеристиками злокачественных новообразований и с лекарственной резистентностью.

## Материалы и методы

Клеточная линия MG-63 – широко используемая модель клеток метастатической остеосаркомы человека. Клетки линии MNNG-HOS – первичная остеосаркома, трансформированная под воздействием канцерогенного нитрозосоединения MNNG. Клеточные культуры депонированы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и доступны для проведения научных исследований. Фенотипирование культур в одноклеточных суспензиях проведено иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией.

Для анализа PD-L1 использованы первичные моноклональные антитела (клон SQab1716, Arigo) в конечном разведении 1:400 и вторичные антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight650 (ab98510, Abcam) в конечном разведении 1:500. Инкубацию с первичными антителами проводили 1,5 ч при комнатной температуре.

Для анализа TUBB3 использованы первичные моноклональные антитела, специфичные к TUBB3 (клон EP1569Y, Arigo) в конечном разведении 1:400 и вторичные антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight650 (ab98510, Abcam) в конечном разведении 1:250. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 1 ч при комнатной температуре.

При оценке экспрессии эстрогеновых рецепторов использованы моноклональные антитела к ER $\alpha$  (клон SP1, ab16660, Abcam) и к ER $\beta$  (клон 14C8, ab288, Abcam) в конечной концентрации 1:1000 и 1:1600 соответственно и вторичные антитела, конъюгированные с DyLight650 – для ER $\alpha$  (ab98510, Abcam), для ER $\beta$  (ab98729, Abcam) в конечной концентрации 1:1000. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение ночи (15–20 ч) в темноте при +4 °С.

Во всех экспериментах для удаления несвязанных первичных антител перед добавлением вторичных антител проводили однократное промывание 20-кратным объемом 0,5%-го раствора бычьего сывороточного альбумина (BSA) в фосфатном буфере (pH 7,4). Инкубацию со вторичными антителами во всех случаях проводили при +4 °С в течение 1,5 ч в темноте.

Оценку в культурах клеток уровня EMT/MET проводили по *de novo* экспрессии в мезенхимальных клетках сарком цитокератинов методом двойного иммунофлуоресцентного окрашивания, разработанным нами ранее [23]. Кратко, одно-

клеточную суспензию инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре в темноте с первичными моноклональными антителами к цитокератинам 5/6/8/17/19 (клон MNF116, DAKO). После однократной отмывки 20-кратным объемом 0,5%-го раствора BSA к клеткам добавляли антитела к мезенхимальному белку виментину (клон SP20, Bioss) и инкубировали в тех же условиях. Конечное разведение первичных антител 1:2000. Инкубацию с двумя вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромами DyLight488 (ab96871, Abcam) и DyLight650 (ab98729, Abcam) в конечном разведении 1:240 и 1:500 соответственно проводили в течение 1,5 ч при +4 °С в темноте.

Интенсивность флуоресценции клеток оценивали на проточном цитометре Beckman Coulter Navios. Специфическая флуоресценция клеток рассчитана в программе FlowJo 10.0.8 с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Гистограммы и точечные диаграммы распределения клеток в зависимости от специфической флуоресценции визуализированы с помощью программы WinMDI 2.9. Ниже перечислены расчетные показатели, использованные для оценки экспрессии маркёров.

Уровень экспрессии (%) – число специфически флуоресцирующих клеток, относительно контроля (инкубация клеток только с вторичными антителами).

Интенсивность экспрессии (усл. ед.) – отношение среднего геометрического интенсивности флуоресценции в опытном образце к контролю.

Интегральный индекс – произведение показателя уровня и интенсивности экспрессии, деленное на 100.

Уровень *de novo* экспрессии цитокератинов (%) – отношение числа клеток, коэкспрессирующих цитокератин и виментин, к общему числу опухолевых клеток, экспрессирующих виментин.

## Результаты и их обсуждение

Результаты комплексной оценки иммунофенотипических характеристик культур клеток остеосаркомы линий Mg-63 (клетки метастатической опухоли из выпота плевральной жидкости), MNNG-Hos (клетки первичной опухоли, трансформированные химическим канцерогеном MNNG) и фибросаркомы линии HT-1080 (клетки первичной опухоли) по показателям экспрессии TUBB3, EMT, PD-L1, ER $\alpha$  и ER $\beta$  представлены в таблице.

Видно, что исследованные культуры оказались сходными по экспрессии PD-L1 – уровень

**Комплексная оценка иммунофенотипических характеристик культур клеток остеосаркомы по показателям экспрессии TUBB3, EMT/MET, PD-L1, ER $\alpha$  и ER $\beta$** 

Культура	Маркёр / показатель экспрессии												
	PD-L1			ER $\alpha$			ER $\beta$			TUBB3			EMT/ MET
	KS <sup>1</sup>	Инт <sup>2</sup>	Инд <sup>3</sup>	KS	Инт	Инд	KS	Инт	Инд	KS	Инт	Инд	KS
Остеосаркома MG-63	83	4,3	3,6	20	1,3	0,4	92	6,7	6,4	67	3,5	4,0	98
Остеосаркома MNNG-Hos	79	3,5	3,4	41	1,6	0,5	84	8,2	7,5	47	2,1	1,9	64
MNNG-Hos vs MG-63 <sup>4</sup>	≈	≈	≈	↑2,1	≈	≈	≈	≈	≈	↓1,4	↓1,7	↓2,1	↓1,5
Остеосаркома MG-63	83	4,3	3,6	20	1,3	0,4	92	6,7	6,4	67	3,5	4,0	98
Фибросаркома HT-1080	73	3,7	2,7	29	1,5	0,3	68	4,5	3,7	36	1,7	1,7	53
MG-63 vs HT-1080 <sup>4</sup>	≈	≈	≈	≈	≈	≈	↓1,4	↓1,5	↓1,7	↓1,6	↓2,0	↓2,4	↓1,8

<sup>1</sup> – уровень экспрессии (%): число специфически флуоресцирующих клеток относительно контроля (инкубация клеток только с вторичными антителами); <sup>2</sup> – интенсивность экспрессии (усл. ед.): отношение среднего геометрического интенсивности флуоресценции в опытном образце к контролю; <sup>3</sup> – интегральный индекс (усл. ед.): произведение показателя уровня и интенсивности экспрессии, деленное на 100; <sup>4</sup> – отношение максимального и минимального значения показателя экспрессии маркера в исследованных парах клеток сарком (MG-63 vs MNNG-Hos; Mg-63 vs HT-1080).

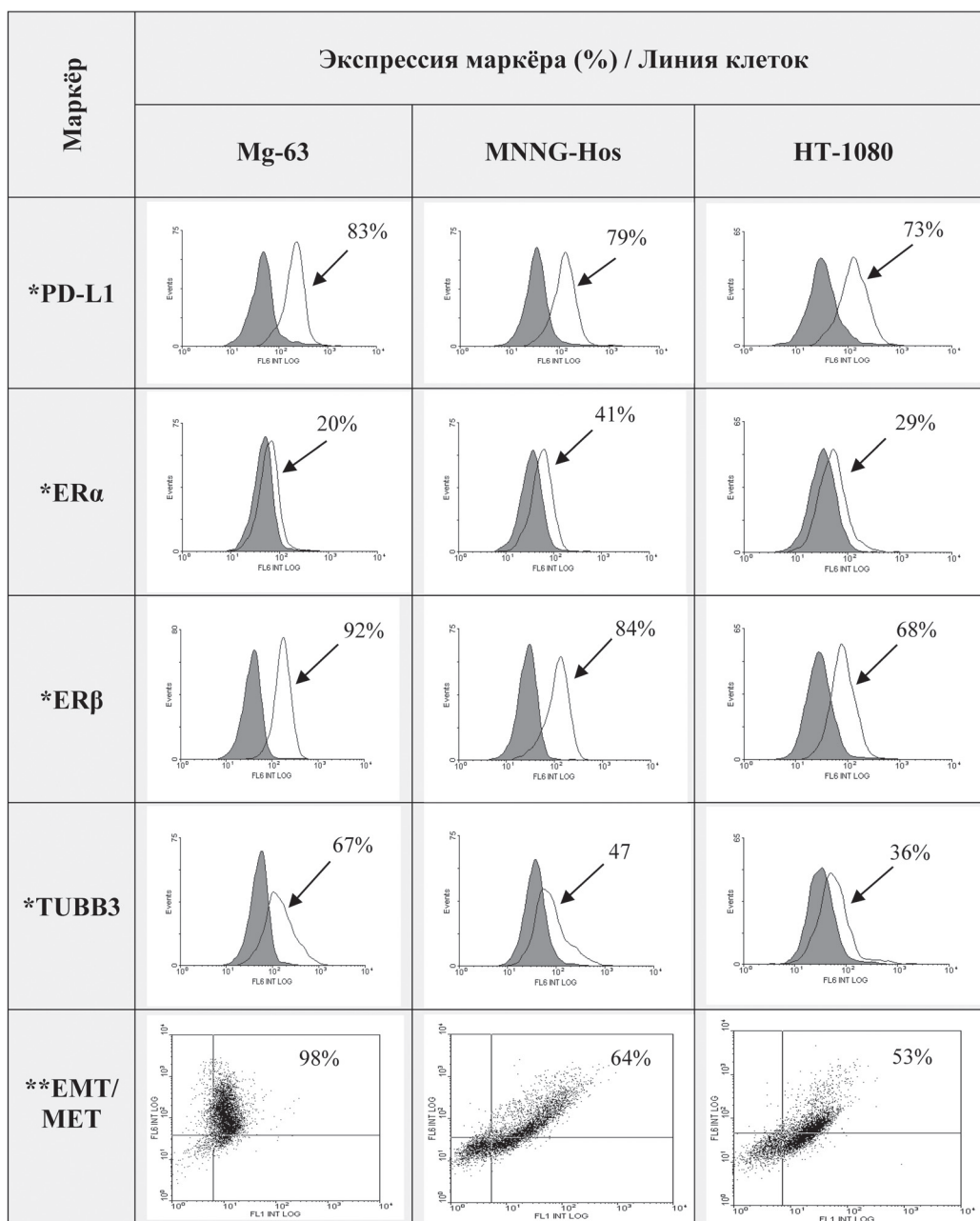
В таблице представлен результат одного из трех измерений экспрессии каждого маркера. Различия между повторными измерениями не превышали 5%.

экспрессии маркера составил около 80% при близких показателях интенсивности и интегрального индекса экспрессии. Экспрессия ER $\alpha$  во всех культурах была значительно ниже по уровню, интенсивности и интегральному индексу по сравнению с ER $\beta$ . Так, отношение уровня экспрессии ER $\beta$  к показателю ER $\alpha$  в одной и той же клеточной культуре колеблется в пределах 2–3 раз, а по интенсивности экспрессии этих маркеров различия достигали 5 раз. Важно отметить и различия между культурами ОС по ER $\alpha$ . В клетках MG-63 уровень экспрессии ER $\alpha$  составил 42%, что в 2 раза выше этого показателя в культуре клеток остеосаркомы линии MNNG-Hos. Эта пара может быть интересна для сравнительных оценок цитотоксичности антиэстрогенов в связи с тем, что в последние годы рецепторы стероидных гормонов привлекают

внимание как потенциальная мишень антиэстрогенов для лечения ОС [18, 22].

Сравнение линий клеток остеосарком выявило значительные различия по метастатическому потенциалу клеток – как по экспрессии TUBB3, так и по EMT/MET, который оценивали по процентному содержанию клеток со смешанным фенотипом виментин + цитokerатины. По уровню, интенсивности и интегральному индексу экспрессии TUBB3 клетки остеосаркомы Mg-63 превосходят остеосаркому MNNG-Hos в 1,4; 1,7 и 2,1 раза соответственно. По уровню экспрессии MET/EMT культура Mg-63 превосходит MNNG-Hos в 1,5 раза. В то же время уровень экспрессии ER $\beta$  оказался в 1,5 раза выше в остеосаркоме MNNG-Hos vs Mg-63.

Различия между клетками в экспрессии исследованных опухолевых маркеров выявлены и при



\* Представлены реальные гистограммы распределения клеток сарком в зависимости от интенсивности специфической флуоресценции, визуализирующие уровень экспрессии опухолевых маркёров PD-L1, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , TUBB3. Серые гистограммы – контроль (инкубация клеток только с вторичными антителами); не закрашенные – после инкубации клеток с первичными и вторичными антителами. По оси абсцисс – количество исследованных клеток; по оси ординат – интенсивность флуоресценции (усл. ед.).

\*\* Визуализация уровня EMT/MET по *de novo* экспрессии виментина в клетках, экспрессирующих цитокератины (точечные диаграммы распределения клеток в соответствии с интенсивностью внутриклеточной флуоресценции, оцененной методом двойного иммунофлуоресцентного окрашивания). По оси абсцисс – интенсивность внутриклеточной флуоресценции красителя DyLight 488; по оси ординат – DyLight 650. На диаграммах – клетки, коэкспрессирующие виментин+цитокератины, расположены в верхнем правом квадранте.

Цифрами указан уровень экспрессии PD-L1, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , TUBB3 и коэкспрессии виментин+цитокератины (%).

Уровень экспрессии PD-L1, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , TUBB3, EMT/MET в культурах клеток остеосаркомы линий Mg-63, MNNG-Hos и фибросаркомы HT-1080

сравнении остеосаркомы Mg-63 с фибросаркомой HT-1080. Уровень, интенсивность и интегральный индекс экспрессии TUBB3 в клетках Mg-63 по сравнению с клетками HT-1080 был выше в 1,6; 2,0 и 2,4 раза соответственно, а процентное содержание клеток с фенотипом EMT/MET – в 1,8 раза.

Реальные гистограммы, на основании которых рассчитаны показатели уровня экспрессии пяти исследованных маркеров в трех клеточных линиях сарком представлены на рисунке.

При обсуждении полученных результатов следует отметить, что комплексное иммунофенотипирование клеточных культур остеосарком и фибросаркомы позволило сформировать две пары культур с различиями в молекулярном фенотипе, которые могут быть полезными для оценки вклада исследованных маркеров в разные биологические характеристики опухолевых клеток и изучения взаимодействия между механизмами их регуляции в мезенхимальных опухолях. Это пары культур клеток – метастатическая остеосаркома Mg-63 и трансформированная канцерогенным нитрозосоединением MNNG остеосаркома MNNG-Hos, а также первичная фибросаркома HT-1080. Напомним, что критическим различием между клетками каждой пары является различие в экспрессии маркеров метастатического потенциала и агрессивности.

В этой связи следует отметить, что в последние годы отчетливо прослеживается качественная эволюция направления исследований молекулярных маркеров TUBB3 и EMT в реализации метастатической активности и лекарственной резистентности опухолей. Если ранние работы устанавливали биологические последствия гиперэкспрессии опухолевых маркеров, то со-

временные исследования фокусируются на расшифровке конкретных внутриклеточных сигнальных путей, которые опосредуют этот эффект, а также на выявлении общих механизмов их регуляции и ингибирующих воздействий.

Наиболее ярким примером, подтверждающим сказанное, является исследование эпителиальных новообразований, в котором применена новая технология модификации генома CRISPR. Авторы обнаружили прямую корреляцию между экспрессией TUBB3 и PD-L1, т.е. функциональную связь между этими маркерами. Показано, что активация транскрипционного фактора SNAI1, который регулирует (снижает) уровень EMT, блокирует также экспрессию TUBB3 и PD-L1, что позволяет позиционировать TUBB3 как прогностический маркер эффективности иммунотерапии и обосновывает потенциальную эффективность комбинированной лекарственной терапии, включающей ингибиторы TUBB3 [14].

Последняя формулировка является современным трендом в разработке новых подходов в лечении злокачественных новообразований разного гистогенеза (саркомы и рака). В частности, активно развиваются исследования TUBB3 как потенциальной терапевтической мишени и изучаются новые соединения для подавления функции или экспрессии TUBB3 [15, 24–27].

Очевидно, что доклиническая оценка эффективности такого подхода и дальнейшего изучения функциональной взаимосвязи разных опухолевых маркеров, а также последствий применения их ингибиторов требует адекватных клеточных моделей. Применительно к мезенхимальным опухолям, это могут быть исследованные культуры остеосарком и фибросаркомы с охарактеризованным фенотипом по экспрессии TUBB3, EMT/MET, PD-L1, ER $\alpha$  и ER $\beta$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meltzer P.S., Helman L.J. // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 385. N 22. P. 2066. (DOI: 10.1056/NEJMra2103423).
2. von Mehren M., Kane J.M., Agulnik M., et al. // *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2022. Vol. 20. N 7. P. 815. (DOI: 10.6004/jnccn.2022.0035).
3. Kager L., Zoubek A., Pötschger U., et al. // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. N 10. P. 2011. (DOI: 10.1200/JCO.2003.08.132).
4. Billingsley K.G., Burt M.E., Jara E., et al. // *Ann. Surg.* 1999. Vol. 229. N 5. P. 602. (DOI: 10.1097/00000658-199905000-00002).
5. Anninga J.K., Gelderblom H., Fiocco M., et al. // *Eur. J. Cancer.* 2011. Vol. 47. N 16. P. 2431. (DOI: 10.1016/j.ejca.2011.05.030).
6. Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F., et al. // *Cancer.* 2008. Vol. 113. N 3. P. 573. (DOI: 10.1002/cncr.23592).
7. Duly A.M.P., Kao F.C.L., Teo W.S., Kavallaris M. // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. Vol. 10. P. 851542. (DOI: 10.3389/fcell.2022.851542).
8. Bogush T.A., Lee A., Kalyuzhny S.A. et al. // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2024. Vol. 79. N 6. P. 435. (DOI: 10.3103/S0027131424700457).
9. Shibue T., Weinberg R.A. // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 14. N 10. P. 611. (DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.44).
10. Yu X., Yustein J.T., Xu J. // *Cell Biosci.* 2021. Vol. 11 N 1. P. 94. (DOI: 10.1186/s13578-021-00600-w).

11. Hashimoto K., Nishimura S., Goto K. // *Mol. Clin. Oncol.* 2025. Vol. 22 N 4. P. 31. (DOI: 10.3892/mco.2025.2826).
12. D'Angelo S.P., Shoushtari A.N., Agaram N.P., et al. // *Hum. Pathol.* 2015. Vol. 46. N 3. P. 357. (DOI: 10.1016/j.humpath.2014.11.001).
13. Hashimoto K., Nishimura S., Akagi M. // *Diagnostics (Basel)*. 2020. Vol. 10. N 8. P. 528. (DOI: 10.3390/diagnostics10080528).
14. Zhao D., Deshpande R., Wu K., et al. // *Neoplasia*. 2025. Vol. 60. P. 101100. (DOI: 10.1016/j.neo.2024.101100).
15. Rubicondo M., Ciardelli G., Mattu C., Tuszynski J.A. // *Drug Discov. Today*. 2025. Vol. 30. N 3. P. 104312. (DOI: 10.1016/j.drudis.2025.104312).
16. Bogush T.A., Basharina A.A., Romanov I.P., et al. // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2024. Vol. 79, N 3. P. 182. (DOI: 10.3103/S0027131424700159).
17. Bogush T.A., Basharina A.A., Bogush E.A., et al. // *Ir. J. Med. Sci.* 2022. Vol. 191. N 5. P. 2047. (DOI: 10.1007/s11845-021-02842-6).
18. Yang Z.M., Yang M.F., Yu W., Tao H.M. // *J. Int. Med. Res.* 2019. Vol. 47. N 10. P. 4644. (DOI: 10.1177/0300060519871373).
19. Wang J.Y., Chen C.M., Chen C.F., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 20. P. 11238. (DOI: 10.3390/ijms222011238).
20. Ng C.W., Wong K.K. // *J. Ovarian Res.* 2022. Vol. 15. N 1. P. 63. (DOI: 10.1186/s13048-022-01001-4).
21. Roberts R.D. // *Cancer Res.* 2019. Vol. 79. N 6. P. 1034. (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0209).
22. Cimmino A., Fasciglione G.F., Gioia M., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. N 17. P. 13344. (DOI: 10.3390/ijms241713344).
23. Bogush T.A., Basharina A.A., Eliseeva B.K., et al. // *Biotechniques*. 2020. Vol. 69, N. 4. P.257. (DOI: 10.2144/btn-2020-0024).
24. Chen Z., Geng D.W., Yuan T.B., et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2025. Vol. 115. P. 130031. (DOI: 10.1016/j.bmcl.2024.130031).
25. Liu W.B., Yang W.G., Wu J., et al. // *Eur. J. Med. Chem.* 2025. Vol. 286. P. 117314. (DOI: 10.1016/j.ej-mech.2025.117314).
26. Zhu L. Zhang M., Leng J., et al. // *Eur. J. Med. Chem.* 2024. Vol. 280. P. 117000. (DOI: 10.1016/j.ej-mech.2024.117000).
27. Lai Q., Wang Z., Wu C., et al. // *Eur. J. Med. Chem.* 2025. Vol. 283. P. 117139. (DOI: 10.1016/j.ej-mech.2024.117139).

### Информация об авторах

Татьяна Анатольевна Богуш – вед. науч. сотр. лаборатории трансляционной онкоиммунологии отдела онкоиммунологии НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, докт. биол. наук, профессор (tatbogush@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7673-4284);

Анна Николаевна Гришанина – ст. науч. сотр. лаборатории трансляционной онкоиммунологии отдела онкоиммунологии НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (a.grishanina@gonc.ru, ORCID: 0000-0002-4277-9222);

Сурена Сергеевна Доржиева – лаборант-исследователь лаборатории трансляционной онкоиммунологии отдела онкоиммунологии НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (surena17@bk.ru, ORCID: 0000-0002-4043-1652);

Елена Александровна Богуш – доцент кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), канд. мед. наук (elena\_bogush@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-5601-3669);

Александр Михайлович Щербаков – зав. лабораторией онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ст. науч. сотр. лаборатории химической трансформации антибиотиков НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, канд. биол. наук (alex.scherbakov.2010@ya.ru, ORCID: 0000-0002-2974-9555);

Владислав Юрьевич Кирсанов – доцент кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), канд. мед. наук (labmedchem@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0040-3136);

Екатерина Николаевна Кособокова – и.о. зав. лабораторией трансляционной онкоиммунологии отдела онкоиммунологии НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. биол. наук (e.kosobokova@ronc.ru, ORCID: 0000-0002-4660-8519);

Михаил Яковлевич Мельников – зав. кафедрой химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, профессор, докт. хим. наук (melnikov46@mail.ru, ORCID:0000-0002-9712-8929).

#### **Вклад авторов**

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Соблюдение этических стандартов**

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием человека или животных в качестве объектов.

Статья поступила в редакцию 10.09.2025;  
одобрена после рецензирования 16.09.2025;  
принята к публикации 25.10.2025.