

Характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии β -тубулина III класса

А. ЛИ^{#1,2}, *Т. А. БОГУШ^{#1}, А. Н. ГРИШАНИНА¹, И. П. РОМАНОВ¹, Е. А. БОГУШ³, С. А. КАЛЮЖНЫЙ¹, К. И. ЧАНДРАН¹, А. М. ЩЕРБАКОВ^{1,4}, В. С. КОСОРУКОВ¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Белок цитоскелета β -тубулин III класса (Tubb3) ассоциируется с устойчивостью опухоли к таксанам и винкаалкалоидам, а также с метастатическим потенциалом новообразования, однако данные иммуногистохимического анализа экспрессии Tubb3 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) немногочисленны и противоречивы. **Цель исследования.** Характеристика уровня и интенсивности экспрессии Tubb3 в ткани НМРЛ и анализ корреляции выявленных показателей с клинически значимыми характеристиками заболевания. **Методы.** Количественная оценка уровня и интенсивности экспрессии Tubb3 в 120 хирургических образцах НМРЛ проведена иммунофлуоресцентным методом с использованием проточной цитометрии. Использованы первичные кроличьи моноклональные антитела, специфичные к Tubb3, и вторичные антикроличьи антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight650 (ab98510, Великобритания). Экспрессия маркера оценена по двум показателям: уровень экспрессии — процент клеток, экспрессирующих Tubb3; интенсивность экспрессии в усл. ед. — отношение среднего геометрического интенсивности флуоресценции в опытно и контрольном образцах (инкубация клеток только с вторичными антителами). **Результаты.** 1. Экспрессия Tubb3 выявлена во всех исследованных образцах НМРЛ. Медиана уровня и интенсивности экспрессии маркера составила 30,5% и 2,0 усл. ед. при значительных различиях (до 10 раз) количественных значений обоих показателей у разных больных. 2. Характер распределения исследованных опухолей по уровню и интенсивности экспрессии Tubb3 отличен от нормального ($p < 0,001$), ассоциативная связь между показателями экспрессии маркера очень сильная (коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,91; $p < 0,0001$). 3. При статистическом анализе не выявлено корреляционных связей уровня экспрессии Tubb3 с полом и статусом курения пациентов, со степенью дифференцировки опухоли, а также со стадией НМРЛ. 4. В группе аденокарцином лёгкого медиана уровня экспрессии Tubb3 статистически значимо выше по сравнению с плоскоклеточным раком лёгкого у больных мужского и женского пола ($p = 0,01$). **Заключение.** Высокая гетерогенность уровня экспрессии Tubb3 в ткани НМРЛ у разных больных и различия показателя между опухолями разного гистотипа указывают на важность дальнейшего проведения корреляционного анализа уровня экспрессии Tubb3 с продолжительностью жизни пациентов с целью выявления прогностической ценности маркера.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого; белок микротрубочек Tubb3; иммунофлуоресцентный анализ; проточная цитометрия

Для цитирования: Ли А., Богущ Т. А., Гришанина А. Н., Романов И. П., Богущ Е. А., Калюжный С. А., Чандрян К. И., Щербаков А. М., Косоруков В. С. Характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии β -тубулина III класса. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (5–6): 28–34. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-28-34>. EDN: PHRDPO.

Characterization of Non-Small Cell Lung Cancer Tissue by Quantitative Assessment of Class III β -Tubulin Expression

ALEXEY LEE^{#1,2}, *TATIANA A. BOGUSH^{#1}, ILIA P. ROMANOV¹, ANNA N. GRISHANINA¹, ELENA A. BOGUSH³, SERGEY A. KALYUZHNY¹, KRISTINA I. CHANDRAN¹, ALEXANDER M. SCHERBAKOV^{1,4}, VYACHESLAV S. KOSORUKOV¹

¹ «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: tatbogush@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: tatbogush@mail.ru



EDN: PHRDPO

— авторы внесли равный вклад в опубликованную статью.

— contributed equally to this work.

³ 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*

⁴ Gause Institute of New Antibiotics, *Moscow, Russia*

Abstract

Background. The cytoskeletal protein β -tubulin class III (Tubb3) is associated with tumor resistance to taxanes and vinca alkaloids, as well as with the metastatic potential of neoplasm, however, data from immunohistochemical analysis of Tubb3 expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissue are few and contradictory. **Purpose.** Characterization of the level and intensity of Tubb3 expression in NSCLC tissue and analysis of the identified parameters correlation with clinically significant characteristics of the disease. **Methods.** Quantitative assessment of the level and intensity of Tubb3 expression in 120 surgical samples of NSCLC was carried out by immunofluorescence method associated with flow cytometry. Primary rabbit monoclonal antibodies specific to Tubb3 and secondary anti-rabbit antibodies conjugated with fluorescent dye DyLight650 (ab98510, UK) were used. The expression of the marker was assessed by two parameters: the level of expression measured as the percentage of the cells expressing Tubb3 and the intensity of expression in conventional units (CU) represented as the ratio of the geometric mean fluorescence intensity in the experimental and control samples (cells incubated with secondary antibodies only). **Results.** 1. Tubb3 expression was detected in all NSCLC samples studied. The median level and intensity of Tubb3 expression was 30.5% and 2.0 CU with significant differences (up to 10 times) in the quantitative values of both parameters in different patients. 2. The distribution of the studied tumors in terms of the level and intensity of Tubb3 expression differs from normal ($P < 0.001$), the associative relationship between the assessed parameters is very strong (Spearman's rank correlation coefficient was 0.91; $P < 0.0001$). 3. Statistical analysis did not reveal correlations between the level of Tubb3 expression and the gender and smoking status of the patients, with the degree of tumor differentiation, as well as with the stage of NSCLC. 4. In the group of lung adenocarcinomas, the median level of Tubb3 expression is higher compared with squamous cell lung cancer in male and female patients ($P = 0.01$). **Conclusion.** High heterogeneity of Tubb3 expression level in NSCLC tissue in the patients and differences in the parameters between the tumors of various histotypes indicate the importance of further correlation analysis of Tubb3 expression level with the patients' life span in order to identify the prognostic value of the marker.

Keywords: non-small cell lung cancer; microtubule protein Tubb3; immunofluorescence analysis; flow cytometry

For citation: Lee A., Bogush T. A., Romanov I. P., Grishanina A. N., Bogush E. A., Kalyuzhny S. A., Chandran K. I., Scherbakov A. M., Kosorukov V. S. Characterization of non-small cell lung cancer tissue by quantitative assessment of class III β -tubulin expression. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (5–6): 28–34. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-28-34>. EDN: PHRDPO.

Введение

β -тубулин III класса (Tubb3) — это наиболее изученный белок микротрубочек цитоскелета из семейства тубулинов, который выявляется в широком спектре опухолей разных локализаций. Гиперэкспрессия Tubb3 ассоциируется с устойчивостью к противоопухолевым препаратам из группы таксанов и винкаалкалоидов [1–3], и напротив, при ингибировании экспрессии TUBB3 чувствительность опухолей к таксанам восстанавливается [1, 4]. В экспериментах *in vitro* показано, что повышение экспрессии белка Tubb3 приводит к изменению подвижности клеток, к потере контакта эпителиальных клеток с базальной мембраной, что увеличивает их миграционную активность и метастатический потенциал опухоли [5, 6].

Уникальность изучаемого белка заключается в том, что в норме он практически не экспрессируется в эпителиальных тканях и лишь в незначительных количествах регистрируется в меланоцитах, нейронах, макрофагах и эндотелиоцитах [1]. По существу, это опухоль-ассоциированный белок, который, согласно большому числу фундаментальных исследований, может являться прогностическим маркером агрессивности опухоли и резистентности к противоопухолевым лекарствам, воздействующим на микротрубочки цитоскелета [7, 8].

Однако до настоящего времени результаты оценок показателей экспрессии Tubb3 в ткани разных опухолей и их ассоциативной связи с клинически значимыми характеристиками заболевания остаются противоречивыми. В частности, это относится и к немелкоклеточному раку лёгкого, который, несмотря на безусловные достижения таргетной и иммунотерапии, по-прежнему остаётся агрессивным, непредсказуемым по исходу заболеванием, которое требует новых подходов к выбору мотивированной тактики ведения пациентов.

Данные литературы об экспрессии Tubb3 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого немногочисленны и противоречивы. В ряде работ подтверждена ассоциативная связь экспрессии Tubb3 в опухоли с агрессивностью течения НМРЛ и с чувствительностью к таксанам, в других — корреляции не выявлены [9–15].

Такая же противоречивость результатов оценки корреляции фенотипа опухоли с клинически значимыми характеристиками заболевания описана и для многих других молекулярных маркёров. По мнению многих исследователей, которое разделяем и мы, важнейшей причиной этого являются серьёзные недостатки широко используемого иммуногистохимического метода, который включает многостадийные этапы дегид-

ратации и затем — гидратации ткани; оценку экспрессии маркера в тонком срезе локального участка опухоли, несмотря на её гетерогенность; и наконец — полуколичественную субъективную оценку результатов.

Учитывая это, в настоящем исследовании оценка показателей экспрессии Tubb3 в ткани НМРЛ проведена количественным иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией, который позволяет исключить или в значительной степени нивелировать описанные недостатки и уже валидирован нами при исследовании других молекулярных маркеров [16, 17].

Материал и методы

Пациенты и хирургические образцы НМРЛ. 120 образцов немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) получены во время хирургических вмешательств, проведённых в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ. Средний возраст пациентов составил 59 лет. Все образцы НМРЛ зафиксированы в 4% растворе формальдегида и использованы в дальнейшем для приготовления одноклеточных суспензий.

Иммунофлуоресцентный метод, ассоциированный с проточной цитометрией. Количественные характеристики экспрессии Tubb3 оценены ранее разработанным иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией [16].

Кратко, одноклеточную суспензию (200 тыс. клеток/мл), приготовленную из образца солидной опухоли, в объёме 100 мкл инкубировали с первичными антителами в течение часа при комнатной температуре. После отмывки клеток 20-кратным объёмом 0,5% раствора бычьего сывороточного альбумина (BSA) добавляли вторичные антитела и инкубировали в течение 1,5 ч при 4°C. Для удаления из анализа разрушенных клеток, эритроцитов и конгломератов суспензию клеток в течение 15 мин инкубировали с красителем ДНК Hoechst 33258 (Sigma-Aldrich) в концентрации 1,2 мкг/мл, после чего два раза проводили отмывку 20-кратным объёмом 0,5% раствора BSA.

Использованы первичные кроличьи моноклональные антитела, специфичные к Tubb3 (клон EP1569Y, Великобритания) в конечном разведении 1:400. В качестве вторичных использованы антикроличьи антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight650 (ab98510, Великобритания) в конечном разведении 1:25.

Иммунофлуоресцентный анализ проведён на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США). Регистрация сигнала флуоресценции красителей DyLight650 и Hoechst 33258 выполнена в каналах FL-6 и FL-9, соответственно. Подсчёт спе-

цифически окрашенных клеток проведён в программе FlowJo 10.0.8 методом Колмогорова–Смирнова.

Экспрессия Tubb3 в ткани НМРЛ оценена по двум показателям: уровень экспрессии маркера — процент клеток, экспрессирующих Tubb3, и интенсивность экспрессии в усл. ед. — отношение среднего геометрического интенсивности флуоресценции в опытном и контрольном образцах (инкубация клеток только с вторичными антителами).

Статистическая обработка проведена в программе GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Для определения нормальности распределения показателей экспрессии Tubb3 применён критерий Шапиро–Уилка. Сравнение выборок выполнено с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Оценка корреляции осуществлена с использованием критерия Спирмена. Статистически значимыми признавали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика включённых в исследование пациентов и клинико-морфологических параметров опухолей. Когорта пациентов и исследованные в настоящей работе опухоли охарактеризованы по основным показателям: пол и статус курения, гистотип опухоли и стадия заболевания. Полученные характеристики представлены в табл. 1.

В проанализированной когорте пациентов с НМРЛ 82% больных были мужского пола и 18% — женщины. Статус курения установлен у 84% пациентов, среди которых 74% курили.

Преобладающей гистологической формой НМРЛ оказался плоскоклеточный рак. Частота его была в 1,5 раза выше по сравнению с аденокарциномой: 61% vs 39%. I+II стадии заболевания диагностированы в 62% случаев, III+IV — у 33% пациентов.

В целом, характеристика включённой в исследование когорты пациентов с НМРЛ совпадает с описанной в литературе [18].

Показатели экспрессии Tubb3 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого. Значения уровня и интенсивности экспрессии Tubb3 в исследованных образцах НМРЛ представлены на рис. 1 и в табл. 2.

Исследованная выборка опухолей характеризуется значительной гетерогенностью показа-

Таблица 1. Характеристика включённых в исследование пациентов и клинико-морфологических параметров опухолей (n=120)

Table 1. Characteristics of the patients included in the study and the clinico-morphological parameters of the tumors (N=120)

Характеристика	Количество (%)		
Пол	Мужской	98 (82)	
	Женский	22 (18)	
Статус курения ¹	Курильщики	Не курят	Нет данных
	75 (62)	26 (22)	19 (16)
Гистотип опухоли	Аденокарцинома		Плоскоклеточный рак
	47 (39)		73 (61)
Стадия заболевания	I+II		III+IV
	75 (62)		45 (38)

Примечание. ¹ — рассчитан относительно больных с установленным статусом курения (n=101).

Note. ¹ — calculated relative to patients with established smoking status (N=101).

Таблица 2. Количественные показатели уровня и интенсивности экспрессии Tubb3 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ, $n=120$)

Table 2. Quantitative parameters of the level and intensity of Tubb3 expression in NSCLC ($N=120$)

Показатель экспрессии Tubb3	Медиана [Q1; Q3] ¹	Размах [Мин; Макс] ²	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Нормальность распределения ³
Уровень, %	30,5 [19,5; 39]	70 [15; 85]	55,3 $\pm$ 16,2	Ненормальное ($p<0,01$)
Интенсивность, усл. ед.	2,0 [1,5; 2,4]	10 [1; 11]	4,1 $\pm$ 2,1	Ненормальное ($p<0,01$)

Примечание. ¹ [Q1; Q3] — нижний квартиль; верхний квартиль. ² [Мин; Макс] — минимальное; максимальное значение показателя. ³ — тест нормальности распределения Колмогорова–Смирнова; p — статистическая значимость.

Note. ¹ [Q1; Q3] — the lower and upper quartiles respectively. ² [Мин; Макс] — the minimum and maximum values of the indicator. ³ — the Kolmogorov–Smirnov distribution normality test; P — statistical significance.

телей экспрессии Tubb3. Максимальное значение уровня экспрессии Tubb3 в исследованной выборке опухолей составило 71%, а минимальное — 7%. Значительными были различия и в интенсивности экспрессии маркера: от 6,4 до 1,1 усл. ед. Средний показатель уровня и интенсивности экспрессии Tubb3 составил $31\pm 14,4\%$ и $2,2\pm 0,9$ усл. ед., а медиана — 30,5% и 2,0 усл. ед., соответственно. Для обоих показателей характер распределения значений отличался от нормального, поэтому при оценке ассоциативной связи между уровнем и интенсивностью экспрессии Tubb3 использовано значение медианы. Полученные результаты представлены на рис. 2.

Обнаружена очень сильная ассоциативная связь между показателями уровня и интенсивности экспрессии Tubb3, так как коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,91 при уровне статистической значимости $p<0,0001$. Исходя из этого, оценка корреляции экспрессии Tubb3 в ткани НМРЛ с клинически значимыми характеристиками заболевания проведена только по количественным показателям уровня экспрессии маркера. Результаты представлены в табл. 3.

Сравнение уровня экспрессии Tubb3 в группах больных мужского и женского пола ($p=0,27$), курильщиков и некурящих ($p=0,32$), у пациентов с I+II и III+IV стадией заболевания ($p=0,18$), а также между опухолями с G1+G2 и G3+G4 степенью дифференцировки ($p=0,6$) не выявило статистически значимых различий. При этом следует отметить, что сопоставимость групп сравнения по количеству включённых в анализ опухолей оказалась удовлетворительной только для групп с I+II vs III+IV стадией болезни ($n=75$ и $n=45$, соответственно).

Учитывая необходимость оптимизации групп сравнения по числу анализируемых случаев, а также гендерные различия в частоте встречаемости разных гистотипов НМРЛ, а именно, преобладание случаев аденокарциномы у женщин и более

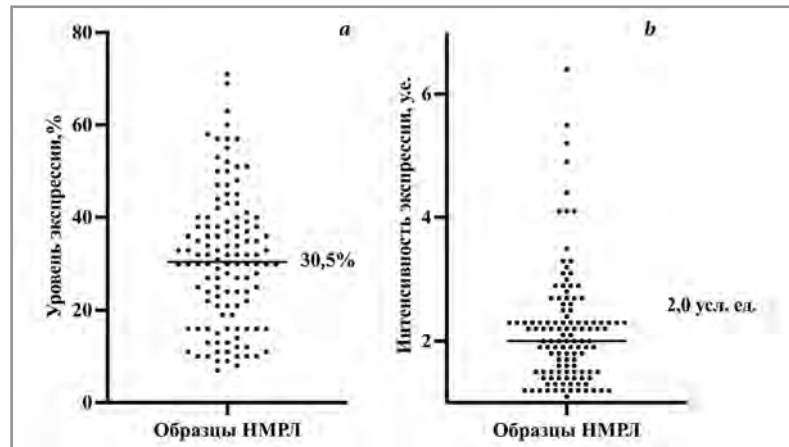


Рис. 1. Распределение образцов немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) по уровню (a) и интенсивности (b) экспрессии Tubb3.

Примечание. Центральная горизонтальная линия — медиана показателей экспрессии маркера.

Fig. 1. Distribution of NSCLC samples by level (a) and intensity (b) of Tubb3 expression.

Note. The central horizontal line indicates the median of the Tubb3 expression.

Таблица 3. Распределение образцов немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) по уровню экспрессии Tubb3 в зависимости от пола пациента, статуса курения, стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли (G).

Группы сравнения	n^1	Медиана, % [Q1; Q3] ²	Размах [Мин; Макс] ³	p^4
Мужчины vs женщины	98	30 [18; 38]	64 [7; 71]	0,27
Курильщики vs некурящие	75	30 [19; 38]	61 [8; 69]	0,32
I+II стадия vs III+IV стадия	75	30 [16; 37]	64 [7; 71]	0,18
G1+G2 vs G3+G4	65	40 [29; 50]	64 [14; 78]	0,6

Примечание. ¹ n — количество образцов опухолей. ² [Q1; Q3] — нижний квартиль; верхний квартиль.

³ [Мин; Макс] — минимальное; максимальное значение показателя. ⁴ p — статистическая значимость различий.

Note. ¹ N — number of tumor samples. ² [Q1; Q3] — the lower and upper quartiles respectively. ³ [Мин; Макс] — the minimum and maximum values of the indicator. ⁴ P — the statistical significance of the differences.

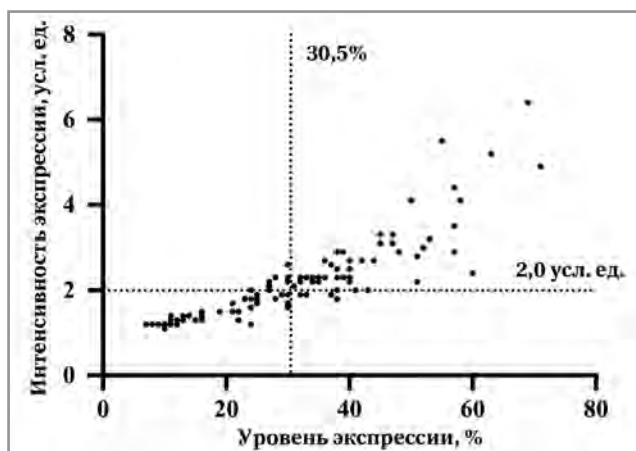


Рис. 2. Распределение образцов немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) по уровню экспрессии Tubb3 в зависимости от интенсивности экспрессии маркёра. **Примечание.** По оси ординат — интенсивность экспрессии Tubb3 (усл. ед.), по оси абсцисс — уровень экспрессии Tubb3 (%). Пунктирные линии: горизонтальная — медиана интенсивности экспрессии Tubb3, вертикальная — медиана уровня экспрессии Tubb3.

Fig. 2. Distribution of NSCLC samples by the level and intensity of Tubb3 expression.

Note. Along the ordinate axis — the intensity of Tubb3 expression (CU), along the abscissa axis — the level of Tubb3 expression (%). Dotted lines: horizontal — the median of the Tubb3 expression intensity, vertical — the median of the Tubb3 expression level.

высокую частоту развития плоскоклеточного рака лёгкого у мужчин, сравнение уровня экспрессии Tubb3 в зависимости от гистотипа опухоли проведено как в целом по группе включённых в исследование пациентов, так и в группе, унифицированной по полу — в группе мужчин (рис. 3).

Проведённый анализ выявил статистически значимое различие в уровне экспрессии Tubb3 при сравнении аденокарциномы и плоскоклеточного рака лёгкого в обеих исследованных группах — у больных разного пола и только у мужчин ($p=0,01$ и $p=0,02$, соответственно). При этом уровень экспрессии Tubb3 в ткани плоскоклеточного рака лёгкого оказался ниже по сравнению с аденокарциномой. Соотношение показателей медианы уровня экспрессии Tubb3 в аденокарциноме vs плоскоклеточного рака лёгкого в целом по группе всех включённых в исследование пациентов составило 33% vs 28%, а в группе пациентов мужского пола — 33% vs 27%. Иными словами, именно гистотип опухоли, но не пол пациента, определяет выявленный феномен, что согласуется с описанным выше фактом отсутствия ассоциативной связи экспрессии Tubb3 с полом больного (табл. 3) и делает последний факт более достоверным, нивелируя почти пятикратное различие в количестве больных НМРЛ в группах сравнения по полу.

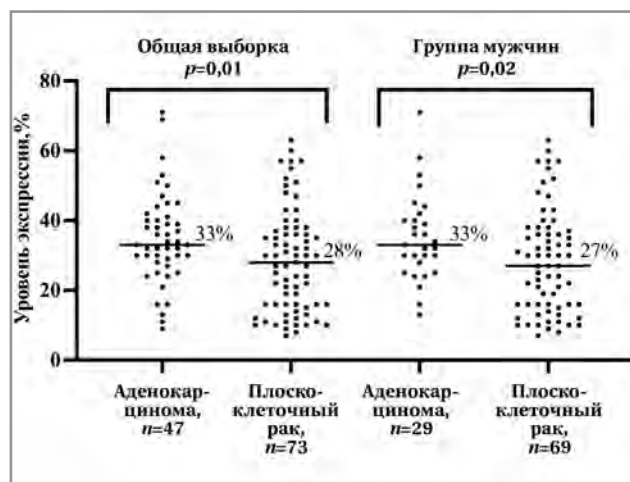


Рис. 3. Распределение образцов немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) по уровню экспрессии Tubb3 в зависимости от гистотипа опухоли в целом по группе включённых в исследование пациентов и в группе мужчин.

Примечание. Центральная горизонтальная линия — медиана показателя экспрессии маркёра. n — количество исследованных опухолей. Цифры на рис. — значения медианы в группах сравнения.

Fig. 3. The distribution of NSCLC samples by the level of Tubb3 expression depending on the histotype of the tumors in the whole group of patients included in the study and in the group of men.

Note. The central horizontal line indicates the median of the Tubb3 expression. n — the number of samples examined. The numbers in the figure — the median values in the comparison groups.

Заключение

При количественном иммунофлуоресцентном анализе с использованием проточной цитометрии экспрессия опухоли-ассоциированного белка микротрубочек Tubb3 выявлена во всех исследованных образцах немелкоклеточного рака лёгкого, при этом у разных больных ткань опухоли значительно отличается по уровню и интенсивности экспрессии этого маркёра. Характер распределения показателей носит ненормальный характер, при этом ассоциативная связь между уровнем и интенсивностью экспрессии Tubb3 очень сильная (коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,9; $p<0,0001$).

В исследованной выборке образцов немелкоклеточного рака лёгкого отмечена значительная гетерогенность показателей экспрессии Tubb3. В опухолях разных больных уровень и интенсивность экспрессии маркёра отличались более чем в 10 раз.

При статистическом анализе не выявлено корреляционных связей уровня экспрессии Tubb3 с полом и статусом курения пациентов, со степенью дифференцировки опухоли, а также со стадией заболевания. В то же время, в группе аденокарцином медиана уровня экспрессии Tubb3

статистически значимо выше по сравнению с плоскоклеточным раком лёгкого.

Учитывая тот факт, что уровень экспрессии Tubb3 в опухолевых клетках определяет метастатическую агрессивность опухоли, совокупность выявленных фактов представляется важной с клинической точки зрения. По существу, высокая гетерогенность уровня экспрессии Tubb3 в ткани разных больных немелкоклеточным раком лёгкого и различия показателя между опухолями разного гистотипа указывают на важность дальнейшего проведения корреляционно анализа уровня экспрессии Tubb3 с продолжительностью

жизни пациентов с целью выявления прогностической значимости маркера.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов. Все процедуры, выполненные в данной работе, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и её последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Литература/References

1. Мамичев И.А., Богуш Т.А., Богуш Е.А., Терентьева Н.С., Кирсанов В.Ю., Давыдов М.М. Белок микротрубочек β III-тубулин: строение, экспрессия и функции в нормальных и опухолевых клетках. Антибиотики и химиотерапия, 2018; 63 (7–8), 79–90. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00039>. [Mamichev I.A., Bogush T.A., Bogush E.A., Terent'eva N.S., Kirsanov V.Jyu., Davydov M.M. Belok mikrotubochek β III-tubulin: stroenie, ekspressiya i funktsii v normal'nykh i opukholevykh kletkakh. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 63 (7–8), 79–90. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00039>. (in Russian)]
2. Pernar Kovač M., Tadić V., Kralj J., E Duran G., Stefanelli A., Stupin Polančec D. et al. Carboplatin-induced upregulation of pan β -tubulin and class III β -tubulin is implicated in acquired resistance and cross-resistance of ovarian cancer. Cell Mol Life Sci. 2023; 80 (10): 294. doi: [10.1007/s00018-023-04943-0](https://doi.org/10.1007/s00018-023-04943-0).
3. Quan P.M., Binh V.N., Ngan V.T., Trung N.T., Anh N.Q. Molecular docking studies of Vinca alkaloid derivatives on Tubulin. VJCH. 2019; 57: 702–706. doi: [10.1002/vjch.201900087](https://doi.org/10.1002/vjch.201900087).
4. Wang Y., Zhou Y., Zheng Z., Li J., Yan Y., Wu W. Sulfuraphane metabolites reduce resistance to paclitaxel via microtubule disruption. Cell Death Dis. 2018; 9 (11): 1134. doi: [10.1038/s41419-018-1174-9](https://doi.org/10.1038/s41419-018-1174-9).
5. Panda D., Miller H.P., Banerjee A., Ludueña R.F., Wilson L. Microtubule dynamics in vitro are regulated by the tubulin isotype composition. Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91 (24): 11358–11362. doi: [10.1073/pnas.91.24.11358](https://doi.org/10.1073/pnas.91.24.11358).
6. Altonsy M.O., Ganguly A., Amrein M. et al. Beta3-Tubulin is Critical for Microtubule Dynamics, Cell Cycle Regulation, and Spontaneous Release of Microvesicles in Human Malignant Melanoma Cells (A375). Int J Mol Sci. 2020; 21 (5): 1656. doi: [10.3390/ijms21051656](https://doi.org/10.3390/ijms21051656).
7. Ferlini C., Raspaglio G., Cicchillitti L. et al. Looking at drug resistance mechanisms for microtubule interacting drugs: does TUBB3 work? Curr Cancer Drug Targets. 2007; 7 (8): 704–712. doi: [10.2174/156800907783220453](https://doi.org/10.2174/156800907783220453).
8. Duran G.E., Wang Y.C., Moisan F., Francisco E.B., Sikic B.I. Decreased levels of baseline and drug-induced tubulin polymerisation are hallmarks of resistance to taxanes in ovarian cancer cells and are associated with epithelial-to-mesenchymal transition. Br J Cancer. 2017; 116 (10): 1318–1328. doi: [10.1038/bjc.2017.102](https://doi.org/10.1038/bjc.2017.102).
9. Kaira K., Takahashi T., Murakami H. et al. The role of β III-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated by taxane-based chemotherapy. Int J Clin Oncol. 2013; 18 (3): 371–379. doi: [10.1007/s10147-012-0386-8](https://doi.org/10.1007/s10147-012-0386-8).
10. Raungrut P., Tanyapatrapong S., Jirapongsak J., Geater S.L., Thongsuksai P. Predictive and Prognostic Value of TUBB3, RRM1, APE1, and Survivin Expression in Chemotherapy-Receiving Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2023; 24 (9): 3003–3013. doi: [10.31557/APJCP.2023.24.9.3003](https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.9.3003).
11. Huang Z.L., Cao X., Luo R.Z., Chen Y.F., Zhu L.C., Wen Z. Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: A prospective study. Oncol Lett. 2016; 11 (1): 299–305. doi: [10.3892/ol.2015.3894](https://doi.org/10.3892/ol.2015.3894).
12. Levallet G., Bergot E., Antoine M. et al. High TUBB3 expression, an independent prognostic marker in patients with early non-small cell lung cancer treated by preoperative chemotherapy, is regulated by K-Ras signaling pathway. Mol Cancer Ther. 2012; 11 (5): 1203–1213. doi: [10.1158/1535-7163.MCT-11-0899](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0899).
13. Yang Y.L., Luo X.P., Xian L. The prognostic role of the class III β -tubulin in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving the taxane/vinorelbine-based chemotherapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9 (4): e93997. doi: [10.1371/journal.pone.0093997](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093997).
14. Zhang H.L., Ruan L., Zheng L.M., Whyte D., Tzeng C.M., Zhou X.W. Association between class III β -tubulin expression and response to paclitaxel/vinorelbine-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer. 2012; 77 (1): 9–15. doi: [10.1016/j.lungcan.2012.01.005](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.01.005).
15. Wallerik S., Sørensen J.B. Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I–IIIA. Eur Respir Rev. 2015; 24 (136): 340–355. doi: [10.1183/16000617.00005814](https://doi.org/10.1183/16000617.00005814).
16. Bogush T.A., Basharina A.A., Eliseeva B.K. et al. A new approach to epithelial-mesenchymal transition diagnostics in epithelial tumors: double immunofluorescent staining and flow cytometry. Biotechniques. 2020; 69 (4): 257–263. doi: [10.2144/btn-2020-0024](https://doi.org/10.2144/btn-2020-0024).
17. Bogush T.A., Basharina A.A., Bogush E.A., Scherbakov A.M., Davydov M.M., Kosorukov V.S. The expression and clinical significance of ER β /ER α in ovarian cancer: can we predict the effectiveness of platinum plus taxane therapy? Ir J Med Sci. 2022; 191 (5): 2047–2053. doi: [10.1007/s11845-021-02842-6](https://doi.org/10.1007/s11845-021-02842-6).
18. Богуш Т.А., Рукавишников Е.А., Башарина А.А., Богуш Е.А., Кирсанов В.Ю., Коломийцев С.Д. и др. Продолжительность жизни радикально оперированных больных немелкоклеточным раком лёгкого: по результатам 8-летнего наблюдения в онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина. Антибиотики и химиотер. 2021; 66 (1–2): 38–46. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-38-46>. [Bogush T.A., Rukavishnikova E.A., Basharina A.A., Bogush E.A., Kirsanov V.Jyu., Kolomijtsev S.D. i dr. Prodolzhitel'nost' zhizni radikal'no operirovannykh bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo: po rezul'tatam 8-letnego nabljudeniya v onkologicheskom nauchnom tsentre im. N. N. Blokhina. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2021; 66 (1–2): 38–46. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-38-46>. (in Russian)]

Поступила / Received 15.05.2024

Принята в печать / Accepted 01.06.2024

Информация об авторах

Ли Алексей — студент факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДИТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0006-3161-0153. ResearcherID: JWO-4459-2024

About the authors

Alexey Lee — student at the Fundamental Medicine Department, of Lomonosov Moscow State University, laboratory assistant-researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0006-3161-0153. ResearcherID: JWO-4459-2024

Богущ Татьяна Анатольевна — д. б. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Гришанина Анна Николаевна — научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9087-2019. Scopus Author ID: 6506498692

Романов Илья Павлович — аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9931-1153. ResearcherID: HLH-5540-2023. eLIBRARY SPIN: 2150-6135

Богущ Елена Александровна — к. м. н., ассистент кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5601-3669. ResearcherID: S-1415-2019. eLIBRARY SPIN-код: 8105-0025. Scopus Author ID: 6602587330

Калужный Сергей Андреевич — младший научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8701-7707. ResearcherID: K-8488-2018. Scopus Author ID: 57193509054

Чандрен Кристина Ильинична — научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4728-295X. ResearcherID: AAB-8435-2022

Щербakov Александр Михайлович — к. б. н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лаборатории онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN-код: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Косоруков Вячеслав Станиславович — к. б. н., директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, заведующий лабораторией молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

Tatiana A. Bogush — D. Sc. in Biology, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN code: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Anna N. Grishanina — researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9087-2019. Scopus Author ID: 6506498692

Ilya P. Romanov — graduate student of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, research assistant of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9931-1153. ResearcherID: HLH-5540-2023. eLIBRARY SPIN: 2150-6135

Elena A. Bogush — Ph. D. in Medicine, Assistant of the Department of Oncology, N. V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5601-3669. ResearcherID: S-1415-2019. eLIBRARY SPIN code: 8105-0025. Scopus Author ID: 6602587330

Sergey A. Kaliuzhny — junior researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8701-7707. ResearcherID: K-8488-2018. Scopus Author ID: 57193509054

Kristina I. Chandran — researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4728-295X. ResearcherID: AAB-8435-2022

Alexander M. Scherbakov — Ph. D. in Biology, Senior Researcher, Acting Head of the Oncoproteomics Laboratory of the Department of Experimental Tumor Biology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN code: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Vyacheslav S. Kosorukov — Ph. D. in Biology, Director of the Research Institute for Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors; Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN code: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801