

УДК 616-006.6:579.254.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-184-193>

Галектин-1 и -3: внутриклеточные пути сигнальной трансдукции в канцерогенезе (лекция)

Серебрякова В.А., Головина Е.Л., Мелешко М.В., Ваизова О.Е.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Лекция разработана на основе анализа данных экспериментальных работ и обзорных статей, представленных в базе данных PubMed. Лекция состоит из пяти частей, обобщающих данные литературы о галектине-1 и -3 с позиции их модулирующего действия в процессах сигнальной трансдукции. Рассмотрены возможные механизмы участия галектина-1 и -3 в пролиферации, апоптозе, ангиогенезе, миграции и адгезии опухолевых клеток. Данные, представленные в лекции, позволяют обозначить внутриклеточные молекулы-посредники, качественные или количественные изменения которых способны доказать действие соединений-кандидатов ингибиторов галектинов-1 и -3 как потенциальных противоопухолевых средств.

Ключевые слова: галектин-1, галектин-3, пролиферация, апоптоз, ангиогенез, миграция, адгезия, канцерогенез

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Серебрякова В.А., Головина Е.Л., Мелешко М.В., Ваизова О.Е. Галектин-1 и -3: внутриклеточные пути сигнальной трансдукции в канцерогенезе (лекция). *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):184–193. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-184-193>.

Galectin-1 and -3: intracellular pathways of signal transduction in carcinogenesis (lecture)

Serebryakova V.A., Golovina E.L., Meleshko M.V., Vaizova O.E.

Siberian State Medical University (SibSMU)

2 Moscovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The lecture was created following the analysis of experimental data and review articles presented in the PubMed database. The lecture consists of five parts summarizing the literature data on galectin-1 and -3 in terms of their modulating effect in signal transduction processes. Possible mechanisms of galectin-1 and -3 involvement in proliferation, apoptosis, angiogenesis, migration, and adhesion of tumor cells are considered. The lecture data make it possible to identify intracellular signaling molecules, whose qualitative or quantitative changes can prove the effect of candidate compounds of galectin-1 and -3 inhibitors as potential antitumor agents.

Keywords: galectin-1, galectin-3, proliferation, apoptosis, angiogenesis, migration, adhesion, carcinogenesis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Serebryakova V.A., Golovina E.L., Meleshko M.V., Vaizova O.E. Galectin-1 and -3: intracellular pathways of signal transduction in carcinogenesis (lecture). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):184–193. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-184-193..>

ВВЕДЕНИЕ

Высокая токсичность неселективных противоопухолевых средств обосновывает необходимость разработки противоопухолевых препаратов таргетного действия. Участие галектина-1 и -3 в регуляции основных этапов онкогенеза и успешные результаты зарубежных исследований по разработке соединений ингибиторов позволяют рассматривать галектины как потенциальные мишени действия новых противоопухолевых средств. Сложность молекулярных механизмов регуляции опухолевой прогрессии и модулирующее действие галектинов на различные сигнальные пути обосновывают необходимость определения внутриклеточных мишеней, изменение активности которых позволит подтвердить специфическое действие потенциального соединения ингибитора.

Цель: проанализировать и систематизировать данные об участии галектина-1 и -3 в основных этапах онкогенеза и определить возможные внутриклеточные молекулы-индикаторы, подтверждающие ингибирующее действие соединений кандидатов как потенциальных противоопухолевых средств.

ГАЛЕКТИНЫ – МОДУЛЯТОРЫ СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ

Галектины – семейство β -галактозид-связывающих белков с высококонсервативным доменом распознавания углеводов (CRD), присутствующих в цитозоле, ядре клетки, во внеклеточном пространстве [1–3]. В зависимости от количества и организации CRD-домена галектины делят на три группы:

- прототипные галектины (галектин-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14, -15) – содержат один CRD, способный к димеризации;
- галектины с tandemным повтором (галектин-4, -6, -8, -9, -12) – содержат два гомологичных CRD, соединенных линкерной аминокислотной последовательностью;
- химерный тип (галектин-3) – содержит один CRD, связанный с коллагеноподобным N-концевым сайтом и способный к олигомеризации в пентамер [2–7].

Галектины, локализованные внутри клеток, взаимодействуют с цитоплазматическими и ядерными белками (β -catenin, hnRNPA2B1, gemin4, NUP98, importin- α , Alix, LAMP 1 и 2, N-CAM) путем белок-белковых, независимых от углеводов, взаимодействий [2, 8, 9]. Внеклеточно галектины связываются с гликоконъюгатами клеточной поверхности и внеклеточного матрикса (ламинин, фибронектин, витронектин, эластин), содержащими дисахарид *N*-ацетил-лактозамин ($\text{Gal}\beta(1-4)\text{GlcNAc}$; LacNAc), образуя структуру галектин-гликан, называемую молекулярной решеткой или кластером [2, 8, 10–12]. Связывание гликопротеинов галектином позволяет продлить пребывание рецепторов на поверхности клетки и тем самым модулировать силу или продолжительность сигнальной трансдукции [2, 9, 10, 12].

Одним из вариантов атипичного гликозилирования гликопротеинов мембран, характерным для злокачественной трансформации клеток, является множественное разветвление *N*-гликанов – добавление β 1,6-связанного *N*-ацетилглюкозамина (β 1,6-GlcNAc) к α 1,6-связанной маннозе [12–18]. Ремоделирование гликанов поверхности клеток является результатом генетических и эпигенетических изменений ферментов, регулирующих структуру гликома – гликозилтрансфераз аппарата Гольджи, наиболее изученной из которых является β 1,6-*N*-ацетилглюкозаминтрансфераза V (Mgat5) [19]. Присутствие большого количества *N*-гликановых фрагментов в структуре гликопротеиновых рецепторов – рецепторов факторов роста (FGFR, EGFR, VEGFR, TGF- β R и др.) [17], молекулах клеточной адгезии (интегрин- α 1 β 1, - α 3 β 1, - α 4 β 7, - α 6 β 1, - α M β 1) [16, 20], муцинах эпителиальных клеток (MUC1, MUC4) [2] делает их предпочтительными лигандами для связывания галектинами [2, 16, 17, 20].

Способность галектинов связываться с большим количеством гликопротеинов на поверхности клеток и во внеклеточном матриксе обуславливает их биологическую роль в агрегации [2], ангиогенезе [1, 2, 8, 20], миграции [1, 8], адгезии [2, 17, 18, 21], регуляции роста [18, 21], апоптоза [2] и метастазировании [2, 20, 21] опухолевых клеток.

РОЛЬ ГАЛЕКТИНОВ-1 И -3 В ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗЕ

Участие галектинов в стимуляции пролиферации и подавлении апоптоза опухолевых клеток обусловлено способностью взаимодействовать с белками Ras и тем самым модулировать силу и продолжительность сигналов, регулирующих рост, пролиферацию и дифференцировку [2, 22, 23]. В опухолевых клетках белки H-Ras, K-Ras и N-Ras постоянно активны, что способствует их непрерывной пролиферации. Взаимодействие между галектинами-1 и -3 и активированным H-Ras (H-Ras-GTP) играет важную роль в стабилизации комплекса H-Ras-GTP на уровне мембраны, что необходимо для пролиферации и миграции клеток [3–5, 9]. Активные GTP-связывающие формы белков Ras индуцируют различные эффекторные молекулы – Raf-1, фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) и Ral-стимулятор диссоциации гуаниновых нуклеотидов (Ral-GDS) [11, 22].

Галектин-1 смещает исходное и стимулированное эпидермальным фактором роста (epidermal growth factor, EGF) устойчивое состояние Ras-GTP/Ras-GDP в сторону Ras-GTP. Комплекс галектин-1-Ras-GTP активирует Raf-1, оказывая аллостерическое влияние на Ras-GTP и снижая влияние Ras-GAP (GTPase activating factor, активирующий ГТФ-азу белок) на гидролиз GTP белком Ras [5, 22]. Галектин-1 стабилизирует H-Ras и K-Ras в GTP-связанном состоянии. Установлено, что сродство H-Ras-GTP к галектину-1 выше, чем у K-Ras-GTP, и с H-Ras связывается больше молекул галектина-1, чем с K-Ras [22]. Галектин-3 преимущественно связывается с K-Ras-GTP, нежели с K-Ras-GDP и H-Ras. Образование комплекса K-Ras/галектин-3 усиливает и пролонгирует стимулированную EGF активность не только Ras-GTP, Raf-1, но и PI3-K [2, 14, 24].

Результатом взаимодействия галектина-3 и белка K-Ras является активация нисходящих сигнальных путей PI3K/Akt, PLC/PKC, Raf/MEK/ERK, RalGDS/Ral и TIAM1/Ras, что способствует пролиферации, миграции, инвазии опухолевых клеток [5]. Известно, что ингибитор Ras – фарнезилтиосалициловая кислота и ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы/ERK – UO126 подавляют опосредованную галектином-3 устойчивость к апоптозу [23]. С применением методов молекулярного докинга и исследований *in vitro* установлено, что индуцированное экспериментальным соединением LLS30 нарушение взаимодействия галектин-1/Ras сопровождается подавлением сигнального пути Ras/ERK, угнетением пролиферации и индукцией апоптоза клеток злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) [25].

В исследовании С. Fischer и соавт. (2005) показано, что галектин-1 подавляет интегрин-зависимый рост клеток линий гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2), карциномы молочной железы (T-47D) и аденокарциномы яичников (OV-90) в результате ингибирования сигнального каскада Ras-MEK-ERK и последующей индукции транскрипции генов *p21* и *p27*. Ингибирование циклин-зависимой киназы 2 белками *p27* и *p21* приводит к остановке клеточного цикла в фазе G₁ и подавлению роста клеток. Авторы доказали, что антипролиферативный эффект галектина-1 требует функционального взаимодействия галектина-1 с $\alpha 5$ субъединицей рецептора фибронектина – интегрин $\alpha 5 \beta 1$ [26]. Подавление экспрессии галектина-3 в клетках линии рака предстательной железы (PC-3) приводит к остановке клеточного цикла в фазе G₁, повышению уровня ядерного белка *p21* и гипофосфорилированию белка ретинобластомы (*pRb*, retinoblastoma protein) без изменения уровня циклинов (*D1* и *E*), циклин-зависимых киназ (*CDK2* и *CDK4*) и белка *p27* [27].

Одним из важнейших этапов канцерогенеза является активация теломеразы. Гиперэкспрессия гена галектина-1 (*LGALS1*) ассоциирована с высокой экспрессией мРНК теломеразы (*hTERT*) в опухолевых клетках у пациентов с множественной миеломой [11]. Подавление экспрессии галектина-3 снижает экспрессию гена обратной транскрипции теломеразы *hTERT* в опухолевых клетках у больных раком желудка [4].

Ключевую роль в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток играет канонический сигнальный путь Wnt/ β -катенин. В отсутствие активирующего сигнала низкая концентрация β -катенина в ядре и цитоплазме поддерживается при помощи белкового комплекса деструкции, включающего белки Axin, APC и протеинкиназу GSK-3 β . В составе комплекса β -катенин подвергается фосфорилированию и последующей деградации. Активация канонического сигнального пути Wnt, обусловленная образованием тройного комплекса Wnt-лиганд/рецептор Frizzled/корепрецептор LRP5/6, приводит к транслокации на мембрану белков Dvl, Axin и GSK-3 β , разрушению комплекса деструкции и подавлению фосфорилирования β -катенина. Стабилизированный β -катенин транслоцируется в ядро, связывается с факторами транскрипции семейства TCF/Lef и активирует специфические гены-мишени (*c-Myc*, *CyclinD1*, *COX-2*, *MMP7*, *ITF-2*), регулирующие пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток [28, 29]. Галектин-3 активирует сигнальный

каскад PI3K-Akt-GSK-3 β , что приводит к накоплению β -катенина в ядре [30]. Подавление экспрессии гена галектина-3 снижает экспрессию белка β -катенина в клетках линии серозного эпителиального рака яичников (SEOC) [31], экспрессию целевого гена β -катенина – *CyclinD1* и пролиферацию опухолевых клеток протоковой аденокарциномы поджелудочной железы человека [32].

Участие галектина-1 в регуляции пролиферации клеток опосредовано его взаимодействием с рецептором нейропилина (NRP-1) [33]. Продemonстрировано, что рекомбинантный галектин-1 человека усиливает пролиферацию, метастазирование клеток линии аденокарциномы желудка (GC AGS) за счет активации сигнального пути NRP-1/c-JUN/Wee1 и повышает устойчивость к цисплатину [34]. Ядерная киназа Wee1 относится к семейству циклин-зависимых протеинкиназ и является ключевым регулятором клеточного цикла. Связываясь с конечными участками фосфорилирования, она инактивирует *cyclin B*, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G₂ в ответ на повреждение ДНК. Ингибитор NRP-1 – EG00229 – подавляет пролиферацию и метастазирование, индуцированные галектином-1 в клетках линии GC AGS, и восстанавливает чувствительность клеток к цисплатину [34]. Установлено, что связывание галектина-3 с Т-антигеном на мушине MUC1 активирует сигнальный путь MAPK и PI3K/Akt, что сопровождается активацией пролиферации и подвижности клеток [35].

Высокий уровень экспрессии галектина-1 в клетках линии HepG2 способствует эпителиально-мезенхимальному переходу, индуцируя экспрессию фактора транскрипции SNAIL1 и активируя сигнальный путь Wnt/PI3K/AKT с последующей репрессией E-кадгерина [21]. Фактор SNAIL1 индуцирует транскрипцию гена *MDR1*, вызывая лекарственную устойчивость, и посттранскрипционно подавляет экспрессию белка p53, препятствуя апоптозу клеток множественной миеломы [3, 11]. У больных раком желудка гиперэкспрессия в опухолевой ткани галектина-1 сопровождается увеличением экспрессии мутантного белка p53, неспособного проявлять антионкогенные свойства [36].

Исследования влияния галектина-3 на апоптоз показывают, что он проявляет как проапоптотическую, так и антиапоптотическую активность. Определяющими факторами являются тип клеток, природа стимула и локализация галектина-3 [37, 38]. Установлено, что галектин-3 повышает устойчивость злокачественных уротелиальных клеток человека (J82) к индуцированному TRAIL (TNF alpha related apoptosis inducing ligand) апоптозу за счет увеличения активно-

сти протеинкиназы Akt в сигнальном пути PI3K/Akt. Активация сигнального каскада PI3K/Akt приводит к образованию фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата, который связывается с доменом гомологии плекстрина киназы Ser/Thr Akt. Последующие прикрепление Akt к клеточной мембране и активация фосфорилирует специфические белки мишени – Bad, прокаспазу-9, GSK-3 (Glycogen Synthase Kinase 3), транскрипционный фактор FKHR1 (FKHR-like protein 1 – член семейства транскрипционных факторов Forkhead), способствуя тем самым выживанию клеток и блокируя апоптоз [39].

Известно, что галектин-3 содержит антиапоптотический мотив Asp-Trp-Gly-Arg (NWGR), который сохраняется в гомологичном домене Bcl-2 и имеет решающее значение для антиапоптотической функции галектина-3 [2, 4, 8, 23, 38, 39]. Антиапоптотические эффекты Bcl-2 реализуются за счет стабилизации митохондриального мембранного потенциала и подавления высвобождения из митохондрий белка-индуктора апоптоза – цитохрома C [39]. Подавление экспрессии гена галектина-3 повышает экспрессию каспазы-3 и индуцирует апоптоз клеток линии плоскоклеточной карциномы полости рта (OSCC) [40]. Галектин-3 способен подавлять апоптотические сигналы, связываясь с Fas/CD95 [4]. Экспрессия мРНК галектина-3 в лейкозных В-клетках связана с экспрессией маркеров пролиферации (Ki-67 и PCNA) и антиапоптотического белка Bcl-2 [38]. Участие галектина-3 в регуляции апоптоза клеток также связывают со способностью взаимодействовать с аннексином VII, ионами Ca²⁺ и фосфолипид-связывающим белком, опосредующим транслокацию галектина-3 к перинуклеарной мембране митохондрий для контроля целостности мембраны и высвобождения цитохрома C [2].

Проапоптотическое действие характерно для фосфорилированной формы галектина-3. Установлено, что в клетках карциномы молочной железы человека (BT549) фосфорилированный галектин-3 способствует индуцированному TRAIL апоптозу путем активации проапоптотического белка Bad с последующим высвобождением цитохрома C [37]. Показано, что изомеризация пролина-46 в N-концевом участке галектина-3 усиливает апоптоз Т-клеток путем активации каскада ROS/ERK [41].

Внеклеточный галектин-1 способен запускать апоптоз Т-лимфоцитов как по рецепторному, так и по митохондриальному пути [25, 42]. Установлено, что ключевую роль в индуцированном галектином-1 апоптозе Т-клеток линии Jurkat играет сигнальный путь JNK/c-Jun/AP-1. Проапоптотическое действие галектина-1 связывают со снижением экспрессии ан-

тиапоптотического белка Bcl-2 и, напротив, индукцией проапоптотического белка Bad [43].

Секретируемый опухолевыми клетками галектин-1 вызывает апоптоз Т-клеток путем взаимодействия углевод-распознающего домена с остатками галактозы, связанными с LacNAc, в структуре рецептора CD45 [25]. В исследовании F.R. Zetterberg и соавт. (2024) показано, что ингибитор галектина-1 GB1908 подавляет вызванный галектином-1 апоптоз в Т-клетках линии Jurkat [44].

Индукцированная галектином-1 гибель клеток сопровождается экстернализацией фосфатидилсерина, конденсацией хроматина, фрагментацией ДНК и образованием пузырьков на мембране. Показано, что апоптоз Т-клеток линии Jurkat, индуцированный галектином-1, связан с быстрой транслокацией из митохондрий в ядро апоптотической эндонуклеазы G, способной избирательно расщеплять двойные цепи ДНК по поли-G-последовательностям. Вступление Т-лимфоцитов в апоптоз происходит до потери потенциала митохондриальной мембраны и не сопровождается высвобождением цитохрома C, транслокацией AIF и активацией каспаз. Интересно, что внутриклеточный галектин-3 ингибирует гибель Т-клеток линии Jurkat, вызванную галектином-1. Внутриклеточная экспрессия галектина-3 стабилизирует мембраны митохондрий, препятствует вызванной галектином-1 потере потенциала митохондриальной мембраны и деградации антиапоптотического белка Bcl-2 [45]. Оценка влияния рекомбинантного галектина-3 на реализацию апоптоза *in vitro*, напротив, показала наличие дозозависимого проапоптотического действия на опухолевые клетки линии Jurkat и CD4⁺Т-лимфоциты, ассоциированного с увеличением числа клеток с деполяризованной митохондриальной мембраной [46, 47].

РОЛЬ ГАЛЕКТИНОВ-1 И -3 В АНГИОГЕНЕЗЕ

Одним из этапов инвазии и метастазирования опухолевых клеток является ангиогенез [2]. В процессе ангиогенеза опухолевые клетки секретируют фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF) [48]. Центральная роль VEGF в аномальном ангиогенезе обусловлена активацией тирозинкиназ рецепторов VEGF на эндотелиальных клетках – VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2 (KDR/Flk-1) и VEGFR3 (Flt-4) [13]. У пациентов с колоректальным раком увеличение числа десквамированных эндотелиоцитов в крови коррелирует с повышением концентрации галектина-1, -3 и фактора роста эндотелия сосудов [49].

Активация эндотелиоцитов факторами роста приводит к повышенной экспрессии галектина-1 и перемещению белка на поверхность эндотелиальных клеток [48]. Галектины-1 и -3, секретируемые опухолевыми клетками, стимулируют аномальный ангиогенез посредством зависимых и независимых от VEGF механизмов. Взаимодействие рекомбинантного человеческого галектина-1 с эндотелиальными клетками меланомы мыши (B16-F10) *in vitro* способствует передаче сигналов H-Ras в каскаде Raf/митоген-активируемая протеинкиназа/ERK, что стимулирует пролиферацию и миграцию [4, 48].

Распознавая сложные N-гликаны в составе VEGFR2 на эндотелиальных клетках, галектин-1 запускает VEGF-подобную сигнальную передачу, включая фосфорилирование VEGFR2, ERK1/2 и Akt [4, 5, 11, 13]. Участие галектина-1 в стимуляции ангиогенеза глиомы связывают с активацией трансмембранной киназы и (или) рибонуклеазы эндоплазматического ретикула, регулирующей экспрессию белка ORP150 (белок, регулируемый кислородом, 150-кДа) [8]. Белок ORP150 ускоряет внутриклеточный транспорт белка VEGF от эндоплазматического ретикула к аппарату Гольджи для последующей секреции [50].

Галектин-1 также взаимодействует с нейропилином-1 (NRP-1), который служит ко-рецептором VEGFR в эндотелиальных клетках и необходим для ангиогенеза опухоли [5]. В сосудах, локализованных в опухолях, чувствительных к блокаторам VEGF (анти-VEGF), регистрируется высокий уровень $\alpha 2$ -6-связанной сиаловой кислоты, препятствующей связыванию галектина-1. Опухоли, устойчивые к анти-VEGF, выделяют повышенное количество галектина-1. Прерывание $\beta 1$ -6GlcNAc-ветвления в эндотелиальных клетках или подавление экспрессии галектина-1 преобразует рефрактерные опухоли в чувствительные к анти-VEGF. Устранение $\alpha 2$ -6-связанной сиаловой кислоты повышает устойчивость к анти-VEGF. Нарушение взаимодействия галектина-1 с N-гликаном способствует ремоделированию сосудов, притоку иммунных клеток и подавлению роста опухоли [13]. Участие галектина-3 в опухолевом ангиогенезе опосредовано взаимодействием его углевод-распознающего домена с N-гликанами на VEGFR2 и интегрине- $\alpha v \beta 3$. Образование кластеров, активирующих FAK-опосредованные сигнальные пути, регулирует экспрессию VEGF, миграцию эндотелиальных клеток и приводит к усилению ангиогенной реакции на васкулоэндотелиальный фактор роста типа A (VEGF-A) [2, 4, 14, 20, 51].

РОЛЬ ГАЛЕКТИНОВ-1 И -3 В МИГРАЦИИ КЛЕТОК

В основе подвижности клеток лежит динамическое ремоделирование актинового цитоскелета и фокальных адгезий. При взаимодействии с внеклеточным матриксом рецепторы интегрин группированы в плоскости мембраны, активируют Src и вовлекают паксиллин, талин и винкулин в формирование комплексов, фиксирующих микрофиламенты. Тирозинкиназы рецепторов цитокинов совместно с интегринами активируют общие онкогенные сигнальные посредники – протеинкиназу Cγ, PI3K, Rac/Cdc42 и адапторные белки Grb7, Grb2 и p130cas. Клетки с низкой активностью киназы фокальной адгезии (focal adhesion kinase, FAK) не способны перемещать связанный с интегринами фибронектин вдоль актиновых филаментов, необходимых для формирования зрелых фибриллярных адгезий [52].

Установлено, что экспрессия эндогенного галектина-1 в клетках линии злокачественной атроцитомы человека (U343MG-A, U87MG, U87MG-10) коррелирует с миграционной способностью клеток и инвазивностью [53]. Галектин-1 действует как основной фактор, индуцирующий эпителиально-мезенхимальный переход и метастазирование посредством снижения уровня экспрессии E-кадгерина, активации сигнального пути Hedgehog, транскрипции NF-κB с последующим повышением экспрессии генов, обуславливающих инвазию и миграцию опухолевых клеток – *MMP1*, *S100A7* и *ankyrin-3* [4, 54]. Снижение экспрессии галектина-1 с помощью миРНК сопровождается уменьшением количества интегрин-β1 на мембранах клеток злокачественной атроцитомы человека (U87, Hs683) в точках клеточной адгезии, накоплением интегрин-β1 внутри клеток с параллельным увеличением перинуклеарной локализации протеинкиназы Cε и виментина, обуславливающих рециркуляцию интегрин [8, 55].

Роль галектина-1 в инвазии опухолевых клеток также связывают с повышением уровня матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и реорганизацией актинового цитоскелета путем активации Cdc42, малой ГТФазы семейства Rho, с последующим увеличением количества и длины филоподий на опухолевых клетках [4]. I. Camby и соавт. (2002) продемонстрировали повышение подвижности клеток злокачественной атроцитомы (U87, U373) под действием рекомбинантного галектина-1. Авторы связали усиление миграционных способностей неопластических астроцитов с изменениями в организации актинового цитоскелета и увеличением экспрессии малой ГТФазы RhoA [56].

После взаимодействия интегрин клеток глиобластомы с внеклеточным матриксом RhoA привлекает актин. Затем образуются более стабильные комплексы фокальной адгезии, которые соединяют ламеллиподии с ламеллами. Активность Rho A снижается, Rac1 – повышается. Фокальные комплексы либо обуславливают миграцию, либо созревают с образованием фокальных адгезий, усиливающих клеточную адгезию и препятствующих подвижности клеток. При этом активность Rho A повышается, Rac1 – снижается. Таким образом, переключение между активацией RhoA и Rac1 определяет способность клетки отделиться и мигрировать или зафиксироваться и прикрепиться к внеклеточному матриксу [57].

Участие галектина-3 в регуляции инвазии и подвижности обусловлено ослаблением контактов между молекулами клеточной адгезии и N-гликозилированными белками внеклеточного матрикса – ламинином и фибронектином [4]. Галектин-3 стимулирует секрецию эндотелиальными клетками микрососудов легких человека (HLMVECs) интерлейкина-6 (IL-6) и колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF). Цитокины способствуют метастазированию аутокринно или паракринно, усиливая экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками (интегрин-α_vβ₃, E-селектин, ICAM-1 и VCAM-1) и их миграцию [20, 58]. Галектин-3 активирует FAK и Rac1, которые принимают участие в реорганизации актинового скелета и формировании ламеллоподий путем N-гликозилирования интегрин-α₃β₁ [20]. В эксперименте A. Lagana и соавт. (2006) показано, что индуцированное галектином-3 последовательное повышение активности киназы фокальной адгезии и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) привлекает конформационно-активный интегрин-α₅β₁ к фибриллярным адгезиям и увеличивает скорость оборота F-актина в клетках карциномы молочной железы [52].

Одной из основных молекул, регулирующих реакцию клеток на гипоксию является гетеродимерный фактор транскрипции HIF-1. Альфа-субъединица HIF-1 в условиях гипоксии стабильна, при нормоксии – разрушается. После активации и стабилизации фактор HIF-1 перемещается в ядро и индуцирует транскрипцию генов-мишеней с последующей стимуляцией ангиогенеза. Установлено, что активация HIF-1 сопровождается повышением экспрессии галектина-3. Взаимодействие комплекса галектин-3-интегрин-α₃β₁ со структурным компонентом перицитов микрососудов протеогликаном NG2 стимулирует подвижность эндотелиальных клеток и морфогенез [8].

РОЛЬ ГАЛЕКТИНОВ-1 И -3 В АДГЕЗИИ КЛЕТОК

Галектины описывают как матричные молекулы, регулирующие адгезию клеток к внеклеточному матриксу путем взаимодействия с *N*-ацетиллактозаминовыми последовательностями *N*-гликанов интегринов и муцинов [2, 8, 52]. Интегрины α ($\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$, $\alpha\beta6$) образуют аномальный репертуар клеточной поверхности из-за высокого сродства их поли-*N*-ацетиллактозамина (LacNAc) к галектину-3. На поверхности клетки интегрины и пентамер галектин-3 образуют кластеры, регулирующие адгезию к внеклеточному матриксу и миграцию опухолевых клеток [59]. Взаимодействие галектинов с разветвленными *N*-гликанами на интегрингах сопровождается обновлением и созреванием фибронектина, фибриллогенезом фибронектина и ремоделированием микрофиламентов актина [60]. Взаимодействие галектина-3 с модифицированными $\beta1,6$ *N*-ацетилглюкозаминилтрансферазой V (Mgat5) *N*-гликанами в структуре $\alpha5\beta1$ -интегрин способствует его активации и формированию фокальных контактов, тем самым регулирует фибриллогенез внеклеточного матрикса и миграцию клеток карциномы молочной железы мышей [52]. Подавление активности Mgat5 в опухолевых клетках снижает количество разветвленных *N*-гликанов, количество межклеточных контактов и миграцию клеток [60].

Муцины (mucins, MUC) – высокогликозилированные высокомолекулярные белки, синтезируемые преимущественно эпителиальными клетками. Различают два подсемейства муцинов: секретируемые (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC8 и MUC19) и мембраносвязанные (MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC11-13, MUC15-17, MUC20, MUC21 и MUC22). Секретируемые выполняют защитную функцию, мембраносвязанные принимают участие в клеточной адгезии, межклеточных рецепторных взаимодействиях, сигнальной трансдукции, росте и пролиферации эпителиальных клеток.

Одним из наиболее изученных муцинов является трансмембранный муцин I типа (MUC1), физиологически экспрессируемый на апикальной поверхности клеток секреторного эпителия. MUC1 рассматривают в качестве наиболее значимой мишени галектина-3 [2]. Важное значение для взаимодействия галектина-3 и MUC1 играет образование водородных связей между галектином-3 и Т-антигеном (CD176; антиген Томсена–Фриденрайха (TF)) – структурным компонентом MUC1, связанным с белковым каркасом [2, 4]. В нормальных эпителиальных клетках Т-антиген подвергается гликозилированию и сиа-

рованию, в опухолевых клетках – экспрессируется в открытой форме.

Также опухолевые клетки характеризуются аномальным гликозилированием и сверхэкспрессией aberrантного муцина MUC1, содержащего укороченные избыточно сиазированные О-гликаны и разветвленные *N*-гликаны. Взаимодействие между MUC1 с немодифицированным Т-антигеном и галектином-3 приводит к кластеризации MUC1 на поверхности опухолевых клеток и обнажению более мелких молекул адгезии – Е-кадгерина. Последующая агрегация клеток препятствует апоптозу – одному из основных механизмов удаления раковых клеток из кровотока, обусловленному неспособностью клеток к адгезии [2]. Образование комплекса галектин-3-MUC4 сопровождается кластеризацией муцина и обнажением скрытых молекул адгезии, в частности интегринов, что способствует прикреплению опухолевых клеток к эндотелиальным [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействуя с атипичными *N*-гликанами в структуре рецепторов, регулирующих пролиферацию, апоптоз, адгезию, ангиогенез и метастазирование, галектин-1 и -3 способствуют онкогенезу. Рецепторопосредованное поддержание опухолетрансформированных клеток позволяет позиционировать галектин-1 и -3 как мишени для соединений, обладающих противоопухолевым действием. Сложность такого подхода связана с полирецепторным взаимодействием и участием различных сигнальных каскадов в реализации ключевых процессов опухолевой прогрессии. Только комплексная оценка функции рецептора, инициирующего соответствующий этап онкогенеза, и регулируемых им сигнальных белков-посредников позволит установить или опровергнуть наличие ингибирующего действия потенциального соединения с противоопухолевым действием.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Guda M.R., Tsung A.J., Asuthkar S., Velpula K.K. Galectin-1 activates carbonic anhydrase IX and modulates glioma metabolism. *Cell Death Dis.* 2022;13(6):574. DOI: 10.1038/s41419-022-05024-z.
2. Radziejewska I. Galectin-3 and epithelial MUC1 mucin-interactions supporting cancer development. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2680. DOI: 10.3390/cancers15102680.
3. Yaylim I., Aru M., Farooqi A.A., Hakan M.T., Buttari B., Arese M. et al. Regulation of Nrf2/Keap1 signaling pathway in cancer drug resistance by galectin-1: cellular and molecular implications. *Cancer Drug Resist.* 2024;7:8. DOI: 10.20517/cdr.2023.79.
4. Girotti M.R., Salatino M., Dalotto-Moreno T., Rabinovich G.A. Sweetening the hallmarks of cancer: galectins as multi-

- functional mediators of tumor progression. *J. Exp. Med.* 2020;217(2):e20182041. DOI: 10.1084/jem.20182041.
5. Ko F.C.F., Yan S., Lee K.W., Lam S.K., Ho J.C.M. Chimera and tandem-repeat type galectins: the new targets for cancer immunotherapy. *Biomolecules*. 2023;13(6):902. DOI: 10.3390/biom13060902.
 6. Kapetanakis N.I., Busson P. Galectins as pivotal components in oncogenesis and immune exclusion in human malignancies. *Front. Immunol.* 2023;14:1145268. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1145268.
 7. Bogut A., Stojanovic B., Jovanovic M., Dimitrijevic Stojanovic M., Gajovic N., Stojanovic B.S. et al. Galectin-1 in pancreatic ductal adenocarcinoma: bridging tumor biology, immune evasion, and therapeutic opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(21):15500. DOI: 10.3390/ijms242115500.
 8. Le Mercier M., Fortin S., Mathieu V., Kiss R., Lefranc F. Galectins and gliomas. *Brain Pathol.* 2010;20(1):17–27. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2009.00270.x.
 9. Nehmé R., St-Pierre Y. Targeting intracellular galectins for cancer treatment. *Front. Immunol.* 2023;14:1269391. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1269391.
 10. Stanley P. Galectin-1 pulls the strings on VEGFR2. *Cell*. 2014;156(4):625–626. DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.059.
 11. Storti P., Marchica V., Giuliani N. Role of galectins in multiple myeloma. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(12):2740. DOI: 10.3390/ijms18122740.
 12. Lin Y., Lubman D.M. The role of *N*-glycosylation in cancer. *Acta Pharm. Sin. B.* 2024;14(3):1098–1110. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.10.014.
 13. Croci D.O., Cerliani J.P., Dalotto-Moreno T., Méndez-Huergo S.P., Mascanfroni I.D., Dergan-Dylon S. et al. Glycosylation-dependent lectin-receptor interactions preserve angiogenesis in anti-VEGF refractory tumors. *Cell*. 2014;156:744–758. DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.043.
 14. Cardoso A.C., Andrade L.N., Bustos S.O., Chammas R. Galectin-3 determines tumor cell adaptive strategies in stressed tumor microenvironments. *Front. Oncol.* 2016;6:127. DOI: 10.3389/fonc.2016.00127.
 15. Hassinen A., Khoder-Agha F., Khosrowabadi E., Mennerich D., Harrus D., Noel M. et al. A Golgi-associated redox switch regulates catalytic activation and cooperative functioning of ST6Gal-I with B4GalT-I. *Redox Biol.* 2019;24:101182. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101182.
 16. Marhuenda E., Fabre C., Zhang C., Martin-Fernandez M., Isk ratsch T., Saleh A. et al. Glioma stem cells invasive phenotype at optimal stiffness is driven by MGAT5 dependent mechanosensing. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2021;40(1):139. DOI: 10.1186/s13046-021-01925-7.
 17. Lin Y., Lubman D.M. The role of *N*-glycosylation in cancer. *Acta Pharm. Sin. B.* 2024;14(3):1098–1110. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.10.014.
 18. De-Souza-Ferreira M., Ferreira É.E., de-Freitas-Junior J.C.M. Aberrant *N*-glycosylation in cancer: MGAT5 and β 1,6-GlcNAc branched *N*-glycans as critical regulators of tumor development and progression. *Cell. Oncol. (Dordr.)*. 2023;46(3):481–501. DOI: 10.1007/s13402-023-00770-4.
 19. Liu Y., Bineva-Todd G., Meek R.W., Mazo L., Piniello B., Moroz O. A bioorthogonal precision tool for human *N*-acetylglucosaminyltransferase V. *J. Am. Chem. Soc.* 2024;146(39):26707–26718. DOI: 10.1021/jacs.4c05955.
 20. Funasaka T., Raz A., Nangia-Makker P. Galectin-3 in angiogenesis and metastasis. *Glycobiology*. 2014;24(10):886–891. DOI: 10.1093/glycob/cwu086.
 21. Carabias P., Espelt M.V., Bacigalupo M.L., Rojas P., Sarrias L., Rubin A. et al. Galectin-1 confers resistance to doxorubicin in hepatocellular carcinoma cells through modulation of P-glycoprotein expression. *Cell Death Dis.* 2022;13(1):79. DOI: 10.1038/s41419-022-04520-6.
 22. Elad-Sfadia G., Haklai R., Ballan E., Gabius H.J., Kloog Y. Galectin-1 augments Ras activation and diverts Ras signals to Raf-1 at the expense of phosphoinositide 3-kinase. *J. Biol. Chem.* 2002;277(40):37169–37175. DOI: 10.1074/jbc.M205698200.
 23. Shalom-Feuerstein R., Cooks T., Raz A., Kloog Y. Galectin-3 regulates a molecular switch from N-Ras to K-Ras usage in human breast carcinoma cells. *Cancer Res.* 2005;65(16):7292–7300. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0775.
 24. Elad-Sfadia G., Haklai R., Balan E., Kloog Y. Galectin-3 augments K-Ras activation and triggers a Ras signal that attenuates ERK but not phosphoinositide 3-kinase activity. *J. Biol. Chem.* 2004;279(33):34922–34930. DOI: 10.1074/jbc.M312697200.
 25. Wang H.C., Xia R., Chang W.H., Hsu S.W., Wu C.T., Chen C.H. et al. Improving cancer immunotherapy in prostate cancer by modulating T cell function through targeting the galectin-1. *Front. Immunol.* 2024;15:1372956. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1372956.
 26. Fischer C., Sanchez-Ruderisch H., Welzel M., Wiedenmann B., Sakai T., André S. et al. Galectin-1 interacts with the $\alpha_5\beta_1$ fibronectin receptor to restrict carcinoma cell growth via induction of p21 and p27. *J. Biol. Chem.* 2005;280(44):37266–37277. DOI: 10.1074/jbc.M411580200.
 27. Wang Y., Nangia-Makker P., Tait L., Balan V., Hogan V., Pienta K.J. et al. Regulation of prostate cancer progression by galectin-3. *Am. J. Pathol.* 2009;174(4):1515–1523. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080816.
 28. Yu F., Yu C., Li F., Zuo Y., Wang Y., Yao L. et al. Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021;6(1):307. DOI: 10.1038/s41392-021-00701-5.
 29. Liu J., Xiao Q., Xiao J., Niu C., Li Y., Zhang X. et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7(1):1–23. DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6.
 30. Song M., Pan Q., Yang J., He J., Zeng J., Cheng S. et al. Galectin-3 favours tumour metastasis via the activation of β -catenin signalling in hepatocellular carcinoma. *Br. J. Cancer*. 2020;123(10):1521–1534. DOI: 10.1038/s41416-020-1022-4.
 31. Liu Y., Xie L., Wang D., Li D., Xu G., Wang L. et al. Galectin-3 and β -catenin are associated with a poor prognosis in serous epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag. Res.* 2018;10:3963–3971. DOI: 10.2147/CMAR.S171146.
 32. Merlin J., Stechly L., de Beaucé S., Monte D., Leteurtre E., Van Seuning I. et al. Galectin-3 regulates MUC1 and EGFR cellular distribution and EGFR downstream pathways

- in pancreatic cancer cells. *Oncogene*. 2011;30:2514–2525. DOI:10.1038/onc.2010.631.
33. Wu M.H., Ying N.W., Hong T.M., Chiang W.F., Lin Y.T., Chen Y.L. Galectin-1 increases vascular permeability through the neuropilin-1/vascular endothelial growth factor receptor-1 complex. *Angiogenesis*. 2014;17:839–849. DOI: 10.1007/s10456-014-9431-8.28.
 34. Pan Z., Xu G., Zhang Y., Wu M., Yu J., He X. et al. Galectin-1 promotes gastric carcinoma progression and cisplatin resistance through the NRP-1/c-JUN/Wee1 pathway. *J. Gastric Cancer*. 2024;24(3):300–315. DOI: 10.5230/jgc.2024.24.e25.
 35. Mori Y., Yashiro M., Sawada T., Hirakawa K., Murata T., Nakada H. Binding of galectin-3, a β -galactoside-binding lectin, to MUC1 protein enhances phosphorylation of extracellular signal-regulated Kinase $\frac{1}{2}$ (ERK1/2) and Akt, promoting tumor cell malignancy. *J. Biol. Chem*. 2015;290:26125–26140. DOI: 10.1074/jbc.M115.651489.
 36. Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Васильева О.А., Пурлик И.Л., Новицкий В.В. и др. Галектин-1-опосредованная экспрессия белков-регуляторов клеточного цикла и ростовых факторов при раке желудка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(4):165–172. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-165-172.
 37. Mazurek N., Sun Y.J., Liu K.F., Gilcrease M.Z., Schober W., Nangia-Makker P. et al. Phosphorylated galectin-3 mediates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand signaling by regulating phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 in human breast carcinoma cells. *J. Biol. Chem*. 2007;282(29):21337–21348. DOI: 10.1074/jbc.M608810200.
 38. Woś J., Szymańska A., Lehman N., Chocholska S., Zarobkiewicz M., Pożarowski P. et al. Can galectin-3 be a novel biomarker in chronic lymphocytic leukemia? *Cells*. 2023;13(1):30. DOI: 10.3390/cells13010030.
 39. Oka N., Nakahara S., Takenaka Y., Fukumori T., Hogan V., Kanayama H.O. Galectin-3 inhibits tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by activating Akt in human bladder carcinoma cells. *Cancer Res*. 2005;65(17):7546–7553. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1197.
 40. Fang Z., Qiu F., Zhao J.F., Sun Q., Qiao B. et al. Role and mechanism of Galectin-3 gene in proliferation, invasion, and apoptosis of oral squamous cell carcinoma. *West China J. Stomat*. 2018;36(4):404409. DOI: 10.7518/hxkq.2018.04.011.
 41. Zhao Z., Wang M., Miller M.C., He Z., Xu X., Zhou Y. et al. Isomerization of proline-46 in the N-terminal tail of galectin-3 enhances T cell apoptosis via the ROS-ERK pathway. *Int. J. Biol. Macromol*. 2024;256(Pt 1):128304. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128304.
 42. Yu X., Qian J., Ding L., Yin S., Zhou L., Zheng S. Galectin-1: a traditionally immunosuppressive protein displays context-dependent capacities. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(7):6501. DOI: 10.3390/ijms24076501.
 43. Brandt B., Abou-Eladab E.F., Tiedge M., Walzel H. Role of the JNK/c-Jun/AP-1 signaling pathway in galectin-1-induced T-cell death. *Cell Death Dis*. 2010;1(2):e23. DOI: 10.1038/cddis.2010.1.
 44. Zetterberg F.R., Peterson K., Nilsson U.J., Andréasson Dahlgren K., Diehl C., Holyer I. et al. Discovery of the selective and orally available galectin-1 inhibitor GB1908 as a potential treatment for lung cancer. *J. Med. Chem*. 2024;67(11):9374–9388. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c00485.
 45. Hahn H.P., Pang M., He J., Hernandez J.D., Yang R.Y., Li L.Y. et al. Galectin-1 induces nuclear translocation of endonuclease G in caspase- and cytochrome c-independent T cell death. *Cell Death Differ*. 2004;11(12):1277–1286. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401485.
 46. Васильева О.А., Новицкий В.В. Апоптоз опухолевых клеток линии Jurkat под действием галектина-3. *Российский иммунологический журнал*. 2015;91(2-2(18)):202–204.
 47. Васильева О.А., Исаева А.В., Рязанцева Н.В. Влияние галектина-3 на апоптоз активированных *in vitro* CD4⁺-лимфоцитов. *Вестник науки Сибири*. 2015;(15):347–351.
 48. Thijssen V.L., Barkan B., Shoji H., Aries I.M., Mathieu V., Deltour L. et al. Tumor cells secrete galectin-1 to enhance endothelial cell activity. *Cancer Res*. 2010;70(15):6216–6224. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4150.
 49. Курносенко А.В., Рейнгардт Г.В., Полетика В.С., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. Связь галектинов-1 и -3 с проангиогенными факторами и дисфункцией эндотелия при раке толстой кишки. *Казанский медицинский журнал*. 2024;(4):551–559. DOI: 10.17816/KMJ623114.
 50. Ozawa K., Kondo T., Hori O., Kitao Y., Stern D.M., Eisenmenger W. et al. Expression of the oxygen-regulated protein ORP150 accelerates wound healing by modulating intracellular VEGF transport. *J. Clin. Invest*. 2001;108(1):41–50. DOI: 10.1172/JCI11772.
 51. Markowska A.I., Liu F.T., Panjwani N. Galectin-3 is an important mediator of VEGF- and bFGF-mediated angiogenic response. *J. Exp. Med*. 2010;207(9):1981–1993. DOI: 10.1084/jem.20090121.
 52. Lagana A., Goetz J.G., Cheung P., Raz A., Dennis J.W., Nabi I.R. Galectin binding to Mgat5-modified N-glycans regulates fibronectin matrix remodeling in tumor cells. *Mol. Cell Biol*. 2006;26(8):3181–3193. DOI: 10.1128/MCB.26.8.3181-3193.2006.
 53. Jung T.Y., Jung S., Ryu H.H., Jeong Y.I., Jin Y.H., Jin S.G. et al. Role of galectin-1 in migration and invasion of human glioblastoma multiforme cell lines. *J. Neurosurg*. 2008;109(2):273–284. DOI: 10.3171/JNS.2008.109.8.0273.
 54. Huang Y., Wang H.C., Zhao J., Wu M.H., Shih T.C. Immunosuppressive roles of galectin-1 in the tumor microenvironment. *Biomolecules*. 2021;11(10):1398. DOI: 10.3390/biom11101398.
 55. Fortin S., Le Mercier M., Camby I., Spiegl-Kreinecker S., Berger W., Lefranc F. et al. Galectin-1 is implicated in the protein kinase C epsilon/vimentin-controlled trafficking of integrin-beta1 in glioblastoma cells. *Brain Pathol*. 2010;20(1):39–49. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2008.00227.x.
 56. Camby I., Belot N., Lefranc F., Sadeghi N., de Launoit Y., Kaltner H. et al. Galectin-1 modulates human glioblastoma cell migration into the brain through modifications to the actin cytoskeleton and levels of expression of small GTPases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2002;61(7):585–596. DOI: 10.1093/jnen/61.7.585.
 57. Al-Koussa H., Atat O.E., Jaafar L., Tashjian H., El-Sibai M. The Role of Rho GTPases in motility and invasion of glioblas-

- toma cells. *Anal. Cell. Pathol. (Amst.)*. 2020;2020:9274016. DOI: 10.1155/2020/9274016.
58. Chen C., Duckworth C.A., Zhao Q., Pritchard D.M., Rhodes J.M., Yu L.G. Increased circulation of galectin-3 in cancer induces secretion of metastasis-promoting cytokines from blood vascular endothelium. *Clin. Cancer Res.* 2013;19(7):1693–704. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2940.
59. Macke A.J., Pachikov A.N., Divita T.E., Morris M.E., La-Grange C.A., Holzapfel M.S. et al. Targeting the ATF6-mediated ER stress response and autophagy blocks integrin-driven prostate cancer progression. *Mol. Cancer Res.* 2023;21(9):958–974. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-23-0108.
60. Marhuenda E., Fabre C., Zhang C., Martin-Fernandez M., Iskratsch T., Saleh A. et al. Glioma stem cells invasive phenotype at optimal stiffness is driven by MGAT5 dependent mechanosensing. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2021;40(1):139. DOI: 10.1186/s13046-021-01925-7.

Информация об авторах

Серебрякова Валентина Александровна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии, СибГМУ, г. Томск, serebryakova-val@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7078-4988>.

Головина Евгения Леонидовна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, СибГМУ, г. Томск, golovina.el@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6132-9617>.

Мелешко Марина Владимировна – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии, СибГМУ, г. Томск, meleshko.mv@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8405-5655>.

Ваизова Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, СибГМУ, г. Томск, vaizova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4083-976X>.

(✉) **Серебрякова Валентина Александровна**, serebryakova-val@mail.ru

Поступила в редакцию 18.06.2025;
одобрена после рецензирования 28.08.2025;
принята к публикации 09.09.2025