

# ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК НА ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.М. ТОЛЕНДИЕВА<sup>1</sup>, С.А. КАН<sup>1,3</sup>, Н.М. НУРГАЛИЕВА<sup>1,2</sup>,  
Н.А. ОМАРБАЕВА<sup>4</sup>, Е.О. ОСТАПЧУК<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>Филиал ТОО «Национальный центр биотехнологии» в г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Одной из ключевых проблем современной онкологии остаётся устойчивость опухолей к терапии и высокий риск рецидивов, во многом связанных с опухолевыми стволовыми клетками (ОСК). Регуляторные Т-клетки (Treg) рассматриваются как один из факторов, поддерживающих стволовой фенотип опухолевых клеток, однако механизмы их взаимодействия остаются недостаточно изученными. Несмотря на возрастающее число исследований, посвящённых влиянию Treg на ОСК при раке молочной железы (РМЖ), колоректальном раке (КРР) и глиобластоме (ГБМ), результаты остаются фрагментарными и противоречивыми, что обусловило необходимость проведения данного аналитического обзора.

**Цель исследования** – систематизация экспериментальных, обзорных и клинических данных о взаимодействии регуляторных Т-клеток и опухолевых стволовых клеток и формулировка гипотез, определяющих перспективные исследования и терапевтические подходы.

**Методы:** Проведен комплексный поиск литературы в базах данных Medline (PubMed), NCBI, Google Scholar с 2015 по 2025 гг. При поиске использовались термины: «T-regulatory cells» и/или «cancer stem cells» и/или «breast cancer stem cells» и/или «colorectal cancer stem cells» и/или «glioma stem cells».

**Результаты:** Обзор литературы показал, что Treg как непосредственно, так и опосредованно активируют ключевые сигнальные каскады (TGF-β/SMAD, NF-κB/CCL1, IL-10/STAT3), которые способствуют поддержанию стволового фенотипа опухолевых клеток и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом при РМЖ, КРР и ГБМ.

**Заключение:** Treg и опосредуемые ими молекулярные механизмы могут рассматриваться как потенциальные мишени для противоопухолевой терапии, однако их применение в клинической практике требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

**Ключевые слова:** Регуляторные Т-клетки (Treg), опухолевые стволовые клетки, стволовые клетки рака молочной железы, стволовые клетки колоректального рака, глиобластома, онкологические заболевания, онкоиммунология.

**Введение:** Согласно данным GLOBOCAN за 2022 год, злокачественные опухоли являются причиной более 9,7 млн летальных исходов, из которых 9,3% пришлось на колоректальный рак (КРР), 6,8% – на рак молочной железы (РМЖ) и 2,6% – на опухоли центральной нервной системы, включая глиобластому (ГБМ) [1]. В Республике Казахстан в 2022 году было зарегистрировано более 20 тыс. летальных исходов от онкологических заболеваний, из которых 9,5% пришлось на КРР, 7,6% – на РМЖ и 2,8% – на опухоли центральной нервной системы, включая ГБМ [2].

Высокая частота рецидивов и невосприимчивость к терапии онкологических заболеваний во многом объясняются присутствием опухолевых стволовых клеток (ОСК). ОСК – это субпопуляция раковых клеток, которые обладают способностью к самообновлению и мультилинейной дифференцировке, что позволяет им стимулировать развитие и гетерогенность опухоли [3]. За счет активации устойчивых к лечению молекулярных механизмов ОСК способны снижать эффективность противоопухолевой терапии [4].

Находясь в микроокружении опухоли, ОСК взаимодействуют со множеством популяций иммуносупрессорных клеток. Это ассоциированные с опухолью

макрофаги, клетки-супрессоры миелоидного происхождения, ассоциированные с раком фибробласты, а также регуляторные Т-клетки (Treg). Последние рекрутируются в микроокружение опухоли благодаря хемокинам CCR4, CCR8, CCR10 и CXCR3 [5]. Treg способны не только подавлять противоопухолевый иммунный ответ, но, как показывают многие обзорные статьи, прямо или косвенно (непосредственно или опосредованно) поддерживать стволовой фенотип опухолевых клеток [6-12].

Опубликованные на данный момент работы на эту тему характеризуются разрозненностью результатов, при этом большинство обзоров посвящены отдельным типам опухолей или частным молекулярным механизмам. Поэтому настоящий обзор посвящён систематизации и критическому рассмотрению данных, касающихся роли Treg в регуляции ОСК при РМЖ, КРР и ГБМ.

**Цель исследования** – систематизация экспериментальных, обзорных и клинических данных о взаимодействии регуляторных Т-клеток и опухолевых стволовых клеток и формулировка гипотез, определяющих перспективные исследования и терапевтические подходы.

**Материалы и методы:** Для поиска имеющихся в литературе данных по теме исследования были

проанализированы научные публикации за 2015–2025 гг., проиндексированные в базах данных Medline (PubMed), NCBI и Google Scholar. При поиске использовались термины: «T-regulatory cells» и/или «cancer stem cells» и/или «breast cancer stem cells» и/или «colorectal cancer stem cells» и/или «leukemic stem cell» и/или «glioma stem cells». В результате было выявлено 89 потенциально релевантных источников (статьи и обзоров) по теме исследования. После удаления дублей и оценки содержания были отобраны наиболее значимые и информативные работы (включая обзоры и описания оригинальных исследований). Критериями отбора служили новизна, полнота представленных данных и наличие уникальной информации (исключались работы низкого качества или повторяющие данные ранее опубликованных исследований). В итоговый анализ включено 48 источников.

Процесс отбора источников включал несколько последовательных этапов. На этапе идентификации было выявлено 89 публикаций из баз данных Medline

(PubMed), NCBI, Google Scholar. После удаления 9 дублирующихся записей в анализ было включено 80 источника. На этапе скрининга по аннотациям исключены 15 статей, не содержащие упоминаний о Treg. Для полнотекстовой оценки было отобрано 65 публикаций, из которых 17 были исключены по причинам: недостаточный объем данных ( $n=4$ ), отсутствие достоверных результатов ( $n=5$ ), пересечение с ранее опубликованными материалами ( $n=4$ ), несоответствие языковым критериям ( $n=4$ ). Таким образом, в итоговый систематический анализ вошли 48 статей, наиболее полно и достоверно отражающие молекулярные механизмы взаимодействия Treg и опухолевых стволовых клеток (ОСК) при различных злокачественных опухолях. Критериями включения являлись: оригинальные исследования или обзоры, чёткое описание взаимодействия Treg и ОСК, наличие данных о сигнальных механизмах или клинической корреляции. Отбор публикаций проводился двумя авторами независимо. Процесс отбора источников представлен на диаграмме PRISMA (рисунок 1).

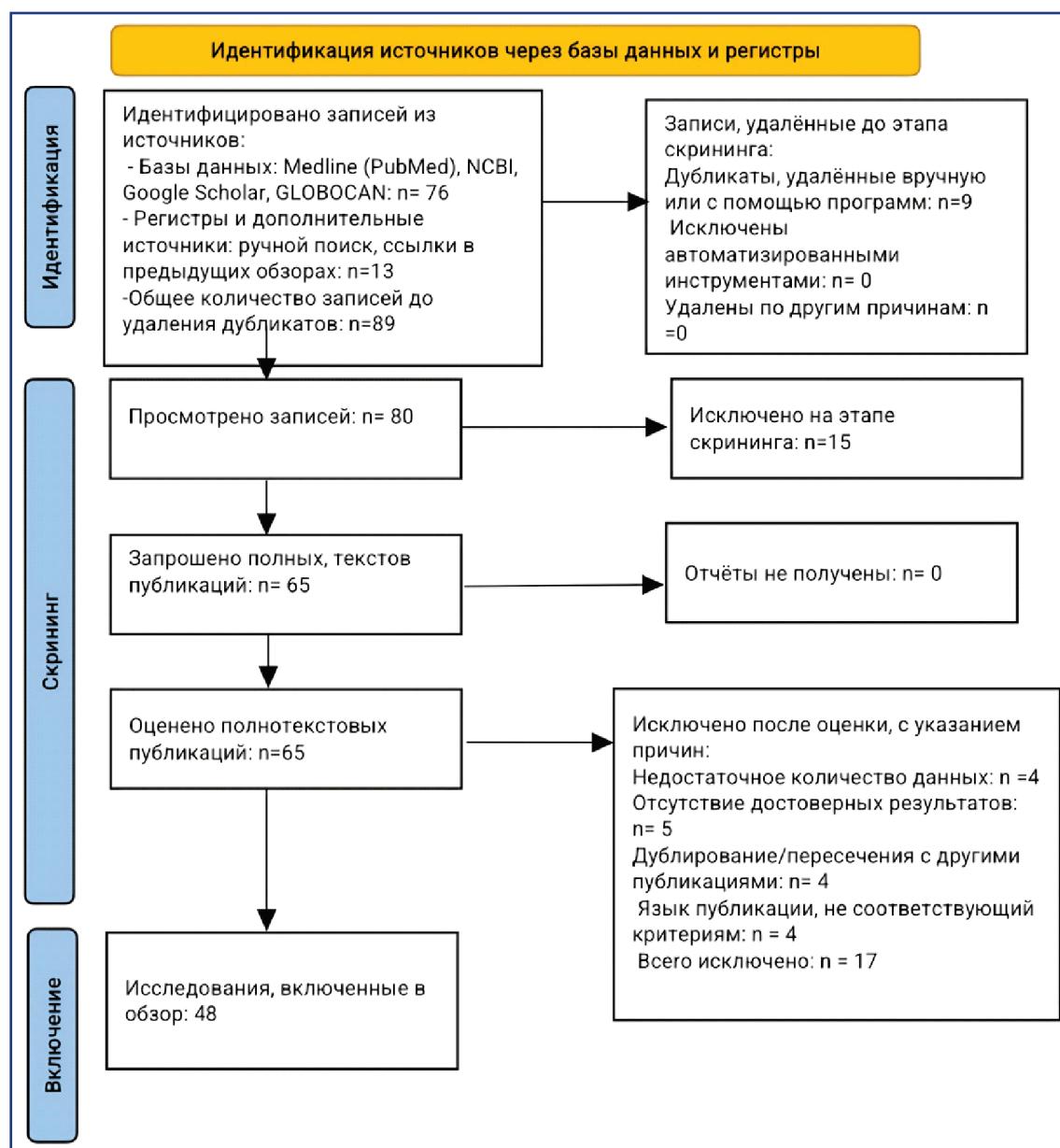


Рисунок 1 – Диаграмма PRISMA, отражающая процесс отбора источников для анализа

**Результаты:**

Общая характеристика опухолевых стволовых клеток. ОСК являются субпопуляцией раковых клеток, которые способствуют развитию и гетерогенности опухо-

ли. Существует семь общих основных внутриклеточных сигнальных путей, участвующих как в эмбриональном развитии, так и в развитии злокачественных новообразований (таблица 1).

**Таблица 1 – Основные внутриклеточные сигнальные пути опухолевых стволовых клеток (ОСК)**

Сигнальные пути	Ключевые эффекты для ОСК	Источник
JAK/STAT	Поддержка стволового фенотипа, способствует активации эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), инвазии и метастазированию	Huang B. и соавт. [13]
NOTCH	Регуляция дифференцировки, поддержание популяции ОСК, участие в лекарственной резистентности	Shi Q. и соавт. [14]
NF-кВ	Активация продукции IL-6/IL-8, поддержка выживания ОСК и формирование лекарственной устойчивости	Guo Q. и соавт. [15]
Wnt/β-catenin	Поддержание самообновления, активация транскрипционных программ NANOG и c-MYC, формирование терапевтической резистентности	Song P. и соавт. [16]
TGF-β/SMAD	Инициация ЭМП, усиление пластичности и расширение пула ОСК	Allgayer H. и соавт. [17]
PI3K/AKT/mTOR	Метаболическая адаптация ОСК, поддержка выживания и резистентности к терапии	Prabhu K.S и соавт. [18]
MAPK/ERK	Стимуляция пролиферации ОСК и образование опухолевых сфер	Chu X. и соавт. [19]

Даже в небольшом количестве изолированные ОСК, экспрессирующие характерные маркеры стволовых клеток, могут инициировать развитие опухоли у мышей с иммунодефицитом [20]. При некоторых типах рака ОСК показывают устойчивость к таким химиотерапевтическим препаратам, как доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид и трастузумаб [21]. В связи с этим, всё большее внимание исследователей привлекает именно эта популяция клеток как одна из ключевых мишней для разработки новых стратегий терапии онкологических заболеваний.

**Общая характеристика регуляторных Т-клеток.** Treg – это популяция CD4<sup>+</sup> Т-клеток, которые регулируют как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ против собственных клеток организма, вирулентных агентов и опухолей [22]. Treg играют значимую роль в поддержании гомеостаза иммунной системы посредством устранения аутореактивных Т-клеток, индукции аутотолерантности и ингибицию воспалительных процессов [23].

FOXP3 – один из специфических маркеров Treg, относящихся к семейству регуляторных транскрипционных факторов. В отсутствие экспрессии данного белка Treg теряют способность к иммуносупрессии [24].

**Влияние регуляторных Т-клеток на опухолевые стволовые клетки рака молочной железы.** ОСК при РМЖ обладают способностью дифференцироваться в различные типы опухолевых клеток, тем самым поддерживая гетерогенность опухоли. Благодаря способности к самообновлению они обеспечивают постоянный пул стволовых клеток на протяжении всей прогрессии РМЖ [25].

Сигнальный каскад NF-кВ/CCL1 является одним из основных молекулярных механизмов, обеспечивающих привлечение Treg в очаг опухоли. Активация транскрипционного фактора NF-кВ в ОСК приводит к повышенной продукции хемокина CCL1, который способствует рекрутированию Treg в микроокружение опухоли. Обладая выраженными иммуносупрессивными свойствами, Treg не только подавляют противоопухолевый ответ, но и оказывают стимулирующее влияние на ОСК. Так, они способствуют повышенной экспрессии ключевых транскрипционных факторов стволовости - SOX2, OCT4 и NANOG [26-29].

Интересно, что сверхэкспрессия SOX2 активирует транскрипцию хемокина CCL1, который, как было ранее сказано, привлекает Treg в опухоль [27]. Таким образом, возникает особая связь, при которой маркеры стволовых факторов усиливают инфильтрацию Treg в опухоль, а те, в свою очередь, поддерживают постоянный фенотип ОСК при РМЖ (рисунок 2).

Одним из основных механизмов влияния Treg на ОСК при РМЖ является продукция цитокина TGF-β, который индуцирует экспрессию вышеуказанных стволовых транскрипционных факторов, а также генов *WNT3a* и *ESRG*. Данные гены, в свою очередь, способствуют формированию маммосфер – сферических формирований, состоящих из кластера клеток, обладающих свойствами стволовости [26, 28].

**Влияние регуляторных Т-клеток на опухолевые стволовые клетки колоректального рака (ОСК КРР).** Одним из вариантов непосредственного взаимодействия ОСК КРР и Treg является молекулярный механизм RANKL/RANK. Рецептор RANK (TNFRSF11a), экспрессирующийся на ОСК КРР, через сигнальный путь PLCγ-IP3-STIM1 индуцирует повышение уровня внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>. Это ведет к дефосфорилированию NFATC1, что активирует транскрипцию гена *ACP5*, ассоцииированного с неблагоприятным прогнозом у пациентов с онкологическими заболеваниями, в частности с КРР [30, 31].

Treg, в свою очередь, экспрессируют RANKL(TNFRSF11) – лиганд рецептора RANK. Установлено, что активация пути RANKL/RANK приводит к усилению экспрессии CD44 и CD133 – основных маркеров ОСК КРР [32].

Ключевую роль в стимуляции активности ОСК КРР играют такие цитокины как TGF-β, IL-13 и IL-17. Так, TGF-β запускает эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), тем самым способствуя де-дифференцировке опухолевых клеток КРР в ОСК КРР. Это приводит к расширению пула ОСК КРР и повышает устойчивость опухоли к терапии [33, 34]. IL-13 активирует сигнальный путь STAT3, повышая экспрессию генов SOX2, LGR5 и *Prom1*, которые являются критически важными для самообновления опухолевых клеток и поддержания стволовости [35, 36]. IL-17, посредством активации киназ MAPK и AKT, способствует образованию ОСК КРР. Также ранее отмечалось, что IL-17 стимулируют экспрессию CD44, CD133, CD166, которые являются маркерами ОСК КРР [37] (рисунок 3).

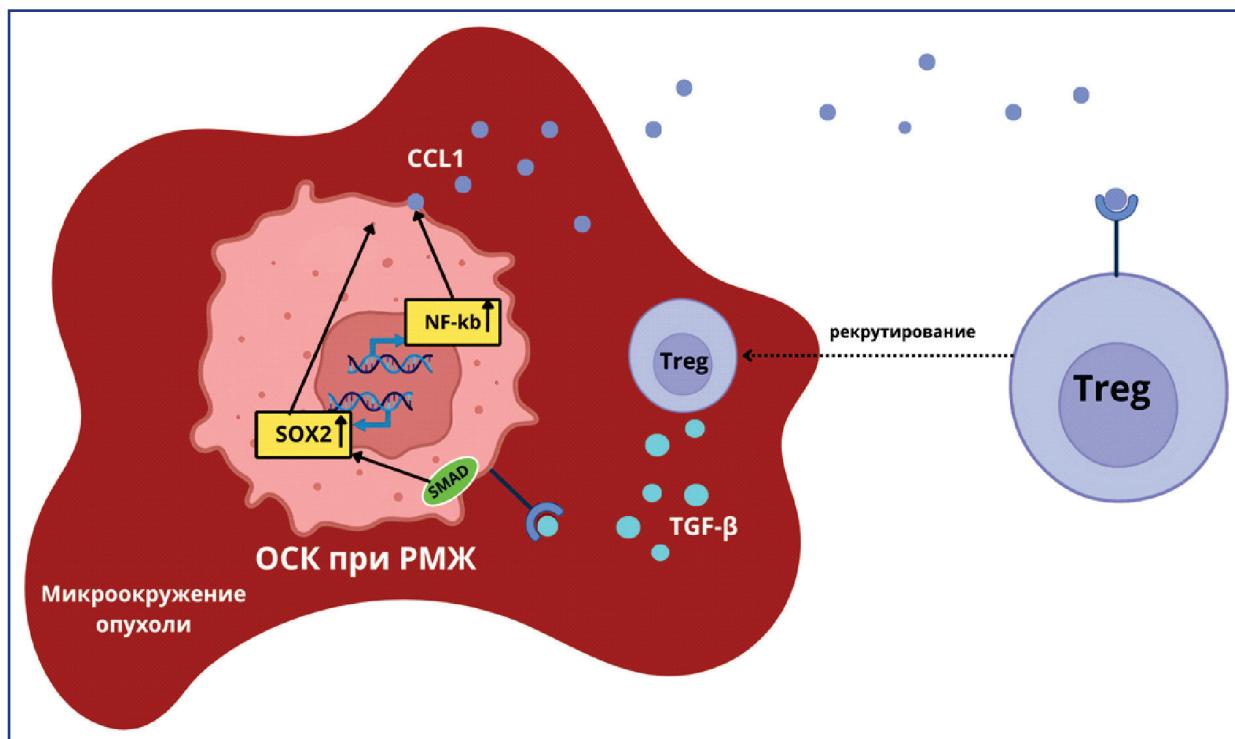


Рисунок 2 – Петля SOX2–CCL1–Treg, поддерживающая стволовость ОСК при РМЖ  
Примечание: Рисунок создан автором с использованием веб-ресурса BioRender.com

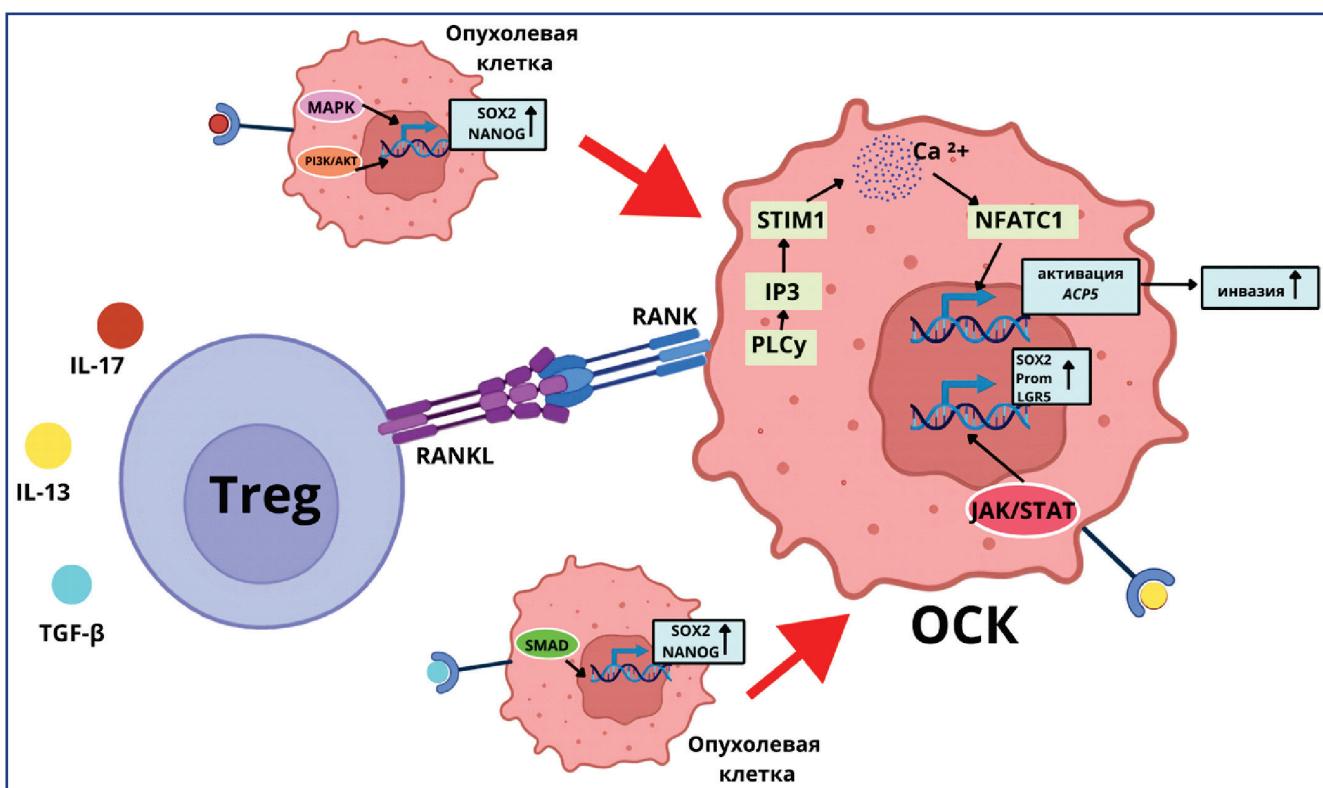


Рисунок 3 – Ключевые молекулярные механизмы взаимодействия Treg с ОСК КПР  
Примечание: Рисунок создан автором с использованием веб-ресурса BioRender.com

*Влияние регуляторных Т-клеток на опухолевые стволовые раковые клетки глиобластомы. Одним из ключевых механизмов опосредованного действия Treg на опухолевые стволовые клетки при ГБМ является се-креция TGF- $\beta$ 1, стимулирующая выработку IL-6 опухолевыми клетками. Этот цитокин аутокринно и па-*

ракринно активирует сигнальный путь STAT, который индуцирует экспрессию SOX2, OCT4 и NANOG (рисунок 4). Это приводит к усиленному формированию нейросфер – сферических структур, состоящих из стволово-подобных глиомных клеток, которые ассоциированы с агрессивностью опухоли [38].

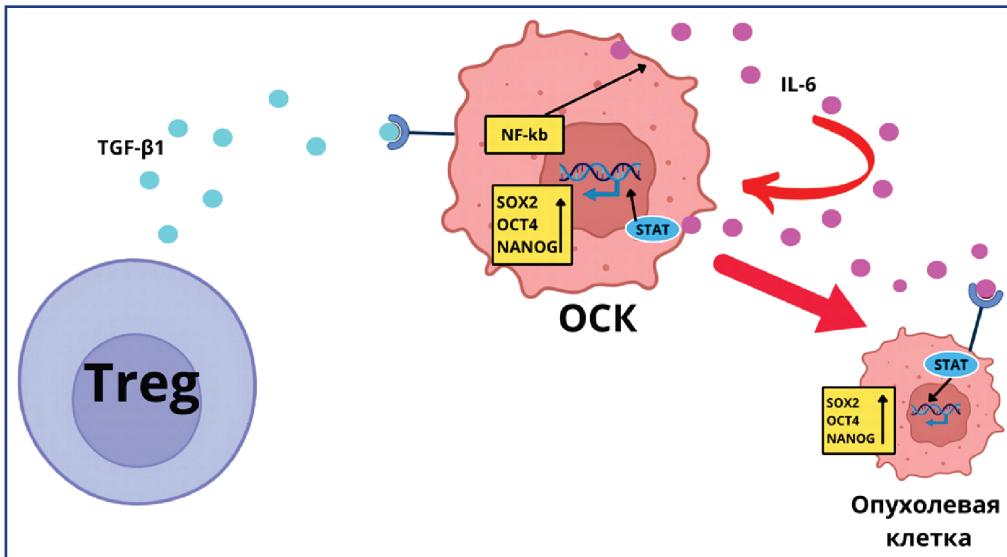


Рисунок 4 – Опосредованное влияние Treg на ОСК при глиобластоме

Примечание: Рисунок создан автором с использованием веб-ресурса BioRender.com.

**Обсуждение:** Рассмотренные экспериментальные доклинические исследования и обзорные статьи указывают на способность Treg усиливать стволовые свойства опухолевых клеток. Систематизация имеющихся современных данных позволила выделить наиболее изученные молекулярные механизмы влияния Treg, посредством которых Treg поддерживают ОСК при РМЖ, КРР и ГБМ. Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о схожести конечного действия Treg при рассмотренных типах опухолей несмотря на различие механизмов их влияния. Treg повышают активность генов и транскрипционных факторов, отвечающих за стволовые свойства опухолевых клеток, что обеспечивает их выживание, способствует поддержанию популяций ОСК и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Также стоит отметить, что общей тенденцией для всех описанных в статье типов рака является наличие клинической корреляции между высоким уровнем инфильтрации Treg и неблагоприятными клиническими исходами, что выражается в сокращении общей выживаемости (ОВ) и повышенных значениях отношения рисков (ОР) при РМЖ, ГБМ и КРР (таблица 3).

Клинические когортные исследования, в которых анализируются одновременно ОСК и Treg, на данный момент малочисленны. Наиболее методологически полным примером остаётся исследование T.J. Miller и соавт., согласно которому Treg модифицировали прогностическое значение SOX2 при КРР [39], однако для РМЖ и ГБМ сопоставимые данные отсутствуют. Это указывает на нерешенный клинический запрос и задаёт направление будущих исследований.

На основе анализа представленного материала мы предлагаем несколько гипотез, которые потенциально могут лечь в основу разработки новых терапевтических стратегий (таблица 4).

При этом степень клинической реализуемости этих гипотез различна. Так, блокада цитокинов уже имеет доклинические подтверждения [38, 47-48], в то время как одновременная блокада хемокиновых рецепторов Treg и ключевых сигнальных путей ОСК требует проведения экспериментальных и клинических исследований.

Настоящий обзор имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Большинство рассмотренных работ выполнено в доклинических условиях (клеточные линии, животные модели), что снижает возможность их прямой экстраполяции в клиническую практику. Не были подробно рассмотрены различия между отдельными подтипаами Treg (FoxP3E2+, CCR8+, CD177+) и их влияние на популяцию ОСК, вследствие чего остается недостаточно ясным, какие именно субпопуляции Treg вносят ключевой вклад в поддержание стволового фенотипа. Недостаточно отражен и вопрос о том, каким образом современные методы терапии (иммунотерапия, химиотерапия, таргетная терапия) модифицируют баланс между Treg и ОСК. Кроме того, на данный момент малоизученными остаются временные аспекты рекрутования Treg в опухоль, особенности их прямых контактов с ОСК *in vivo*, а также последствия терапевтической модификации Treg для устойчивости опухоли к лечению и эффективности иммунотерапии.

В то же время данный обзор не ограничивается перечислением отдельных молекулярных механизмов, а представляет собой попытку синтезировать разрозненные данные в целостную модель роли Treg в поддержании ОСК. Показано, что Treg вовлекаются не только в формирование иммуносупрессивного микроокружения, но и прямо поддерживают стволовой фенотип через активацию таких сигнальных путей, как TGF- $\beta$ /SMAD, IL-10/STAT3, NF- $\kappa$ B/CCL1, RANKL/RANK и т.д. Эти механизмы связаны с индукцией транскрипционных факторов SOX2, OCT4, NANOG, усилением экспрессии маркеров стволовости (CD44, CD133), а также с формированием маммосфер и нейросфер, что отражает пластичность и терапевтическую устойчивость опухолей.

Вкладом данного обзора является не только систематизация существующих данных, но и формулировка собственных гипотез. Предложенные подходы, основанные на сопоставлении современных данных, позволяют обозначить конкретные направления для дальнейшей доклинической и клинической валидации.

**Таблица 2 – Ключевые механизмы влияния регуляторных Т-клеток (Treg) на опухолевые стволовые клетки (ОСК) при раке молочной железы, колоректальном раке и глиобластоме**

Тип опухоли	Ключевые механизмы влияния Treg на ОСК		Влияние на ОСК	Клиническая значимость	Источники
	Непрямое	Прямое			
Рак молочной железы	TGF-β (через активацию ЭМП)	-	TGF-β/SMAD	1. Повышение экспрессии SOX2, OCT4 и NANOG. 2. Увеличение экспрессии генов WNT3a и ESRG, и соответственно количества маммосфер	Ассоциируется с тяжелым клиническим течением: ранним рецидивами, метастазированием и плохим прогнозом. [26, 27, 39]
Колоректальный рак	-	RANKL/RANK (через сигнальный путь PLCγ-IP3-STIM1)	Перекрестная активация сигнальных путей: Wnt/β-catenin NF-κB PI3K/AKT JAK/STAT	1. Активирует транскрипцию гена ACP5 2. Усиливает экспрессию маркеров стволовости CD44 и CD133.	Увеличение размеров опухоли, метастаз; снижение общего и безрецидивной выживаемости пациентов. [30-32]
TGF-β (через ЭМП)	-	TGF-β/SMAD	Де-дифференцировка опухолевых клеток КРР в ОСК КРР.	Повышенная частота рецидивов; [33-37, 42, 43]	
IL-13 (через STAT3)	-	JAK/STAT	Увеличение экспрессии генов SOX2, LGR5	Снижение общей выживаемости;	
IL-17	-	MAPK/ERK PI3K/AKT	Стимуляция экспрессии маркеров стволовости CD44, CD133, CD166, Vimentin	Сниженная чувствительность к химиотерапии; Высокий риск метастатического распространения	
Глиобластома	TGF-β1 (через стимуляцию продукции IL-6)	NF-κB JAK/STAT	1. Индуциция экспрессии стволовых транскрипционных факторов: SOX2, OCT4 и NANOG. 2. Формирование нейросфер	Ассоциируется с агрессивностью опухоли, а также неблагоприятным прогнозом и устойчивостью к терапии	[38, 41]

**Таблица 3 – Клинические данные о связи инфильтрации Treg с отношением рисков (OR) для общой выживаемости (OB) у пациентов с КРР, РМЖ и ГБМ**

Тип опухоли	Дизайн исследования		Когорта, n	OR (для OB)	Значение p	ДИ	Прогноз	Источник
	РМЖ	Когортное исследование						
РМЖ	Метаанализ	990	1,8	p = 0,014	1,1-2,8	Неблагоприятный	[28]	
РМЖ	Ретроспективное когортное исследование	8666	1,60	p < 0,05	1,06-2,42	Неблагоприятный	[44]	
КРР	Биоинформатический анализ	1720	1,35	p = 0,028	–	Неблагоприятный	[45]	
ГБМ	Биоинформатический анализ	152	1,199	p < 0,001	1,101-1,305	Неблагоприятный	[46]	

Примечание: РМЖ – рак молочной железы, КРР – колоректальный рак, ГБМ – глиобластома, OR – отношение рисков, значение p – уровень значимости, ДИ – доверительный интервал, OB – общая выживаемость

**Таблица 4 – Потенциальные стратегии блокады Treg-опосредованных механизмов и их влияния на опухолевые стволовые клетки (ОСК)**

Гипотеза	Потенциальный механизм действия	Предполагаемый эффект
Одновременная блокада хемокиновых рецепторов Treg (CCR4, CCR8) и ключевых сигнальных путей ОСК при РМЖ	Блокирование хемокиновых рецепторов Treg (CCR4, CCR8) с помощью моноклональных антител может ограничить рекрутирование и миграцию Treg в микроокружение опухоли. Подавление основных внутриклеточных сигнальных путей с помощью малых молекулярных ингибиторов или эпигенетических ингибиторов.	1. Уменьшение количества Treg в опухолевом микроокружении потенциально может частично снизить иммуносупрессивность в микроокружении опухоли что способствует нормализации противоопухолевой активности CD8+ Т-клеток. 2. Подавление ключевых сигнальных путей ОСК уменьшит проявление стволового фенотипа ОСК, резистентность к терапии и вероятность рецидива.
Блокирование цитокинов IL-6 при ГБМ	Ингибирование IL-6 предотвращает активацию пути JAK/STAT, что блокирует экспрессию SOX2, OCT4 и NANOG.	1. Уменьшение аутокринной и паракринной поддержки стволового фенотипа ОСК. 2. Уменьшение образования нейросфер, ассоциированных с поддержанием популяции ОСК. 3. Сокращение пула ОСК, что ослабит их способность к самообновлению и восстановлению после терапии.
Блокирование цитокина TGF-β для РМЖ, ГБМ и КРР	Нейтрализация TGF-β препятствует SMAD-зависимой активации ЭМП.	1. Ограничение активации стволовых транскрипционных факторов (SOX2, OCT4, NANOG). 2. Снижение образования маммосфер и нейросфер. 3. Уменьшение дедифференцировки опухолевых клеток в ОСК. 4. Сокращение пула ОСК.

**Заключение:** Совокупность представленных данных указывает на то, что Treg могут быть вовлечены не только в формирование иммуносупрессивного микроокружения, но и в поддержание свойств ОСК, определяющих агрессивность течения и устойчивость к терапии. Хотя эта взаимосвязь пока не имеет окончательного клинического подтверждения, сопоставление экспериментальных и клинических наблюдений позволяет рассматривать ее как перспективное направление для дальнейших исследований.

#### **Список использованных источников:**

1. GLOBOCAN. World Fact Sheet. – 2022. – Дата доступна: 19.09.2025. – URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. GLOBOCAN. Kazakhstan Fact Sheet. – 2022. – Дата доступна: 19.09.2025. – URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheet.pdf>
3. Ayob A.Z., Ramasamy T.S. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression // J.Biomed. Sci. – 2018. – Vol. 25. – Art. no. 20. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0426-4>
4. Phi L.T.H., Sari I.N., Yang Y.G., Lee S.H., Jun N., Kim K.S., Lee Y.K., Kwon H.Y. Cancer Stem Cells (CSCs) in Drug Resistance and their Therapeutic Implications in Cancer Treatment // Stem Cells Int. – 2018. – Art. no. 5416923. <https://doi.org/10.1155/2018/5416923>
5. Abdul-Rahman T., Ghosh S., Badar S.M. The paradoxical role of cytokines and chemokines at the tumor microenvironment: a comprehensive review // Eur. J. Med. Res. – 2024. – Vol. 29. – Art. no. 124. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01711-z>
6. Yousefnia S., Seyed Forootan F., Seyed Forootan S., Nasr Esfahani M.H., Gure A.O., Ghaedi K. Mechanistic pathways of malignancy in breast cancer stem cells // Front. Oncol. – 2020. – Vol. 10. – Art. no. 452. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00452>
7. Tsui Y.M., Chan L.K., Ng I.O. Cancer stemness in hepatocellular carcinoma: mechanisms and translational potential // Br. J. Cancer. – 2020. – Vol. 122. – P. 1428–1440. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0823-9>
8. Oshimori N., Oristian D., Fuchs E. TGF-β promotes heterogeneity and drug resistance in squamous cell carcinoma // Cell – 2015. – Vol. 160, No. 5. – P. 963–976. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.043>
9. Kim B.N., Ahn D.H., Kang N. TGF-β induced EMT and stemness characteristics are associated with epigenetic regulation in lung cancer // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10. – Art. no. 10597. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67325-7>
10. Xu Y., Mou J., Wang Y., Zhou W., Rao Q., Xing H. Regulatory T cells promote the stemness of leukemia stem cells through IL10 cytokine-related signaling pathway // Leukemia. – 2022. – Vol. 36(2). – P. 403–415. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01375-2>
11. Wei S., Li J., Tang M., Zhang K., Gao X., Fang L., Liu W. STAT3 and p63 in the Regulation of Cancer Stemness // Front. Genet. – 2022. – Vol. 13. – Art. no. 909251. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.909251>
12. Lei M.M.L., Lee T.K.W. Cancer stem cells: Emerging key players in immune evasion of cancers // Front. Cell Dev. Biol. – 2021. – Vol. 9. – Art. no. 692940. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.692940>
13. Huang B., Lang X., Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers // Front. Oncol. – 2022. – Vol. 12. – Art. no. 1023177. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1023177>
14. Shi Q., Xue C., Zeng Y., Yuan X., Chu Q., Jiang Sh., Wang J., Zhang Y., Zhu D., Li L. Notch signalling pathway in cancer: from mechanistic insights to targeted therapies // Sig. Transduct. Target Ther. – 2024. – Vol. 9. – Art. no. 128. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01828-x>
15. Guo Q., Jin Y., Chen X., Ye X., Shen X., Lin M., Zeng Ch., Zhou T., Zhang J. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications // Sig. Transduct. Target Ther. – 2024. – Vol. 9. – Art. no. 53. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
16. Song P., Gao Z., Bao Y., Chen L., Huang Y., Liu Y., Dong Q., Wei X. Wnt/β-catenin signalling pathway in carcinogenesis and cancer therapy // J. Hematol. Oncol. – 2024. – Vol. 17(1). – Art. no. 46. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01563-4>
17. Allgayer H., Mahapatra S., Mishra B., Swain B., Saha S., Khanra S., Kumari K., Panda V.K., Malhotra D., Patil N.S., Leupold J.H., Kundu G.C. Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and cancer metastasis: the status quo of methods and experimental models 2025 // Mol. Cancer. – 2025. – Vol. 24. – P. 167. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02338-2>
18. Prabhu K.S., Kuttikrishnan S., Mariyam Z., Habeeba U., Panicker A.J., Masoodi T., Junejo K., Uddin S. PI3 K/AKT/mTOR pathway and its role in breast cancer stem cells // Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2025. – Online ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04297-3>
19. Chu X., Tian W., Ning J., Xiao G., Zhou Y., Wang Z., Zhai Z., Tanzhu G., Yang J., Zhou R. Cancer stem cells: advances in knowledge and implications for cancer therapy // Sig. Transduct. Target Ther. – 2024. – Vol. 9. – Art. no. 170. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01851-y>
20. Kim W., Ryu C.J. Cancer stem cell surface markers on normal stem cells // BMB Rep. – 2017. – Vol. 50. – P. 285–298. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2017.50.6.039>
21. Zheng Q., Zhang M., Zhou F., Zhang L., Meng X. The Breast Cancer Stem Cells Traits and Drug Resistance // Front. Pharmacol. – 2021. – Vol. 11. – Art. no. 599965. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.599965>
22. Okeke E.B., Uzonna J.E. The Pivotal Role of Regulatory T Cells in the Regulation of Innate Immune Cells // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 680. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00680>
23. Grover P., Goel P.N., Greene M.I. Regulatory T Cells: Regulation of Identity and Function // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12 – Art. no. 750542. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750542>
24. Attias M., Al-Aubodah T., Piccirillo C.A. Mechanisms of human FoxP3+ Treg cell development and function in health and disease // Clin. Exp. Immunol. – 2019. – Vol. 197, No. 1. – P. 36–51. <https://doi.org/10.1111/cei.13290>

25. Zhang L., Chen W., Liu S., Chen C. Targeting Breast Cancer Stem Cells // *Int. J. Biol. Sci.* – 2023. – Vol. 19, No. 2. – P. 552–570. <https://doi.org/10.7150/ijbs.76187>
26. Xu Y., Dong X., Qi P., Ye Y., Shen W., Leng L., Wang L., Li X., Luo X., Chen Y., Sun P., Xiang R., Li N. Sox2 Communicates with Tregs Through CCL1 to Promote the Stemness Property of Breast Cancer Cells // *Stem Cells*. – 2017. – Vol. 35(12). – P. 2351–2365. <https://doi.org/10.1002/stem.2720>
27. Mehrjai, U., Ganai, R. A., Macha, M. A., Hamid, A., Zargar, M. A., Bhat, A. A., Nasser, M. W., Haris, M., Batra, S. K., Alshehri, B., Al-Baradie, R. S., Mir, M. A., & Wani, N. A. (2021). The tumor microenvironment as driver of stemness and therapeutic resistance in breast cancer: New challenges and therapeutic opportunities. *Cellular oncology (Dordrecht, Netherlands)*, 44(6), 1209–1229. <https://doi.org/10.1007/s13402-021-00634-9>
28. Fusco C., Di Rella F., Liotti A., Colamatteo A., Ferrara A.L., Gigantino V., Collina F., Esposito E., Donzelli I., Porcellini A., Feola A., Micillo T., Perna F., Garziano F., Maniscalco G.T., Varicchi G., Mottola M., Zuccarelli B., De Simone B., di Bonito M., ... De Rosa V. CD4+FOXP3Exon2+ regulatory T cell frequency predicts breast cancer prognosis and survival // *Sci. Adv.* – 2025. – Vol. 11. – Art. no. ead7934. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adr7934>
29. Guha A., Goswami K., Sultana J., Ganguly N., Choudhury P., Chakravarti M., Bhuniya A., Sarkar A., Bera S., Dhar S., Das J., Das D., Baral R., Bose A., Banerjee S. Cancer stem cell-immune cell crosstalk in breast tumor microenvironment: a determinant of therapeutic facet // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. no. 1245421. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1245421>
30. Liang Q., Wang Y., Lu Y. RANK promotes colorectal cancer migration and invasion by activating the Ca2+-calcineurin/NFATC1-ACP5 axis // *Cell Death Dis.* – 2021. – Vol. 12. – Art. no. 336. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03642-7>
31. Bian Z.Q., Luo Y., Guo F., Huang Y.Z., Zhong M., Cao H. Overexpressed ACP5 has prognostic value in colorectal cancer and promotes cell proliferation and tumorigenesis via FAK/PI3K/AKT signaling pathway // *Am. J. Cancer Res.* – 2019. – Vol. 9, No. 1. – P. 22–35. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6356923/>
32. Ouyang J., Hu S., Zhu Q. RANKL/RANK signaling recruits Tregs via the CCL20–CCR6 pathway and promotes stemness and metastasis in colorectal cancer // *Cell Death Dis.* – 2024. – Vol. 15. – P. 437. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06806-3>
33. Nakano M., Kikushige Y., Miyawaki K. Dedifferentiation process driven by TGF-β signaling enhances stem cell properties in human colorectal cancer // *Oncogene* – 2019. – Vol. 38. – P. 780–793. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0480-0>
34. Hao Y., Baker D., Ten Dijke P. TGF-β-mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(11). – Art. no. 2767. <https://doi.org/10.3390/ijms20112767>
35. Zhao R., Cao G., Zhang B. TNF+ regulatory T cells regulate the stemness of gastric cancer cells through the IL13/STAT3 pathway // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. no. 1162938. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1162938>
36. He B., Liang J., Qin Q., Zhang Y., Shi S., Cao J., Zhang Z., Bie Q., Zhao R., Wei L., Zhang B. IL-13/IL-13RA2 Signaling Promotes Colorectal Cancer Stem Cell Tumorigenesis by Inducing Ubiquitinated Degradation of p53 // *Genes Dis.* – 2024. – Vol. 11, No. 1. – P. 495–508. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.01.027>
37. Becerril-Rico J., Alvarado-Ortiz E., Toledo-Guzmán M.E., Pelayo R., Ortiz-Sánchez E. The cross talk between gastric cancer stem cells and the immune microenvironment: a tumor-promoting factor // *Stem Cell Res. Ther.* – 2021. – Vol. 12(1). – P. 498. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02562-9>
38. Liu S., Zhang C., Wang B., Zhang H., Qin G., Li C., Cao L., Gao Q., Ping Y., Zhang K., Lian J., Zhao Q., Wang D., Zhang Z., Zhao X., Yang L., Huang L., Yang B., Zhang Y. Regulatory T cells promote glioma cell stemness through TGF-β-NF-κB-IL6-STAT3 signaling // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2021. – Vol. 70. – P. 2601–2616. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-02872-0>
39. Miller T.J., McCoy M.J., Hemmings C., Bulsara M.K., Iacopetta B., Platell C.F. The prognostic value of cancer stem-like cell markers SOX2 and CD133 in stage III colon cancer is modified by expression of the immune-related markers FoxP3, PD-L1 and CD3 // *Pathology*. – 2017. – Vol. 49(7). – P. 721–730. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.08.007>
40. Ji P., Zhang Y., Wang S., Ge H., Zhao G., Xu Y., Wang Y. CD44hiCD24lo mammosphere-forming cells from primary breast cancer display resistance to multiple chemotherapeutic drugs // *Oncol. Rep.* – 2016. – Vol. 35(6). – P. 3293–3302. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4739>
41. Bradshaw A., Wickremsekera A., Tan S.T., Peng L., Davis P.F., Itinteang T. Cancer stem cell hierarchy in glioblastoma multiforme // *Front. Surg.* – 2016. – Vol. 3. – P. 21. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00021>
42. Takeda K., Mizushima T., Yokoyama Y. Sox2 is associated with cancer stem-like properties in colorectal cancer // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – Art. no. 17639. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36251-0>
43. Han S., Yang W., Zong S., Li H., Liu S., Li W., Shi Q., Hou F. Clinicopathological, prognostic and predictive value of CD166 expression in colorectal cancer: a meta-analysis // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8(38). – P. 64373–64384. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17442>
44. Shou J., Zhang Z., Lai Y., Chen Z., Huang J. Worse outcome in breast cancer with higher tumor-infiltrating FOXP3+ Tregs: a systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16(1). – P. 687. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2732-0>
45. Bergslund C.H., Jeanmougin M., Moosavi S.H., Svindland A., Bruun J., Nesbakken A., Sveen A., Lothe R.A. Spatial analysis and CD25-expression identify regulatory T cells as predictors of a poor prognosis in colorectal cancer // *Mod. Pathol.* – 2022. – Vol. 35. – P. 1236–1246. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01086-8>
46. Guo X., Zhang G., Wang Z., Duan H., Xie T., Liang L., Cui R., Hu H., Wu Y., Dong J., He Z., Mou Y. A novel Foxp3-related immune prognostic signature for glioblastoma multiforme based on immunogenomic profiling // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol. 13. – P. 3501–3517. <https://doi.org/10.18632/aging.202282>
47. Chung A., Kozielski A., Qian W., Zhou J., Anselme A., Chan A., Pan P.-Y., Lee D., Chang J. Tocilizumab overcomes chemotherapy resistance in mesenchymal stem-like breast cancer by negating autocrine IL-1A induction of IL-6 // *NPJ Breast Cancer*. – 2022. – Vol. 8. – Art. no. 30. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00371-0>
48. Futakuchi M., Lami K., Tachibana Y., Yamamoto Y., Furukawa M., Fukuoka J. The effects of TGF-β signaling on cancer cells and cancer stem cells in the bone microenvironment // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(20). – Art. no. 5117. <https://doi.org/10.3390/ijms20205117>

## АНДАТАПА

## Т-РЕГУЛЯТОРЛЫҚ ЖАСУШАЛАРДЫң ҚАТЕРЛІ ІСІК ДІҢ ЖАСУШАЛАРЫНА ТИГІЗЕТИН ҮҚПАЛЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

**А.М. Толендиева<sup>1</sup>, С.А. Кан<sup>1,3</sup>, Н.М. Нургалиева<sup>1,2</sup>, Н.А. Омарбаева<sup>4</sup>, Е.О. Остапчук<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>«М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты» ШЖК РМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС Алматы қаласындағы филиалы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup>«Қазақ онкология және радиологияның ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзекілігі:** Қазіргі онкологияның негізгі мәселелерінің бірі – ісіктедірілген терапияга тозімділігі және қайталану қаупінің жыгары болуы, бұл көбінесе ісік бағаналы жасушашарымен (IBЖ) байланысты. Регуляторлы T-жасушашар (Treg) ісік жасушашарының бағаналы фенотиптің қолданылады, алайда олардың өзары әрекеттесу механизмдері жеткілікті зерттелмеген. Сүт безі обыры (СБО), колоректалды обыры (КРО) және глиобластома (ГБМ) кезіндегі Treg пен IBЖ әсеріне арналған зерттеулер салының артуына қарамастан, нәтижелер әлі де фрагментті және қарама-қайшы болып отыр. Бұл аналитикалық шолуды жүргізуідің қажеттілігін айқындаиды.

**Зерттеу мақсаты** – Treg пен IBЖ өзары әрекеттесуіне қатысты эксперименттік, шолу және клиникалық деректерді жүйелу және келешектегі зерттеулер мен терапевтикалық тәсілдерді айқындаитын гипотезаларды түжісіримдай.

**Әдістері:** Medline (PubMed), NCBI, Google Scholar деректер базаларында 2015 жылдан 2025 жылга дейін кешенді әдебиет іздеуі жүргізілді. Іздеу кезінде мына терминдер қолданылды: «T-regulatory cells» және/немесе «cancer stem cells» және/немесе «breast cancer stem cells» және/немесе «colorectal cancer stem cells» және/немесе «glioma stem cells».

**Нәтижелері:** Әдеби шоул Treg жасушаларының тікелей де, жсанама турде де негізгі сигналдық каскадтарды (TGF- $\beta$ /SMAD, NF- $\kappa$ B/CCL1, IL-10/STAT3) белсендіріп, ісік жасушаларының баганалы фенотипін қолдайтынын және олардың СБО, КРО және ГБМ кезінде қолайсыз болжаммен байланысты екенін көрсетті.

**Корытынды:** Treg және олардың опосредиялайтын молекулалық механизмдері ісікке қарсы терапия үшін өлеуетті нысан ретінде қарастырылуы мүмкін, алайда клиникалық практикага енгізу үшін қосымша эксперименттік және клиникалық зерттеулер қажет.

**Түйінді сөздер:** Регуляторлы T-жасушалар (Treg), ісік баганалы жасушалары, сұт безі обирғының баганалы жасушалары, колоректалды обирғың баганалы жасушалары, глиобластома, онкологиялық аурулар, онкоиммунология.

## ABSTRACT

### THE IMPACT OF T-REGULATORY CELLS ON CANCER STEM CELLS: A LITERATURE REVIEW

A.M. Tolendiyeva<sup>1</sup>, S.A. Kan<sup>1-3</sup>, N.M. Nurgaliyeva<sup>1,2</sup>, N.A. Omarbayeva<sup>4</sup>, Y.O. Ostapchuk<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>M. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Almaty Branch of the National Center for Biotechnology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup>Kazakh Institute of oncology and radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** One of the key challenges in modern oncology remains tumor resistance to therapy and the high risk of relapse, which are largely associated with cancer stem cells (CSCs). Regulatory T cells (Tregs) are considered one of the factors supporting the stem-like phenotype of tumor cells; however, the mechanisms of their interaction remain insufficiently studied. Despite the growing number of studies addressing the impact of Tregs on CSCs in breast cancer (BC), colorectal cancer (CRC), and glioblastoma (GBM), the fragmented and contradictory findings necessitated the conduct of this analytical review.

**The study aimed to** systematize experimental, review, and clinical data on Treg-CSC interactions and to formulate hypotheses that define future research directions and therapeutic approaches.

**Methods:** This comprehensive literature search was conducted in Medline (PubMed), NCBI, and Google Scholar databases covering the years 2015 to 2025. The following terms were used: “T-regulatory cells” and/or “cancer stem cells” and/or “breast cancer stem cells” and/or “colorectal cancer stem cells” and/or “glioma stem cells.”

**Results:** The literature review showed that Tregs, both directly and indirectly, activate key signaling cascades (TGF- $\beta$ /SMAD, NF- $\kappa$ B/CCL1, IL-10/STAT3) that maintain the stem-like phenotype of tumor cells and are associated with poor prognosis in BC, CRC, and GBM.

**Conclusion:** Tregs and the molecular mechanisms they mediate can be considered potential targets for anticancer therapy; however, their use in clinical practice requires further experimental and clinical research.

**Keywords:** Regulatory T cells (Treg), cancer stem cells, breast cancer stem cells, colorectal cancer stem cells, glioblastoma, oncological diseases, oncoimmunology.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

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

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках проекта BR27195585 «Создание новых отечественных тест-систем и поиск потенциальных биомаркеров для диагностики социально-значимых заболеваний», финансируемого Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Толендиева А.М., Остапчук Е.О.; научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования – Толендиева А.М., интерпретация заявленного научного исследования – Остапчук Е.О., Омарбаева Н.А., Нургалиева Н.М; создание научной статьи – Толендиева А.М., Кан С.А.

**Сведения об авторах:**

**Толендиева А.М.** – лаборант лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77053337020, e-mail: amina.tolendiyeva@mail.ru, ORCID: 0009-0009-9898-2367;

**Кан С.А.** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; PhD-докторант 3-го курса НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби»; младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и иммунобиотехнологии Филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: kan\_sofiya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1876-6878;

**Нургалиева Н.М.** – лаборант лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; студент магистратуры 1-го курса НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77780284621, e-mail: nagiranurgalieva@gmail.com, ORCID: 0009-0009-2945-1896;

**Омарбаева Н.А.** – врач-онколог Центра опухолей молочной железы, сотрудник Отдела науки АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77051307339, e-mail: nazgulek87@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5500-1495;

**Остапчук Е.О. (корреспондирующий автор)** – PhD, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; заведующая лаборатории иммунологии и иммунобиотехнологии Филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: katyostapchuk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3771-423X.

**Адрес для корреспонденции:** Остапчук Е.О., Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина, ул. Досмухamedова 86, Алматы 050012, Республика Казахстан.