

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 543.9+616.24-006

**ПРИЧИНЫ ДИСКОРДАНТНОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ
ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ TUBB3 В ТКАНИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО
РАКА ЛЕГКОГО И ПОДХОД К ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЮ****Татьяна Анатольевна Богуш¹, Алексей Ли¹, Сергей Андреевич
Калюжный¹, Елена Александровна Богуш², Михаил Яковлевич
Мельников³, Вячеслав Станиславович Косоруков¹**¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия² Первый Московский государственный медицинский университет им.
И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет), Москва, Россия³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Татьяна Анатольевна Богуш,
tatbogush@mail.ru

Аннотация. Проведен анализ причин дискордантности данных о вкладе белка микротрубочек TUBB3 в резистентность к противоопухолевым препаратам и метастатический потенциал опухолей с оценкой прогностической значимости экспрессии TUBB3 в ткани немелкоклеточного рака легкого. Обоснована необходимость введения в практику молекулярной диагностики опухолей количественных методов анализа, в частности иммунофлуоресцентной оценки, ассоциированной с проточной цитометрией.

Ключевые слова: TUBB3, немелкоклеточный рак легкого, иммунофлуоресцентный анализ, проточная цитометрия, иммуногистохимический анализ

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-6-534-543

Финансирование. Исследование выполнено за счет Российского научного фонда (проект № 24-25-20080, <https://rscf.ru/project/24-25-20080/>).

Для цитирования: Богуш Т.А., Ли А., Калюжный С.А., Богуш Е.А., Мельников М.Я., Косоруков В.С. Причины дискордантности иммуногистохимической оценки экспрессии TUBB3 в ткани немелкоклеточного рака легкого и подход к ее преодолению // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2024. Т. 65. № 6. С. 534–543.

SCIENTIFIC REVIEW

TUBB3 EXPRESSION IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER: THE REASON FOR IMMUNOHISTOCHEMICAL ASSAY DISCORDANCE AND THE WAY TO OVERCOME IT

**Bogush T.A.¹, Lee A.¹, Kalyuzhny S.A.¹, Bogush E.A.², Melnikov M.Y.³,
Kosorukov V.S.¹**

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

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

Abstract. Discordant data on TUBB3 microtubule protein contribution to antitumor drug resistance and tumor metastatic potential as well as TUBB3 expression prognostic value in non-small cell lung cancer, have been analyzed. The need of quantitative assessment methods, in particular, immunofluorescence assay associated with flow cytometry, as a component of molecular diagnostics, is substantiated.

Keywords: TUBB3, non-small cell lung cancer, immunofluorescence analysis, flow cytometry, immunohistochemical analysis

Financial Support. The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation № 24-25-20080 (<https://rscf.ru/project/24-25-20080/>).

For citation: Bogush T.A., Lee A., Kalyuzhny S.A. Bogush E.A., Melnikov M.Y., Kosorukov V.S. TUBB3 expression in non-small cell lung cancer: the reason for immunohistochemical assay discordance and the way to overcome it // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. T. 65. № 6. S. 534–543.

Задача настоящего обзора литературы – обоснование необходимости совершенствования и унификации молекулярного анализа экспрессии в опухоли белка микротрубочек цитоскелета TUBB3. Для этого проведен анализ результатов фундаментальных исследований *in vitro* об ассоциации экспрессии TUBB3 с характеристиками клеток эпителиальных опухолей разных локализаций. На втором этапе оценена конкордантность результатов разных исследований по оценке корреляции показателей экспрессии TUBB3 с критически значимыми клиническими характеристиками заболевания – продолжительностью безрецидивного течения болезни и общей выживаемости. При этом, если в анализ фундаментальных данных включены клеточные культуры опухолей разных локализаций, то объектом оценки результатов трансляционных исследований стала одна нозологическая форма

заболевания – немелкоклеточный рак легкого. Поиск данных литературы проведен в поисковой системе PubMed.

Фундаментальные исследования белка TUBB3

β-Тубулин III класса (TUBB3) является наиболее изученной изоформой семейства белков – β-тубулинов. В нормальных клетках TUBB3 высоко экспрессирован в эмбриональных тканях, нейронах, меланоцитах, клетках Сертоли, а в клетках злокачественных новообразований – в меланомах и в эпителиальных опухолях разных локализаций [1].

β-Тубулины являются основой микротрубочек цитоскелета, который представляет собой разветвленную сеть нитей внутри клетки. Микротрубочки – высоко динамичные структуры, которые постоянно удлиняются и укорачиваются на

протяжении всех фаз клеточного цикла за счет присоединения или удаления гетеродимеров тубулина на их концах.

Динамические характеристики зависят от изотипа β -тубулина, который участвует в их образовании. В частности, нуклеация (начальный этап зарождения) микротрубочек, состоящих из $\alpha\beta$ III-димеров, требует больше времени, но сборка и разборка их плюс-концов происходят вдвое быстрее, чем у микротрубочек, состоящих из димеров $\alpha\beta$ II и $\alpha\beta$ IV. Это объясняет высокую экспрессию TUBB3 в эмбриональных тканях млекопитающих, где клетки быстро растут, мигрируют и меняют форму. Экспрессия и гиперэкспрессия TUBB3 в клетках эпителиальных опухолей разных локализаций также приводит к включению этой изоформы белка в состав микротрубочек и изменению их динамических свойств – снижает связь эпителиальных клеток с базальной мембраной, позволяет им выходить за ее пределы, таким образом увеличивая метастатический потенциал опухоли [2, 3]. Более того, экспрессия TUBB3 и включение его в состав микротрубочек повышает пролиферативную активность клеток [4], что в большинстве случаев является показателем агрессивности эпителиальных опухолей. Результаты работ, в которых показана ассоциация TUBB3 с важнейшими характеристиками клеток эпителиальных опухолей разных локализаций, представлены в табл. 1.

Важно отметить, что в ряде случаев исследователи не только демонстрируют изменения поведения клеток при разных показателях экспрессии TUBB3, но и приводят данные о связи этих изменений с другими характеристиками выявленного эффекта. Так, на панели клеточных линий немелкоклеточного рака легкого и эпителиальных клеток бронхов показано, что дополнительным фактором повышения пролиферативной активности клеток, наряду с повышенной экспрессией TUBB3, являются и посттранскрипционные модификации этого белка – его фосфорилирование и гликозилирование [8]. Сходный результат получен и при исследовании культуры клеток рака толстой кишки, где также отмечено, что посттранскрипционное фосфорилирование или гликозилирование усиливают миграцию, инвазивную активность и подвижность клеток с фенотипом эпителиально-мезенхимального перехода [5]. Повышение миграционной и инвазивной активности при гиперэкспрессии TUBB3 продемонстрировано в культуре клеток рака

щитовидной железы [6], а нокдаун этого белка в культуре клеток рака желчного пузыря, напротив, приводит к подавлению миграции и инвазии клеток [7].

Интересны работы по изучению влияния TUBB3 на выживаемость опухолевых клеток в условиях стресса, в частности, при кислородном голодании и гипогликемии. В таких условиях оказываются клетки, расположенные в центральной части солидного опухолевого узла, которые характеризуются резистентностью к разного рода терапевтическим воздействиям. В исследованиях на культурах клеток рака яичников показано повышение уровня TUBB3 и прямая ассоциация выживаемости клеток с показателем гиперэкспрессии этого маркера как в условиях глюкозного голодания [9], так и при гипоксии [10]. Повышение экспрессии TUBB3 в клеточной культуре немелкоклеточного рака легкого также увеличивает жизнеспособность и пролиферативную активность клеток при дефиците глюкозы [11].

Изучение возможных механизмов, которые позволяют эпителиальной опухолевой клетке адаптироваться к неблагоприятным условиям существования, выявило один из них. Показано, что гиперэкспрессия TUBB3 индуцирует резистентность к анойкису клеток немелкоклеточного рака легкого, делая их менее уязвимыми для разного рода повреждающих агентов [12, 13].

Необходимо отметить, что все описанные выше изменения характеристик опухолевых клеток и их поведения в культуре в зависимости от экспрессии белка цитоскелета TUBB3 имеют непосредственное отношение к агрессивности опухолевых клеток. Показано, что повышенная экспрессия TUBB3 является неблагоприятным фактором, ассоциированным с повышенной пролиферативной активностью опухолевых клеток и ингибированием анойкиса, с высоким метастатическим и инвазивным потенциалом, с устойчивостью опухолевых клеток к росту в условиях гипоксии и гипогликемии. Это важнейшие прогностические показатели агрессивности течения опухолевого процесса в организме.

Не менее важна и связь уровня экспрессии TUBB3 с резистентностью к противоопухолевым препаратам. В табл. 2 представлены результаты исследований последних лет, проведенных *in vitro* на культурах клеток эпителиальных опухолей различных локализаций,

Т а б л и ц а 1

Изменение характеристик опухолевых клеток в культуре *in vitro* при разной экспрессии белка микротрубочек цитоскелета TUBB3

Биологические эффекты, связанные с экспрессией TUBB3	Публикация	
	год	ссылка
Повышение метастатического потенциала и пролиферативной активности		
Повышенный уровень и посттранскрипционное фосфорилирование и/или гликозилирование TUBB3 ассоциированы с усиленной миграцией, инвазивной активностью и подвижностью клеток рака толстой кишки с фенотипом эпителиально-мезенхимального перехода	2016	5
Гиперэкспрессия TUBB3 в клетках папиллярной карциномы щитовидной железы способствует их миграции и инвазии	2022	6
Уменьшение экспрессии TUBB3 в клетках рака желчного пузыря ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток	2021	7
Повышение экспрессии и фосфорилирование TUBB3 в клетках немелкоклеточного рака легкого и эпителия бронхов ассоциировано с повышением их пролиферативной активности	2023	8
Повышение жизнеспособности клеток в условиях стресса		
Гиперэкспрессия TUBB3 повышает адаптацию клеток рака яичников к росту в условиях глюкозного голодания	2010	9
В условиях гипоксии адаптация клеток рака яичников к выживанию в культуре <i>in vitro</i> опосредована гиперэкспрессией TUBB3	2012	10
Повышение экспрессии TUBB3 в клеточной культуре немелкоклеточного рака легкого увеличивает жизнеспособность и пролиферативную активность клеток в условиях дефицита глюкозы	2016	11
Стимуляция аноксиса		
Гиперэкспрессия TUBB3 индуцирует резистентность к аноксису клеток немелкоклеточного рака легкого	2015	12
Снижение уровня TUBB3 в клетках немелкоклеточного рака легкого ассоциировано с активацией аноксиса	2018	13

которые подтверждают связь высокой экспрессии TUBB3 с устойчивостью к противоопухолевым препаратам из разных групп.

Прежде всего необходимо отметить расширение перечня опухолей, для которых подтверждены широко известные данные о развитии резистентности при гиперэкспрессии TUBB3 к препаратам, воздействующим на микротрубочки (винкаалкалоидам и таксанам) [14, 15, 17, 18].

В последнее время повысился интерес к оценке роли TUBB3 в реализации эффективности ДНК-повреждающих классических цитостатиков из разных групп лекарств. Показано, что наряду с винкаалкалоидами и таксанами снижение уровня экспрессии TUBB3 в клетках немелкоклеточного рака легкого сопровождается повышением цитотоксичности цисплатина, доксорубина и этопозиды [19, 20]. Напротив, повышение экспрессии TUBB3 в клетках рака яичников снижает их чувствительность к цисплатину [21].

Чрезвычайно интересными оказались новые данные о «причастности» TUBB3 к эффективности современных таргетных препаратов, в частности гефитиниба – ингибитора EGFR тирозинкиназы. Показано, что повышение экспрессии TUBB3 приводит к резистентности клеток немелкоклеточного рака легкого к гефитинибу [8]. Напротив, уменьшение экспрессии TUBB3 в клетках немелкоклеточного рака легкого с индуцированной резистентностью к этому ингибитору EGFR тирозинкиназы сопровождается снижением резистентности и повышением его цитотоксичности [22].

Эти экспериментальные факты чрезвычайно важны для клинической практики, так как

Т а б л и ц а 2

Резистентность к противоопухолевым препаратам, ассоциированная с экспрессией TUBB3

Противоопухолевые препараты с механизмом резистентности, ассоциированным с экспрессией TUBB3	Публикация	
	год	ссылка
Препараты, воздействующие на микротрубочки цитоскелета		
В культурах клеток немелкоклеточного рака легкого снижение экспрессии TUBB3 сопровождается повышением эффективности винорелбина, винкристина и паклитаксела	2013	14
Пониженная экспрессия TUBB3 в клетках немелкоклеточного рака легкого значительно повышает их чувствительность к паклитакселу	2014	15
Понижение экспрессии TUBB3 в клетках колоректального рака повышает их чувствительность к таксанам	2019	16
В культуре клеток рака предстательной железы снижение экспрессии TUBB3 повышает чувствительность к доцетакселу и кабацитакселу	2019	17
Повышенная экспрессии TUBB3 асоциирована с индукцией резистентности клеток рака простаты к доцетакселу	2023	18
ДНК-повреждающие противоопухолевые препараты		
Наряду с винкалалкалоидами и таксанами, понижение уровня экспрессии TUBB3 в клетках немелкоклеточного рака легкого приводит к усилению цитотоксичности цисплатина, доксорубина и этопозида	2007	19
Снижение экспрессии TUBB3 повышает чувствительность клеток немелкоклеточного рака легкого к цисплатину	2010	20
В культурах клеток рака яичников повышение экспрессии TUBB3 снижает чувствительность клеток к цисплатину	2023	21
Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ		
Повышение экспрессии TUBB3 индуцирует резистентность клеточных линий немелкоклеточного рака легкого к ингибитору EGFR тирозинкиназы – гефитинибу	2023	8
Уменьшение экспрессии TUBB3 в клетках немелкоклеточного рака легкого с индуцированной резистентностью к ингибитору EGFR тирозинкиназы – гефитинибу позволяет уменьшить проявления резистентности и повысить эффективность этого препарата	2020	22

результаты модельных экспериментов *in vitro* демонстрируют возможность молекулярного прогнозирования резистентности к широкому кругу противоопухолевых лекарств, включая классические цитостатики разного механизма действия и современные таргетные препараты.

Трансляционные исследования белка TUBB3

Как уже упоминалось выше, анализ данных по изучению связи экспрессии TUBB3 с агрессивностью опухолевых клеток и резистентностью к химиотерапии проведен на культурах клеток опухолей разных локализаций с включением противоопухолевых препаратов из разных групп, в том числе и таргетных препаратов. Для

того чтобы максимально унифицировать группы сравнения, в анализ результатов трансляционных исследований прогностической ценности TUBB3 включена только одна нозологическая форма заболевания – немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В анализ включены исследования больных с разными гистологическими подтипами НМРЛ, в которых оценены агрессивность течения болезни по выживаемости пациентов и эффективность лечения по продолжительности безрецидивного течения НМРЛ при неоадъювантной или адъювантной химиотерапии с включением винкаалкалоидов, таксанов и препаратов платины. Таким образом, группы сравнения максимально унифицированы по клиническим характеристикам. Результаты анализа в

хронологическом порядке проведения исследований представлены в табл. 3.

Необходимо отметить, что во всех работах оценка экспрессии TUBB3 была проведена рутинным иммуногистохимическим методом (ИГХ), однако граница деления пациентов на группы сравнения с высокой и низкой экспрессией TUBB3 не унифицирована. Так, в ряде работ эту границу определяли по количеству ИГХ окрашенных клеток ($>50\%$ vs $<50\%$) [23–25], в других – по отсутствию или наличию экспрессии этого белка, причем в разных работах был установлен разный уровень позитивности [26–29]. В большинстве исследований деление опухолей на группы с высокой и низкой экспрессией TUBB3 проведено с использованием ИГХ-индекса H-score, который включает не только число окрашенных клеток, но и интенсивность окрашивания [27, 29, 30–34]. К сожалению, при этом выбор границы деления на группы сравнения не был унифицирован и менялся от исследования к исследованию. Лишь в одной работе эта граница установлена при анализе данных H-score с помощью ROC-анализа [34].

Начало клинических оценок ассоциации экспрессии TUBB3 с ответом на химиотерапию и продолжительностью жизни больных с НМРЛ положили работы 2005 г. (табл. 3), в которых показано, что низкий уровень экспрессии белка ($<50\%$) коррелирует с увеличением продолжительности безрецидивного периода и общей выживаемостью больных при химиотерапии с включением таксанов [23] или винорельбина [24]. Это позволило авторам заключить, что высокий уровень экспрессии маркера прогнозирует резистентность к упомянутым противоопухолевым препаратам и неблагоприятный исход заболевания. В последующие годы эти результаты были подтверждены [35, 27].

В ряде случаев в условиях одного исследования удалось оценить только продолжительность жизни пациентов с НМРЛ, но не продолжительность безрецидивного течения болезни, которая отражает эффективность химиотерапии. Неблагоприятная прогностическая значимость высокой экспрессии TUBB3 на исход НМРЛ при этом подтверждена в 4/4 исследований [25, 26, 29, 31].

Однако в серии исследований неблагоприятная прогностическая и/или предиктивная значимость экспрессии TUBB3 подтверждена не была. В ряде случаев эти данные получены

при одновременной оценке обоих показателей [28, 30, 33, 36], в других работах не была подтверждена предиктивная значимость маркера, при том, что его прогностическая ценность оказалась статистически значимой [32, 34, 37].

Анализ исследований по оценке корреляции уровня экспрессии TUBB3 в опухоли с агрессивностью течения НМРЛ и эффективностью химиотерапии выявил дискордантность результатов, полученных разными авторами. При этом, как упоминалось выше, характеристики групп сравнения по клиническим показателям были сходными. В целом, неблагоприятная прогностическая значимость экспрессии TUBB3 в опухоли, которую оценивали по продолжительности жизни пациентов, выявлена в 11 из 15 исследований. Корреляция высокой экспрессии TUBB3 с резистентностью к химиотерапии, которую оценивали по продолжительности безрецидивного течения болезни, отмечена только в 4 из 11 случаев. Как видно, дискордантность результатов проанализированных трансляционных исследований выраженная.

Важно отметить еще один факт – несовпадение клинических оценок как резистентности к химиотерапии, так и агрессивности течения НМРЛ с экспериментальными данными об ассоциации TUBB3 с биологией опухолевой клетки. Речь идет о зависимости пролиферативной активности и устойчивости клеток к стрессорным воздействиям, а также резистентности к таксанам, винкаалкалоидам и препаратам платины от уровня экспрессии TUBB3 (табл. 1, 2). Результаты клинических оценок (табл. 3) не всегда совпадают с этими экспериментальными данными, которые, как упоминалось выше, уже стали основополагающими и со временем обогащаются новыми наблюдениями. Очевидно, что причины такой дискордантности должны быть поняты и преодолены. По нашему мнению, которое разделяют многие исследователи, причиной этого является непригодность для подобного рода оценок полуколичественного ИГХ-метода.

Например, несовпадение результатов ИГХ-оценки экспрессии TUBB3 в четырех рандомизированных исследованиях (суммарно 9633 человека) при совокупном и подгрупповом анализе прогностической информативности этого маркера, авторы объясняют нестандартностью как самого метода ИГХ, так и полуколичественной интерпретацией его результатов. При этом сделано заключение, что задачей будущих

Т а б л и ц а 3

Предиктивная и прогностическая значимость уровня экспрессии TUBB3 в ткани немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

Неблагоприятная предиктивная и прогностическая значимость экспрессии TUBB3		Публикация	
безрецидивный период	общая выживаемость	год	ссылка
+	+	2005	23
+	+	2005	24
–	–	2009	36
н/о	+	2009	26
–	+	2010	37
н/о	+	2010	29
н/о	+	2010	25
–	–	2011	30
+	+	2011	35
н/о	+	2012	31
–	+	2012	32
+	+	2012	27
–	–	2014	33
–	–	2014	28
–	+	2023	34

П р и м е ч а н и е: «н/о» – не оценивали; «+» – статистически достоверная неблагоприятная клиническая значимость экспрессии TUBB3; «–» – статистическая достоверность клинической значимости экспрессии TUBB3 не достигнута.

исследований по оценке молекулярных опухолевых маркёров должна стать разработка объективных методов их оценки [32]. Дискордантность результатов ИГХ-оценки экспрессии TUBB3 выявлена при исследовании нескольких гистологических срезов из разных участков одного и того же образца опухоли [33], а также при исследовании одних и тех же препаратов двумя высококвалифицированными цитологами [28, 30, 32]. Авторы считают, что одной из важнейших причин этого является гетерогенность опухоли, а одна из первоочередных задач – совершенствование метода изучения опухолевых маркёров, так как воспроизводимость результатов ИГХ-оценки экспрессии TUBB3 нельзя признать удовлетворительной.

В связи с этим необходимо отметить, что недостатки применения метода ИГХ именно для молекулярной диагностики обсуждаются во многих исследованиях с разными маркёрами

и с опухолями разных локализаций. Неопределенность полуколичественной субъективной оценки результатов ИГХ-анализа привела к тому, что границы позитивности и деления на разные уровни экспрессии даже для рутинно используемых в клинической практике опухолевых маркёров четко не определены вплоть до настоящего времени. В частности, в клинических рекомендациях RUSSCO указано, что низкий уровень экспрессии важнейшего маркёра пролиферативной активности Ki67 в ткани рака молочной железы соответствует показателю $\leq 20\%$. Однако при этом мелким шрифтом дается пояснение: «Значение Ki67 следует оценивать, исходя из опыта локальной патоморфологической лаборатории. Например, если медиана значений Ki67 в данной лаборатории 20%, то значение этого показателя $\leq 10\%$, следует расценивать как низкое, а $\geq 30\%$ – как высокое; при уровне Ki67 от 20 до 30% при решении

вопроса о тактике лечения следует учитывать другие клиничко-морфологические факторы прогноза» [38].

Заключение

При обсуждении возможных вариантов преодоления неопределенности результатов ИГХ-метода для молекулярной диагностики опухолей следует прежде всего отметить, что авторы не считают перспективными попытки его усовершенствования путем введения цифровой оценки результатов ИГХ-окрашивания или использования при анализе искусственного интеллекта [39]. Это полумера, которая не решит многие проблемы, искажающие результат, в частности, гетерогенность опухоли, которая требует исследования максимального числа клеток из максимально большого образца опухолевого новообразования. Кроме того, безусловный вклад в неопределенность результатов вносит и отсутствие строгой стандартизации крайне агрессивной преаналитической подготовки. Эти недостатки, если не исключены, то значительно нивелированы при проведении иммунофлуоресцентного анализа, ассоциированного с проточной цитометрией. Преаналитическая подготовка исключает дегидратацию и регидратацию ткани – только фиксация в 4%-м нейтральном растворе химически чистого формальдегида. Иммунофлуоресцентное окрашивание проводится в аликвоте из интегральной суспензии клеток образца опухоли

≥ 2 см в диаметре при анализе на проточном цитометре ≥ 10 тыс. клеток, что значительно снижает искажение результата из-за молекулярной гетерогенности опухоли и дает интегральное представление об уровне маркера по всему новообразованию. И наконец, анализ результатов иммунофлуоресцентного окрашивания на проточном цитометре полностью исключает субъективизм количественной оценки показателей экспрессии исследуемого маркера.

К настоящему времени проведена аналитическая валидация иммунофлуоресцентного метода, ассоциированного с проточной цитометрией, для изучения белковых маркеров в ткани солидных новообразований. Показана сходимость и временная стабильность результатов количественной оценки экспрессии TUBB3 в ткани НМРЛ [40]. Клиническая валидность этого метода продемонстрирована при оценке корреляции количественных показателей экспрессии в опухоли прогностически значимых опухолевых маркеров – эпителиально-мезенхимального перехода и эстрогеновых рецепторов разных типов, с агрессивностью течения НМРЛ [41, 42].

Преимущества такой методологии очевидны, и новые результаты трансляционных исследований, несомненно, поддержат введение в практику исследования солидных опухолей этого прецизионного метода анализа, который на протяжении многих лет с успехом используется для молекулярного фенотипирования крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Person F., Wilczak W., Hube-Magg C., et al. // *Tumour Biol.* 2017; 39(10): 1010428317712166 (DOI: 10.1177/1010428317712166).
2. Panda D., Miller H.P., Banerjee A., Ludueña R.F., // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91(24): 11358–11362 (DOI: 10.1073/pnas.91.24.11358).
3. Pamula M.C., Ti S.C., Kapoor T.M. // *J. Cell Biol.* 2016; 213(4): 425–433 (DOI: 10.1083/jcb.201603050).
4. Lebok P., Öztürk M., Heilenkötter U., et al. // *Oncol Lett.* 2016; 11(3): 1987–1994 (DOI: 10.3892/ol.2016.4206).
5. Sobierajska K., Wieczorek K., Ciszewski W.M., et al. // *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1863(9): 2221–2233 (DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.05.008).
6. Fan Y., Fan X., Yan H., et al. // *Cell Death Dis.* 2022; 13(2): 157. Published 2022 Feb 16 (DOI: 10.1038/s41419-021-04210-9).
7. Liu Z., Li S., Dong J., Miao Y. // *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2021; 40(2): 23–33 (DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2021036821).
8. Xie X., Laster K.V., Li J., et al. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2023; 80 (9): 272. Published 2023 Aug 30 (DOI: 10.1007/s00018-023-04931-4).
9. Raspaglio G., De Maria I., Filippetti F., et al. // *Cancer Res.* 2010; 70 (14): 5891–5900 (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4656).
10. De Donato M., Mariani M., Petrella L., et al. // *J. Cell. Physiol.* 2012; 227 (3): 1034–1041 (DOI: 10.1002/jcp.22813).
11. Parker A.L., Turner N., McCarroll J.A., Kavallaris M. // *Carcinogenesis.* 2016; 37(8): 787–798 (DOI: 10.1093/carcin/bgw058).
12. McCarroll J.A., Gan P.P., Erlich R.B., et al. // *Cancer Res.* 2015; 75(2): 415–425 (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2740).
13. Cao R., Jin W., Shan Y., et al. // *Mar Drugs.* 2018; 16(3): 85. Published 2018 Mar 8 (DOI: 10.3390/md16030085).
14. Tamura D., Arao T., Nagai T., et al. // *Cancer Med.* 2013; 2 (2): 144–154 (DOI: 10.1002/cam4.68).

15. Zhuo Y., Guo Q. Down-regulated β III-tubulin expression can reverse paclitaxel resistance in A549/taxol cells lines. 2014; 17(8): 581–587 (DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.08.01).
16. Öztöpe S., Işık A., Güner G., et al. // *Anticancer. Res.* 2019; 39 (2): 655–662 (DOI: 10.21873/anticancer.13160).
17. Sekino Y., Han X., Kawaguchi T., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (16): 3936. Published 2019 Aug 13 (DOI: 10.3390/ijms20163936).
18. Sun X., Zhang Y., Xin S., et al. // *Cancer Sci.* 2024; 115 (2): 412–426 (DOI: 10.1111/cas.16040).
19. Gan P.P., Pasquier E., Kavallaris M. // *Cancer Res.* 2007; 67 (19): 9356–9363 (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0509).
20. McCarroll J.A., Gan P.P., Liu M., Kavallaris M. // *Cancer. Res.* 2010; 70 (12): 4995–5003 (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4487).
21. Pernar Kovač M., Tadić V., Kralj J., et al. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2023; 80 (10): 294. Published 2023 Sep 17 (DOI: 10.1007/s00018-023-04943-0).
22. Huang J., Lan X., Wang T., et al. // *Oncogene.* 2020; 39(8): 1739–1755 (DOI: 10.1038/s41388-019-1099-5).
23. Sève P., Mackey J., Isaac S., et al. // *Mol. Cancer. Ther.* 2005; 4 (12): 2001–2007 (DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0244).
24. Sève P., Isaac S., Trédan O., et al. // *Clin. Cancer. Res.* 2005; 11 (15): 5481–5486 (DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0285).
25. Zhang S., Li Q., Zhang Q., et al. // *Int. J. Biol. Markers.* 2010; 25 (3): 141–149 (DOI: 10.1177/172460081002500304).
26. Ikeda S., Takabe K., Suzuki K. Expression of ERCC1 and class II β tubulin for predicting effect of carboplatin/paclitaxel in patients with advanced inoperable non-small cell lung cancer [published correction appears in *Pathol. Int.* 2010 Feb; 60 (2): 148]. *Pathol. Int.* 2009; 59(12): 863–867 (DOI: 10.1111/j.1440-1827.2009.02463.x).
27. Levallet G., Bergot E., Antoine M., et al. // *Mol Cancer Ther.* 2012; 11 (5): 1203–1213 (DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0899).
28. Li Z., Qing Y., Guan W., et al. // *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 2014; 74 (4): 777–786 (DOI: 10.1007/s00280-014-2562-1).
29. Koh Y., Jang B., Han S.W., et al. // *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (3): 320–325 (DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181ce684f).
30. Vilmar A., Santoni-Rugiu E., Sørensen J.B. // *Clin Cancer Res.* 2011; 17(15): 5205–5214 (DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0658).
31. Vilmar A., Garcia-Foncillas J., Huarritz M., Santoni-Rugiu E., Sørensen J.B. // *Lung Cancer.* 2012; 75 (3): 306–312 (DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.08.016).
32. Reiman T., Lai R., Veillard A.S., et al. // *Ann Oncol.* 2012; 23 (1): 86–93 (DOI: 10.1093/annonc/mdr033).
33. Jakobsen J.N., Santoni-Rugiu E., Sørensen J.B. Longitudinal assessment of TUBB3 expression in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 73 (1): 43–51 (DOI: 10.1007/s00280-013-2315-6).
34. Raungrut P., Tanyapatrapong S., Jirapongsak J., Geater S.L., Thongsuksai P. // *Cell. Lung. Cancer. Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* 2023; 24 (9): 3003–3013. Published 2023 Sep. 1 (DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.9.3003).
35. Wan Y.Y., Hui H.X., Wang X.W., Sun S.A., Wu J. The correlation between chemotherapeutic efficacy and breast cancer susceptibility gene 1 and class II β -tubulin protein expression in non-small cell lung cancer patients. 2011; 50(6): 469–473 (DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-142.2011.06.006).
36. Azuma K., Sasada T., Kawahara A., et al. // *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 2009; 64 (3): 565–573 (DOI: 10.1007/s00280-008-0907-3).
37. Kang C.H., Jang B.G., Kim D.W., et al. // *Lung. Cancer.* 2010; 68 (3): 478–483 (DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.07.004).
38. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А. и др. // *Практические рекомендации RUSSCO. Ч. 1. Злокачественные опухоли.* 2023 (Т. 13). #3s2. С. 157–200.
39. Kushnarev V.A., Artemyeva E.S., Kudayberganova A.G. // *Ark. Patol.* 2018; 80 (2): 38–42 (DOI: 10.17116/patol201880238-42).
40. Башарина А.А., Богуш Т.А., Рукавишников Е.А., Богуш Е.А., Калужный С.А., Вихлянцева Н.О., Косоруков В.С. Сходимость и временная стабильность количественной оценки экспрессии белка β III-тубулина в ткани солидных опухолей. *Российский биотерапевтический журнал* 2020; 19 (3): 52–56.
41. Bogush TA, Basharina AA, Eliseeva BK, et al. // *Biotechniques.* 2020; 69 (4): 257–263 (DOI: 10.2144/btn-2020-0024).
42. Романов И.П., Богуш Т.А., Щербаков А.М., Алимов А.А., Богуш Е.А., Равчеева А.Б., Ли А., Косоруков В.С. // *Антибиотики и химиотерапия.* 2024; 69 (1–2): 29–36 (<https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-29-36>).

Информация об авторах

Татьяна Анатольевна Богуш – руководитель группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины 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);

Алексей Ли – лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (leealexey1411@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9931-1153);

Сергей Андреевич Калюжный – мл. науч. сотр. группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (labmedchem@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8701-7707);

Елена Александровна Богуш – ассистент кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), канд. мед. наук (labmedchem@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5601-3669);

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

Вячеслав Станиславович Косоруков – директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, зав. лабораторией молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. биол. наук (labmedchem@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8462-2178).

Вклад авторов

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

В настоящей работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 25.05.2024;
одобрена после рецензирования 03.06.2024;
принята к публикации 15.06.2024.