

УДК 616-006.34.04
DOI: 10.56871/RBR.2025.88.89.007

ОСТЕОСАРКОМА ПОЗВОНОЧНИКА — СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ, РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ mTOR, ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Илья Андреевич Баранов¹, Дмитрий Павлович Гладин²,
Вадим Владимирович Усиков³, Надежда Сергеевна Козлова¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук. 194017, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 72, Российская Федерация

Контактная информация: Дмитрий Павлович Гладин — к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-7110> SPIN: 8149-9885

Для цитирования: Баранов И.А., Гладин Д.П., Усиков В.В., Козлова Н.С. Остеосаркома позвоночника — современная классификация, роль сигнального пути mTOR, перспективы терапии (обзор литературы). Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):57–69. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.88.89.007>

Поступила: 09.11.2024

Одобрена: 10.01.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Несмотря на редкую встречаемость, опухоли позвоночника представляют серьезную проблему для здравоохранения по причине сложности их диагностики и лечения. Новообразования позвоночного столба в зависимости от происхождения подразделяются на первичные и вторичные опухоли, или метастазы. Среди первичных опухолей большой интерес вызывает остеосаркома, которая представляет собой злокачественную остеогенную опухоль, состоящую из неопластических клеток, которые продуцируют остеоид. Остеосаркома позвоночника развивается довольно редко, однако характеризуется высокой степенью злокачественности, местной агрессивностью, склонностью к метастазированию, а также длительным асимптомным течением. Прогноз при остеосаркоме позвоночника остается крайне неблагоприятным. Все это говорит о необходимости разработки новых методов и схем терапии остеосаркомы. Одним из перспективных направлений является разработка препаратов, воздействующих на внутриклеточный сигнальный путь mTOR. mTOR представляет собой серин / треониную протеинкиназу, которая образует каталитическую субъединицу двух различных белковых комплексов: mTORC1 и mTORC2. Установлено, что данный сигнальный путь регулирует процессы жизнедеятельности клетки и всего организма на глубочайшем уровне. Его гиперактивация играет большую роль в канцерогенезе, в том числе в патогенезе остеосаркомы. В связи с этим было предложено использовать препараты, влияющие на сигнальный путь mTOR, для ее терапии. К таким препаратам относятся: рапамицин, эверолимус, темсилолимус, каталитические ингибиторы mTOR (MLN0128 и PP242), микро-РНК (miR-223 и miR-101), олеаноловая кислота, спатуин-1, метформин и т.д. Предлагается комбинировать данные препараты с классической химиотерапией для достижения лучших результатов в лечении остеосаркомы. В настоящий момент необходим подбор рациональных сочетаний и дозировок препаратов.

Ключевые слова: остеосаркома позвоночника, сигнальный путь mTOR, mTORC1, mTORC2, рапамицин, ингибиторы аутофагии, метформин, каталитические ингибиторы mTOR, PP242, классификация новообразований позвоночника

DOI: 10.56871/RBR.2025.88.89.007

OSTEOSARCOMA OF THE SPINE — MODERN CLASSIFICATION, THE ROLE OF THE mTOR SIGNALING PATHWAY, PROSPECTS FOR THERAPY (LITERATURE REVIEW)

© Ilya A. Baranov¹, Dmitry P. Gladin²,
Vadim V. Usikov³, Nadezhda S. Kozlova¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015; 47 Piskarevsky ave., Saint-Petersburg 195067 Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

³ Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. 72 Torez ave., 194017 Saint Petersburg Russian Federation

Contact information: Dmitry P. Gladin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-7110> SPIN: 8149-9885

For citation: Baranov IA, Gladin DP, Usikov VV, Kozlova NS. Osteosarcoma of the spine — modern classification, the role of the mtor signaling pathway, prospects for therapy (literature review). Russian Biomedical Research. 2025;10(1):57–69. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.88.89.007>

Received: 09.11.2024

Revised: 10.01.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Despite their rare occurrence, spinal tumors pose a serious problem for public health due to the difficulty of their diagnosis and treatment. Neoplasms of the spine are divided into primary and secondary tumors (metastases) by origin. Osteosarcoma is of great interest among primary tumors. Osteosarcoma is a malignant osteogenic tumor consisting of neoplastic cells that produce osteoid. Osteosarcoma of the spine develops quite rarely, however, it is characterized by a high degree of malignancy, local aggressiveness, a tendency to metastasis, as well as a long asymptomatic course. The prognosis for osteosarcoma of the spine remains extremely unfavorable. All this indicates the need to develop new methods and treatment regimens for osteosarcoma. One of the promising areas is the development of drugs that affect the intracellular signaling pathway mTOR. mTOR is a serine/threonine protein kinase that forms a catalytic subunit of two different protein complexes: mTORC1 and mTORC2. It has been established that this signaling pathway regulates the processes of vital activity of the cell and the entire organism at the deepest level. Its hyperactivation plays an important role in carcinogenesis, including in the pathogenesis of osteosarcoma. In this regard, it was proposed to use drugs that affect the mTOR signaling pathway for its therapy. Such drugs include: rapamycin, everolimus, temsirolimus, catalytic inhibitors of mTOR (MLN0128 and PP242), micro-RNA (miR-223 and miR-101), oleanolic acid, spautin-1, metformin and so on. It is proposed to combine these drugs with classical chemotherapy to achieve better results in the treatment of osteosarcoma. At the moment, it is necessary to select rational combinations and dosages of drugs.

Keywords: osteosarcoma of the spine, mTOR signaling pathway, mTORC1, mTORC2, rapamycin, autophagy inhibitors, metformin, catalytic inhibitors of mTOR, PP242, classification of spinal neoplasms



АКТУАЛЬНОСТЬ

Серьезной проблемой для здравоохранения остаются опухоли позвоночника, которые, несмотря на редкую встречаемость, характеризуются крайней сложностью их диагностики и лечения. Так, новообразования позвоночного столба ежегодно диагностируются в 2,5–8,5 случаев на 100 тыс. населения, что, естественно, значительно реже, чем дегенеративно-дистрофические заболевания и травмы [1, 2]. В связи с этим специалисты зачастую не рассматривают их как возможную причину обращения пациента. Такая недостаточная онконастороженность может приводить к отсроченной постановке правильного диагноза и, соответственно, к более позднему началу терапии [1].

Основным методом лечения новообразований позвоночника остается оперативное вмешательство, при подтверждении злокачественности опухоли дополняемое химио- и лучевой терапией [3, 4]. Сложное анатомическое строение данной области требует от оперирующего врача наличия знаний не только в области травматологии и ортопедии, но и в области нейрохирургии, неврологии, онкологии и т.д. Смежным вопросом являются опухоли спинного мозга [5].

Все вышеперечисленное говорит о значимости и актуальности данной проблемы, а также о необходимости поиска новых методов терапии новообразований позвоночника.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Новообразования позвоночника по происхождению подразделяются на первичные и метастазы (вторичные новообразования). Первичные нелимфопролиферативные новообразования позвоночника составляют около 5% всех опухолей костей (исключая гемангиомы) [4, 6], и в свою очередь подразделяются на доброкачественные и злокачественные новообразования.

К доброкачественным новообразованиям позвоночника относятся: энтоз, остеид-остеома, остеобластома, аневризматическая костная киста, остеохондрома, гигантоклеточная опухоль (остеобластокластома), вертебральная гемангиома, нотохордно-клеточная опухоль, пневматокиста, кистозный узел Шморля [1, 7].

Стадирование по Enneking характеризует активность доброкачественных новообразований. Выделяют 1-ю стадию — латентную, 2-ю стадию — активную и 3-ю стадию — агрессивную [8].

Злокачественные новообразования позвоночника делятся на немиелолипролиферативные — хондросаркома (7–12% общего числа злокачественных новообразований позвоночника), саркома Юинга (8%), остеосаркома (3–14%), хордома (20%), и миелолипролиферативные — множественная миелома, солитарная плазмацитома, лимфома [4, 9].

Степень злокачественности, распространение и наличие метастазов определяет стадию злокачественных новообразований по Enneking. В соответствии со стадией выбирается вид и объем лечения [1, 8].

Вторичные новообразования составляют около 96% общего числа опухолей позвоночника. Частота встречаемости метастатического поражения позвоночника при диссеминированных злокачественных новообразованиях весьма высока. Для рака молочной железы она составляет 68–74%, предстательной железы — 60–68%, легкого — 40–50%, щитовидной железы — 36–42%, почки — 35%, слюнных желез и ЛОР-органов — 12–22%, мочевого пузыря — 16%, пищевода и желудка — 13%, поджелудочной железы — 6–12%, толстой кишки — 9%, шейки и тела матки — 9%. Реже метастазы в позвоночник дают меланомы, лимфомы и саркомы [10, 11].

Классификация новообразований позвоночника по происхождению и их стадирование по Enneking представлены на рисунке 1.

Локализацию и степень распространения опухоли описывает «система хирургического стадирования по Weinstein-Boriani-Biagini» [12], а также «хирургическая классификация опухолевых поражений позвоночника по K. Tomita» [13] (рис. 2).

Отдельного внимания заслуживают опухоли спинного мозга. По отношению к спинному мозгу и его оболочкам опухоли делятся на три группы:

- интрадуральные интрамедуллярные, располагающиеся в толще спинного мозга;
- интрадуральные экстрамедуллярные — лежащие вне спинного мозга и кнутри от его твердой оболочки;
- экстрадуральные опухоли, находящиеся снаружи от твердой мозговой оболочки [14].

Иногда опухоли, растущие из образований позвоночного столба или окружающих его тканей, при проникновении их в позвоночный канал и сдавлении спинного мозга также относят к экстрадуральным опухолям спинного мозга [5].

По отношению к длиннику спинного мозга различают новообразования шейного, грудного, поясничного и крестцово-копчикового отделов. Отдельно выделяют краниоспинальные опухоли и опухоли конского хвоста [5] (рис. 3).

ПЕРВИЧНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА

Первичные новообразования позвоночника имеют различный гистогенез. Встречаются опухоли костной, жировой, фиброзной, нервной ткани, нервных оболочек, смежных паравертебральных мягких тканей и лимфатических сосудов [4, 15].

Как упоминалось выше, первичные новообразования позвоночника достаточно редки по сравнению с вторичными и составляют всего 4% общего числа опухолей позвоночника, однако доброкачественные первичные опухоли часто развиваются бессимптомно, поэтому истинная их распространенность неизвестна. Злокачественные же первичные новообразования характеризуются высокой местной агрессивностью и имеют потенциал к метастазированию,

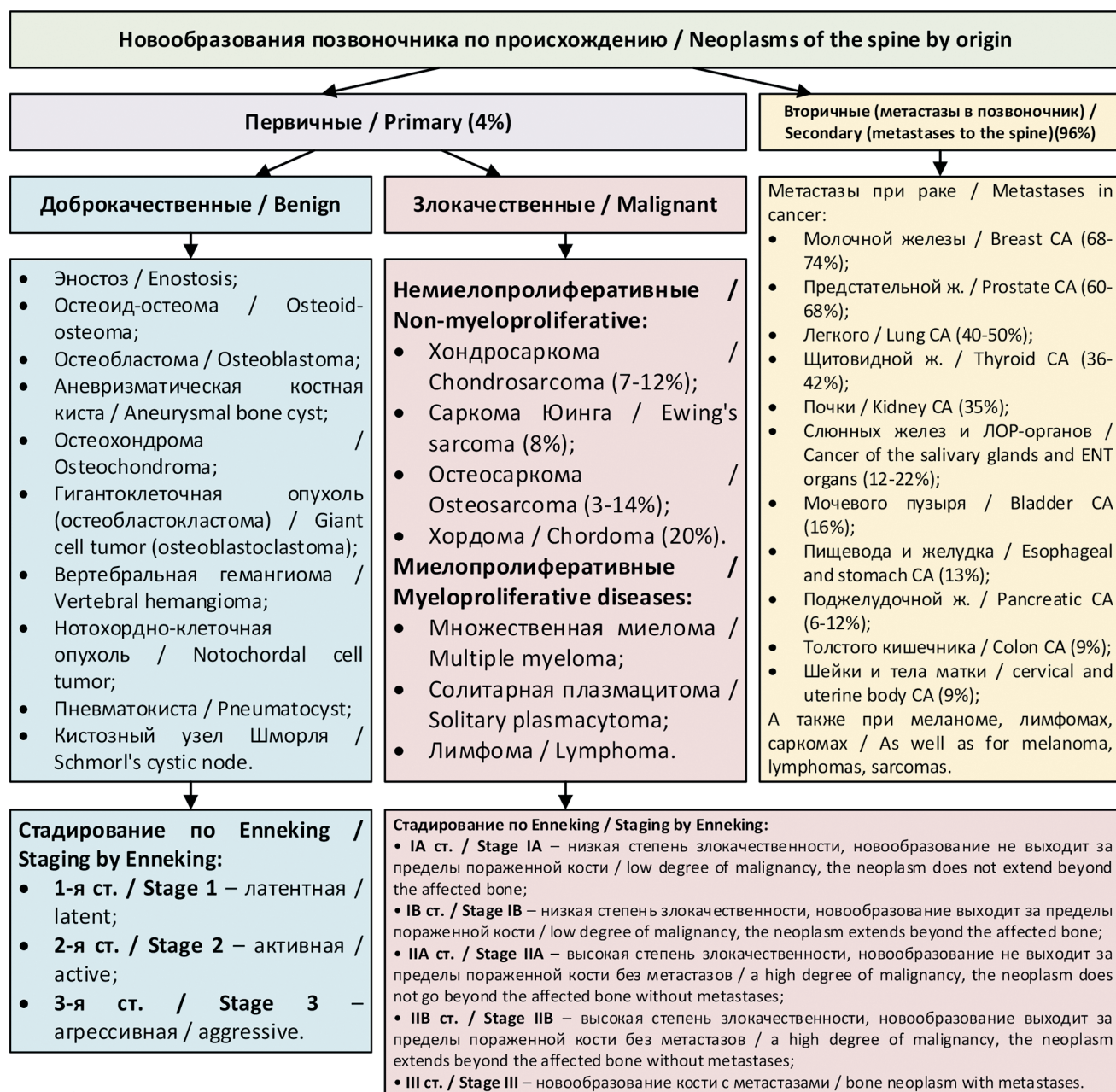


Рис. 1. Классификация новообразований позвоночника по происхождению

Fig. 1. Classification of spinal neoplasms by origin. CA — cancer

что еще раз подчеркивает актуальность проблемы [1, 4, 10, 11].

Тем не менее совершенствование методик визуализации и развитие хирургических технологий позволили добиться значительных успехов в их диагностике и лечении [16, 17]. В частности, оперативные вмешательства на позвоночнике, будь то радикальное удаление опухоли или паллиативные операции, достоверно уменьшают выраженность болевого синдрома и неврологического дефицита, вызванных компрессией спинного мозга и корешков спинномозговых нервов, что в значительной мере улучшает качество жизни пациентов. Кроме того, обяза-

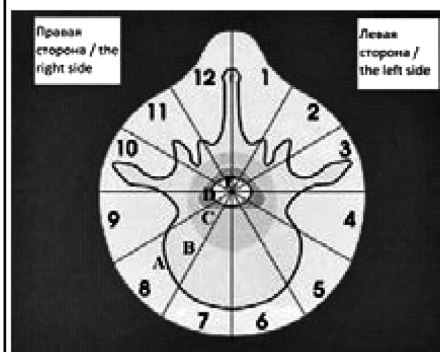
тельной задачей хирургов является восстановление стабильности пораженных позвоночно-двигательных сегментов [18].

ОСТЕОСАРКОМА

Остеосаркомой называется злокачественная остеогенная опухоль, состоящая из неопластических клеток, которые продуцируют остеонид или субстанцию, гистологически неотличимую от него, хотя бы в одном поле зрения [19].

Морфологическая классификация остеосарком в соответствии с «Международной классификацией болезней —

Система хирургического стадирования по Weinstein-Boriani-Biagini / Weinstein-Boriani-Biagini Surgical Staging System



Позвонок, разделен на 12 зон по часовой стрелке в аксиальной проекции / The vertebra is divided into 12 zones clockwise in the axial projection.

Выделяется 5 уровней вовлечения окружающих тканей / There are 5 levels of involvement of surrounding tissues:

- А – внекостный мягкотканый компонент / extraosseous soft tissue;
- В – внутрикостный (поверхностный) / intraosseous (superficial);
- С – внутрикостный (глубокий) / intraosseous (deep);
- D – внекостный (экстрадуральный) / extraosseous (extradural);
- Е – внекостный (интрадуральный) / extraosseous (intradural).

Продольное распространение опухолевого процесса обозначается числом вовлеченных позвонков / The longitudinal spread of the tumor process is indicated by the number of vertebrae involved.

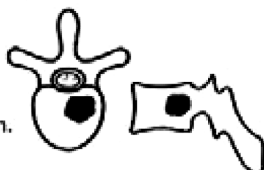
Хирургическая классификация опухолевых поражений позвоночника по K. Tomita / Surgical classification of tumor lesions of the spine according to K. Tomita

Интракомпарментальное поражение / Intra-compartmental

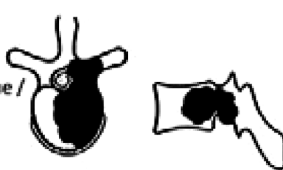
Экстракомпарментальное поражение / Extra-compartmental

Множественное поражение и skip-метастазы / multiple

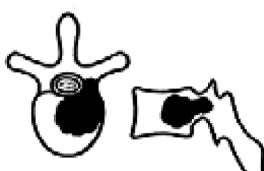
Тип 1. Тело или дуга позвонка / Type 1. Vertebral body or arch.



Тип 4. Эпидуральное распространение / Type 4. Epidural extension.



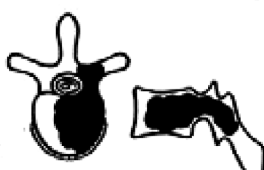
Тип 2. Распространение на ножку позвонка / Type 2. Pedicle extension.



Тип 5. Паравerteбральное распространение / Type 5. Paravertebral extension.



Тип 3. Поражение тела, ножки, дуги / Type 3. Lesion of the body, pedicle, arches.



Тип 6. Распространение на соседние сегменты / Type 6. Extension to neighboring segments.



Тип 7 / Type 7



Рис. 2. Классификация новообразований позвоночника по локализации и степени распространения

Fig. 2. Classification of spinal neoplasms by localization and degree of spread

онкология (ВОЗ, 2017)» довольно сложна и представлена в таблице 1 [20].

В соответствии с Международной классификации болезней — онкология (МКБ-О), каждому новообразованию присваивается также топографический индекс, при этом для остеосарком используются два: С40 — Кости, суставы и суставные хрящи конечностей и С41 — Кости, суставы и суставные хрящи других и неуточненных локализаций. Например, новообразование большеберцовой кости соответствует индекс С40.2.

Более удобной для клиницистов является классификация, которую приводит в своих работах д.м.н., член-корреспондент РАН Э.Р. Мусаев. В соответствии с ней выделяют следующие

подварианты остеосарком: по степени злокачественности — высокая и низкая; по локализации — центральные, пара-остальные и периостальные; по клеточному типу — остеобластическая, хондробластическая, фибробластическая и так далее; по этиологии различают радиоиндуцированные остеосаркомы, остеосаркомы на фоне болезни Педжета, а также остеосаркомы неустановленной этиологии [4] (рис. 4).

Остеосаркома характеризуется высокой степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом, однако развивается довольно редко. В структуре всех злокачественных новообразований, развивающихся у населения, остеосаркома любой локализации составляет менее 0,001% [19, 21].

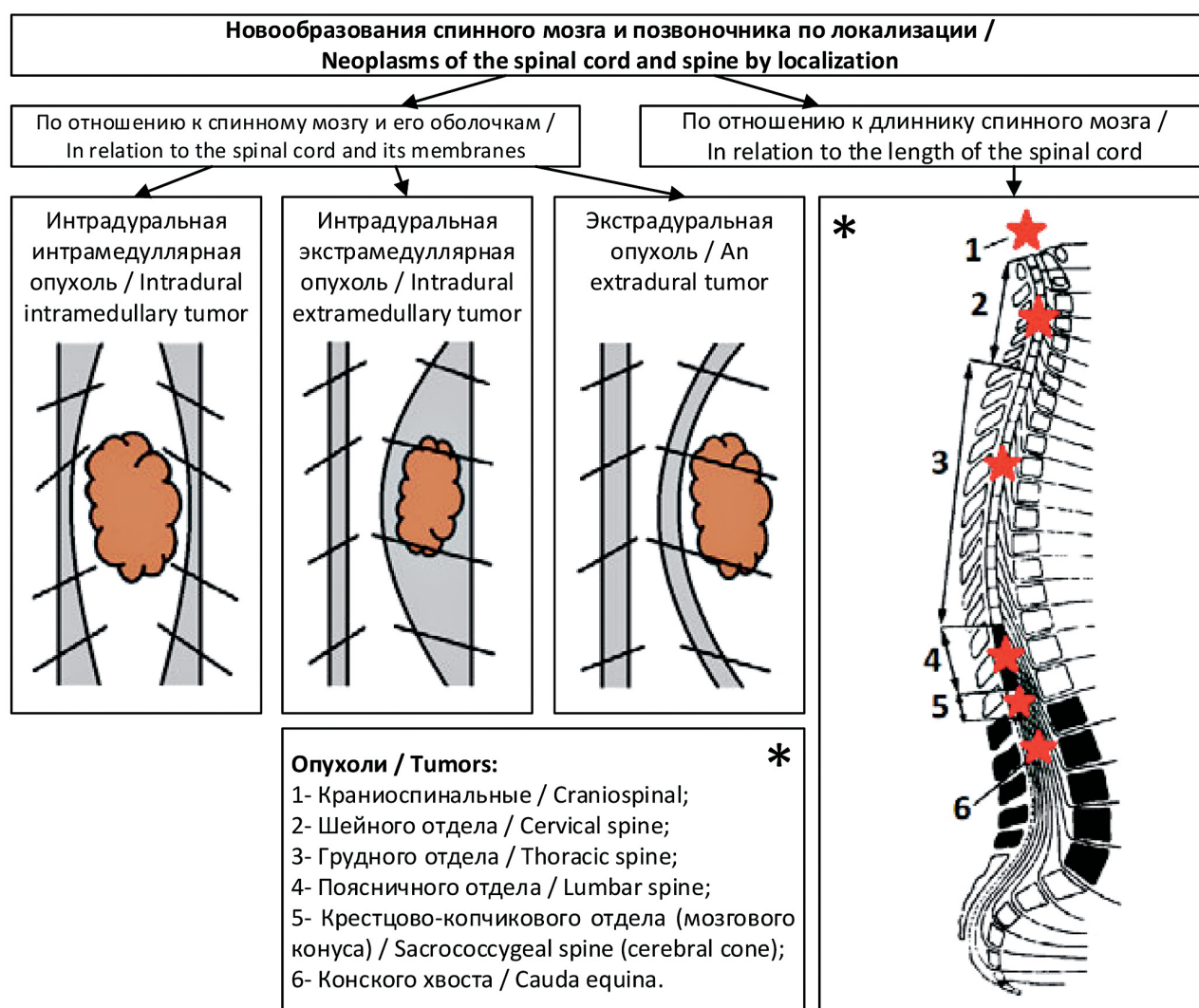


Рис. 3. Классификация новообразований спинного мозга и позвоночника по их локализации

Fig. 3. Classification of tumors of the spinal cord and spine by their localization

Остеосаркома позвоночника, в свою очередь, составляет около 2% всех остеосарком и от 3 до 14% злокачественных опухолей позвоночника [1, 4].

Чаще эта опухоль локализуется в пояснично-крестцовом отделе и в 90% вовлекает тело позвонка [22]. Остеосаркома в целом имеет бимодальное возрастное распределение. Первый пик наблюдается в возрастной группе 10–14 лет, второй — в возрасте старше 40 лет [19]. Однако, в отличие от остеосаркомы конечностей, остеосаркома позвоночника встречается в более старшем возрасте [4].

В связи с высокой степенью злокачественности общепринятым стандартом хирургического лечения остеосаркомы считается ее радикальное удаление *en bloc* (единым блоком), обеспечивающее достоверно лучший локальный контроль по сравнению с внутриопухолевым удалением [23].

Обязательным компонентом лечения является предоперационная химиотерапия [24]. Остеосаркома считается опухолью условно чувствительной к химиотерапии [25]. Радио-

чувствительность опухоли низкая, однако лучевая терапия может быть назначена в случае неполного удаления или удаления опухоли кускованием [4, 23].

Прогноз остеосаркомы зависит от большого количества факторов, в том числе от возраста и пола пациента, размера опухоли, наличия метастазов, радикальности операции, стадии, от уровней ферментов щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, от ответа опухоли на предоперационную химиотерапию и т.д. [19, 24].

В очень большой степени прогноз зависит от локализации опухоли, так, если при локализованном дистальном поражении длинных трубчатых костей в сочетании с радикальной резекцией 5-летняя выживаемость составляет более 80% [19], то при остеосаркоме позвоночника прогноз остается крайне негативным в связи со сложностью радикального вмешательства. По некоторым данным, в группе из 22 пациентов с остеосаркомой позвоночника средняя выживаемость составила всего 23 месяца [4, 19, 24].

Таблица 1

Морфологические варианты остеосарком в соответствии с Международной классификации болезней — онкология (ВОЗ, 2017) [20]

Table 1

Morphological variants of osteosarcoma in accordance with the International Classification of Diseases — Oncology (WHO, 2017) [20]

Новообразование / Neoplasm	Морфологический индекс / Morphological index
Остеосаркома, БДУ / Osteosarcoma, NOS Остеогенная саркома, БДУ / Osteogenic sarcoma, NOS Остеобластическая саркома / Osteoblastic sarcoma Остеохондросаркома / Osteochondrosarcoma	9180/3
Хондробластическая остеосаркома / Chondroblastic osteosarcoma	9181/3
Фибробластическая остеосаркома / Fibroblastic osteosarcoma Остеофибросаркома / Osteofibrosarcoma	9182/3
Телеангиэктатическая остеосаркома / Telangiectatic osteosarcoma	9183/3
Остеосаркома при болезни Педжета костей / Osteosarcoma in Paget's disease of bones	9184/3
Мелкоклеточная остеосаркома / Small cell osteosarcoma Круглоклеточная остеосаркома / Round-cell osteosarcoma	9185/3
Центральная остеосаркома / Central osteosarcoma Обычная центральная остеосаркома / Common central osteosarcoma Медуллярная остеосаркома / Medullary osteosarcoma	9186/3
Внутрикостная высокодифференцированная остеосаркома / Intraosseous highly differentiated osteosarcoma Внутрикостная остеосаркома низкой степени злокачественности / Low grade intraosseous osteosarcoma	9187/3
Паростальная остеосаркома / Parosteal osteosarcoma Юкстакортикальная остеосаркома / Juxtacortical osteosarcoma	9192/3
Периостальная остеосаркома / Periosteal osteosarcoma	9193/3
Поверхностная остеосаркома высокой степени злокачественности / Superficial osteosarcoma of high malignancy	9194/3
Интракортикальная остеосаркома / Intracortical osteosarcoma	9195/3

Примечание: БДУ — без дополнительных уточнений.

Note: NOS — not otherwise specified.

В связи с этим возникает потребность в разработке новых препаратов и схем лечения остеосаркомы, которые улучшали бы прогноз и повышали бы выживаемость пациентов. Одним из перспективных направлений является разработка препаратов, воздействующих на внутриклеточный сигнальный путь mTOR.

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ mTOR

mTOR (Mechanistic, ранее mammalian, target of rapamycin), как следует из названия, является непосредственной мишенью действия рапамицина. Рапамицин (сиролимуc) — вещество, впервые полученное из культуры бактерий вида *Streptomyces hygroscopicus*, обнаруженных на острове Пасхи (Папа-Нуи). Было установлено, что рапамицин, подавляя

сигнальный путь mTOR, демонстрирует уникальные противогрибковые, иммуносупрессивные и противоопухолевые свойства [26–28].

mTOR представляет собой серин / треониновую протеинкиназу семейства PI3K-родственных киназ, которая образует каталитическую субъединицу двух различных белковых комплексов: mTORC1 и mTORC2 [26, 28].

Установлено, что mTORC1 играет центральную роль в контроле баланса между анаболизмом и катаболизмом в ответ на условия окружающей среды, регулирует связь между питанием и ростом клетки, а mTORC2 в свою очередь отвечает за выживание клеток и пролиферацию тканей. Таким образом, очевидно, что mTOR регулирует процессы жизнедеятельности клетки и всего организма на глубочайшем уровне [26, 29, 30].



Рис. 4. Подтипы остеосарком (по Мусаеву Э.Р.)

Fig. 4. Subtypes of osteosarcomas (according to Musaev E.R.)

Исследователями было выдвинуто предположение, что гиперактивация данного сигнального пути может приводить к развитию большого количества ассоциированных со старением заболеваний, в том числе стимулировать канцерогенез. Данная гипотеза была подтверждена и экспериментально [26, 31, 32].

Подробнее остановимся на связи гиперактивации mTOR и патогенеза остеосаркомы.

РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ mTOR В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОСАРКОМЫ

Установлено, что mTORC1 активирует фермент S6K (рибосомальная протеинкиназа), который в свою очередь фосфорилирует и активирует несколько субстратов, способствующих трансляции мРНК, включая eIF4B (положительный регулятор связывания 5'cap комплекса). S6K повышает также эффективность трансляции сплайсированных мРНК (EJK) за счет ее взаимодействия со SKAR (компонентом экзон-переходных комплексов) [33]. Кроме того, S6K подавляет действие белка запрограммированной клеточной смерти (PDCD4 — ингибитора eIF4B) [34]. В довершение, сам mTORC1 ингибирует действие комплекса 4EBP (белка, связывающего эукариотический фактор инициации трансляции eIF4E) [35]. Все вышеперечисленное индуцирует синтез белка и рост опухолевых клеток.

Кроме того, mTORC1 подавляет действие метилтрансферазы MGMT и регуляторного белка NDRG1, что способствует накоплению ошибок в геноме, и также способствует канцерогенезу [36].

Аутофагия — это физиологический процесс, в ходе которого цитоплазматический материал доставляется в лизосому для обеспечения клетки энергией и питательными веществами. Это является стратегическим механизмом выживания клеток, который позволяет им повторно использовать энергию и питательные вещества в экстремальных условиях. К тому же,

в процессе аутофагии утилизируются поврежденные органеллы и белки. Это дает возможность клеткам всего организма в целом и клеткам костной ткани в частности справляться с окислительным стрессом, что оказывает антиканцерогенное действие [37, 38].

mTORC1 блокирует этот процесс. Он подавляет действие таких важных активаторов аутофагии, как ULK1 (киназа) и комплекс ATG14L [37], а также фактора транскрипции лизосомальных гидролаз и мембранных белков (TFEB) [38].

Таким образом, препараты, подавляющие mTORC1 в этом отношении имеют сложный дозозависимый эффект. В физиологических условиях активация аутофагии препятствует канцерогенезу, однако она же может улучшать выживаемость клеток остеосаркомы в условиях дефицита питательных веществ и химиотерапии прочими цитостатиками. Данное явление может быть нивелировано путем комбинирования рапалогов с ингибиторами аутофагии, о чем будет упомянуто далее [28, 30, 31].

В тоже время канцерогенезу способствует гиперактивированный комплекс mTORC2. Он активирует SGK (киназу) — ингибитор субстрата FoxO1/3a, что предотвращает апоптоз клеток остеосаркомы [39–41]. Вместе с этим mTORC2 активирует Akt (ключевой эффектор сигнализации инсулина), который дополнительно подавляет субстрат FoxO1/3a, а также стимулирует пролиферацию [39, 41, 42]. Кроме того, mTORC2 способствует секреции интерлейкина-1 (ИЛ-1), который активирует ангиогенез в растущей опухоли [39, 41, 43]. Гиперактивация mTOR косвенным образом может также способствовать метастазированию остеосаркомы [39, 41].

Необходимо отметить, что mTORC1 и mTORC2 состоят в сложных отношениях взаиморегуляции. Так, mTORC1 фосфорилирует S6K, которая подавляет активность mTORC2, в то время как mTORC2 в свою очередь стимулирует mTORC1 по пути Akt–TSC–Rheb [28, 30].

Все перечисленные выше взаимосвязи наглядно представлены на обобщающей схеме (рис. 5).

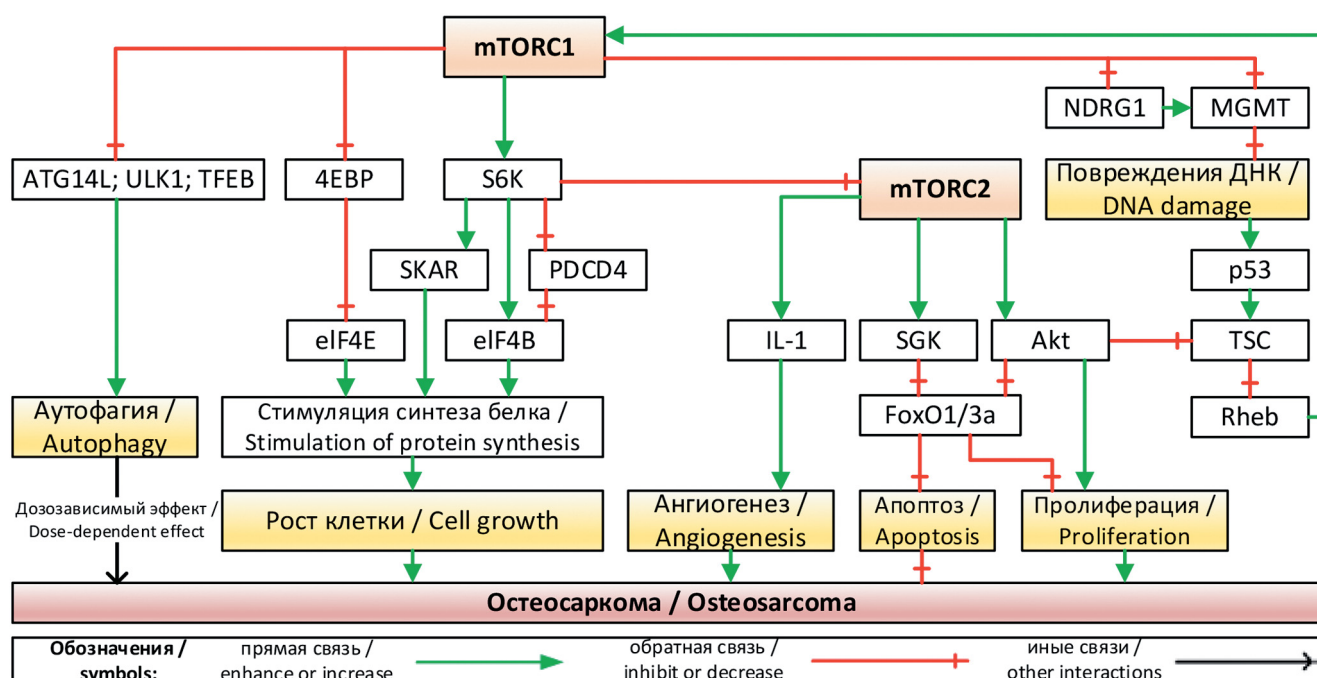


Рис. 5. Роль гиперактивации сигнального пути mTOR в процессе развития остеосаркомы: mTORC1 — мишень рапамицина млекопитающих комплекс 1; mTORC2 — мишень рапамицина млекопитающих комплекс 2; S6K — рибосомальная S6-киназа; 4EBP — белок, связывающий фактор инициации трансляции эукариот 4E; SKAR — компонент экзон-переходных комплексов; PDCD4 — белок программируемой клеточной гибели 4; eIF4B — фактор инициации трансляции эукариот 4B; eIF4E — фактор инициации трансляции эукариот 4E; ATG14L — связанный с аутофагией комплекс 14; ULK1 — unc-51-подобная киназа, активирующая аутофагию 1; TFEB — фактор транскрипции EB; MGMT — O6-алкилгуаниновая ДНК-алкилтрансфераза; NDRG1 — N-мус, регулируемый ниже по течению 1; p53 — связанный с трансформацией белок 53; TSC — комплекс туберозного склероза; Rheb — гомолог Ras, обогащенный в мозге; IL-1 — интерлейкин-1; SGK — киназа, регулируемая сывороткой/глюкокортикоидами; Akt — RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа; FoxO1/3a — раздвоенный блок O1/3a

Fig. 5. The role of hyperactivation of the mTOR signaling pathway in the development of osteosarcoma: mTORC1 — mammalian target of rapamycin complex 1; mTORC2 — mammalian target of rapamycin complex 2; S6K — ribosomal S6 Kinase; 4EBP — eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein; SKAR — a component of exon-junction complexes; PDCD4 — programmed cell death protein 4; eIF4B — eukaryotic translation initiation factor 4B; eIF4E — eukaryotic translation initiation factor 4E; ATG14L — autophagy related 14; ULK1 — unc-51 like autophagy activating kinase 1; TFEB — transcription factor EB; MGMT — O6-alkylguanine DNA alkyltransferase; NDRG1 — N-myc downstream regulated 1; p53 — transformation-related protein 53; TSC — tuberous sclerosis complex; Rheb — Ras homolog enriched in brain; IL-1 — interleukin-1; SGK — serum/glucocorticoid regulated kinase; Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; FoxO1/3a — forkhead box protein O1/3a

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ mTOR, В ТЕРАПИИ ОСТЕОСАРКОМЫ

Использовать рапамицин и его производные, такие как эверолимус и темсирилимус, для лечения опухолей, в том числе остеосаркомы, было предложено уже достаточно давно. Однако, несмотря на хорошие результаты *in vitro*, существенного улучшения выживаемости пациентов достигнуто не было. Как было упомянуто выше, это во многом объясняется тем фактом, что рапалоги, активируя аутофагию в опухолевых клетках, повышают их выживаемость в экстремальных условиях. Кроме того, было доказано, что данная группа препаратов ингибирует комплекс mTORC1, но не mTORC2, что также ограничивает их терапевтический эффект [28, 31, 39, 41].

В связи с этим были разработаны новые препараты, подавляющие оба комплекса. Среди них каталитические инги-

биторы mTOR, такие как MLN0128 [44] и PP242 [45] — АТФ-конкурентные ингибиторы mTOR-киназы; микро-РНК (miR-101 [46] и miR-223 [47]) — перспективный класс препаратов, воздействующих на генетический аппарат клетки и подавляющих экспрессию белка mTOR и некоторых других. Активность в отношении обоих комплексов была показана также для олеаноловой кислоты [48].

Эти препараты, в свою очередь, было предложено сочетать с ингибиторами аутофагии, такими как спатуин-1. Такая комбинация позволила в значительной мере усилить апоптоз клеток остеосаркомы [49].

Кроме того, для лечения и профилактики злокачественных новообразований, в том числе остеосаркомы, было предложено использовать метформин, который активирует TSC — важнейший ингибитор mTORC1 [50]. Препарат экономически выгоден, кроме того, большой интерес представляет

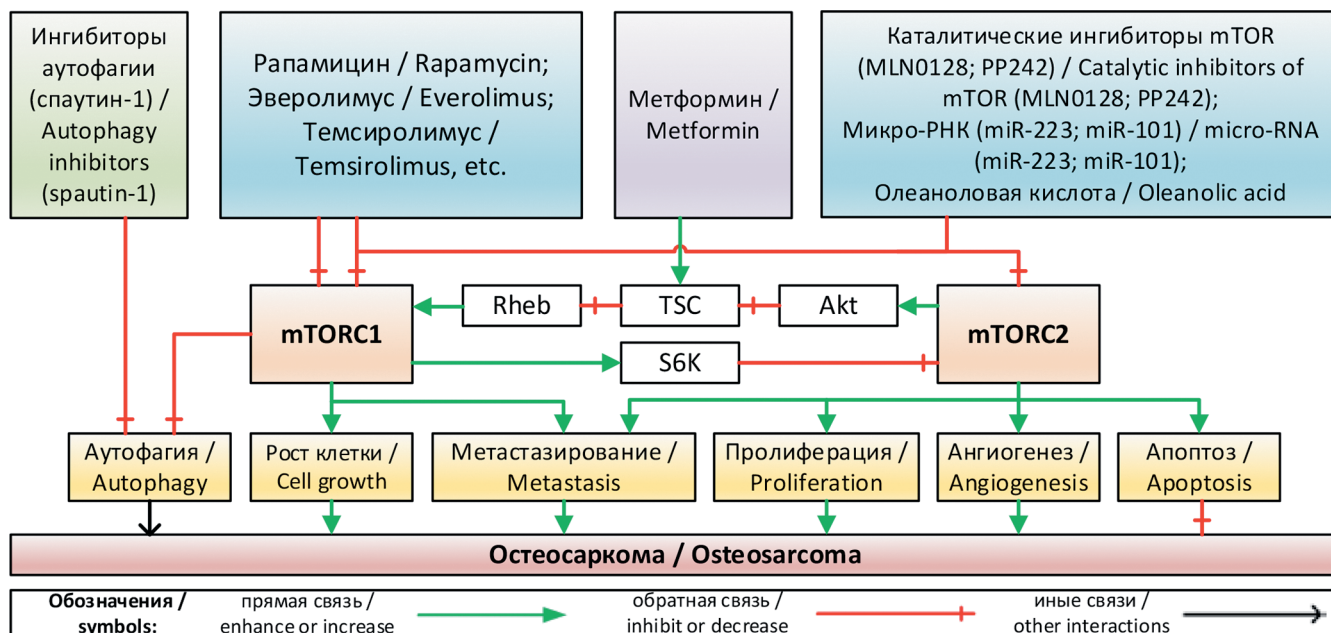


Рис. 6. Препараты, влияющие на сигнальный путь mTOR, в терапии остеосаркомы: mTORC1 — мишень рапамицина млекопитающих комплекс 1; mTORC2 — мишень рапамицина млекопитающих комплекс 2; Rheb — гомолог Ras, обогащенный в мозге; TSC — комплекс туберозного склероза; Akt — RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа; S6K — рибосомальная S6-киназа; PP242 — селективный ингибитор mTORC2

Fig. 6. Drugs affecting the mTOR signaling pathway in the treatment of osteosarcoma: mTORC1 — mammalian target of rapamycin complex 1; mTORC2 — mammalian target of rapamycin complex 2; Rheb — Ras homolog enriched in brain; TSC — tuberous sclerosis complex; Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; S6K — ribosomal S6 Kinase; PP242 — selective mTORC2 inhibitor

его способность преодолевать негативное действие высокой концентрации глюкозы на остеогенез [51].

Точки приложения действия описанных препаратов представлены на обобщающей схеме (рис. 6).

Необходимо отметить, что большинство из этих препаратов являются дополнением к классической химиотерапии. Их предлагается комбинировать, в частности, с доксорубицином, цисплатином, адриамицином, высокими дозами метотрексата с лейковорином и т.д. [39, 41]

Уже продемонстрировали свою эффективность на моделях остеосаркомы такие комбинации, как темсиролимус и цисплатин; темсиролимус и бевацизумаб; каталитические ингибиторы mTOR (PP242 или микро-РНК) в сочетании с цисплатином; кукурбитаин В (ингибитор ERK, Akt и mTOR) в сочетании с низкими дозами метотрексата [39, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на значительное развитие хирургических и консервативных методов лечения, остеосаркома, и, в частности остеосаркома позвоночника, остается угрожающей нозологией с неблагоприятным прогнозом. Исследования сигнального пути mTOR позволяют не только пролить свет на аспекты патогенеза данного заболевания, но и способствуют разработке совершенно новых схем терапии. Не исключено, что в скором

времени какая-либо из описанных выше комбинаций препаратов будет одобрена для лечения пациентов с остеосаркомой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закондырин Д.Е., Гринь А.А. Опухоли позвоночника: обзор литературы. *Нейрохирургия*. 2022;24(2):94–104.
2. Dregghorn C.R., Newman R.J., Hardy G.J., Dickson R.A. Primary tumours of the axial skeleton. Experience of the Leeds Regional Bone Tumour Registry. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15(2):137–140.
3. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей. *Педиатр*. 2019;10(2):89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98.
4. Мусаев Э.Р., Алиев М.Д., Щипахин С.А. Первичные опухоли позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;3:3–10.
5. Могила В.В., Волкодав О.В., Фурсов И.В. Общая характеристика опухолей спинного мозга у взрослых. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;3-1(20):120–124.
6. Masaryk T.J. Neoplastic disease of the spine. *Radiol. Clin. North Am*. 1991;29:829–845.
7. Ropper A.E., Cahill K.S., Hanna J.W. et al. Primary vertebral tumors: a review of epidemiologic, histological, and imaging findings, Part I: benign tumors. *Neurosurgery*. 2011;69(6):1171–80.
8. Enneking W.E., Spanier S.S., Goodman M.A. A System for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;153:106–120.
9. Ropper A.E., Cahill K.S., Hanna J.W. et al. Primary vertebral tumors: a review of epidemiologic, histological and imaging findings, part II: locally aggressive and malignant tumors. *Neurosurgery*. 2012;70(1):211–219.
10. Бенцион Д.Л., Шахнович М.В., Чудиновских В.А. и др. Однофракционная экстракраниальная стереотаксическая радиотерапия при метастазах в позвоночник. Сборник тезисов 2-го Всероссийского съезда по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии. 2016:16–17.
11. Глумов Е.Э., Гольдшмидт П.Р., Джабаров Ф.Р., Шелехов К.К. Опыт использования различных вариантов фракционирования радиотерапии при метастазах в кости. *Главный врач Юга России*. 2018;2(60):53–55.
12. Boriani S., Weinstein J.N., Biagini R. Primary bone tumours of the spine. Terminology and surgical staging. *Spine*. 1997;22:1036–1044.
13. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T. et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(3):298–306.
14. Пронин И.Н. Диагностика новообразований спинного мозга и позвоночника. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2004;1-2:31–37.
15. Missenard G., Bouthors C., Fadel E., Court C. Surgical strategies for primary malignant tumors of the thoracic and lumbar spine. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020;106(1S):S53–S62.
16. Самылина Д.А. Сравнительная оценка методов лучевой диагностики гемангиомы позвоночника. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2021;9(11):211.
17. Smith E., Hegde G., Czyz M. et al. A Radiologists' Guide to En Bloc Resection of Primary Tumors in the Spine: What Does the Surgeon Want to Know? *Indian J Radiol Imaging*. 2022;32(2):205–212.
18. Фадеев Е.М., Усиков В.В., Хайдаров В.М., Филиппов К.В., Купарадзе И.М. Хирургическое лечение больных при злокачественных опухолевых поражениях позвоночника. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2020;12(22):97–101.
19. Рогожин Д.В., Булычева И.В., Коновалов Д.М. и др. Классическая остеосаркома у детей и подростков. *Архив патологии*. 2015;77(5):68–74.
20. Международная классификация болезней — онкология (МКБ-О), 3-е издание, 1-й пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек и др.; пер. с англ. А.В. Филочкиной; под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова. СПб.: Вопросы онкологии; 2017.
21. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;4:3–10.
22. Sunderasan N., Schiller A.L., Rosenthal D.I. Osteosarcoma of the spine. In: Sunderasan N., Schmidek H.H., Schiller A.L., Rosenthal D.I., eds. *Tumors of the Spine: Diagnosis and Clinical Management*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company. 1990;128–145.
23. Dekutoski M.B., Clarke M.J., Rose P. et al. Osteosarcoma of the spine: prognostic variables for local recurrence and overall survival, a multicenter ambispective study. *J Neurosurg Spine*. 2016;25:59–68.
24. Алиев М.Д., Бохан А.Ю., Иванов С.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными злокачественными опухолями кости. Ассоциации онкологов России. М.; 2014.
25. Krakoff I.H. Cancer chemotherapeutic agents. *CA Cancer J Clin*. 1977;27(3):130–143.
26. Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Взаимосвязь гиперактивации сигнального пути mTOR, процессов старения и патогенеза COVID-19 (обзор литературы). *Российские биомедицинские исследования*. 2023;8(2):64–77.
27. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:39–68.
28. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017;168(6):960–976.
29. Bange J., Cheburkin Y., Knyazeva T. et al. Cancer progression and tumor cell motility are associated with the FGFR4 Arg388 allele. *Cancer Research*. 2002;62(3):840–847. EDN: YVPVKD.
30. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology*. 2018;64(2):127–134.
31. Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Рациональное сочетание онколитических вирусов и аналогов рапамицина в терапии рака (литературный обзор). *Российские биомедицинские исследования*. 2024;9(1):65–77.
32. Huang S. mTOR Signaling in Metabolism and Cancer. *Cells*. 2020;9(10):2278.
33. Ma X.M., Yoon S.O., Richardson C.J. et al. SKAR links pre-mRNA splicing to mTOR/S6K1-mediated enhanced translation efficiency of spliced mRNAs. *Cell*. 2008;133(2):303–313.
34. Dorrello N.V., Peschiaroli A., Guardavaccaro D. et al. S6K1- and betaTRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth. *Science*. 2006;314(5798):467–471.

35. Holz M.K., Ballif B.A., Gygi S.P., Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. *Cell*. 2005;123(4):569–580.
36. Dominick G., Bowman J., Li X. et al. mTOR regulates the expression of DNA damage response enzymes in long-lived Snell dwarf, GHRKO, and PAPPa-KO mice. *Aging Cell*. 2017;16(1):52–60.
37. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13(2):132–141.
38. Martina J.A., Chen Y., Gucek M., Puertollano R. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB. *Autophagy*. 2012;8(6):903–914.
39. Ding L., Congwei L., Bei Q. et al. mTOR: An attractive therapeutic target for osteosarcoma? *Oncotarget*. 2016;7:50805–50813.
40. Garcia-Martinez J.M., Alessi D.R. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serumand glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). *Biochem J*. 2008;416(3):375–385.
41. Hu, K., Dai, H., Qiu, Z. mTOR signaling in osteosarcoma: Oncogenesis and therapeutic aspects (Review). *Oncol Rep*. 2016;36:1219–1225.
42. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*. 2005;307(5712):1098–1101.
43. Laberge R.M., Sun Y., Orjalo A.V. et al. mTOR regulates the protumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol*. 2015;17(8):1049–1061.
44. Slotkin E.K., Patwardhan P.P., Vasudeva S.D. et al. MLN0128, an ATP-competitive mTOR kinase inhibitor with potent in vitro and in vivo antitumor activity, as potential therapy for bone and soft-tissue sarcoma. *Mol Cancer Ther*. 2015;14:395–406.
45. Wang X., Lai P., Zhang Z. et al. Targeted inhibition of mTORC2 prevents osteosarcoma cell migration and promotes apoptosis. *Oncol Rep*. 2014;32:382–388.
46. Lin S., Shao N.N., Fan L. et al. Effect of microRNA-101 on proliferation and apoptosis of human osteosarcoma cells by targeting mTOR. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2014;34:889–895.
47. Li G., Cai M., Fu D. et al. Heat shock protein 90B1 plays an oncogenic role and is a target of microRNA-223 in human osteosarcoma. *Cell Physiol Biochem*. 2012;30:1481–1490.
48. Zhou R., Zhang Z., Zhao L. et al. Inhibition of mTOR signaling by oleanolic acid contributes to its anti-tumor activity in osteosarcoma cells. *J Orthop Res*. 2011;29(6):846–852.
49. Horie R., Nakamura O., Yamagami Y. et al. Apoptosis and antitumor effects induced by the combination of an mTOR inhibitor and an autophagy inhibitor in human osteosarcoma MG63 cells. *Int J Oncol*. 2016;48:37–44.
50. Chen X., Hu C., Zhang W. et al. Metformin inhibits the proliferation, metastasis, and cancer stem-like sphere formation in osteosarcoma MG63 cells in vitro. *Tumour Biol*. 2015;36:9873–9883.
51. Zhou R., Ma Y., Qiu S. et al. Metformin promotes cell proliferation and osteogenesis under high glucose condition by regulating the ROS AKT mTOR axis. *Mol Med Rep*. 2020;22(4):3387–3395.

REFERENCES

1. Zakondyrin D.E., Grin' A.A. Spinal tumors: a literature review. *Nejrohirurgiya*. 2022;24(2):94–104. (In Russian).
2. Dregghorn C.R., Newman R.J., Hardy G.J., Dickson R.A. Primary tumours of the axial skeleton. Experience of the Leeds Regional Bone Tumour Registry. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15(2):137–140.
3. Evsyutina E.P., Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Aleksandrovich Yu.S. Prevention of toxicity during chemotherapy with high doses of methotrexate in children. *Pediatr*. 2019;10(2):89–98. (In Russian). DOI: 10.17816/PED10289-98.
4. Musaev E.R., Aliev M.D., Shchipahin S.A. Primary tumors of the spine. *Sarkomy kostej, myagkih tkanej i opuholi kozhi*. 2012;3:3–10. (In Russian).
5. Mogila V.V., Volkodav O.V., Fursov I.V. General characteristics of spinal cord tumors in adults. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskij vestnik*. 2017;3-1(20):120–124. (In Russian).
6. Masaryk T.J. Neoplastic disease of the spine. *Radiol. Clin. North Am*. 1991;29:829–845.
7. Ropper A.E., Cahill K.S., Hanna J.W. et al. Primary vertebral tumors: a review of epidemiologic, histological, and imaging findings, Part I: benign tumors. *Neurosurgery*. 2011;69(6):1171–80.
8. Enneking W.E., Spanier S.S., Goodman M.A. A System for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;153:106–120.
9. Ropper A.E., Cahill K.S., Hanna J.W. et al. Primary vertebral tumors: a review of epidemiologic, histological and imaging findings, part II: locally aggressive and malignant tumors. *Neurosurgery*. 2012;70(1):211–219.
10. Bencion D.L., Shahnovich M.V., Chudinovskih V.A. i dr. Single-fractional extracranial stereotactic radiotherapy for spinal metastases. *Sbornik tezisev 2-go Vserossiyskogo s'ezda po radiohirurgii i stereotaksicheskoy radioterapii*. 2016:16–17. (In Russian).
11. Glumov E.E., Gol'dshmidt P.R., Dzhavarov F.R., Shelekhov K.K. Experience in using various options for fractionation of radiotherapy in bone metastases. *Glavnyj vrach Yuga Rossii*. 2018;2(60):53–55. (In Russian).
12. Boriani S., Weinstein J.N., Biagini R. Primary bone tumours of the spine. Terminology and surgical staging. *Spine*. 1997;22:1036–1044.
13. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T. et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(3):298–306.
14. Pronin I.N. Diagnosis of tumors of the spinal cord and spine. *Vestn. RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2004;1-2:31–37. (In Russian).
15. Missenard G., Bouthors C., Fadel E., Court C. Surgical strategies for primary malignant tumors of the thoracic and lumbar spine. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020;106(1S):S53–S62.
16. Samylna D.A. Comparative evaluation of methods of radiological diagnosis of spinal hemangioma. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2021;9(11):211. (In Russian).
17. Smith E., Hegde G., Czyz M. et al. A Radiologists' Guide to En Bloc Resection of Primary Tumors in the Spine: What Does the Surgeon Want to Know? *Indian J Radiol Imaging*. 2022;32(2):205–212.
18. Fadeev E.M., Usikov V.V., Hajdarov V.M., Filippov K.V., Kuparadze I.M. Surgical treatment of patients with malignant tu-



- mor lesions of the spine. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2020;12(22):97–101. (In Russian).
19. Rogozhin D.V., Bulychева I.V., Kononov D.M. i dr. Classical osteosarcoma in children and adolescents. *Arhiv patologii*. 2015;77(5):68–74. (In Russian).
20. International Classification of Diseases — Oncology (ICD-O). 3 izdanie, 1 peresmotr. Sost. E. Fritc, K. Persi, E. Dzhek i dr., per. s angl. A.V. Filochkinoj; pod red. A.M. Belyaeva, O.F. Chepika, A.S. Artem'evoy, A.A. Barchuka, Yu.I. Komarova. Saint Petersburg: Voprosy onkologii; 2017. (In Russian).
21. Aliev M.D., Sushencov E.A. Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors. 2012;4:3–10. (In Russian).
22. Sunderasan N., Schiller A.L., Rosenthal D.I. Osteosarcoma of the spine. In: Sunderasan N., Schmidek H.H., Schiller A.L., Rosenthal D.I., eds. *Tumors of the Spine: Diagnosis and Clinical Management*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company. 1990;128–145.
23. Dekutoski M.B., Clarke M.J., Rose P. et al. Osteosarcoma of the spine: prognostic variables for local recurrence and overall survival, a multicenter ambispective study. *J Neurosurg Spine*. 2016;25:59–68.
24. Aliev M.D., Bohyan A.Yu., Ivanov S.M. i dr. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with primary malignant bone tumors. *Associacii onkologov Rossii*. Moscow; 2014. (In Russian).
25. Krakoff I.H. Cancer chemotherapeutic agents. *CA Cancer J Clin*. 1977;27(3):130–143.
26. Baranov I.A., Gladin D.P., Kozlova N.S. The relationship of hyperactivation of the mTOR signaling pathway, aging processes and the pathogenesis of COVID-19 (literature review). *Russian Biomedical Research*. 2023;8(2):64–77. (In Russian).
27. Powell J.D., Polizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:39–68.
28. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017;168(6):960–976.
29. Bange J., Cheburkin Y., Knyazeva T. et al. Cancer progression and tumor cell motility are associated with the FGFR4 Arg388 allele. *Cancer Research*. 2002;62(3):840–847. EDN: YVPVKD.
30. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology*. 2018;64(2):127–134.
31. Baranov I.A., Gladin D.P., Kozlova N.S. Rational combination of oncolytic viruses and rapamycin analogues in cancer therapy (literature review). *Russian Biomedical Research*. 2024;9(1):65–77. (In Russian).
32. Huang S. mTOR Signaling in Metabolism and Cancer. *Cells*. 2020;9(10):2278.
33. Ma X.M., Yoon S.O., Richardson C.J. et al. SKAR links pre-mRNA splicing to mTOR/S6K1-mediated enhanced translation efficiency of spliced mRNAs. *Cell*. 2008;133(2):303–313.
34. Dorrello N.V., Peschiaroli A., Guardavaccaro D. et al. S6K1- and betaTRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth. *Science*. 2006;314(5798):467–471.
35. Holz M.K., Ballif B.A., Gygi S.P., Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. *Cell*. 2005;123(4):569–580.
36. Dominick G., Bowman J., Li X. et al. mTOR regulates the expression of DNA damage response enzymes in long-lived Snell dwarf, GHRKO, and PAPPa-KO mice. *Aging Cell*. 2017;16(1):52–60.
37. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13(2):132–141.
38. Martina J.A., Chen Y., Gucek M., Puertollano R. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB. *Autophagy*. 2012;8(6):903–914.
39. Ding L., Congwei L., Bei Q. et al. mTOR: An attractive therapeutic target for osteosarcoma? *Oncotarget*. 2016;7:50805–50813.
40. García-Martínez J.M., Alessi D.R. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serumand glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). *Biochem J*. 2008;416(3):375–385.
41. Hu, K., Dai, H., Qiu, Z. mTOR signaling in osteosarcoma: Oncogenesis and therapeutic aspects (Review). *Oncol Rep*. 2016;36:1219–1225.
42. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*. 2005;307(5712):1098–1101.
43. Laberge R.M., Sun Y., Orjalo A.V. et al. mTOR regulates the protumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol*. 2015;17(8):1049–1061.
44. Slotkin E.K., Patwardhan P.P., Vasudeva S.D. et al. MLN0128, an ATP-competitive mTOR kinase inhibitor with potent in vitro and in vivo antitumor activity, as potential therapy for bone and soft-tissue sarcoma. *Mol Cancer Ther*. 2015;14:395–406.
45. Wang X., Lai P., Zhang Z. et al. Targeted inhibition of mTORC2 prevents osteosarcoma cell migration and promotes apoptosis. *Oncol Rep*. 2014;32:382–388.
46. Lin S., Shao N.N., Fan L. et al. Effect of microRNA-101 on proliferation and apoptosis of human osteosarcoma cells by targeting mTOR. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2014;34:889–895.
47. Li G., Cai M., Fu D. et al. Heat shock protein 90B1 plays an oncogenic role and is a target of microRNA-223 in human osteosarcoma. *Cell Physiol Biochem*. 2012;30:1481–1490.
48. Zhou R., Zhang Z., Zhao L. et al. Inhibition of mTOR signaling by oleanolic acid contributes to its anti-tumor activity in osteosarcoma cells. *J Orthop Res*. 2011;29(6):846–852.
49. Horie R., Nakamura O., Yamagami Y. et al. Apoptosis and antitumor effects induced by the combination of an mTOR inhibitor and an autophagy inhibitor in human osteosarcoma MG63 cells. *Int J Oncol*. 2016;48:37–44.
50. Chen X., Hu C., Zhang W. et al. Metformin inhibits the proliferation, metastasis, and cancer stem-like sphere formation in osteosarcoma MG63 cells in vitro. *Tumour Biol*. 2015;36:9873–9883.
51. Zhou R., Ma Y., Qiu S. et al. Metformin promotes cell proliferation and osteogenesis under high glucose condition by regulating the ROS AKT mTOR axis. *Mol Med Rep*. 2020;22(4):3387–3395.