

© Коллектив авторов, 2025  
УДК 616-092+575:599.9

Якубенко Я.А.<sup>1</sup>, Смирнова А.А.<sup>1</sup>, Логинов В.И.<sup>2</sup>, Бурденный А.М.<sup>2,3</sup>, Лялина И.Ю.<sup>1</sup>,  
Казубская Т.П.<sup>4</sup>, Пронина И.В.<sup>1,3</sup>

## Аберрантная экспрессия шести генов системы апоптоза при раке почки

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Государственный университет просвещения», 105005, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Басманный, ул. Радио, д. 10А, стр. 2;

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8;

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4;

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 115478, Москва, Каширское ш., д. 23

**Актуальность.** Рак почки остается одной из наиболее агрессивных и сложно поддающихся лечению злокачественных опухолей. Его характерное бессимптомное течение приводит к позднему выявлению на стадиях, где стандартные методы терапии теряют эффективность, что требует разработки новых терапевтических стратегий, направленных на ключевые молекулярные механизмы онкогенеза. Одним из таких механизмов является нарушение регуляции апоптоза – запрограммированной клеточной гибели, которая в норме служит естественным барьером на пути неконтролируемой пролиферации и выживания поврежденных клеток. Изучение экспрессии регуляторных генов апоптоза не только раскрывает механизмы канцерогенеза, но и открывает пути для разработки новых подходов терапии, таких как использование перспективных ВНЗ-миметиков – малых молекул, селективно ингибирующих антиапоптотические белки семейства Bcl-2. **Целью** настоящей работы являлась оценка изменения экспрессии ключевых генов апоптоза (*DAPK1*, *BCL2*, *BCL2L11/BIM*, *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1*, *TP53*) в опухолевой ткани по сравнению с экспрессией этих генов в прилежащей гистологически нормальной ткани почки.

**Методы.** В работе использовали парные образцы операционного материала (опухоль/прилежащая гистологически нормальная ткань) от 45 пациентов с диагнозом «светлоклеточный рак почки», которые были собраны и клинически охарактеризованы в НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». РНК выделяли из ткани стандартным методом. Анализ уровней экспрессии исследуемых генов проводили методом обратной транскрипции с последующей real-time ПЦР на приборе CFX 96 Bio-Rad. Статистическую обработку результатов провели с применением ANOVA – теста после оценки нормальности распределения в тесте Шапиро-Уилка в программе CFX Maestro 2.3 Bio-Rad.

**Результаты.** Показано статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) снижение экспрессии в 1,58–2,63 раза по медиане генов *BCL2L11/BIM*, *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1*, *DAPK1* и *TP53* в опухолевой ткани рака почки по сравнению с прилежащей гистологически нормальной. Анализ экспрессии генов системы апоптоза в зависимости от клинико-патоморфологических параметров показал, что исследованные гены демонстрируют стадийно-зависимую динамику при раке почки. На уровне тенденции выявлена активация гена *BCL2* на I стадии и последовательное восстановление уровня экспрессии генов *BCL2L11/BIM* и *DAPK1* от I стадии к IV стадии онкологического процесса ( $p = 0,051$ ,  $p = 0,085$ ,  $p = 0,062$ , соответственно). Показано статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) снижение экспрессии гена *BCL2*, а также увеличение уровня экспрессии генов *DAPK1* и *TP53* в образцах опухоли, прорастающей капсулу почки (Т3-4), по сравнению с опухолями находящимися в паренхиме почки (Т<sub>1</sub>). Получены статистически значимые данные ( $p \leq 0,01$ ) об увеличении уровня экспрессии по медиане для генов *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1* в образцах с лимфогенным метастазированием в 22,22 и 46,82 раза, соответственно. Показано на уровне тенденции ( $0,1 < p \leq 0,05$ ) восстановление экспрессии гена *DAPK1* в образцах опухоли, имеющих метастазы в другие органы и ткани организма.

**Заключение.** Проведенное исследование подтверждает стадийно-зависимую дерегуляцию апоптоза при раке почки с преобладанием антиапоптотических сигналов уже на ранних стадиях. Полученные данные обосновывают будущие исследования применения селективных ВНЗ-миметиков с учетом особенностей экспрессии апоптоз – ассоциированных генов при раке почки.

**Ключевые слова:** экспрессия; апоптоз; почечно-клеточный рак; рак почки

**Для цитирования:** Якубенко Я.А., Смирнова А.А., Логинов В.И., Бурденный А.М., Лялина И.Ю., Казубская Т.П., Пронина И.В. Аберрантная экспрессия шести генов системы апоптоза при раке почки. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 57–69

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.57-69

**Участие авторов:** Проведение исследования уровней экспрессии генов – Якубенко Я.А., Смирнова А.А.; концепция и дизайн исследования, подготовка иллюстративного материала, проведение исследования – Пронина И.В.; статистическая обработка результатов – Пронина И.В., Лялина И.Ю.; написание и редактирование статьи, дизайн таблиц – Логинов В.И.; редактирование статьи – Бурденный А.М., Лялина И.Ю.; сбор и описание материала – Казубская Т.П.; общее руководство исследованием – Пронина И.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Пронина Ирина Валерьевна, e-mail: zolly\_sten@mail.ru

**Финансирование:** Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 122041400080-0).

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности:** Авторы благодарят сотрудников НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина за сбор и клинко-гистологическую характеристику образцов светлоклеточного рака почки.

Поступила 08.09.2025

Принята к печати 25.11.2025

Опубликована 30.12.2025

Yakubenko Ya.A.<sup>1</sup>, Smirnova A.A.<sup>1</sup>, Loginov V.I.<sup>2</sup>, Burdenny A.M.<sup>2,3</sup>, Lyalina I.Yu.<sup>1</sup>, Kazubskaya T.P.<sup>4</sup>,  
Pronina I.V.<sup>1,3</sup>

## Aberrant expression of six apoptosis genes in kidney cancer

<sup>1</sup>State University of Education, Faculty of Natural Sciences, Department of Physiology, Human Ecology and Biomedical Knowledge, 10A-2 Radio st., Basmanny mun. dist., Moscow, 105005, Russian Federation;

<sup>2</sup>Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russian Federation;

<sup>3</sup>Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, 4 Kosygina str., Moscow, 119334, Russian Federation;

<sup>4</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russian Federation

**Background.** Kidney cancer remains one of the most aggressive and difficult to treat malignant tumors. Its characteristic asymptomatic course leads to late diagnostics at stages where standard therapy methods lose their effectiveness, which requires the development of new therapeutic strategies targeting key molecular mechanisms of oncogenesis. One of these mechanisms is a violation of the regulation of apoptosis – programmed cell death, which normally serves as a natural barrier to uncontrolled proliferation and survival of damaged cells. Studying the expression of apoptosis regulatory genes not only reveals the mechanisms of carcinogenesis, but also opens up ways for developing new therapeutic approaches, such as the use of BH3-mimetics – small molecules that selectively inhibit anti-apoptotic proteins of the Bcl-2 family. **Aim.** This work was to evaluate changes in the expression of key apoptotic genes (*DAPK1*, *BCL2*, *BCL2L11/BIM*, *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1*, and *TP53*) in tumor tissue compared to the expression of these genes in adjacent histologically normal kidney tissue.

**Methods.** In the study, we used paired samples of surgical biopsies (tumor / adjacent histologically normal tissue) from 45 patients diagnosed with clear cell renal cell carcinoma, which were collected and clinically characterized at the Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. RNA was isolated using a standard method. The expression levels of the studied genes were analyzed using reverse transcription followed by real-time PCR on CFX 96 Bio-Rad thermal cycler. Statistical processing of the results was performed using the ANOVA test after assessing the normality of distribution in the Shapiro-Wilk test in the CFX Maestro 2.3 Bio-Rad software.

**Results.** A significant ( $p \leq 0.05$ ) decrease in expression by 1.58–2.63 times by the median of *BCL2L11/BIM*, *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1*, *DAPK1* and *TP53* genes was shown in tumor tissue compared to adjacent histologically normal kidney tissue. Analysis of the expression of the apoptotic genes depending on the clinical and pathomorphological parameters showed that the studied genes demonstrated stage-dependent dynamics in kidney cancer. At the trend level, activation of the *BCL2* gene was revealed at stage I and consistent restoration of the expression level of the *BCL2L11/BIM* and *DAPK1* genes was shown from stage I to stage IV of the oncological process ( $p = 0.051$ ,  $p = 0.085$ ,  $p = 0.062$ , respectively). A significant ( $p \leq 0.05$ ) decrease in the expression of the *BCL2* gene, as well as an increase in the expression level of the *DAPK1* and *TP53* genes in samples of tumors invading the renal capsule ( $T_{3-4}$ ) was shown compared to tumors located in the renal parenchyma ( $T_1$ ). Statistically significant data ( $p \leq 0.01$ ) were obtained on an increase in the expression level by the median for the *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1* genes in samples with lymphogenous metastasis by 22.22 and 46.82 times, respectively. The restoration of *DAPK1* gene expression in tumor samples with metastases to distant organs and tissues of the body was shown at the trend level ( $0.1 < p \leq 0.05$ ).

**Conclusion.** The study confirms stage-dependent deregulation of apoptosis in kidney cancer with a predominance of anti-apoptotic signals at the early stages. The data obtained substantiate future studies of the use of selective BH3-mimetics taking into account the features of the expression of apoptosis-associated genes in kidney cancer.

**Key words:** expression; apoptosis; renal cell carcinoma; kidney cancer

**For citation:** Yakubenko Ya.A., Smirnova A.A., Loginov V.I., Burdenny A.M., Lyalina I.Yu., Kazubskaya T.P., Pronina I.V. Aberrant expression of six genes of the apoptotic system in kidney cancer. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(4): 57–69

**DOI:** 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.57-69

**Authors' participation:** conducting the expression study – Yakubenko Ya.A., Smirnova A.A.; concept and design of the study, preparation of illustrative material, conducting the study – Pronina I.V.; statistical processing of the results – Pronina I.V., Lyalina I.Yu.; writing and editing the article, designing tables – Loginov V.I.; editing the article – Burdenny A.M., Lyalina I.Yu.; collection and description of the material – Kazubskaya T.P.; general supervision of the study – Pronina I.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

**Information about the authors:**

Loginov V.I., <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Burdenny A.M., <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>

Kazubskaya T.P., <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>

Pronina I.V., <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>

**For correspondence:** Pronina Irina Valerievna, e-mail: [zolly\\_sten@mail.ru](mailto:zolly_sten@mail.ru)

**Funding.** The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 122041400080-0)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The authors thank the staff of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology for the collection and clinical and histological characterization of RCC samples.

Received 08.09.2025

Accepted 25.11.2025

Published 30.12.2025

## Введение

Рак почки (РП) остается одной из наиболее агрессивных и сложно поддающихся терапии злокачественных опухолей, что во многом связано с его частым бессимптомным течением и поздней диагностикой. РП представляет собой гетерогенную группу злокачественных солидных опухолей, развивающихся из различных типов клеток почечной паренхимы. Согласно данным официальной статистики, РП стабильно занимает 10-е место в структуре онкологической заболеваемости в России, а средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом рак почки у мужчин составляет 65,7 года, у женщин – 64,7 года [1]. Смертность в период первого года наблюдения – около 20% [2]. В 75–90% случаев выявляемые опухоли являются почечно-клеточными карциномами, среди которых 80% относятся к светлоклеточному почечно-клеточному раку (скПКР). Примерно у 35% больных с локализованной формой болезни в течение наблюдения развиваются отдаленные метастазы. При этом 5-летняя выживаемость больных скПКР с метастазами составляет менее 15% [3]. Для данной опухоли характерно преимущественно гематогенное распространение с частым поражением легких, костей, головного мозга, печени, надпочечников и лим-

фатических узлов. Особенностью скПКР является способность к прямой инвазии в крупные сосуды, включая почечные вены и нижнюю полую вену. Примечательно, что метастатический потенциал сохраняется независимо от размеров первичного очага [4].

Макроскопически светлоклеточные карциномы представляют собой плотные желтоватые образования коркового слоя почки, часто содержащие участки кистозных изменений, кровоизлияний и некрозов. Характерный желтый цвет обусловлен накоплением липидов – холестерина, нейтральных жиров и фосфолипидов. Эти опухоли обычно имеют четкие границы, хотя могут демонстрировать как экспансивный рост с формированием фиброзной капсулы или псевдокапсулы, так и инфильтрацию окружающих тканей. На микроскопическом уровне отмечается светлая, прозрачная цитоплазма и хорошо различимые клеточные мембраны (**Рис. 1а/а**).

На молекулярном уровне для скПКР характерно нарушение экспрессии генов, регулирующих метаболизм и гомеостаз клетки, в том числе одной из разновидностей программируемой клеточной гибели – апоптоза, что ведет к росту опухоли, активации ангиогенеза и метастазированию [5]. Способность опухолевых клеток уклоняться от апоптоза считается ключевой особенностью канцерогенеза, обеспечивающей их устойчивость к тера-

печивтическим воздействиям и способствующей прогрессии заболевания [6].

В основе этого лежит дисбаланс в экспрессии про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2, нарушения в каскаде активации каспаз, а также аномалии в сигнальных путях, связанных с рецепторами смерти [7]. Являясь главными регуляторами апоптоза, белки семейства Bcl-2 функционально разделяются на две подгруппы с диаметрально противоположными ролями. Одни представители данного семейства проявляют проапоптотические свойства, другие препятствуют функциональной активности проапоптотических белков, тем самым проявляя антиапоптотическую активность (рис. 16/б). При этом следует отметить, что BH3-домен представляет собой консервативный структурный элемент, характерный для всех представителей семейства Bcl-2. Этот домен выступает центральным звеном в формировании взаимодействия между проапоптотическими и ан-

тиапоптотическими белками [8]. Белки семейства Bcl-2 управляют митохондриальным путем гибели клеток, определяя баланс между выживанием и гибелью через взаимодействие про- и антиапоптотических факторов. DAPK1 интегрирует сигналы стресса, модулируя как апоптоз, так и аутофагию, что делает его важным элементом в предотвращении неконтролируемой пролиферации. TP53, в свою очередь, выступает центральным координатором ответа на повреждения ДНК, останавливая клеточный цикл для репарации или инициируя гибель при необратимых нарушениях (рис. 1в/с).

Ген BCL2 (B-cell lymphoma 2) кодирует одноименный антиапоптотический белок семейства Bcl-2, основная функция которого заключается в стабилизации наружной митохондриальной мембраны. Он предотвращает образование пор в мембране, блокируя высвобождение цитохрома C и других апоптогенных факторов, тем самым сохраняя жизнеспособность клетки [9]. Сверхэкспрессия гена

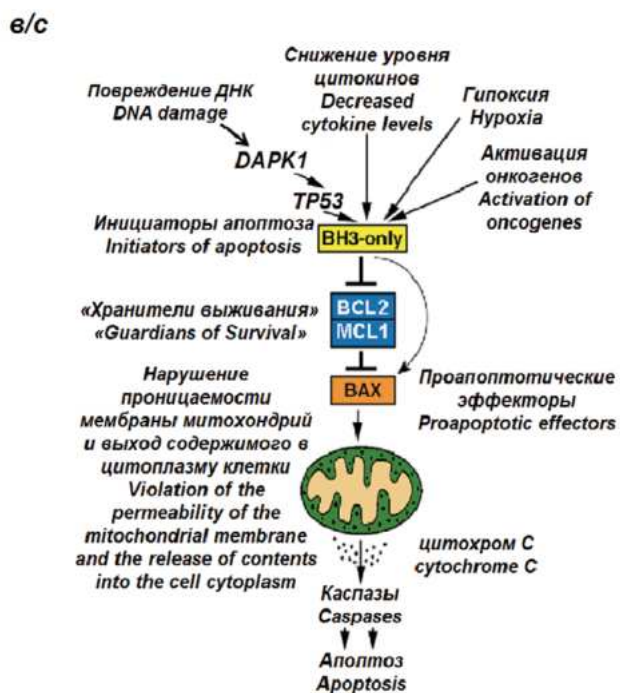
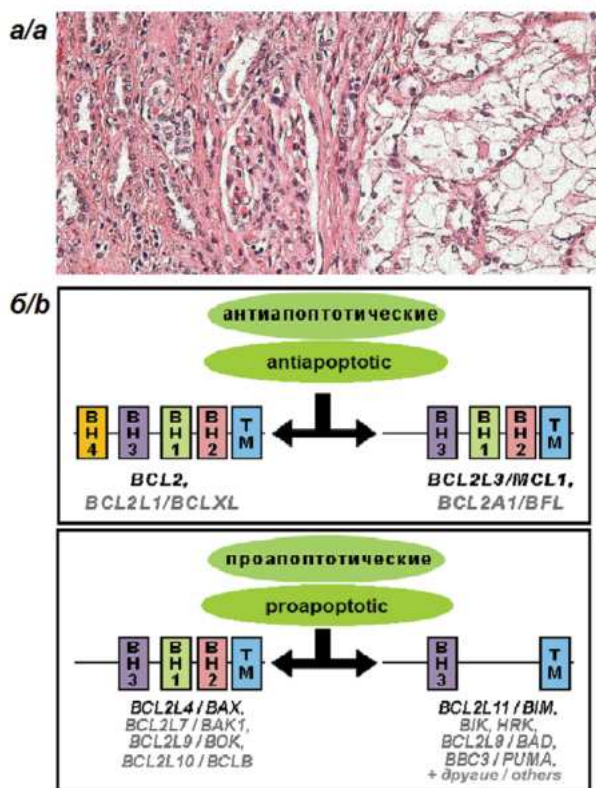


Рис. 1. а: Микрофотография гистологического среза светлоклеточного рака почки (окраска гематоксилином и эозином; увеличение в 100 раз); б: Про- и антиапоптотические члены семейства BCL2 (черным цветом отмечены гены, исследуемые в работе); в: Показано, как семейство белков Bcl-2 контролирует программируемую смерть клеток.

Fig. 1. a: Micrograph of histological section of clear cell renal cell carcinoma (stained with hematoxylin and eosin; magnification 100x); b: Pro- and anti-apoptotic members of the BCL2 family (genes studied in the work are marked in black); c: The scheme of control of programmed cell death by proteins of the Bcl-2 family.

*MCL1* (Myeloid Cell Leukemia 1) ассоциирована с агрессивным фенотипом опухоли, устойчивостью к апоптозу и резистентностью к химиотерапии. В опухолевых клетках *MCL1* часто становится «зависимым фактором выживания», что делает его привлекательной мишенью для терапии [10]. В то же время, проапоптотический белок *BAX* непосредственно участвует в образовании пор во внешней митохондриальной мембране, вследствие чего происходит увеличение её проницаемости. Ген *BIM*, в свою очередь, кодирует белок, регулирующий активность *BAX*, оказывая на него активирующее действие. Кроме того, он обладает способностью взаимодействовать с антиапоптотическими членами семейства *BCL2*, тем самым инактивируя их и способствуя гибели клетки [11]. Ассоциированная со смертью протеинкиназа 1 (*DAPK1*) принадлежит к семейству серин/треониновых (Ser/Thr) киназ, обладающих функциями подавления опухолевого роста и регуляции ключевых клеточных процессов, включая апоптоз и аутофагию. *DAPK1* выступает ключевым медиатором проапоптотических путей, реагируя на широкий спектр стимулов – от внутренних повреждений (например, повреждение ДНК) до внешних сигналов (таких как TNF- $\alpha$  или снижение уровня цитокинов) [12]. Ген *TP53* кодирует белок p53 – ключевой регулятор клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза. Этот ген относится к классу супрессоров опухолей, а его продукт, белок p53, часто называют «стражем генома» за способность предотвращать накопление генетических повреждений. Белок p53 интегрирует сигналы клеточного стресса, балансируя между временной остановкой цикла для «починки» ДНК, запуском программируемой гибели при необратимых повреждениях и усилением систем восстановления, что в совокупности обеспечивает защиту организма от злокачественной трансформации [13].

Таким образом, понимание молекулярных основ работы генов системы апоптоза формирует фундаментальную базу для разработки инновационных терапевтических стратегий. Нацеливание на специфические белки, такие как антиапоптотические члены семейства *Bcl-2* или киназные домены *DAPK1*, открывает пути к созданию препаратов, восстанавливающих естественные механизмы гибели в злокачественных клетках. Одновременно мониторинг экспрессии этих генов в клинической практике способствует персонализации лечения, повышая его эффективность с учетом индивидуальных особенностей опухоли.

Целью настоящей работы являлась оценка изменения экспрессии ключевых генов апоптоза (*DAPK1*, *BCL2*, *BCL2L11/BIM*, *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1*, *TP53*) в опухолевой ткани по сравнению с экспрессией этих генов в прилежащей гистологически нормальной ткани почки.

## Методика

Материалом для исследования послужили парные образцы (опухоль/прилежащая гистологически нормальная ткань почки) из операционного материала 45 пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В отделе патоморфологии опухолей данного исследовательского центра все опухоли были морфологически охарактеризованы на основании критериев классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [14]. Клинико-морфологические характеристики образцов скПКР представлены в **таблице 1**.

Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288) и с разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» на основании соглашения от 20.01.2020 № 20/1 о взаимном сотрудничестве с ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Забор ткани производили только у больных, не получавших до операции лучевую, гормональную или химиотерапию. Полученный биологический материал помещали в жидкий азот и хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Высокомолекулярную суммарную РНК выделяли с помощью модифицированного авторами метода гуанидинтиоцианат-фенол-хлороформенной экстракции [15, 16]. Оценку качества и концентрации нуклеиновых кислот осуществляли по оптической плотности на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 («Thermo Fisher Scientific», США).

Для оценки уровня экспрессии исследуемых генов РНК, выделенная из биологических образцов, была использована для проведения реакции обратной транскрипции с помощью набора реактивов MMLV RT kit # SK021 (ЗАО «Евроген», Россия). Синтезированную кДНК использовали в качестве матрицы при проведении ПЦР с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) при помощи набора qPCRmix-HS SYBR (ЗАО «Евроген», Россия) на амплификаторе BioRad CFX96 qPCR System («Bio-Rad», США). Последовательности праймеров и условия проведения ПЦР для генов *DAPK1*, *BCL2*, *BCL2L11/BIM*, *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1*, *TP53*, а также генов *B2M* и *ACTB*, являющихся эндогенными внутренними контролями, относительно которых проводили нормирование продуктов амплификации исследуемых генов, приведены в **таблице 2**. В качестве отрицательно контроля использовали пробы без кДНК. Результаты ПЦР в реальном времени были проанализированы по ме-

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-патоморфологические параметры больных скПКР**  
**Clinical and pathomorphological parameters of patients with ccRCC**

Клинико-патоморфологический параметр Clinical and pathomorphological parameters		Всего образцов Total number of samples n=45, (%)
Стадия опухолевого процесса Stage of cancer process	I	18, (40,0)
	II	12, (26,7)
	III	10, (22,2)
	IV	5, (11,1)
Размер первичной опухоли, (Т) Primary tumor size (T)	T1	20, (44,45)
	T2	10, (22,22)
	T3-T4	15, (33,33)
Лимфогенное метастазирование, (N) Lymphogenous metastasis (N)	N0	36, (83,72)
	N1	5, (11,63)
	N2	2, (4,65)
Удаленное метастазирование (M) Distant metastasis (M)	M0	41, (91,11)
	M1	4, (8,89)

тоду определения величины  $\Delta\Delta C_T$  [17]. ПЦР для каждого образца и гена проводили в трех повторах.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием специализированного программного обеспечения CFX Maestro версии 2.3 (Bio-Rad, США), предназначенного для анализа и визуализации результатов ПЦР в реальном времени и соответствующего международным стандартам биоинформатики. В ходе анализа были выполнены расчеты ANOVA и MANOVA для оценки значимости различий в экспрессии генов между группами, а также тест Шапиро-Уилка для проверки нормальности распределения данных. Применение программного обеспечения CFX Maestro версии 2.3 позволило обеспечить высокую точность расчетов, воспроизводимость результатов и наглядную визуализацию данных, что полностью соответствует современным требованиям доказательной медицины. Построение диаграмм и расчет дополнительных данных, таких как определение медианы, выполнены в программе Microsoft Excel 2010, что обеспечило наглядную визуализацию данных и базовую статистическую оценку. Различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ .

Таблица 2 / Table 2

**Нуклеотидные последовательности праймеров и параметры количественной ПЦР с детекцией в реальном времени**  
**Oligonucleotide sequences and qPCR-RT parameters**

Ген Gene	Структура праймеров (5'-3') Primer Structure (5'-3')	$T_{отж}$ , °C $T_{ан}$ , °C	Размер продукта, п.н. Product size, bp
<i>BCL2</i>	F: AATGTGTGTGGAGAGCGTCAA R: AGGAGAAATCAAACAGAGGC	60	172
<i>BCL2L3/MCL1</i>	F: TCAGCGACGGCGTAACAAACT R: ACAAACCCATCCCAGCCTCTT	56	187
<i>BCL2L4/BAX</i>	F: CCCGAGAGGTCTTTTCCGAG R: CCAGCCCATGATGGTTCTGAT	62	155
<i>BCL2L11/BIM</i>	F: TGCCAGGCCTTCAACCACTATCTCA R: GGGTGGTCTTCGGCTGCTTGGTAAT	60	176
<i>DAPK1</i>	F: CAGTTTGCGGTTGTGAAGAA R: CCTGCAACGAGTTCCAAGAT	60	227
<i>TP53</i>	F: GGAGCCGCAGTCAGATCCTAG R: ACGGCAAGGGGACAGAACG	60	104
<i>B2M</i>	F: TGACTTTGTACAGCCCAAGATAG R: CAAATGCGGCATCTTCAAACCTC	60	81
<i>ACTB</i>	F: GTGGGAGTGGGTGGAGGC R: TCAACTGGTCTCAAGTCAGTG	60	127

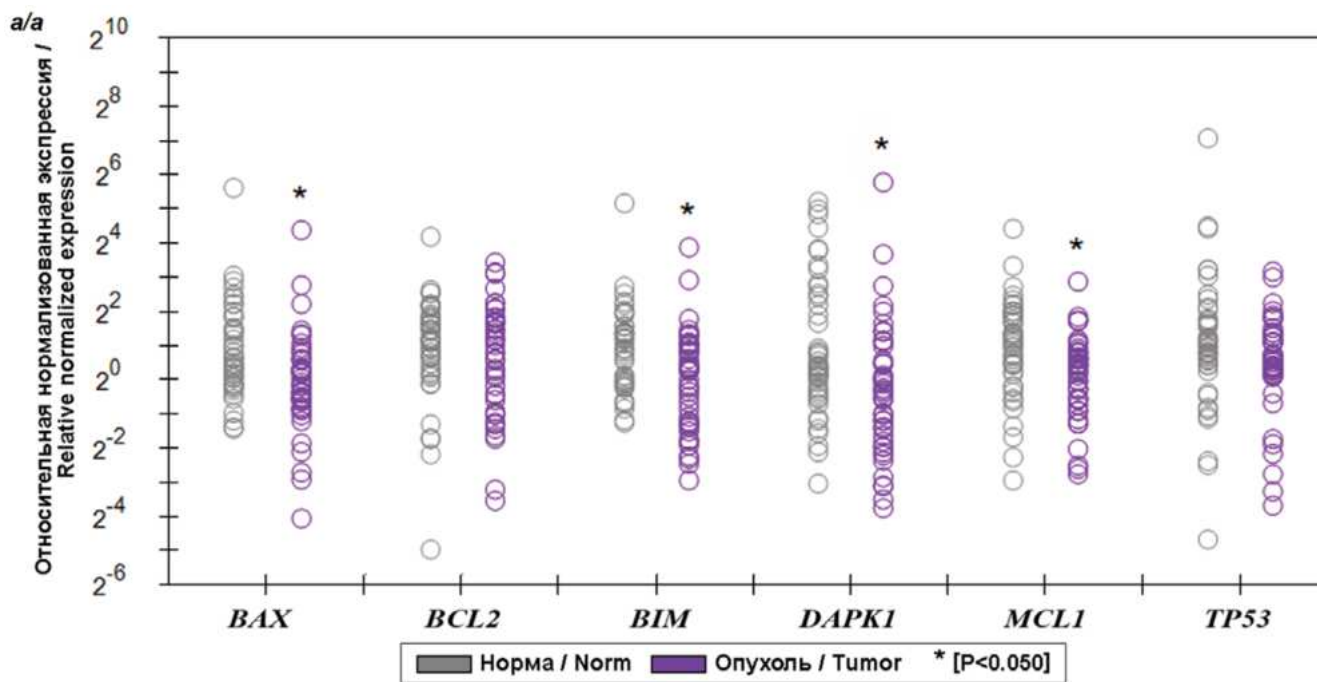
### Результаты

В ходе работы были получены и проанализированы данные об изменении уровней экспрессии ряда генов системы апоптоза (*BCL2*, *BCL2L11/VIM*, *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1*, *DAPK1* и *TP53*) в опухолевой ткани по сравнению с экспрессией этих генов в прилежащей гистологически нормальной ткани почки. Экспрессия генов *BAX*, *VIM*, *DAPK1*, *MCL1* и *TP53* достоверно снижалась в 1,58-2,63 раза по медиане  $p \leq 0,05$  (рис. 2а/а и 2б/б).

Анализ экспрессии генов системы апоптоза в зависимости от клинико-патоморфологических параметров показал, что исследованные гены демонстрируют стадийно-зависимую динамику при раке почки. На уров-

не тенденции выявлена активация гена *BCL2* на I стадии и последовательное восстановление уровня экспрессии генов *BCL2L11/VIM* и *DAPK1* от I стадии к IV стадии онкологического процесса ( $p = 0,051$ ,  $p = 0,085$ ,  $p = 0,062$ , соответственно) (табл. 3).

Анализ экспрессии генов системы апоптоза в зависимости от размера и распространенности опухоли (параметр «Т») выявляет гетерогенную динамику: при общем снижении активности наблюдаются выраженные различия в степени подавления отдельных генов (табл. 4). Показано статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) снижение экспрессии гена *BCL2*, а также увеличение уровня экспрессии генов *DAPK1* и *TP53* в образцах опухоли, прорастающей капсулу почки (T<sub>3-4</sub>), по сравнению с опухолями, находящимися в паренхиме почки (T<sub>1</sub>).



б/б

Ген / Gene	<i>BAX</i>	<i>BCL2</i>	<i>VIM</i>	<i>DAPK1</i>	<i>MCL1</i>	<i>TP53</i>
Изменение уровня экспрессии / Change in expression level	-1,954	1,002	-2,149	-2,635	-1,603	-1,585

Рис. 2. а: Изменение уровней экспрессии генов системы апоптоза в опухоли по сравнению с нормой при раке почки (Серым показан уровень экспрессии в норме, фиолетовым – в опухоли. По оси ординат отложен нормализованный на референсные гены уровень экспрессии (Log2)); б: Числовые значения изменений экспрессии генов системы апоптоза в опухолевой ткани по сравнению с нормой при раке почки.

Fig. 2. a: Changes in the expression levels of apoptotic genes in kidney tumors compared to normal kidney tissue (The expression level in normal kidney tissue is shown in gray, and in tumors in purple. The expression level (Log2) normalized to reference genes is plotted on the ordinate axis); б: Numerical values of changes in the expression of apoptotic genes in tumor compared to normal kidney tissue.

В результате анализа экспрессии генов системы апоптоза (*BCL2*, *BCL2L11/BIM*, *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1*, *DAPK1* и *TP53*) в зависимости от наличия лимфогенного метастазирования (параметр «N») и/или метастазирования в другие органы (параметр «M») получены ста-

статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) восстановление экспрессии гена *BCL2L11/BIM* в образцах опухоли, имеющих метастазы в другие органы и ткани организма (табл. 5). Для гена *DAPK1* изменение экспрессии отмечено на уровне тенденции ( $0,1 < p \leq 0,05$ ).

Таблица 3 / Table 3

**Изменение уровней экспрессии генов системы апоптоза в опухолевой ткани по сравнению с нормой в зависимости от стадии рака почки**

**Changes in the expression levels of apoptotic genes in tumor tissue compared to the norm depending on the stage of kidney cancer**

Ген / Gene Стадия / Stage	<i>BCL2</i>	<i>BAX</i>	<i>BIM</i>	<i>DAPK1</i>	<i>MCL1</i>	<i>TP53</i>
<b>I</b>	<b>1,32*</b>	- 2,28	- 2,46	<b>- 4,74</b>	- 1,60	- 1,78
<b>II</b>	<b>- 1,38</b>	- 1,80	<b>- 3,13</b>	- 2,63	- 1,94	- 0,23
<b>III</b>	- 0,49	- 1,43	- 2,16	- 1,85	- 1,49	- 1,60
<b>IV</b>	- 1,21	- 1,97	<b>- 1,13</b>	<b>- 1,35</b>	- 1,40	- 1,41

\* Жирным шрифтом выделены гены, показавшие значимость результатов на уровне тенденции ( $0,1 < p \leq 0,05$ ).

\* Genes that showed significance of results at the trend level ( $0,1 < p \leq 0,05$ ) are highlighted in bold.

тистически значимые данные ( $p \leq 0,01$ ) об увеличении уровня экспрессии по медиане для генов *BCL2L4/BAX* и *BCL2L3/MCL1* в образцах с лимфогенным метастазированием в 22,22 и 46,82 раза, соответственно. Показано

**Обсуждение**

Статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) снижение уровня экспрессии ключевых проапоптотических генов (*BCL2L11/BIM*, *BCL2L4/BAX*, *DAPK1*) и антиапопто-

Таблица 4 / Table 4

**Уровни экспрессии генов системы апоптоза в клетках опухоли по сравнению с нормальными клетками почки в зависимости от размера опухоли**

**Expression levels of apoptotic system genes in tumor cells compared with normal kidney cells depending on tumor size**

Ген / Gene Параметр / Parameter	<i>BCL2</i>	<i>BAX</i>	<i>BIM</i>	<i>DAPK1</i>	<i>MCL1</i>	<i>TP53</i>
<b>T1</b>	<b>1,20*</b>	- 2,01	- 2,22	<b>- 4,74</b>	- 1,60	<b>- 1,58</b>
<b>T2</b>	- 0,02	- 2,16	- 3,09	- 2,63	- 1,84	- 1,53
<b>T3-T4</b>	<b>- 1,53</b>	- 2,02	- 1,82	<b>- 1,51</b>	- 1,54	<b>- 0,33</b>

\* Жирным шрифтом выделены гены, показавшие статистическую значимость ( $p \leq 0,05$ ).

\* Genes that showed statistical significance ( $p \leq 0,05$ ) are highlighted in bold.

Таблица 5 / Table 5

Уровни экспрессии генов системы апоптоза в ткани опухоли по сравнению с прилегающей нормальной тканью при отсутствии и при наличии метастатических поражений разной локализации при раке почки

Expression levels of apoptotic system genes in tumor tissue compared to adjacent normal tissue in the absence and presence of metastases of different localizations in kidney cancer

Ген / Gene Параметр / Parameter	BCL2	BAX	BIM	DAPK1	MCL1	TP53
<b>N0</b>	<b>- 1,23</b>	<b>- 2,10*</b>	- 2,11	- 2,90	<b>- 1,71</b>	- 1,61
<b>N1</b>	<b>1,18</b>	<b>- 0,09</b>	- 2,94	- 2,94	- 1,37	- 1,47
<b>N2</b>	1,63	- 1,53	- 1,80	- 2,40	<b>- 0,04</b>	- 1,56
<b>M0</b>	- 1,16	- 2,23	- 2,11	<u>- 3,91**</u>	- 1,65	- 1,58
<b>M1</b>	- 1,26	- 1,98	- 0,06	<u>- 1,33</u>	- 1,89	- 1,45

\* Жирным шрифтом выделены гены, показавшие статистическую значимость ( $p \leq 0,01$ ). \*\* Подчеркиванием выделены гены, показавшие значимость результатов на уровне тенденции ( $0,1 < p \leq 0,05$ ).

\* Genes that showed statistical significance ( $p \leq 0.01$ ) are highlighted in bold. \*\* Genes that showed significance of results at the trend level ( $0.1 < p \leq 0.05$ ) are highlighted in underlined.

ческого гена *BCL2L3/MCL1* в опухолевой ткани почки по сравнению с нормой (Рис. 2а/а и 2б/б) свидетельствует о глубоком нарушении регуляции апоптоза в процессе канцерогенеза. Отсутствие значимых изменений в экспрессии *BCL2* на фоне подавления других генов системы указывает на его компенсаторную роль в поддержании выживаемости клеток даже при общем дисбалансе в пользу антиапоптотических сигналов. Все вышеперечисленное, а также снижение уровня экспрессии гена *TP53* более чем в 1,5 раза, возможно, создает предпосылки для устойчивости опухолевых клеток к апоптозу, что способствует их неконтролируемой пролиферации и прогрессии заболевания. В более ранних международных исследованиях также была отмечена aberrantная экспрессия данных генов при скПКР [18, 19].

В результате анализа изменения уровня экспрессии белок-кодирующих генов *BCL2*, *BCL2L11/BIM*, *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1*, *DAPK1* и *TP53* в образцах первичных опухолей скПКР с учётом клинико-патоморфологических особенностей опухоли, таких как стадия опухолевого процесса, размер опухоли, наличие лимфогенного и отдаленного метастазирования, были показаны специфические изменения, отражающие динамическую перестройку механизмов программируемой гибели клеток

в ходе опухолевой прогрессии (табл. 3). На I стадии рака почки наблюдается выраженное подавление экспрессии пяти генов системы апоптоза (*BCL2L11/BIM*, *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1*, *DAPK1* и *TP53*), что указывает на раннюю дестабилизацию механизмов программируемой гибели клеток. Наиболее значимое снижение показано для гена-супрессора *DAPK1*, что, по-видимому, отражает нарушение в проведении сигналов активации апоптоза в клетке [12]. При этом *MCL1* и *TP53*, участвующие в контроле клеточного цикла, теряют свою функциональность, усугубляя дисбаланс. Однако ген *BCL2* демонстрирует повышенную экспрессию, что позволяет предположить его роль в компенсаторном поддержании выживаемости опухолевых клеток [20]. На II стадии продемонстрировано усиленное подавление гена *BIM*, что приводит к дисфункции митохондриального пути апоптоза. Снижение экспрессии *BCL2*, контрастирующее с его повышением на предыдущей стадии, позволяет предположить переключение опухолевых клеток на иные пути поддержания выживаемости, снижая зависимость от классических антиапоптотических факторов. К IV стадии опухолевой прогрессии наблюдается частичное восстановление экспрессии генов *BIM* и *DAPK1*, что, возможно, связано с процессами, вовлеченными в способность к метаста-

зированию опухолевых клеток при скПКР [21, 22]. Экспрессия антиапоптотических генов *BCL2* и *MCL1*, и проапоптотических генов *BAX* и *TP53* продолжает оставаться сниженной. Полученные данные свидетельствуют о стадийно-зависимом характере нарушений апоптоза при развитии скПКР. По мере прогрессирования опухоли происходит неравномерное изменение активности компонентов апоптотической системы: снижение экспрессии отдельных генов сопровождается параллельной стабилизацией или даже частичным восстановлением активности других генов, формируя своеобразный баланс регуляторных процессов. Данная динамика иллюстрирует постепенное усложнение механизмов выживания опухолевых клеток – от тотального подавления апоптоза на начальных стадиях до избирательной регуляции системы на терминальных этапах заболевания, что свидетельствует о выраженной адаптивной способности злокачественных клеток.

Анализ экспрессии генов системы апоптоза в зависимости от размера и распространенности опухоли (параметр «Т») выявил гетерогенную динамику в изменении экспрессии исследованных генов (табл. 4). На начальных этапах ( $T_1$  – опухоль  $\leq 7$  см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки) выраженное подавление экспрессии ( $p < 0,05$ ) наблюдается у проапоптотического гена *DAPK1* и гена *TP53*, что указывает на раннее нарушение механизмов, запускающих клеточную гибель. В то же время повышенная экспрессия гена *BCL2* ( $p < 0,05$ ) способствует выживанию раковых клеток за счёт усиления антиапоптотической защиты. В последующей стадии ( $T_2$  – опухоль  $\geq 7$  см в наибольшем измерении, но не выходит за пределы почки) экспрессия гена *BIM* достигает минимальных значений, при этом уровень *BCL2* снижается до почти нормального. Такое сочетание изменений отражает попытку компенсаторной перестройки клеточных механизмов, но низкий уровень экспрессии гена *BIM* препятствует запуску программы клеточной гибели. При прорастании опухоли капсулы почки и распространении в крупные вены или периферические ткани ( $T_3$ – $T_4$ ) наблюдается подавление экспрессии генов *BCL2* и *MCL1*. Это, в совокупности с устойчивым снижением экспрессии проапоптотических генов *BAX* и *BIM*, приводит к нарушению баланса, необходимого для запуска клеточной смерти. Одновременно отмечается значимое восстановление экспрессии генов *DAPK1* и *TP53*, что может свидетельствовать о попытках клеток восстановить контроль над механизмами регуляции клеточного цикла и стрессовых ответов. Таким образом, наблюдаемое нами смещение акцентов в экспрессионных профилях исследуемых генов отражает сложные механизмы адаптивной перестройки метаболических путей, направ-

ленные на поддержание жизнеспособности опухоли и создание условий для ее неконтролируемой пролиферации.

Анализ динамики экспрессии генов системы апоптоза при метастазировании рака почки (в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы) демонстрирует эволюцию молекулярных взаимодействий. Адаптация опухолевых клеток к различным этапам прогрессии сопровождается перераспределением про- и антиапоптотических сигналов (табл. 5). При регионарном метастазировании ( $N_1$  – метастазами поражены 1–2 близлежащих лимфатических узла) наблюдается гетерогенный профиль экспрессии генов апоптоза, что отражает адаптивность опухолевых клеток на ранних этапах метастатической прогрессии. Повышение уровня *BCL2* создает основу для подавления программируемой клеточной гибели. Восстановление экспрессии гена *BAX* указывает на сохранение некоторой способности клеток к активации программируемой гибели. Однако другие проапоптотические гены, такие как *BIM* и *DAPK1*, остаются значительно подавленными, что в совокупности ограничивает возможности митохондриального пути апоптоза [23]. При прогрессировании до стадии  $N_2$ , характеризующейся множественным поражением регионарных лимфоузлов, можно отметить, что уровень экспрессии антиапоптотического гена *MCL1* практически нормализуется, тогда как экспрессия гена *BCL2* значительно повышена. Это свидетельствует о перераспределении антиапоптотических приоритетов, где клетки, проявляя пластичность, активируют альтернативные пути выживания [9]. В случае опухолей с отдалёнными метастазами ( $M1$ ) наиболее выраженные изменения затрагивают проапоптотические гены *BIM* и *DAPK1*. Одновременное восстановление их экспрессии при стабильно низком уровне экспрессии остальных генов (*BCL2*, *BAX*, *MCL1*, *TP53*) подчеркивает избирательность нарушений в системе апоптоза. Такая динамика согласуется с концепцией адаптации опухоли к метастатическому микроокружению, где выживание клеток обеспечивается за счет комбинации системного подавления апоптоза и активации неканонических путей.

Полученные данные, несмотря на ограниченный размер выборки, демонстрируют сложный и неоднородный баланс про- и антиапоптотических сигналов, способствующих выживанию и агрессивности опухолевых клеток. Это подчёркивает необходимость разработки терапевтических стратегий, направленных на коррекцию дисфункции проапоптотических генов и ингибирование *BCL2*, с адаптацией к особенностям регуляции апоптоза на разных стадиях заболевания для преодоления резистентности к терапии [20].

Молекулярные механизмы взаимодействий внутри белков семейства Bcl-2 стали основой для разработки таргетных терапевтических стратегий [11]. В условиях избытка «BH3-only» белков, например Bim, антиапоптотические представители семейства, связывая их, индуцируют высвобождение Bax/Bak. Малые молекулы – «BH3-only» активаторы, тем самым усиливают проапоптотические сигналы [24]. Однако разработка селективных активаторов, минимизирующих токсичность для здоровых тканей, остается задачей доклинических исследований.

Более успешной стратегией стало ингибирование антиапоптотических членов семейства Bcl-2 с помощью BH3-миметиков – соединений, имитирующих структуру BH3-домена. Селективность подхода объясняется повышенной зависимостью опухолей от антиапоптотических белков, что снижает риски повреждения нормальных тканей [20]. В фокусе научных исследований находятся пять антиапоптотических членов семейства Bcl-2: Bcl-1, Bcl-w, Bcl-xL, Mcl-1 и Bcl-2. Каждый из этих белков участвует в поддержании жизнеспособности злокачественных клеток, что определяет их как важные мишени для BH3-миметиков. Однако эффективность разработки и внедрения ингибиторов для данных мишеней существенно различается, отражая сложности как в создании специфичных молекул, так и в преодолении резистентности опухолей [25]. Так, первые BH3-миметики (ABT 737, Навитоклак), помимо Bcl-2, также ингибировали Bcl-w и Bcl-xL, и их применение ограничивали побочные эффекты, включая тромбоцитопению из-за подавления Bcl-xL. Прорывом стал Венетоклак (ABT-199), селективно связывающийся с Bcl-2 благодаря структурным особенностям, что минимизировало взаимодействие с Bcl-xL [26].

Опухолевые клетки, сталкиваясь с онкогенным стрессом, увеличивают экспрессию как про-, так и антиапоптотических белков. Селективное давление формирует клоны с балансом, обеспечивающим выживание. BH3-миметики, высвобождая проапоптотические факторы, подталкивают клетки с избытком таких белков к гибели. Однако терапия может затрагивать и чувствительные нормальные клетки (например, гематологические), ограничивая безопасность подхода. BH3-миметики демонстрируют эффективность при гематологических опухолях, однако их потенциал в терапии солидных новообразований, включая рак почки, требует дальнейшего изучения. Учитывая выявленное на разных стадиях рака почки подавление проапоптотических генов и вариабельность экспрессии антиапоптотических генов, применение BH3-миметиков выглядит особенно перспективным. На ранних стадиях заболевания стабильная экспрессия *BCL2*, сочетающаяся со снижением *MCL1*, формирует условия для

селективного ингибирования *BCL2*, тогда как при метастазировании усиление его сигналов может повысить терапевтическую эффективность и преодолеть механизмы резистентности. Однако вариабельность экспрессии некоторых проапоптотических генов (*BAX*, *BIM*), наблюдаемая в ходе прогрессирования заболевания, указывает на необходимость комбинирования BH3-миметиков с агентами, воздействующими на альтернативные механизмы клеточного выживания [27].

## Заключение

В результате проведенного исследования был определен профиль экспрессии генов (*DAPK1*, *BCL2*, *BCL2L11/BIM*, *BCL2L4/BAX*, *BCL2L3/MCL1*, *TP53*) системы апоптоза при почечно-клеточной карциноме, который выявил стадийно-зависимую динамику их активности. Установлено, что уже на ранних стадиях заболевания наблюдается преобладание антиапоптотических сигналов над проапоптотическими, что подтверждает центральную роль дерегуляции апоптоза в патогенезе опухоли. Прогрессирование заболевания характеризуется изменением активности антиапоптотических факторов: если на начальных стадиях отмечается стабильная экспрессия *BCL2*, сменяющаяся её снижением на поздних этапах, то *MCL1* демонстрирует нелинейную динамику, которая может отражать адаптацию опухоли к изменяющимся условиям микроокружения. Хотя система белков Bim/Bcl2/Mcl1/Bax считается одной из главных регулирующих апоптоз систем клетки («митохондриальный путь»), при раке почки, вероятно, задействован и клеточный путь апоптоза, связанный с дерегуляцией активности генов *DAPK1* и *TP53*. Таким образом, дисфункция клеточного апоптотического механизма, наряду с изменениями митохондриального пути, формирует комплексный патогенетический профиль заболевания.

Полученные данные обосновывают возможность применения BH3-миметиков, избирательно воздействующих на белки с аномальной экспрессией, что позволяет корректировать апоптоз без глобального нарушения процесса. Эти препараты, ингибирующие *BCL2*, наиболее эффективны при регионарном метастазировании, где гиперэкспрессия *BCL2* служит основным механизмом устойчивости. Выявленная вариабельность экспрессии проапоптотических генов, нелинейная динамика *MCL1* и гетерогенность профиля регуляторов клеточной гибели обосновывают необходимость индивидуализированного терапевтического подхода. Перспективным решением является разработка алгоритмов, интегрирующих молекулярный профиль опухоли и клинические параметры для оптимизации выбора терапии.

### Литература

#### (п.п. 3-6; 8-10; 13-15; 17–27 см. References)

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.
2. Мерабишвили В.М., Полторацкий А.Н., Носов А.К., Артемьева А.С., Мерабишвили Э.Н. Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичная и погодичная летальность, гистологическая структура). Часть 1. *Онкоурология*. 2021; 17(2): 182–94. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194>
7. Шляпина В.Л., Юртаева С.В., Рубцова М.П., Донцова О.А. На распутье: механизмы апоптоза и аутофагии в жизни и смерти клетки. *Acta Naturae*. 2021; 13(2): 106–15. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11208>
11. Сеничкин В.В., Первушин Н.В., Зуев А.П., Животовский Б., Копейна Г.С. Таргетирование белков семейства Bcl-2: что, где, когда? *Биохимия*. 2020; 85(10): 1421–41. <https://www.doi.org/10.31857/S0320972520100097>
12. Пронина И.В., Губенко М.С., Бурдённый А.М., Казубская Т.П., Брага Э.А., Логинов В.И. Роль метилирования в регуляции экспрессии гена DAPK1 и связанных с ним генов микроРНК при немелкоклеточном раке легкого. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(3): 5–13. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.03.5-13>
16. Пронина И.В., Логинов В.И., Прасолов В.С., Климов Е.А., Ходырев Д.С., Казубская Т.П. и др. Изменение уровней экспрессии гена SEMA3B в эпителиальных опухолях. *Молекулярная биология*. 2009; 43(3): 439–45 <https://www.molecbio.ru/?view=article&id=790#>. <https://doi.org/10.1134/S002689330903008X>

### References

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality) [Zlokachestvennye novoo-brazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost')]*. Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research – Branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024. (in Russian)
2. Merabishvili V.M., Poltorackiy A.N., Nosov A.K., Artem'eva A.S., Merabishvili E.N. The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1. *Cancer Urology*. 2021;17(2):182–94. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194> (in Russian)
3. Makino T., Kadamoto S., Izumi K., Mizokami A. Epidemiology and Prevention of Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(16): 4059. <https://doi.org/10.3390/cancers14164059>
4. Hashmi M.F., Limaem F. Renal Clear Cell Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 33085377.
5. Zhang Z., Li Q., Wang F., Ma B., Meng Y., Zhang Q. Identifying Hypoxia Characteristics to Stratify Prognosis and Assess the Tumor Immune Microenvironment in Renal Cell Carcinoma. *Front Genet*. 2021; 14(12): 606816. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.606816>
6. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059> PMID: 35022204
7. Shliapina V.L., Yurtaeva S.V., Rubtsova M.P., Dontsova O.A. At the Crossroads: Mechanisms of Apoptosis and Autophagy in Cell Life and Death. *Acta Naturae*. 2021; 13(2): 106–15. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11208> (in Russian)
8. Singh R., Letai A., Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20(3): 175–93. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
9. Radha G., Raghavan S.C. BCL2: A promising cancer therapeutic target. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017; 1868(1): 309–14. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.06.004>
10. Sancho M., Leiva D., Lucendo E., Orzáez M. Understanding MCL1: from cellular function and regulation to pharmacological inhibition. *FEBS J*. 2022; 289(20): 6209–34. <https://doi.org/10.1111/febs.16136>
11. Senichkin V.V., Pervushin N.V., Zuev A.P., Zhivotovsky B., Kopeina G.S. Targeting Bcl-2 Family Proteins: What, Where, When? *Biochemistry (Mosc)*. 2020; 85(10):1210–26. <https://doi.org/10.1134/S0006297920100090>
12. Pronina I.V., Gubenko M.S., Burdenny A.M., Kazubskaya T.P., Braga E.A., Loginov V.I. The role of methylation in regulating the expression of the DAPK1 gene and associated microRNA genes in non-small cell lung cancer. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(3): 5–13. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.03.5-13> (in Russian)
13. Li F., Aljhdali I.A.M., Zhang R., Nastiuk K.L., Krolewski J.J., Ling X. Kidney cancer biomarkers and targets for therapeutics: survivin (BIRC5), XIAP, MCL-1, HIF1 $\alpha$ , HIF2 $\alpha$ , NRF2, MDM2, MDM4, p53, KRAS and AKT in renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021; 40(1): 254. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02026-1>
14. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. Union for International Cancer Control (UICC). TNM classification of malignant tumours, 8th edn. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. 2017.
15. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem*. 1987; 162(1):156–9. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(87\)90021-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(87)90021-2)
16. Pronina I.V., Loginov V.I., Prasolov V.S., Klimov E.A., Khodyrev D.S., Kazubskaya T.P. et al. Altered expression of the SEMA3B gene in epithelial tumors. *Mol Biol (Mosk)*. 2009; 43: 403-9. <https://doi.org/10.1134/S002689330903008X>
17. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT. *Method*. 2001; 25(4): 402–8. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>

18. Wang W., Zhou P.H., Hu W. Overexpression of FOXO4 induces apoptosis of clear-cell renal carcinoma cells through downregulation of Bim. *Mol Med Rep.* 2016; 13(3): 2229–34. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4789>
19. Saker Z., Tsintsadze O., Jiqia I., Managadze L., Chkhotua A. Importance of apoptosis markers (MDM2, BCL-2 and BAX) in conventional renal cell carcinoma. *Georgian Med News.* 2015; 249: 27–33.
20. Fairlie W.D., Lee E.F. Targeting the BCL-2-regulated apoptotic pathway for the treatment of solid cancers. *Biochem Soc Trans.* 2021; 49(5): 2397–410. <https://doi.org/10.1042/BST20210750>
21. Paoli P., Giannoni E., Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1833(12): 3481–98. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.026>
22. Jin K., Li T., van Dam H., Zhou F., Zhang L. Molecular insights into tumour metastasis: tracing the dominant events. *J Pathol.* 2017; 241(5): 567–77. <https://doi.org/10.1002/path.4871>
23. Shukla S., Saxena S., Singh B.K., Kakkar P. BH3-only protein BIM: An emerging target in chemotherapy. *Eur J Cell Biol.* 2017; 96(8): 728–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2017.09.002>
24. Patel P., Mendoza A., Robichaux D.J., Wang M.C., Wehrens X.H.T., Karch J. Inhibition of the Anti-Apoptotic Bcl-2 Family by BH3 Mimetics Sensitize the Mitochondrial Permeability Transition Pore Through Bax and Bak. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 765973. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.765973>
25. Vogler M., Braun Y., Smith V.M., Westhoff M.A., Pereira R.S., Pieper N.M. et al. The BCL2 family: from apoptosis mechanisms to new advances in targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2025; 10(1): 91. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02176-0>
26. Lee E.F., Fairlie W.D. Discovery, development and application of drugs targeting BCL-2 pro-survival proteins in cancer. *Biochem Soc Trans.* 2021; 49(5): 2381–95. <https://doi.org/10.1042/BST20210749>
27. Townsend P.A., Kozhevnikova M.V., Cexus O.N.F., Zamyatnin A.A. Jr., Soond S.M. BH3-mimetics: recent developments in cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40(1): 355. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02157-5>

#### Сведения об авторах:

**Якубенко Яна Алексеевна**, студент каф. физиологии, экологии человека и медико-биологических знаний факультета естественных наук ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения»;

**Смирнова Анна Александровна**, студент, каф. физиологии, экологии человека и медико-биологических знаний факультета естественных наук ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения»;

**Логинов Виталий Игоревич**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

**Бурденный Алексей Михайлович**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП; мл. науч. сотр. лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН;

**Лялина Ирина Юрьевна**, доцент каф. физиологии, экологии человека и медико-биологических знаний факультета естественных наук ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения»;

**Казубская Татьяна Павловна**, доктор мед. наук, врач-онкогенетик, ст. науч. сотр. лаб. клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

**Пронина Ирина Валерьевна**, канд. биол. наук, доцент каф. физиологии, экологии человека и медико-биологических знаний фак-та естественных наук ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения»; ст. науч. сотр. лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН.