

КРАТКИЙ АНАЛИЗ ЗНАЧИМОСТИ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫХ АНТИГЕНОВ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Е.М. Трещалина², И.Н. Михайлова¹, М.И. Трещалин²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Россия, Москва

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», Россия, Москва

Цель исследования. Оценка значимости избирательной экспрессии раково-тестикулярных антигенов (РТА), иммунногенный вариант таргетной молекулы, в прогнозе течения и лечения рака яичников (РЯ), по данным профильной литературы.

Материалы и методы. Анализ литературы выполнен по тематическим источникам 1995–2021 гг. Предмет исследования — РТА, экспрессия которых в тканях РЯ патогенетически связанная с основным комплексом гистосовместимости (HLA), сопряжена с прогрессией злокачественного процесса. В анализ вошли работы, выполненные в разных странах мира, в том числе в России, и содержащие подробное описание участия членов семейства X РТА (расположенные на X-хромосоме) и не-X РТА (расположенные на аутосомах) в прогрессировании и ответе на лечения РЯ. В качестве материала для анализа использованы клинические исследования, в результате которых получены достоверные данные о предмете исследования.

Результаты. Выявлены достоверные данные по значимой корреляции экспрессии РТА со следующими эссенциальными клиническими показателями семейств *MAGE*, *NY-ESO-1*, *JARID1B*, *PIWIL* и *CT45*. Отмечается уменьшение выживаемости при экспрессии *MAGE-A1*, *MAGE-A3* и *MAGE-A10*. Для серозного РЯ наблюдается корреляция прогрессирования при гиперэкспрессии *MAGE-A4*, *CA-125*, *MAGE-A9*. Отмечено снижение чувствительности к химиотерапии при гиперэкспрессии *NY-ESO-1* и наблюдается прогрессирование заболевания для *PIWIL* и *CT45*. Доказана устойчивость к химиотерапии у больных РЯ для *JARID1B*.

Заключение. Анализ профильных публикаций с описанием участия РТА в диссеминации, лекарственной чувствительности и выживаемости пациенток с наиболее агрессивным РЯ выявил много опухолеспецифических маркеров. Совокупность проанализированных работ позволяет считать, что выявленные в результате анализа РТА и кодирующие их гены имеют значимый потенциал в качестве прогностических маркеров при РЯ.

Ключевые слова: раково-тестикулярные антигены; рак яичников; прогноз выживаемости и курбельности.

A BRIEF OVERVIEW OF THE SIGNIFICANCE OF CANCER-TESTIS ANTIGENS IN OVARIAN CANCER

H.M. Treshalina², I.N. Mikhaylova¹, M.I. Treshchalin²

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow

² Federal State Budgetary Scientific Institution «G.F. Gauze Scientific Research Institute for the Research of Novel Antibiotics», Russia, Moscow

Objective of the study is the evaluation of the significance of selective expression of cancer-testis antigens (CTA), immunogenic variant of a targeted molecule in the prognosis of the course and treatment of epithelial ovarian cancer (EOC) based on professional related research literature.

Materials and Methods. Analysis of the literature was based on the sources on the subject published in 1995–2021. The focus of the research is cancer-testis antigen (CTA), the expression of which in the tissues of ovarian cancer has pathogenetic association with major histocompatibility complex (HLA) and is linked to the progression of malignant process. The analysis includes the research papers published in different countries of the world, including Russia, which comprise a detailed description of the participation of members of X CTA (located on the X — chromosome) and non-X CTA (located on

autosomes) in the progression and response to the treatment of ovarian cancer. The analysis is based on the clinical studies which provided reliable results on the research subject.

Results. Reliable data on the significant correlation between the expression of cancer-testis antigen (CTA) and the following essential clinical indicators of MAGE, NY-ESO-1, JARID1B, PIWIL and CT45 families were revealed. A decrease in survival with the expression of MAGE-A1, MAGE-A3 and MAGE-A10 was observed. Correlation between the progression of the disease and hyperexpression of MAGE-A4, CA-125, MAGE-A9 was observed in serous ovarian cancer. Reduced sensitivity to chemotherapy with the hyperexpression of NY-ESO-1 and the progression of the disease for PIWIL and CT45 were detected. Resistance to chemotherapy in patients with ovarian cancer for JARID1B was confirmed.

Conclusion. The analysis of the relevant publications describing the participation of cancer-testis antigen in dissemination, drug sensitivity and survival of patients with the most aggressive ovarian cancer has identified many tumor-specific markers. The whole collection of works that has been analyzed allows to conclude that cancer -testis antigens (CTA) and their encoding genes that have been identified as a result of the analysis, have a significant potential as prognostic markers in ovarian cancer.

Keywords: cancer-testis antigens, ovarian cancer, prognosis of survival and curability.

Введение

В последние годы все большее число исследователей сообщает о корреляциях между прогрессией опухоли и раково-тестикулярными антигенами (РТА). РТА представляют собой большое семейство опухолеассоциированных и иммуногенных антигенов, экспрессируемых в опухолях человека различного гистологического происхождения, в норме строго ограниченных яичком и трофобластом [1]. Список идентифицированных кодирующих РТА генов насчитывает примерно 250 генов в базе данных (<http://www.cta.lncc.br>), собранной в 2008 г. на основании данных нескольких независимых больших баз, включая информацию об экспрессии генотипа в тканях (GTEx), а также о протеоме человека (The Cancer Genome Atlas, TCGA) [2]. База данных содержит тщательно обработанную и аннотированную информацию локального хранения об антигенах РТА, включая имена и псевдонимы генов, номера присоединения RefSeq, геномное местоположение, известные варианты сплайсинга, дубликации генов и дополнительных членов семьи. Экспрессия генов на уровне мРНК в нормальных и опухолевых тканях была сопоставлена с общедоступными данными, полученными с помощью нескольких различных технологий. Также доступны данные, обработанные вручную, касающиеся экспрессии мРНК и белка, а также специфичных к антигену иммунных реакций у онкологических больных, а также ссылки на PubMed для соответствующих статей об РТА.

Существует мнение, что экспрессия молчащих в соматических клетках генов РТА отвечает за злокачественную прогрессию, включая деметилирование ДНК, индукцию неоангиогенеза, снижение регуляции HLA (уклонение от иммунологического надзора) и экспрессию хорионического гонадотропина [3]. В норме РТА экспрессируются в недоступных иммунной системе тканях яичек или трофобластов, а при РЯ — совместно с основным комплексом гистосовместимости HLA, т.е. представляют собой иммуногенный вариант таргетной молекулы. В силу избирательности, устойчивой иммуногенности *in vivo* РТА определены в качестве потенциальных мишеней для разработки противоопухолевых вакцин [4–6].

Прогностически значимые РТА при РЯ

Значимые для прогрессии РЯ члены семейства РТА включают расположенные на X-хромосоме антигены, в т.ч. MAGE, NY-ESO-1, SSX и CT45, а также расположенные на аутосомах не-X РТА антигены, как то BORIS, PRAME, PIWIL и AKAP3/4 и кодирующие их гены. Первоначально в качестве возможных маркеров прогрессии РЯ в 1995 г. Yamada A. и соавт. были описаны MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3/-6 и MAGE-4a/-4b. С помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) авторы показали, что в злокачественных опухолях ($n = 58$) гены MAGE, кодирующие распознаваемые цитотоксическими Т-лимфоцитами РТА, экспрессируются на уровне мРНК.

Доказательством служило отсутствие этих маркеров в доброкачественных опухолях яичника и здоровых яичниках. Гистологически большинство этих MAGE-мРНК+ опухолей были запущенными или рецидивирующими поверхностно-эпителиально-стромальными серозными аденокарциномами. Методом иммуноблот-анализа с поликлональным антителом против MAGE-1 в них был идентифицирован белок MAGE-1 46 кДа. Авторы заключили, что выявленный феномен позволяет считать эти белки продуктами гена MAGE. На этом основании РТА были расценены перспективными для направленной иммунотерапии РЯ, что не теряет клинической значимости в настоящее время [7–8].

Подтверждение сформулированной перспективы было описано многократно, в частности в исследовании, выполненном в Исследовательском центре рака яичников Пенсильванского университета (Ovarian Cancer Research Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA). У пациенток с запущенной стадией РЯ был продемонстрирован противоопухолевый иммунный ответ: в периферической крови обнаружены антитела и опухоле-реактивные Т-клетки, а в опухоли или асците — олигоклональные Т-клетки [9]. Среди экспрессируемых РЯ и распознаваемых в периферической крови или опухолеассоциированными лимфоцитами антигенов были идентифицированы NY-ESO-1, члены семейства MAGE и поверхностный белок спермы Sp17. Не так давно в рамках ретроспективного исследования доказана достоверность и прогностическая значимость Sp17 в качестве биомаркера РЯ [10]. Экспрессия NY-ESO-1 была обнаружена также в 40,7% образцах РЯ от 1002 пациенток, а исходный гуморальный ответ — у 19,0% из 689 обследованных; для более возрастных женщин, больных РЯ III/IV стадий с NY-ESO-1+ в сравнении с относительно молодыми ($p < 0,001$) 85% против 76,4%, $p = 0,015$. Среди них реже встречался серозный гистотип РЯ (74,5% против 66,9%, $p = 0,011$) и полный ответ на начальную терапию (53,9% против 68,9%, $p = 0,002$). Наблюдалась тенденция к более короткой 5-летней выживаемости без прогрессирования

(22,2 против 25,0 мес), а общая выживаемость была достоверно меньше: 42,9 против 50,0 мес ($p = 0,003$). А вот иммунотерапия больных РЯ NY-ESO-1+ достоверно увеличила общую выживаемость ≥ 2 лет (52,6 против 27,2 мес, $p < 0,001$). Результаты были расценены авторами как подтверждение целесообразности таргетной иммунотерапии агрессивного рака РЯ NY-ESO-1+ [11].

Помимо приведенных выше маркеров интерес к расширению значимых при РЯ РТА получил свое развитие в ряде профильных институтов Варшавы (Польша) и в Институте рака Университета Питсбурга (University of Pittsburgh Cancer Institute, Pittsburgh, USA). Было показано, что экзосомы, выделенные из плазмы больных РЯ, несли TGF- $\beta 1$ и MAGE3/6 более высокого уровня ($p < 0,05$) в отличие от пациенток с доброкачественными опухолями или без опухоли. Высокие уровни MAGE3/6 в экзосомах отмечены только у недавно диагностированных пациенток, а на поздних стадиях РЯ содержание маркера было значительно выше, чем на ранних стадиях. Динамика уровней экзосом варьировала во время или после химиотерапии, но их корреляция с экзосомальным MAGE3/6 и клиническими данными были основанием для заключения о целесообразности РТА для прогнозирования ответов на терапию и прогноза течения РЯ [12].

Обнаружено также, что ассоциированный с меланомой MAGE-A9, экспрессирующийся в клетках различных видов рака человека, является важной мишенью для иммунотерапии РЯ. Еще одно клинико-патологическое исследование было проведено в ряде профильных институтов Китая. Экспрессия MAGE-A9 с помощью ПЦР в реальном времени была тестирована в образцах 12 карцином распространенных стадий FIGO, 12 карцином начальных стадий FIGO и 20 нормальных тканей яичника или маточной трубы, а с помощью иммуногистохимии — в микроципах тканей, в том числе 128 карцином, 112 нормальных тканей яичника или маточной трубы, а также в доброкачественных или пограничных опухолевых тканях яичников. Показана достоверная ($p < 0,05$) избирательная экспрессия мРНК

MAGE-A9 в тканях РЯ в сравнении с нормальными тканями яичников или маточных труб. Сопутствующие плохие клинико-патологические особенности пациенток с высокой экспрессией MAGE-A9 имели низкую общую выживаемость против пациенток с низкой или без экспрессии MAGE-A9. Сверхэкспрессия MAGE-A9 была независимым прогностическим фактором общей выживаемости. Авторы сделали вывод о целесообразности использования уровней экспрессии MAGE-A9 для прогнозирования прогрессии РЯ [13]. Еще один РТА — гистондеметилаза JARID1B, высоко экспрессирующаяся при различных видах рака, была предложена для оценки прогноза и чувствительности к химиотерапии РЯ. Экспрессию JARID1B определяли с помощью ПЦР в реальном времени и вестерн-блот анализа в 45 образцах опухолей, в 20 образцах здоровых яичников или доброкачественной опухоли, а с помощью иммуногистохимии — в 120 образцах РЯ. Одномерный и многомерный анализ корреляций показал, что уровень JARID1B был достоверно выше только в тканях РЯ. Достоверные показатели ($p < 0,001$) 5-летней выживаемости без прогрессирования при высокой и низкой экспрессии JARID1B ($n = 120$) составили, соответственно 17 и 85% (отношение рисков = 17, 85, 95%; ДИ 6,31–50,51); а 5-летняя общая выживаемость — 28 и 92% (отношение рисков = 21,8, 95% ДИ 5,92–71,81). Выявлена положительная корреляция между уровнем JARID1B и резистентностью к химиотерапии (отношение шансов 36, 81, 95%; ДИ 4,84–280,11). Авторы сделали вывод, что JARID1B можно считать важным биомаркером для прогноза и устойчивости к химиотерапии у больных РЯ [14].

При РЯ обнаружен также феномен экспрессии РТА кодирующих генов, aberrантно экспрессирующихся при других локализациях злокачественного процесса, в частности PIWIL1, PIWIL2, TDRD1 и MAEL [1, 15].

Весьма интересен не так давно описанный маркер CT45, обнаруженный у большинства пациенток с рецидивирующим и устойчивым к платиносодержащей химиотерапии серозным РЯ высокой степени злокачественности (high-

grade serous ovarian cancer, HGSOC). Количественный протеомный анализ срезов опухолей от пациенток HGSOC+, чувствительных и устойчивых к препаратам платины, выявил экспрессию CT45, который был расценен как независимый прогностический фактор безрецидивной выживаемости. Эта оценка проистекала из взаимосвязи CT45 с повреждением ДНК через прямой контакт с индуктором апоптоза PP4 (серин/треонин-белковая фосфатаза) из семейства фосфопроteinфосфатаз (PPP), включающего PP1, PP2A, PP2B, PP4, PP5, PP6 и PP7. В результате образуется фосфатазный комплекс, дефосфорилирующий субединицу белка репликации A (RPA) (replicating protein A) RPA2 и регулирующий его роль в ответе на двойные разрывы двухцепочечной ДНК (double-strand breaks, DSB). Последние индуцируют сигнальный каскад, опосредованный фосфорилированием, но роль фосфатаз в этом пути остается неясной. Авторы расшифровали механизм воздействия CT45 на этот процесс и показали, что в процессе каскада реакций происходит расширение контрольной точки G2-M и повышается чувствительность к повреждению ДНК. Клетки, экспрессирующие фосфомиметические мутанты RPA2, имеют сопоставимый фенотип, что позволяет предположить, что PP4-опосредованное дефосфорилирование RPA2 необходимо для эффективной реакции на повреждение ДНК. По мнению авторов, эти наблюдения проясняют роль на регуляцию фосфорилирования RPA в репарации ДНК в присутствии CT45. В доказательство этого авторы привели также выявленную *in vitro* способность CT45 регулировать активность PP4 при усилении повреждения ДНК, а также при высокой экспрессии повышать чувствительность к платине. Помимо этого установлено, что пептиды класса INLA, полученные из CT45, идентифицированные иммунопептидомиметикой, активируют цитотоксические Т-клетки, полученные от пациентов, и способствуют уничтожению опухолевых клеток РЯ (рис. 1) [16].

В результате авторы подтверждают способность клинической протеомики рака выявлять мишени для химио- и иммунотерапии и освещать их биологическую роль.

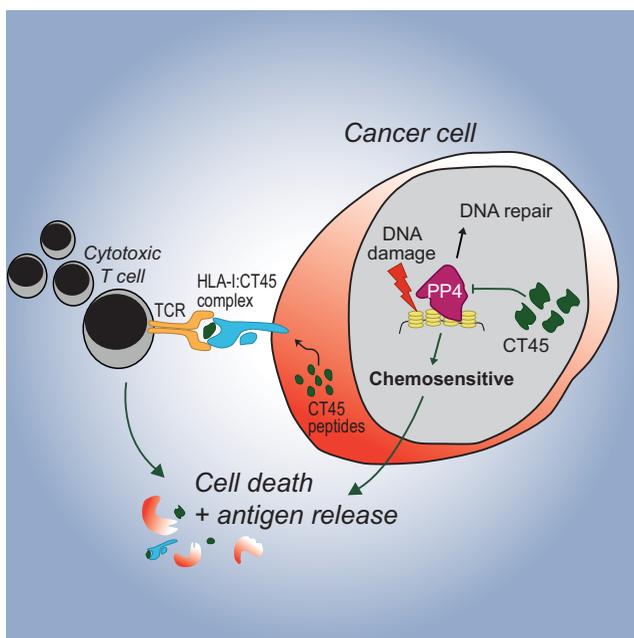


Рис. 1. Схема сигнального пути запуска клеточной гибели с участием CT45

Заключение

Краткий анализ описанных в профильной литературе РТА при РЯ различной степени злокачественности и стадии болезни показал, что различные прогностические свойства проявляет множество представителей этого семейства. Примерами значимой экспрессии РТА для РЯ

служит корреляция со следующими эссенциальными показателями:

- снижение выживаемости пациентов для MAGE-A1, MAGE-A3 и MAGE-A10;
- ухудшение прогноза течения серозного РЯ для MAGE-A4;
- возрастает риск метастазирования и наблюдается уменьшение выживаемости с предоперационным уровнем СА-125 для MAGE-A9;
- снижение чувствительности к химиотерапии серозного РЯ III стадии для NY-ESO-1;
- снижение выживаемости при запущенном РЯ;
- возрастает риск метастазирования для PIWIL и CT45;
- устойчивость к химиотерапии у больных РЯ для JARID1B.

Совокупность проанализированных публикаций позволяет считать, что опухолеассоциированные РТА и кодирующие их гены имеют определенный потенциал в качестве прогностических маркеров для РЯ. Мы присоединяемся к мнению авторов о том, что открытие таких маркеров, а вслед за ними — моноклональных антител сделало возможным применение этих белков для диагностики и лечения онкологических заболеваний [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Lim S.L., Ricciardelli C., Oehler M.K., De Arao Tan I.M.D., Russell D., et al. Overexpression of piRNA Pathway Genes in Epithelial Ovarian Cancer // PLoS ONE. 2014. 9(6). P. 1–11. doi:10.1371/journal.pone.0099687.
2. Almeida L.G., Sakabe N.J., de Oliveira A.R., Silva M.C., Mundstein A.S., Cohen T., Jungbluth A.A., Caballero O.L., Bairoch A., Kiesler E., White S.L., Simpson A.J.G., Old L.J., Camargo A.A., A.T.R. CTdatabase: a knowledge-base of high-throughput and curated data on cancer-testis antigens // Nucleic Acids Res. 2009. Vol.37 (Database issue):D816–9.
3. Zhang W., Barger C.J., Eng K.H., Klinkebiel D., Link P.A., Omilian A., Bshara W., Odunsi K., Karpf A.R. PRAME expression and promoter hypomethylation in epithelial ovarian cancer // Oncotarget. 2016. Vol.19.7(29). P. 45352 — 45369. doi: 10.18632/oncotarget.9977.
4. Babatunde K.A., Najafi A., Salehipour P., Modarressi M.H., Mobasheri M.B. Cancer/Testis genes in relation to sperm biology and function // Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2017. Vol.20. P. 967–974.
5. Xie K., Fu Ch., Wang S., Xu H., Liu S., Shao Ya., Gong Zh., Wu X., Xu B., Han Ji., Juan Xu Ju, Xu P., Ji X., Wu Ji. Cancer-testis antigens in ovarian cancer: implication for biomarkers and therapeutic targets // Journal of Ovarian Research. 2019. 12:1. https://doi.org/10.1186/s13048-018-0475-z.
6. Fan C., Qu H., Wang X., Sobhani N., Wang L., Liu S., Xiong W., Zeng Z., Li Y. Cancer/testis antigens: from serology to mRNA cancer vaccine // Semin. Cancer Biol. 2021. Apr 25:S1044–579X(21)00117–6. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.04.016.
7. Yamada A., Kataoka A., Shichijo S., Kamura T., Imai Y., Nishida T., et al. Expression of MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3/-6 and MAGE-4a/-4b genes in ovarian tumors. Int. J. Cancer. 1995. Vol. 64(6). P. 388–393. doi: 10.1002/ijc.2910640607.
8. Михайлова И.Н., Ковалевский Д.А., Библиашвили П.Ш. Раково-тестикулярные антигены как потенциальные мишени для вакцинотерапии опухолей // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Vol.9(4). P.17–26. УДК: 616–006–085.371:616–097.1.

9. Kandalafi L.E., Powell D.J.Jr., Singh N., Coukos G. Immunotherapy for ovarian cancer: what's next? // J. Clin. Oncol. 2011. Vol.1;29(7). P.925–33. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2369.
10. Brunette L.L., Mhawech-Fauceglia P.Y., Ji L., Skeate J.G., Brand H.E., Lawrenson K., Walia S., Chiriva-Internati M., Groshen S., Roman L.D., Kast W.M., Da Silva D.M. Validity and prognostic significance of sperm protein 17 as a tumor biomarker for epithelial ovarian cancer: a retrospective study // BMC Cancer. 2018. Oct 11. Vol.18(1). P970. doi: 10.1186/s12885-018-4880-x.PMID: 30309325.
11. Szender J.B., Papanicolau-Sengos A., Eng K.H., Miliotto A.J., Amit A., Lugade A.A., Gnjjatic S., Matsuzaki Ju., Morrison C.D., Odunsi K. NY-ESO-1 expression predicts an aggressive phenotype of ovarian cancer //Gynecol Oncol. 2017. 145(3):420–425. doi:10.1016/j.ygyno.2017.03.509.
12. Szajnik M., Derbis M., Lach M., Patalas P., Michalak M., Drzewiecka H., Szpurek D., Nowakowski A., MarekSpaczynski M., Baranowski W., and Whiteside T.L. Exosomes in Plasma of Patients with Ovarian Carcinoma: Potential Biomarkers of Tumor Progression and Response to Therapy //Gynecol Obstetric. 2013. S4: 003. P.1–5. doi:10.4172/2161-0932.S4-003.
13. XuYu., WangCh., ZhangYu., Jia L., Huang Ji. Overexpression of MAGE-A9 Is Predictive of Poor Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer //Scientific Reports. 2015.Vol. 5:12104. P.1–9.DOI: 10.1038/srep12104.
14. Wang L., Yuanfu Mao Yu., Du G., He Ch., Han Sh. Overexpression of JARID1B is associated with poor prognosis and chemotherapy resistance in epithelial ovarian cancer //Tumor Biol. 2015.Vol.36. P. 2465–2472.DOI 10.1007/s13277-014-2859-z.
15. Babatunde K.A., Najafi A., Salehipour P., Modarressi M.H., Mobasheri M.B. Cancer/Testis genes in relation to sperm biology and function // Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2017. Vol.20. P. 967–974.doi:10.1042/BST20130104.
16. Coscia F., Lengyel E., DuraiswamyJa., Ashcroft B., Bassani-Sternberg M., Wierer M., Johnson A., Wroblewski K., Montag A., Yamada D., Lypez-Múndez B., NilssonJa., Mund A.,Mann M.,Curtis M. Multi-level Proteomics Identifies CT45 as a Chemosensitivity Mediatorand Immunotherapy Targetin Ovarian Cancer //Cell. 2018.Vol.175(1). P.159–170. e16. doi:10.1016/j.cell.2018.08.065.
17. Жордания К.И. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака яичников. Русский медицинский журнал. 09.12.2002(24):1095. Источник: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Nekotorye_aspekty_diagnostiki_i_lecheniya_raka_yaichnikov/#ixzz6z6EsT2Cj

АВТОРЫ

Михайлова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения биотерапии НИИ КО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115548, Москва, Каширское ш., 24; SPIN-код: 4271–2846. Author ID (Scopus): 8534967300. Researcher ID (WOS): Y-6159-2018. ORCID: 00000002-7659-6045; e-mail: irmikhaylova@gmail.com

Mikhaylova Irina N., MD, leading researcher, Department of Biotherapy of Scientific Institute of Clinical Oncology FSBI «National Medical Research Center of Oncology of N.N. Blokhin», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoje sh., 24; e-mail: irmikhaylova@gmail.com

Трещалина Елена Михайловна, профессор, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ ЭДиТО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115548, Москва, Каширское ш., 24; ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им.Г.Ф.Гаузе» (г. Москва, Россия).SPIN-код: 7230–1364. Author ID (Scopus): 6506637657. Researcher ID (WOS): P-8797–2015. ORCID: 0000-0002-3878-3958.e-mail: treshalina@yandex.ru

Treshalina Helen M., MD, DSc, Professor of oncology, Scientific Consultant of the Laboratory Cell Immunity, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); leading researcher, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution «Gause Institute of New Antibiotics» (Moscow, Russia).

Трещалин Михаил Иванович, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им.Г.Ф.Гаузе» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7397-1713. Author ID (Scopus): 57189525842. Researcher ID (WOS): AAS-8124–2021. ORCID: 0000-0002-5652-8686. e-mail: funky@beatween.ru

Treshchalin Michael I. Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution «Gause Institute of New Antibiotics» (Moscow, Russia). SPIN-код: 7397-1713. Author ID (Scopus): Researcher ID (WOS): AAS-8124–2021. ORCID: 0000-0002-5652-8686.