

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ643366>

УДК 577.29 616-006



Молекулярные механизмы влияния берберина на опухолевые клетки

С.В. Тимофеева, Е.Ю. Златник, Л.Н. Ващенко, Я.С. Енин, Е.М. Непомнящая

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Злокачественные опухоли остаются одной из основных причин смертности во всём мире, что подчёркивает необходимость разработки новых и эффективных терапевтических стратегий для их лечения. В последние годы научное сообщество активно занимается поиском лекарственных средств с минимальными нежелательными явлениями и высокой эффективностью, которые могут привести к полной ремиссии у пациентов. В этом контексте берберин, природный фитохимический компонент, получаемый из различных видов барбариса, привлекает всё большее внимание благодаря своим многообразным фармакологическим свойствам. Берберин, известный как нутрицевтик, демонстрирует широкий спектр биологической активности, включая противовоспалительные, антиоксидантные и противоопухолевые эффекты. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что берберин обладает ингибирующим действием на несколько типов рака, включая рак молочной железы, лёгких, печени и кишечника. Его противоопухолевые свойства связаны с несколькими ключевыми молекулярными механизмами, через которые он воздействует на опухолевые клетки. В данном обзоре мы подробно рассмотрели различные молекулярные пути, через регуляцию которых опосредованы противоопухолевые эффекты берберина. В частности, берберин активирует каспазный каскад, что приводит к индукции апоптоза в опухолевых клетках, а также ингибирует пролиферацию клеток, блокируя ключевые сигнальные пути, такие как PI3K/Akt/mTOR. Кроме того, берберин модулирует экспрессию генов, связанных с клеточной миграцией и инвазией, включая матриксные металлопротеиназы и E-cadherin, что делает его многообещающим кандидатом для разработки новых терапевтических подходов. Также стоит отметить, что берберин обладает противовоспалительными свойствами, что может способствовать предотвращению канцерогенеза, защищая клетки от окислительного стресса и воспалительных процессов, связанных с развитием рака. Эти свойства делают берберин перспективным средством для дальнейших исследований и клинического применения как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Таким образом, берберин представляет собой интересный объект для дальнейшего изучения его молекулярных механизмов действия и потенциала использования в онкологии, что может привести к созданию более эффективных и безопасных терапевтических стратегий для пациентов со злокачественными опухолями.

Ключевые слова: онкология; берберин; алкалоиды; растительные метаболиты; аутофагия; апоптоз.

Как цитировать:

Тимофеева С.В., Златник Е.Ю., Ващенко Л.Н., Енин Я.С., Непомнящая Е.М. Молекулярные механизмы влияния берберина на опухолевые клетки // Казанский медицинский журнал. 2025. Т. 106, № 2. С. 267–276. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ643366>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ643366>

Molecular mechanisms of berberine action on tumor cells

Sofia V. Timofeeva, Elena Y. Zlatnik, Larisa N. Vashchenko,
Yaroslav S. Enin, Evgeniya M. Nepomnyashchaya

National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

Malignant tumors remain one of the leading causes of mortality worldwide, highlighting the urgent need to develop novel and effective therapeutic strategies. In recent years, the scientific community has actively pursued agents that combine high efficacy with minimal adverse effects and offer the potential to induce complete remission. In this context, berberine is a natural phytochemical derived from various *Berberis* species. It has garnered considerable interest due to its diverse pharmacological properties. Berberine, known as a nutraceutical, exhibits a broad spectrum of biological activity, including anti-inflammatory, antioxidant, and antitumor effects. *In vitro* and *in vivo* studies have shown that berberine exerts inhibitory activity against several cancer types, including breast, lung, liver, and colorectal cancers. Its antitumor properties are associated with several key molecular mechanisms through which it exerts effects on tumor cells. This review provides a detailed overview of the molecular pathways through which the antitumor effects of berberine are mediated. In particular, berberine activates the caspase cascade, leading to the induction of apoptosis in tumor cells, and inhibits cell proliferation by blocking key signaling pathways such as PI3K/Akt/mTOR. It also modulates the expression of genes involved in cell migration and invasion, including matrix metalloproteinases and E-cadherin, highlighting its potential as a promising therapeutic candidate. Additionally, berberine's anti-inflammatory effects may contribute to cancer prevention by protecting cells from oxidative stress and chronic inflammation associated with tumor development. These pharmacological properties make berberine a promising agent for further investigation and clinical application, both as monotherapy and in combination with standard anticancer therapies. Thus, berberine represents a promising subject for further investigation of its molecular mechanisms of action and potential use in oncology, which may lead to the development of more effective and safer therapeutic strategies for patients with malignant tumors.

Keywords: oncology; berberine; alkaloids; plant metabolites; autophagy; apoptosis.

To cite this article:

Timofeeva SV, Zlatnik EYu, Vashchenko LN, Enin YS, Nepomnyashchaya EM. Molecular mechanisms of berberine action on tumor cells. *Kazan Medical Journal*. 2025;106(2):267–276. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ643366>

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние 10-летия, несмотря на улучшение прогноза лечения онкологических больных с применением современных подходов, рак остаётся одной из основных причин смертности во всём мире [1–3]. Наиболее распространёнными современными методами лечения рака являются химиотерапия, хирургия и радиотерапия. Благодаря достижению молекулярной биологии, генетики, иммунологии возникло понимание молекулярных механизмов, вовлечённых в развитие рака, на основе чего разработаны новые методы лечения, такие как генная терапия, таргетная терапия и иммунотерапия [4].

Альтернативой препаратам, нацеленным на строго определённую мишень, являются соединения, которые способны воздействовать на несколько мишеней с меньшим количеством нежелательных явлений и будут эффективны против различных видов опухолей [5, 6]. Среди них ряд растительных продуктов, интерес к которым в настоящее время растёт [7]. По данным современной литературы, существуют различные соединения растительного происхождения, которые играют важную роль в ингибировании белков, ферментов и сигнальных путей опухолевых клеток, такие как алкалоиды, флавоноиды, лигнаны, сапонины, терпены, таксаны и другие первичные и вторичные метаболиты растений (BMP) [8–10].

Проводятся клинические исследования, которые направлены на оценку потенциала влияния алкалоидов при их включении в лечение онкологических больных (ClinicalTrials.gov NCT03281096, NCT03333265, NCT02226185, NCT03486496).

Среди BMP значительное внимание исследователей привлекает берберин — натуральный изохинолиновый алкалоид, полученный из различных групп растений. Он был обнаружен в корневище коптиса, а также во многих видах *Berberis* (*Berberis aquifolium*, *Berberis vulgaris* L., *Berberis aristata* DC), *Coptis* (*Coptis chinensis* Franch., *Coptis japonica* Makino) и *Hydrastis* (*Hydrastis canadensis* L.) [11, 12]. Берберин представляет собой бензилтетраизохинолиновый алкалоид и является производным 5,6-дигидродибензо[а,г] хинолизина с химической формулой $C_{20}H_{18}NO_4^+$. В экспериментах *in vivo* показано, что берберин подвергается быстрому метаболизму, в результате чего в организме образуется более 20 метаболитов [13]. В современной литературе встречаются данные об эффективности берберина при гипертонии, ишемической болезни сердца, гастроэнтерите, гиперлипидемии, жировой дистрофии печени, ожирении, диабете, метаболическом синдроме, поликистозе яичников и болезни Альцгеймера [14–16]. Недавние исследования *in vitro* показали, что берберин обладает цитотоксическим эффектом, ингибируя миграцию и пролиферацию опухолевых клеток посредством индукции апоптоза и остановки клеточного цикла [17–20].

На основании анализа современной литературы мы сделали попытку отобразить процессы, значимые для

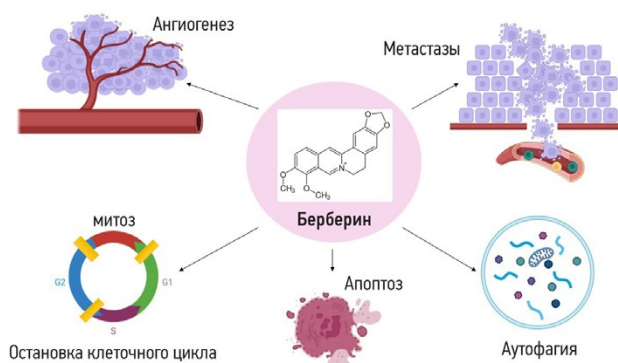


Рис. 1. Некоторые механизмы влияния Берберина на опухолевый рост.

Fig. 1. Some mechanisms of action of Berberine on tumor growth.

канцерогенеза и опухолевого роста, на которые может оказывать действие берберин (рис. 1).

В литературе описано, что противоопухолевые свойства берберина могут быть реализованы через его противовоспалительное действие, ингибирование ангиогенеза, метастазирования, инвазии, индукцию апоптоза и аутофагии, а также устранение лекарственной устойчивости [21–23].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕРБЕРИНА

Известно, что микроокружение опухоли при воспалении характеризуется притоком иммунных клеток, включая макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты, которые выделяют воспалительные медиаторы, способствующие пролиферации, выживанию и миграции опухолевых клеток [24]. Кроме того, воспалительная среда может вызывать генетические изменения, приводящие к дальнейшему прогрессированию опухоли и запускать сигнальные пути NF-κB, STAT3 и COX-2 [25]. Эти пути регулируют экспрессию генов, участвующих в пролиферации клеток и ангиогенезе. Берберин может ингибировать транскрипцию генов *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-17* и *TNF-α*, регулируя сигнальные пути NF-κB, MAPK и PPAR. Известно, что эти факторы участвуют в развитии воспаления и способствуют прогрессированию опухоли. Снижая уровни воспалительных белков *IL-1*, *IL-6* и *TNF-α*, берберин может создавать среду менее благоприятную для роста и выживания опухоли [26]. В 2019 году Y. Luo и соавт. провели исследование механизмов и терапевтической перспективы берберина в эксперименте на мышах с гепатоцеллюлярной карциномой и установили, что введение берберина снизило частоту возникновения опухолей. В том же исследовании показано, что берберин подавлял экспрессию генов, связанных с липогенезом, воспалением, фиброзом, ангиогенезом, фосфорилированием p38MAPK и ERK и экспрессией COX2, эффективно снижая пролиферацию клеток гепатоцеллюлярной карциномы [27].

ИНГИБИРОВАНИЕ АНГИОГЕНЕЗА

Ангиогенез — это процесс развития новых кровеносных сосудов путём миграции, роста и дифференцировки эндотелиальных клеток, которые выстилают внутренние стенки кровеносных сосудов [28]. Матричные металлопротеиназы (ММП) играют решающую роль в формировании кровеносных сосудов опухоли, при этом ММП-2 содействуют миграции эндотелиальных клеток, а ММП-9 и другие металлопротеиназы способствуют экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [29].

При воздействии на клетки меланомы B16F-10 берберин было показано, что он может ингибировать метастазирование опухолевых клеток, через влияние на ангиогенез, опосредованный ММП-2 и ММП-9, а также угнетать пролиферацию различных типов опухолевых клеток, опосредовано через подавление экспрессии факторов транскрипции, таких как VEGF [30].

ВЛИЯНИЕ БЕРБЕРИНА НА АПОПТОЗ

Апоптоз — это контролируемый процесс, который включает активацию последовательности молекулярных взаимодействий, вызывающих гибель клеток [31]. В опухолевых клетках берберин может вызывать гибель клеток, активируя как внутренние, так и внешние пути апоптоза [32]. Активация внешнего пути апоптоза обусловлена индукцией Fas (членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли) и последующим расщеплением каспазы-8, -9 и -3 [33]. В то же время берберин изменял потенциал митохондриальной мембраны через стимуляцию высвобождения цитохрома С из митохондрий и ингибирование экспрессии антиапоптотических белков BCL-2 и BCL-XL. В свою очередь высвобождение цитохрома С запускает активацию каспаз, что в конечном итоге приводит к апоптозу. Кроме того, берберин может способствовать образованию активных форм кислорода (ROS), что приводит к активации белка ER в ответ на стресс [34]. H. Chen и соавт. и N.K. Yip и соавт. показали, что берберин способен вызывать апоптоз в клетках немелкоклеточного рака лёгкого и рака печени путём активации прокаспазы-9 и её эффекторных каспаз, прокаспазы-3 и прокаспазы-7 [35, 36].

A. Agnarelli и соавт. изучали экспрессию каспаз в клетках аденокарциномы поджелудочной железы MIA PaCa-2 и глиобластомы U343 в течение 48 ч с 50 мкМ берберина и обнаружили разнонаправленное действие в зависимости от линии: в клетках U343 активность каспазы-3 снижалась, а в клетках MIA PaCa-2 — повышалась [37]. Более того, использование берберина при воздействии на клеточную линию колоректальной аденокарциномы HCT-15 усиливало экспрессию сплайсированной каспазы-3 и Bax, что существенно снижало экспрессию BCL-2, и в конечном итоге это вызывало апоптоз (рис. 2) [37].

Как видно из рис. 2, активация внешнего пути апоптоза обусловлена индукцией экспрессии FAS и последующим

расщеплением каспазы-8, -9 и -3. При активации внутреннего пути повышенная продукция ROS производит больше внутриклеточного кальция, что способствует активации каспазы-12, а также влияет на экспрессию белков семейства BCL-2. Кроме того, берберин может изменять потенциал митохондриальной мембраны и тем самым стимулирует высвобождение цитохрома С из митохондрий и ингибирует экспрессию антиапоптотических белков BCL-2 и BCL-XL. Высвобождение цитохрома С запускает активацию каспаз и в конечном итоге приводит к апоптозу.

В исследовании H. Li и соавт. было показано, что берберин ингибировал пролиферацию CD4⁺ Т-клеток и подавлял продукцию провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 [38]. В то же время, по данным Y.X. Wang и соавт., берберин подавлял фосфорилирование сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 1 (STAT1), ингибируя экспрессию IDO1, вызванную IFN- γ [39–42].

Как показали недавние эксперименты, берберин проявлял цитотоксичность и индуцировал апоптоз в линии клеток лейкоза человека [43, 44]. Например, при обработке берберинотом клеток линии острого миелоидного лейкоза HL-60 и WEHI-3 апоптоз был вызван активацией каспазы-3 и деполяризацией митохондриальной мембраны [43, 44]. Берберин также вызывал увеличение уровней ROS и снижение экспрессии ММП в обеих клеточных линиях, при этом отмечена дозозависимость эффекта. Кроме того, в обеих клеточных линиях берберин в концентрациях 5–60 мкМ повышал уровни цитохрома С, Bax и Bad и снижал уровень BCL-2 [43, 44].

Результаты исследования J. Liu и соавт. продемонстрировали, что берберин подавлял пролиферацию клеток постоянной линии OVCAR3 и первичной культуры клеток рака яичников в зависимости от дозы и времени [45]. Комбинированное воздействие берберинотом и цисплатином оказало выраженное ингибирующее действие на рост опухолевых клеток и вызвало остановку клеточного цикла G0/G1 *in vitro*. Кроме того, берберин и цисплатин подавляли экспрессию PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток) и Ki67 и усиливали экспрессию и активацию каспазы-3, каспазы-8, RIPK3 и MLKL [45].

Принимая во внимание результаты исследований, можно заключить, что берберин обладает потенциальным противоопухолевым действием, опосредованным через стимуляцию внутренних и внешних путей апоптоза как за счёт увеличения экспрессии проапоптотических молекул BAX, BAD и BIM, так и посредством ингибирования экспрессии антиапоптотических молекул BCL-2, в результате чего происходит гибель опухолевых клеток.

ВЛИЯНИЕ БЕРБЕРИНА НА АУТОФАГИЮ

Аутофагия — это высокоэволюционно консервативный механизм, который действует как форма программируемой клеточной смерти II типа (PCD II) или как выживание клеток в определённых условиях [46]. Это система лизосомальной

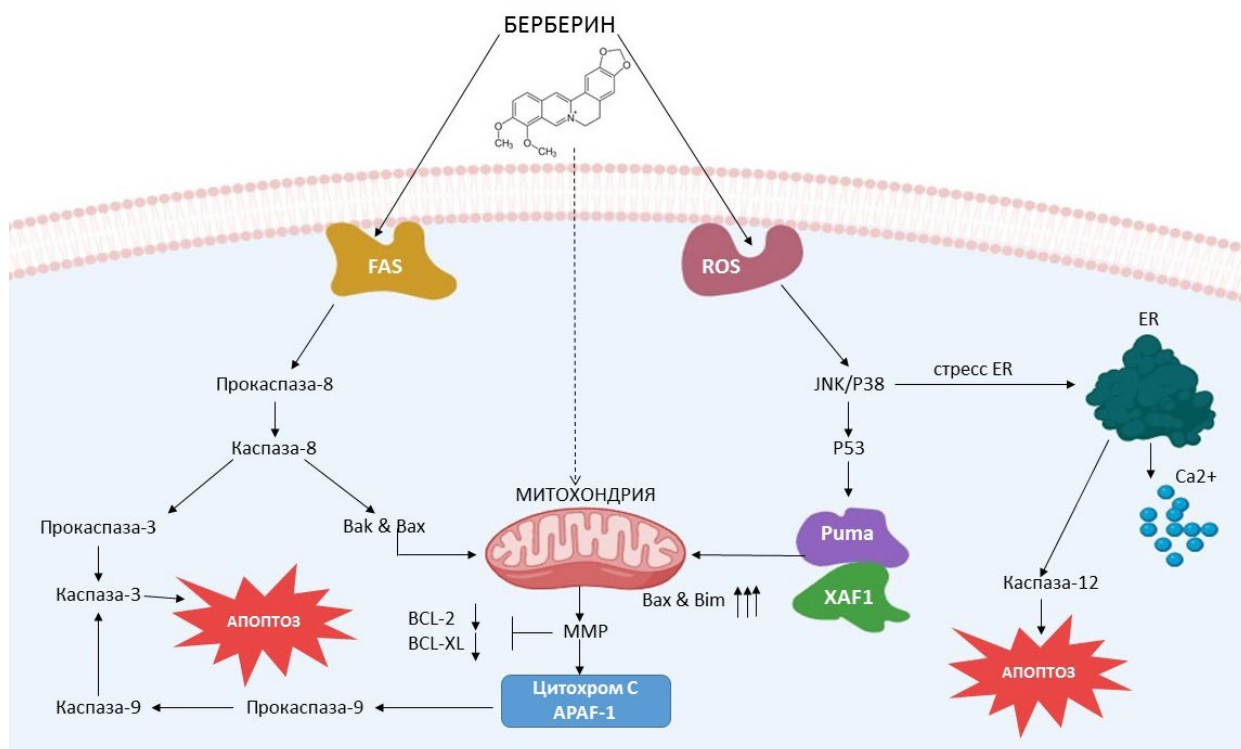


Рис. 2. Проапоптотический эффект берберина. APAF-1 — фактор активации апоптотической протеазы 1; Bak — гомологичный антагонист/киллер BCL-2; Bax — X-ассоциированный с BCL2; BCL-2 — семейство белков В-клеточной лимфомы; BCL-XL — гомолог BCL-2; BIM — белок 11, подобный BCL-2; Ca²⁺ — ион кальция; ER — эндоплазматический ретикулум; JNK — N-концевая киназа c-Jun; MMP — митохондриальный мембранный потенциал; PUMA — модулятор апоптоза, активируемый p53; ROS — активные формы кислорода; XAF1 — фактор 1, ассоциированный с XIAP.

Fig. 2. Pro-apoptotic effect of berberine. APAF-1 — apoptotic protease activating factor 1; Bak — BCL-2 homologous antagonist/killer; Bax — BCL2-associated X; BCL-2 — B-cell lymphoma 2; BCL-XL — B-cell lymphoma-extra-large; BIM — Bcl-2-like protein 11; Ca²⁺ — calcium ion; ER — endoplasmic reticulum; JNK — c-Jun N-terminal kinase; MMP — mitochondrial membrane potential; PUMA — p53-activated apoptosis modulator; ROS — reactive oxygen species; XAF1 — XIAP-associated factor 1.

деградации, в которой для сохранения клеточного гомеостаза долгоживущие белки и нефункциональные или старые органеллы инкапсулируются в двумембранную везикулу (аутофагосому) и деградируют в физиологических условиях под действием лизосомальных гидролаз [47]. Недавно появились доказательства того, что аутофагия играет ключевую роль в канцерогенезе, росте опухоли и его подавлении [21, 31]. Результаты исследования Z. Yao и соавт. показали, что процент гибели клеток линии злокачественной мезотелиомы плевры человека NCI-H2452, обработанных 3-МА и берберин, значительно увеличился по сравнению с клетками, обработанными только берберин. Экспрессия LC3-II, маркера аутофагии, а также скорость гибели клеток увеличивались в зависимости от концентрации и экспозиции берберина. На основании этих результатов Z. Yao и соавт. предложили гипотезу, что аутофагия, вызванная берберин, может быть одним из механизмов противоопухолевой активности, приводящей к аутофагической гибели клеток, и для её подтверждения в эксперименте *in vitro* использовали ингибитор аутофагии 3-метиладенин (3-МА). В присутствии берберина и 3-МА скорость гибели клеток NCI-H2452 увеличивалась [48]. X. La и соавт.

сообщили, что воздействие берберин на клеточные линии рака толстой кишки HCT-116, DLD1 и карциномы печени HepG2 может индуцировать аутофагию [49]. Их результаты показали, что берберин вызвал повышение уровня белка, регулируемого глюкозой 78 (GRP78), подавляя убиквитинирование/протеасомную деградацию GRP78 и стимуляцию активирующего фактора транскрипции 6 (ATF6). Кроме того, берберин вызывал аутофагию, ингибируя сигнальный путь mTOR и активируя Beclin-1 в клетках MNC97-L и HepG2.

В другой работе было показано, что берберин подавлял уровень mTOR и повышал уровни АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) в клетках глиобластомы U251 и U87; авторы выдвинули предположение о том, что в клетках данных линий берберин индуцировал mTOR-зависимую аутофагию [50]. H. Li и соавт. показали, как берберин предотвращал пролиферацию клеток рака толстой кишки, подавлял экспрессию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), стимулировал апоптоз и аутофагию с помощью сигнального пути p38 и снижал рост клеток колоректальной аденокарциномы человека HCT-15 [38].

Другие авторы обнаружили, что берберин индуцировал зависящую от времени аутофагию в клеточной линии рака

Таблица 1. Влияние берберина на сигнальные пути аутофагии в культурах опухолевых клеток
Table 1. Effect of berberine on autophagy signaling pathways in tumor cell cultures

Опухоль	Клеточная линия	Эффект	Ссылка
Карцинома печени	HepG2	Ингибирование сигнализации m-TOR	[49]
	MHCC97-L	Увеличение GRP 78	
Рак поджелудочной железы	MIA PaCa-2	Активация ATF6	[37]
		Повышение уровня Becline-1 и LC3	
		Формирование аутофагосомы	
Колоректальная аденокарцинома	HCT-116	Увеличение GRP 78	[49]
	DLD1	Активация ATF6	
	HCT-15	Активация сигнального пути p38	
Глиобластома	U251	Повышение уровня ATG5 и LC3	[37]
		Увеличение AMPK	
		Ингибирование сигнализации m-TOR	
Мезотелиома	NCI-H2452	Повышение уровня Becline-1 и LC3	[50]
		Снижение экспрессии p62	
		Увеличение LC3-II	
Лейкемия	Jurkat	Подавление экспрессии MDM2	[44]
	U937		
	EU-6	Ингибирование сигнализации AKT/mTORC1	
Рак желудка	SKW-3	Увеличение LC3-I, LC3-II и Becline-1	[43]
	BGC-823	Ингибирование сигналов MAPK/mTOR/p70S6K и Akt	
		Увеличение LC3-II и Becline-1	
		Снижение экспрессии p62	[51]

Примечание. m-TOR — мишень рапамицина млекопитающих; GRP78 — регулируемая глюкоза 78; ATF6 — активирующий фактор транскрипции 6; Becline-1 — белок клеточной системы аутофагии; LC3 — маркер аутофагии; ATG5 — активирующий фактор транскрипции 5; AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа; MDM2 — регулятор деградации p53; AKT/mTORC1 — серин/треониновая протеинкиназа/комплекс TORC1 состоит из белков Kog1, Lst8, Tco89 и может включать или TOR1, или TOR2; MAPK/mTOR/p70S6K — митоген-активируемая протеинкиназа/мишень рапамицина млекопитающих/рибосомальная протеинкиназа S6; p62 — многофункциональный белок, который связывает убиквитин и регулирует активацию сигнального пути ядерного фактора каппа-В (NF-κB).

желудка BGC-823, при этом он ингибировал пути MAPK/mTOR/p70S6 K и Akt, что также сопровождалось угнетением роста культуры [51]. Кроме того, берберин индуцировал аутофагию в клеточных линиях острого лимфобластного лейкоза EU-6 и SKW-36, ингибировал сигнальный путь AKT/mTORC1 и в конечном итоге вызвал гибель клеток [43].

В табл. 1 суммированы данные о влиянии берберина на сигнальные пути, связанные с аутофагией, при действии на клетки различных опухолевых линий.

Опираясь на вышеизложенные исследования, можно сказать, что берберин выступает в качестве потенциального модулятора аутофагии и может вызывать или подавлять аутофагию в различных культурах опухолевых клеток.

ВЛИЯНИЕ БЕРБЕРИНА НА ИНВАЗИЮ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Основными признаками злокачественных опухолей являются инвазия опухолевых клеток и метастазирование.

У пациентов со злокачественными опухолями эти факторы считаются основными причинами смерти [9]. Исследования показали, что опухолевые клетки способны мигрировать и внедряться в различные ткани организма через кровоток или лимфатическую систему, образуя новые опухоли [25, 29, 52]. Внеклеточный матрикс (ВКМ) функционирует как механический барьер для движения клеток, поэтому потеря ВКМ является критическим этапом в метастатическом каскаде. В свою очередь ММП могут вызывать деградацию ВКМ, в частности ММП-3, которая контролирует метастазирование, ангиогенез и инвазию (табл. 2) [53, 54].

Исследование клеток плоскоклеточного рака языка человека SCC-4 показало, что берберин вызывал ингибирование NF-κB, фокальной адгезионной киназы (FAK), активатора плазминогена урокиназного типа (u-PA), киназы IκB (IKK), ММП-2 и ММП-9 и, следовательно, снижал миграцию в эксперименте *in vitro* [55]. Т.Р. Hamsa и соавт. продемонстрировали потенциальный антиметастатический и антиинвазивный эффект берберина с использованием

Таблица 2. Влияние берберина на сигнальные пути инвазии и метастазирования в культурах опухолевых клеток**Table 2.** Effect of berberine on invasion and metastasis in various cancer cell lines

Опухоль	Клеточная линия	Эффект	Ссылка
Плоскоклеточный рак языка	SCC-4	Ингибирование FAK, IKK, NF-κB, uPA, MMP-2, -9	[55]
Меланома	B16F-10	Стимуляция AMPK-сигналикации	[56]
	A375.S2	Снижение активности ERK и экспрессии COX-2 и MMP	
		Ингибирование FAK, RhoA, ROCK1, p-AKT, NF-κB и uPA	[57]
		Ингибирование MMP-1 и MMP-13	
Хондросаркома	JJ012	Подавление интегрин $\alpha v \beta 3$ протеинкиназой C (PKC δ), c-Src и AP-1	[58]
Рак простаты	PC-3	Ингибирование сигнальных молекул, связанных с TGF- β : BMP7, NODAL → ингибирование EMT	[59]
Колоректальная аденокарцинома	LOVO	Снижение активности сигнального пути COX-2/PGE2-JAK2/STAT3	[60]
Карцинома желудка	AGS	Ингибирование MMP-3	[61]
	SGC7901		

Примечание. AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа; ERK — внеклеточная сигнал-регулируемая киназа; COX-2 — цикло-оксигеназа 2; MMP — металлопротеиназы; FAK — фокальная адгезионная киназа; RhoA — трансформирующий белок RhoA, также известный как член семейства гомологов Ras A; ROCK1 — протеиновая серин/треониновая киназа, также известная как rho-ассоциированная, содержащая спиральную протеинкиназу 1; p-AKT — фосфорилированный фермент Akt; NF-κB — внутриклеточный сигнальный путь, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор; uPA — урокиназный активатор плазминогена — сериновая протеаза человека; MMP-1 — металлопротеиназа 1; MMP-13 — металлопротеиназа 13; TGF- β — трансформирующий фактор роста бета; BMP7 — костный морфогенетический белок 7; NODAL — фактор дифференцировки узлового роста; EMT — эпителиально-мезенхимальный переход; IKK — киназа IκB; MMP-2 — металлопротеиназа 2; MMP-9 — металлопротеиназа 9; PKC δ — протеинкиназа C дельта-типа; c-Src — протоонкоген тирозин-протеинкиназа фосфорилирует специфические остатки тирозина в других тирозинкиназах; AP-1 — транскрипционный фактор, активирующий белок; PGE2 — простагландин E2; JAK2 — янус-киназа 2; STAT3 — преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3; MMP-3 — металлопротеиназа 3.

моделей *in vitro* и *in vivo* на мышах C57BL/6 с введением клеток меланомы B16F-10. Выживаемость животных с метастатическими опухолями значительно увеличивалась после введения берберина [56]. Чтобы понять механизм действия берберина на ингибирование метастазов в лёгких на молекулярном уровне, была проанализирована экспрессия различных про- и антиметастатических генов после введения берберина. Снижение экспрессии прометастатических генов, таких как MMP, ERK 1/2, пролилигидроксилаза, лизилоксидаза в лёгких, индуцированных метастазами после введения берберина, являлось доказательством его антиметастатической активности *in vitro* [56].

В исследовании Q. Hu и соавт. (2018) было показано, что берберин оказал сильное влияние на ингибирование белковых и мРНК-последовательностей MMP-3 в культурах клеток рака желудка SGC7901 и AGS. Отмечено, что при увеличении концентрации берберина в эксперименте *in vitro* методом Transwell количество инвазирующих и метастазирующих клеток рака желудка значительно снизилось [61].

Берберин вызывал сниженную регуляцию интегрин $\alpha v \beta 3$ c-Src, протеинкиназы C (PKC δ) и AP-1, что позволяет предположить подавление инвазии и миграции клеток человеческой хондросаркомы JJ012 [58]. Подобное действие показано и на клетках рака простаты PC-3, в которых берберин ингибировал сигнальные молекулы, связанные

с TGF- β , индуцирующие эпителиально-мезенхимальный переход (EMT): костный морфогенетический белок 7 (BMP7) и фактор дифференцировки узлового роста (NODAL) [59].

По результатам другого исследования, берберин ингибировал инвазию и метастазирование клеток колоректального рака (клетки SW620 и LoVo) через ингибирование сигнального пути COX-2/PGE2-JAK2/STAT3 [60].

Берберин значительно ингибировал подвижность, инвазию и миграцию клеток человеческой меланомы A375.S2, через ингибирование ассоциированных с метастазами белков, таких как ROCK1, FAK, Ras Homolog Family Member A (RhoA), NF-κB и u-PA, что приводило к ингибированию MMP-1 и MMP-13 *in vitro* [57]. Таким образом, существует много данных современной литературы в пользу того, что берберин способен ингибировать метастатический и миграционный потенциал в клетках различных опухолевых культур, влияя на сигнальные пути p38 MAPK, PPAR, JNK, AKT/mTORC1, COX-2/PGE2-JAK2/STAT3, MAPK/mTOR/p70S6K и NF-κB, подавляя действие MMP.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Берберин — это натуральный изохинолиновый алкалоид, способный контролировать молекулярные механизмы в опухолевых клетках через модуляцию ключевых для пролиферации, апоптоза, инвазии, метастазирования,

аутофагии сигнальных путей, что обосновывает его уже известные, так и предполагает возможные противоопухолевые свойства.

Хотя точный механизм действия берберина как противоопухолевой субстанции ещё не полностью объяснён, доклинические испытания, включающие определение молекулярных мишеней, имеют важное значение для развития новых подходов к лечению и установления места берберина в протоколах противоопухолевой терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: С.В.Т. — концептуализация, анализ литературных источников, создание черновика, создание рисунков для рукописи; Е.Ю.З. — редактирование рукописи, общее руководство; Л.Н.В. — редактирование рукописи; Я.С.Е. — ресурсное обеспечение исследования; Е.М.И. — утверждение окончательного варианта статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Поиск нату-

ральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорригирующими свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo*» (регистрационный № 124022100044-2 от 2024 года).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. S.V.T. — conceptualization, analysis of literary sources, creation of a draft, creation of figures for the manuscript; E.Yu.Z. — editing the manuscript, general supervision; L.N.V. — editing the manuscript; Ya.S.E. — resource support for the study; E.M.I. — approval of the final version of the article. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. The study was carried out with the financial support of the state task «Search for natural and synthetic secondary plant metabolites with antitumor and immunocorrective properties in *in vitro* and *in vivo* models» registration number 124022100044-2 of 2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12–49. doi: 10.3322/caac.21820 EDN: OQJNAB
2. Ahmady OA, Kamel MW, Abouelfadl DM, et al. Berberine attenuates epithelial mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via activating A2aR and mitigating the SDF-1/CXCR4 signaling. *Life Sci.* 2023;322:121665. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121665 EDN: NGGAXB
3. Kit OI, Gevorkyan YuA, Soldatkina NV, et al. Modern surgical strategies for the treatment of metastatic colorectal cancer (literature review). *South Russian Journal of Cancer.* 2024;5(3):102–110. doi: 10.37748/2686-9039-2024-5-3-9 EDN: LXRYAY
4. Xia Y, Sun M, Huang H, Jin WL. Drug repurposing for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):92. doi: 10.1038/s41392-024-01808-1 EDN: HSJXHI
5. Allegra S, De Francia S, Turco F, et al. Phytotherapy and Drugs: Can Their Interactions Increase Side Effects in Cancer Patients? *J Xenobiot.* 2023;13(1):75–89. doi: 10.3390/jox13010007 EDN: OSQVXL
6. Cuevas-Cianca SI, Romero-Castillo C, Gálvez-Romero JL, et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Compounds from Edible Plants with Anti-Cancer Activity and Their Potential Use as Drugs. *Molecules.* 2023;28(3):1488. doi: 10.3390/molecules28031488 EDN: TNNNGD
7. Zlatnik EYu, Sagakyants AB, Nepomnyashchaya EM, et al. Possibilities of using secondary plant metabolites as antitumor agents. *Kazan Medical Journal.* 2024;105(5):813–824. doi: 10.17816/KMJ64368 EDN: PCGTPC
8. Laurindo LF, de Maio MC, Minniti G, et al. Effects of Medicinal Plants and Phytochemicals in Nrf2 Pathways during Inflammatory Bowel Diseases and Related Colorectal Cancer: A Comprehensive

Review. *Metabolites.* 2023;13(2):243. doi: 10.3390/metabo13020243 EDN: GQIGKV

9. Olofinson K, Abrahamse H, George BP. Therapeutic Role of Alkaloids and Alkaloid Derivatives in Cancer Management. *Molecules.* 2023;28(14):5578. doi: 10.3390/molecules28145578 EDN: VQUWWC

10. Gahtori R, Tripathi AH, Kumari A, et al. Anticancer plant-derivatives: Deciphering their oncopreventive and therapeutic potential in molecular terms. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2023;9(1):14. doi: 10.1186/s43094-023-00465-5 EDN: AQVSXE

11. Zou Y, Wang S, Zhang H, et al. The triangular relationship between traditional Chinese medicines, intestinal flora, and colorectal cancer. *Med Res Rev.* 2024;44(2):539–67. doi: 10.1002/med.21989 EDN: GFHAWD

12. Habtemariam S. Recent advances in berberine inspired anticancer approaches: from drug combination to novel formulation technology and derivatization. *Molecules.* 2020;25(6):1426. doi: 10.3390/molecules25061426 EDN: JXNAQH

13. Farooq U, Qureshi AK, Noor H, et al. Plant extract-based fabrication of silver nanoparticles and their effective role in antibacterial, anticancer, and water treatment applications. *Plants.* 2023;12(12):2337. doi: 10.3390/plants12122337 EDN: EROFYK

14. Chen H, Ye C, Wu C, et al. Berberine inhibits high fat diet-associated colorectal cancer through modulation of the gut microbiota-mediated lysophosphatidylcholine. *Int J Biol Sci.* 2023;19(7):2097. doi: 10.7150/ijbs.81824 EDN: ZYAWOZ

15. Ling Q, Fang J, Zhai C, et al. Berberine induces SOCS1 pathway to reprogram the M1 polarization of macrophages via miR-155-5p in colitis-associated colorectal cancer. *Eur J Pharm.* 2023;949:175724. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175724 EDN: MKLDDL

16. Goel A. Current understanding and future prospects on Berberine for anticancer therapy. *Chem Biol Drug Des.* 2023;102(1):177–200. doi: 10.1111/cbdd.14231 EDN: CNFLCP
17. Liu L, Fan J, Ai G, et al. Berberine in combination with cisplatin induces necroptosis and apoptosis in ovarian cancer cells. *Biol res.* 2019;52:1–4. doi: 10.1186/s40659-019-0243-6
18. Mezheva IV, Filippova SYu, Timofeeva SV, et al. Antimigratory effect of berberine in T98G, U87MG and primary glioma cell culture. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(15):e15045. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e15045 EDN: NWTYHW
19. Chandra S, Gahlot M, Choudhary AN, et al. Scientific evidences of anticancer potential of medicinal plants. *Food Chemistry Advances.* 2023;2:100239. doi: 10.1016/j.focha.2023.100239 EDN: YQWQVA
20. Cao F, Xia W, Dai S, et al. Berberine: An inspiring resource for the treatment of colorectal diseases. *Biomed Pharmacother.* 2023;167:115571. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115571 EDN: MXFOKY
21. Shakeri F, Kiani S, Rahimi G, Boskabady MH. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Berberis vulgaris* and its constituent berberine, experimental and clinical, a review. *Phytother Res.* 2024;38(4):1882–902. doi: 10.1002/ptr.8077 EDN: GRTLRE
22. Wani AK, Akhtar N, Mir TU, et al. Targeting apoptotic pathway of cancer cells with phytochemicals and plant-based nanomaterials. *Biomolecules.* 2023;13(2):194. doi: 10.3390/biom13020194 EDN: VEBAJU
23. Gielecińska A, Kciuk M, Mujwar S, et al. Substances of natural origin in medicine: Plants vs. cancer. *Cells.* 2023;12(7):986. doi: 10.3390/cells12070986 EDN: WKQKQS
24. Mohammed HA, Emwas AH, Khan RA. Salt-tolerant plants, halophytes, as renewable natural resources for cancer prevention and treatment: roles of phenolics and flavonoids in immunomodulation and suppression of oxidative stress towards cancer management. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5171. doi: 10.3390/ijms24065171 EDN: XHIWEY
25. Qian BZ. Inflammation fires up cancer metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2017;47:170–176. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.08.006 EDN: YIZJID
26. Ehteshamfar SM, Akhbari M, Afshari JT, et al. Anti-inflammatory and immune-modulatory impacts of berberine on activation of autoreactive T cells in autoimmune inflammation. *J Cell Mol Med.* 2020;24(23):13573–13588. doi: 10.1111/jcmm.16049 EDN: WYRNII
27. Luo Y, Tian G, Zhuang Z, et al. Berberine prevents non-alcoholic steatohepatitis-derived hepatocellular carcinoma by inhibiting inflammation and angiogenesis in mice. *Am J Transl Res.* 2019;11(5):2668–2682.
28. Mokhfi FZ, Al Amin M, Zehravi M, et al. Alkaloid-based modulators of the PI3K/Akt/mTOR pathway for cancer therapy: Understandings from pharmacological point of view. *Chem Biol Interact.* 2024;402:111218. doi: 10.1016/j.cbi.2024.111218 EDN: ACBBOZ
29. Rojjani MV, Alidina J, Esposito N, Rojjani AM. Expression of MMP-2 correlates with increased angiogenesis in CNS metastasis of lung carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3(8):775–81.
30. Su YH, Tang WC, Cheng YW, et al. Targeting of multiple oncogenic signaling pathways by Hsp90 inhibitor alone or in combination with berberine for treatment of colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1853(10 Pt A):2261–72. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.05.012
31. Gielecińska A, Kciuk M, Yahya EB, et al. Apoptosis, necroptosis, and pyroptosis as alternative cell death pathways induced by chemotherapeutic agents? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2023;1878(6):189024. doi: 10.1016/j.bbcan.2023.189024 EDN: CLQKXK
32. Zhu Y, Xie N, Chai Y, et al. Apoptosis Induction, a Sharp Edge of Berberine to Exert Anti-Cancer Effects, Focus on Breast, Lung, and Liver Cancer. *Front Pharmacol.* 2022;13:803717. doi: 10.3389/fphar.2022.803717 EDN: MWTAGJ
33. Tkachenko A. Apoptosis and eryptosis: similarities and differences. *Apoptosis.* 2024;29(3–4):482–502. doi: 10.1007/s10495-023-01915-4 EDN: CDNJFF
34. Rodríguez-González J, Gutiérrez-Kobeh L. Apoptosis and its pathways as targets for intracellular pathogens to persist in cells. *Parasitol Res.* 2023;123(1):60. doi: 10.1007/s00436-023-08031-x EDN: AJAPNM
35. Chen Q, Hou Y, Li D, et al. Berberine induces non-small cell lung cancer apoptosis via the activation of the ROS/ASK1/JNK pathway. *Ann Transl Med.* 2022;10(8):485. doi: 10.21037/atm-22-1298 EDN: ZHSSEK
36. Yip NK, Ho WS. Berberine induces apoptosis via the mitochondrial pathway in liver cancer cells. *Oncol Rep.* 2013;30(3):1107–12. doi: 10.3892/or.2013.2543
37. Agnarelli A, Natali M, Garcia-Gil M, et al. Cell-specific pattern of berberine pleiotropic effects on different human cell lines. *Scientific reports.* 2018;8(1):10599. doi: 10.1038/s41598-018-28952-3 EDN: IHLHTW
38. Li H, Li XL, Zhang M, et al. Berberine ameliorates experimental autoimmune neuritis by suppressing both cellular and humoral immunity. *Scand J Immunol.* 2014;79(1):12–9. doi: 10.1111/sji.12123
39. Yang Y, Qi J, Wang Q, et al. Berberine suppresses Th17 and dendritic cell responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2516–22. doi: 10.1167/iov.12-11217
40. Wang YX, Pang WQ, Zeng QX, et al. Synthesis and biological evaluation of new berberine derivatives as cancer immunotherapy agents through targeting IDO1. *Eur J Med Chem.* 2018;143:1858–1868. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.10.078
41. Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): a clinical review. *Phytother Res.* 2019;33(3):504–23. doi: 10.1002/ptr.6252 EDN: SRXADU
42. Spinozzi S, Colliva C, Camborata C, et al. Berberine and its metabolites: relationship between physicochemical properties and plasma levels after administration to human subjects. *J Nat Prod.* 2014;77(4):766–72. doi: 10.1021/np400607k EDN: YAVUDA
43. Liu J, Liu P, Xu T, et al. Berberine induces autophagic cell death in acute lymphoblastic leukemia by inactivating AKT/mTORC1 signaling. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:1813–1823. doi: 10.2147/DDDT.S239247 EDN: NPOJXS
44. Liu J, Zhu Z, Liu Y, et al. MDM2 inhibition-mediated autophagy contributes to the pro-apoptotic effect of berberine in p53-null leukemic cells. *Life sciences.* 2020;242:117228. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117228 EDN: ZJOCYX
45. Liu L, Fan J, Ai G, et al. Berberine in combination with cisplatin induces necroptosis and apoptosis in ovarian cancer cells. *Biol res.* 2019;52:1–4. doi: 10.1186/s40659-019-0243-6
46. Hsieh YC, Athar M, Chaudry IH. When apoptosis meets autophagy: deciding cell fate after trauma and sepsis. *Trends Mol Med.* 2009;15(3):129–38. doi: 10.1016/j.molmed.2009.01.002 EDN: YATOYX
47. Gao M, Yeh PY, Lu YS, et al. OSU-03012, a novel celecoxib derivative, induces reactive oxygen species-related autophagy in hepatocellular carcinoma. *Can Res.* 2008;68(22):9348–57. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1642
48. Yao Z, Wan Y, Li B, et al. Berberine induces mitochondrial mediated apoptosis and protective autophagy in human malignant pleural mesothelioma NCI H2452 cells. *Oncol Rep.* 2018;40(6):3603–10. doi: 10.3892/or.2018.6757 EDN: XZWOIS

49. La X, Zhang L, Li Z, et al. Berberine-induced autophagic cell death by elevating GRP78 levels in cancer cells. *Oncotarget*. 2017;8(13):20909. doi: 10.18632/oncotarget.14959
50. Wang J, Qi Q, Feng Z, et al. Berberine induces autophagy in glioblastoma by targeting the AMPK/mTOR/ULK1-pathway. *Oncotarget*. 2016;7(41):66944. doi: 10.18632/oncotarget.11396 EDN: XZODOP
51. Zhang Q, Wang X, Cao S, et al. Berberine represses human gastric cancer cell growth in vitro and in vivo by inducing cytostatic autophagy via inhibition of MAPK/mTOR/p70S6K and Akt signaling pathways. *Biomed Pharmacother*. 2020;128:110245. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110245 EDN: IYZNCF
52. Khan SU, Fatima K, Malik F, et al. Cancer metastasis: molecular mechanisms and clinical perspectives. *Pharmacol Ther*. 2023; 250:108522. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108522 EDN: KYGWEF
53. Rashid ZA, Bardaweel SK. Novel matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) inhibitors in cancer treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15): 12133. doi: 10.3390/ijms241512133 EDN: FYYQDL
54. Polz A, Morshed K, Drop B, Polz-Dacewicz M. Could MMP3 and MMP9 Serve as Biomarkers in EBV-Related Oropharyngeal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2561. doi: 10.3390/ijms25052561 EDN: TQERGC
55. Ho YT, Lu CC, Yang JS, et al. Berberine induced apoptosis via promoting the expression of caspase-8,-9 and-3, apoptosis-inducing factor and endonuclease G in SCC-4 human tongue squamous carcinoma cancer cells. *Anticancer res*. 2009;29(10):4063–70.

56. Hamsa TP, Kuttan G. Berberine inhibits pulmonary metastasis through down-regulation of MMP in metastatic B16F-10 melanoma cells. *Phytother Res*. 2012;26(4):568–78. doi: 10.1002/ptr.3586
57. Liu JF, Lai KC, Peng SF, et al. Berberine inhibits human melanoma A375. S2 cell migration and invasion via affecting the FAK, uPA, and NF- κ B signaling pathways and inhibits PLX4032 resistant A375. S2 cell migration in vitro. *Molecules*. 2018;23(8):2019. doi: 10.3390/molecules23082019
58. Wu CM, Li TM, Tan TW, et al. Berberine Reduces the Metastasis of Chondrosarcoma by Modulating the α v β 3 Integrin and the PKC δ , c-Src, and AP-1 Signaling Pathways. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013(1):423164. doi: 10.1155/2013/423164
59. Liu CH, Tang WC, Sia P, et al. Berberine inhibits the metastatic ability of prostate cancer cells by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)-associated genes with predictive and prognostic relevance. *Int J Med Sci*. 2015;12(1):63. doi: 10.7150/ijms.9982
60. Liu X, Ji Q, Ye N, et al. Berberine inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via COX-2/PGE2 mediated JAK2/STAT3 signaling pathway. *PloS one*. 2015;10(5):e0123478. doi: 10.1371/journal.pone.0123478
61. Hu Q, Li L, Zou X, et al. Berberine attenuated proliferation, invasion and migration by targeting the AMPK/HNF4 α /WNT5A pathway in gastric carcinoma. *Front pharmacol*. 2018;9:1150. doi: 10.3389/fphar.2018.01150

ОБ АВТОРАХ

*** Тимофеева Софья Владимировна**, науч. сотрудник, лаб. клеточных технологий;
адрес: Россия, 344019, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия;
ORCID: 0000-0002-5945-5961;
eLibrary SPIN: 5362-1915;
e-mail: timofeeva.sophia@gmail.com

Златник Елена Юрьевна, д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотрудник, лаб. иммунофенотипирования опухолей;
ORCID: 0000-0002-1410-122X;
eLibrary SPIN: 4137-7410;
e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Вашенко Лариса Николаевна, д-р мед. наук, проф., зав. отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы;
ORCID: 0000-0003-1610-0826;
eLibrary SPIN: 5573-4396;
e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Енин Ярослав Сергеевич, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии;
ORCID: 0000-0002-4572-1579;
eLibrary SPIN: 7683-2286;
e-mail: dendro51@yandex.ru

Непомнящая Евгения Марковна, д-р мед. наук, проф., врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение;
ORCID: 0000-0003-0521-8837;
eLibrary SPIN: 8930-9580;
e-mail: iftrnioi@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Sofia V. Timofeeva**, res. Assoc., Cellular Technology Lab.;
address: 14th Line st, Russia, Rostov-on-Don, 344019;
ORCID: 0000-0002-5945-5961;
eLibrary SPIN: 5362-1915;
e-mail: timofeeva.sophia@gmail.com

Elena Yu. Zlatnik, MD, Dr. Sci. (Med.), prof., chief res. assoc., Tumor Immunophenotyping Lab.;
ORCID: 0000-0002-1410-122X;
eLibrary SPIN: 4137-7410;
e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Larisa N. Vaschenko, MD, Dr. Sci. (Med.), prof., head of Depart. of tumors of bones, skin, soft tissues and mammary gland;
ORCID: 0000-0003-1610-0826;
eLibrary SPIN: 5573-4396;
e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Yaroslav S. Enin, junior res. assoc., molecular oncology lab.;
ORCID: 0000-0002-4572-1579;
eLibrary SPIN: 7683-2286;
e-mail: dendro51@yandex.ru

Evgeniya M. Nepomnyashchaya, MD, Dr. Sci. (Med.), prof., pathologist, pathological anatomy Depart.;
ORCID: 0000-0003-0521-8837;
eLibrary SPIN: 8930-9580;
e-mail: iftrnioi@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author