

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-1-57-64>

Корреляция экспрессии рецепторов трансферрина CD71 с экспрессией молекул адгезии ICAM-1 клетками рака молочной железы

С. В. Чулкова^{1,2}, Е. Н. Шолохова¹, И. В. Поддубная³, И. С. Стилиди^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1а;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Светлана Васильевна Чулкова chulkova@mail.ru

Введение. Рецептор трансферрина 1 (CD71) играет жизненно важную роль в регулировании импорта клеточного железа. Клетки рака абберантно экспрессируют рецепторы трансферрина 1 (CD71). Экспрессия рецепторов CD71 влияет на многие аспекты онкогенеза. Изучение экспрессии CD71 клетками рака молочной железы (РМЖ) может помочь раскрыть особенности биологии опухоли с целью выбора приоритетного вида лекарственного лечения.

Цель исследования – изучить CD71-фенотип клеток РМЖ и оценить его взаимосвязь с молекулами адгезии.

Материалы и методы. Изучены образцы опухоли, полученные от больных РМЖ, которые получили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина». На криостатных срезах опухоли методом иммунофлуоресценции оценивали CD71-фенотип (рецепторы трансферрина), CD54-фенотип (молекула межклеточной адгезии ICAM-1), CD29-фенотип (общая β -субъединица антигенов VLA). Использовали люминесцентный микроскоп ZEISS (AXIOSKOP, Германия). Оценка выполнена полуколичественным методом: выделяли 2 типа позитивной реакции по Hammerling (мозаичную и мономорфную). С помощью таблиц сопряженности признаков (точный критерий Фишера или тест χ^2 по Пирсону) изучена корреляция экспрессии молекул трансферриновых рецепторов и молекул адгезии.

Результаты. Фенотип РМЖ соответствовал CD71 мономорфному, что отмечено в 64,4 % образцов ($n = 61$). Молекулы адгезии экспрессированы в большинстве образцов. β 1-интегрины CD29 представлены мономорфно в 51,6 %. Экспрессирующие молекулы адгезии опухоли ICAM-1 в 37 случаях демонстрировали мономорфный тип экспрессии рецептора, а в 17 случаях – мозаичный. Экспрессия молекул CD71 была достоверно связана с экспрессией рецепторов адгезии CD54. Это заключалось в том, что CD71-позитивные опухоли чаще демонстрировали экспрессию рецептора CD54, и это выражалось в мономорфном типе реакции, что составляло 33 % против 10,5 % (0,293, $p = 0,008$). При мозаичном CD71-фенотипе доля опухолей, мозаично экспрессирующих молекулы β 1-интегринов CD29, составила 80,0 %, тогда как при мономорфном CD71-фенотипе – 33,3 %, в большинстве случаев (52,4 %) наблюдались опухоли с мономорфной экспрессией CD29 (против 20,0 % при мозаичном фенотипе).

Заключение. Клетки РМЖ характеризуются гиперэкспрессирующим фенотипом CD71, который находится во взаимосвязи с экспрессией молекул адгезии CD54 (ICAM-1). Мономорфная экспрессия молекул β 1-интегринов, которая имеется в CD71-позитивных опухолях (с мономорфным типом реакции), указывает на то, что эти клетки обладают более высоким метастатическим потенциалом.

Ключевые слова: рак молочной железы, трансферриновый рецептор 1 (CD71), молекулы адгезии, иммунофлуоресценция

Для цитирования: Чулкова С. В., Шолохова Е. Н., Поддубная И. В., Стилиди И. С. Корреляция экспрессии рецепторов трансферрина CD71 с экспрессией молекул адгезии ICAM-1 клетками рака молочной железы. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(1):57–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-1-57-64>

Correlation of CD71 transferrin receptor expression with ICAM-1 adhesion molecule expression by breast cancer cells

Svetlana V. Chulkova^{1,2}, Elena N. Sholokhova¹, Irina V. Poddubnaya³, Ivan S. Stilidi^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1a Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 BARRIKADNAYA St., 125993 Moscow, Russia

Contacts: Svetlana Vasilievna Chulkova chulkova@mail.ru

Background. Transferrin receptor 1 (CD71) plays a vital role in regulating cellular iron import. Cancer cells aberrantly express transferrin receptor 1 (CD71). Expression of CD71 receptors influences many aspects of tumorigenesis. Studying the expression of CD71 in breast cancer cells may reveal the peculiarities of tumor biology in order to select a priority type of drug treatment.

Aim. Study the CD71 phenotype of breast cancer cells and evaluate its relationship with adhesion molecules.

Materials and methods. We studied tumor samples obtained from breast cancer patients who were treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. On cryostat sections of the tumor, the CD71 phenotype (transferrin receptors), CD54 phenotype (intercellular adhesion molecule ICAM-1), and CD29 phenotype (common β -subunit of VLA antigens) were assessed using immunofluorescence. A ZEISS luminescent microscope (AXIOSKOP, Germany) was used. The assessment was performed using a semi-quantitative method: two types of positive reaction were identified according to Hammerling (mosaic and monomorphic). Using contingency tables (Fisher's exact test or Pearson's χ^2 test), the correlation between the expression of transferrin receptor molecules and adhesion molecules was studied.

Results. The phenotype of breast cancer corresponded to CD71 monomorphic, which was noted in 64.4 % of samples ($n = 61$). Adhesion molecules were expressed in the majority of samples. β -1 CD29 integrins are presented monomorphically in 51.6 %. Expressing tumor adhesion molecules ICAM-1 in 37 cases showed a monomorphic type of receptor expression, and in 17 cases – mosaic. The expression of CD71 molecules was significantly associated with the expression of CD54 adhesion receptors. This was that CD71 positive tumors more often demonstrated expression of the CD54 receptor and this was expressed in a monomorphic type of reaction, which was 33 % versus 10.5 % (0.293, $p = 0.008$). With the mosaic CD71 phenotype, the proportion of tumors mosaically expressing CD29 β 1-integrin molecules was 80.0 %, while with the CD71 monomorphic phenotype it was 33.3 %, in most cases (52.4 %) tumors with monomorphic expression of CD29 were observed (versus 20.0 % for mosaic phenotype).

Conclusion. Breast cancer cells are characterized by an overexpression phenotype of CD71, which is correlated with the expression of CD54 adhesion molecule (ICAM-1). The monomorphic expression of β 1-integrin molecules, which occurs in CD71 positive tumors (with a monomorphic type of reaction), indicates that these cells have a higher metastatic potential.

Keywords: breast cancer, transferrin receptor 1 (CD71), adhesion molecules, immunofluorescence

For citation: Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Poddubnaya I.V., Stilidi I.S. Correlation of CD71 transferrin receptor expression with ICAM-1 adhesion molecule expression by breast cancer cells. *Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2025;24(1):57–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-1-57-64>

Введение

Среди злокачественных новообразований рак молочной железы (РМЖ) является ведущей причиной смертности и имеет самый высокий уровень заболеваемости среди женщин во всем мире [1]. Совершенствование методов лечения позволило значительно улучшить выживаемость больных РМЖ [2, 3]. Однако достаточно большое число пациенток погибает в результате развития метастазов и резистентности опухоли к химиолучевой терапии [2–4]. Именно поэтому крайне важно исследовать механизмы, которые приводят к возникновению метастазов опухоли, определяя предиктивные и прогностические марке-

ры [5–7]. Многие из таких исследований посвящены изучению молекулярных и иммунологических маркеров РМЖ [8, 9].

Железо – важнейший микроэлемент, незаменимый для многих биологических процессов, таких как репликация ДНК, эритропоэз, клеточный цикл, окислительный метаболизм, митохондриальные респираторные и клеточные иммунные реакции [10, 11]. Большинству клеток рака необходима высокая концентрация клеточного железа для обеспечения их быстрой пролиферации и роста [11, 12]. Системный и внутриклеточный гомеостаз железа строго поддерживается в сложной системе и опосредован поглощением,

хранением, использованием и экспортом железа [10–13].

Основным белком, необходимым для усвоения железа, является рецептор трансферрина 1 (CD71), который встречается преимущественно в виде гомодимера [14]. CD71 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который эндоцитозуется из клеточной мембраны после связывания железа с трансферрином, сывороточным белком – переносчиком железа [14]. Напротив, трансферриновый рецептор 2 экспрессируется в определенных тканях, таких как печень и двенадцатиперстная кишка, а также в эритроцитах и играет незначительную роль в поглощении железа. Учитывая важную роль CD71, нарушение его регуляции может быть связано с постоянной стимуляцией железом, а также с развитием и прогрессированием рака [15]. При нескольких типах злокачественных новообразований (рак легкого, рак печени, рак толстой кишки) выявлена aberrантная экспрессия CD71 [13, 15]. Кроме того, обнаружено, что экспрессия CD71 влияет на многие аспекты онкогенеза, такие как пролиферация, миграция, инвазия, апоптоз и метастазирование опухолевых клеток [13].

Для межклеточных взаимодействий необходимо сцепление клеток между собой, что обеспечивается посредством специальных лигандо-рецепторных связей такими молекулами, как CD54, CD29 [16]. Эти молекулы относятся к семейству гетеродимерных трансмембранных гликопротеинов. CD29 – общая β -субъединица белкового семейства очень поздних антигенов (VLA) или β 1-интегринов, молекула межклеточной адгезии ICAM-1 (CD54) входит в состав суперсемейства гена иммуноглобулинов.

Экспрессия этих молекул изменяется в результате некоторых генетических неврологических расстройств, повреждений, онкогенной трансформации. Молекулы CD29 участвуют не только в межклеточной адгезии, но и в прикреплении клетки к базальной мембране и компонентам межклеточного матрикса [17]. Экспрессия β 1-субъединицы интегрин в норме наблюдается в ткани покровного эпителия яичников, гранулезных клеток, маточных труб, эндометрия и цервикального канала. В частности, наличие этого маркера установлено в участках прикрепления эпителиальных клеток к базальной мембране и межклеточных соединений. Клетки рака могут характеризоваться как сниженной частотой экспрессии CD29, так и повышенной. При некоторых видах рака показано, что опухолевые клетки с повышенной экспрессией β 1-субъединицы интегрин резистентны к препаратам платины, анти-Her2-neu и анти-PI3K препаратам [17–19].

Молекула ICAM-1 играет важную роль в клеточной адгезии, передаче сигналов клетками и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов к местам воспале-

ния [20]. ICAM-1 может способствовать перемещению (или удержанию) клеток через внеклеточный матрикс. ICAM-1 конститутивно экспрессируется на низких уровнях на эндотелиальных клетках и некоторых лимфоцитах и моноцитах. Сообщается, что экспрессия ICAM-1 повышена при различных видах злокачественных опухолей (почечно-клеточный рак, рак поджелудочной железы, рак легкого) [21–23]. Для некоторых видов опухолей с высоким уровнем экспрессии ICAM-1 отмечена корреляция с метастазами и плохим прогнозом [24]. Ингибирование нуклеарного фактора каппа-би подавляет экспрессию ICAM-1, что приводит к уменьшению инвазии клеток рака легкого [23].

Изучение фенотипических признаков первичной опухоли при РМЖ и разработка информативной комбинации маркеров является актуальной проблемой в современной онкологии. **Цель** данного исследования – изучить экспрессию CD71 в ткани РМЖ, оценить связь экспрессии молекул CD71 с молекулами адгезии.

Материалы и методы

Образцы опухолевой ткани молочной железы собраны и изучены в лаборатории иммунологии гемопоза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Исследование выполнено согласно принципам добровольности и конфиденциальности в соответствии с Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Образцы опухолевой ткани молочной железы получены после гистологической верификации диагноза, выполненной до начала любого вида лечения. В исследование включены 82 образца опухолевой ткани молочной железы, полученные от больных РМЖ, средний возраст которых составил $54 \pm 10,1$ года. По морфологическим данным в 55 (67 %) образцах опухоли были представлены инвазивной протоковой аденокарциномой, а в 18 (22 %) – дольковой аденокарциномой, редкие формы встречались в 9 (11 %) случаях. Степень дифференцировки соответствовала высокой в 2 (2,6 %) случаях, умеренной – в 52 (76,5 %) и низкой – в 14 (20,6 %) наблюдениях.

Опухоли классифицированы согласно критериям TNM (tumor, nodus, metastasis) Международного противоракового союза (Union for International Cancer Control's – UICC). В соответствии с классификацией TNM установлено следующее: T1 – 2 (2,4 %), T2 – 59 (72 %), T3 – 3 (3,6 %), T4 – 18 (22 %), N1 – 54 (65,9 %), N2 – 17 (20,7 %), в остальных – N3.

Выполнено иммуногистохимическое исследование для оценки рецепторного статуса. Экспрессия рецепторов эстрогенов отмечена в 28 (34 %) опухолях, рецепторов прогестерона – в 29 (35 %).

После получения образцов опухоли в лаборатории на криостате готовили срезы опухолевой ткани толщиной 3–5 мм, размещали на предметных стеклах, проводили фиксацию ацетоном при 4 °С. После отмывания ацетона на срезы раскапывали антитела, инкубировали 30 мин во влажной камере. На II этапе наносили ФИТЦ-меченные F(ab) 2-фрагменты антисыворотки, инкубировали, отмывали и фиксировали глицерином 50 %. Антитела, применяемые в работе, представлены в табл. 1.

Готовые препараты изучали с помощью люминесцентной микроскопии (ZEISS (AXIOSKOP, Германия). Реакцию учитывали после подтверждения положительного связывания с антителом KL-1. Оценку экспрессии трансферриновых рецепторов CD71, рецептора адгезии ICAM-1 (CD54), β 1-интегринов CD29 выполняли следующим образом. При наличии мембранного или цитоплазматического свечения: более чем в 80 % опухолевых клеток – считали, что экспрессия была мономорфного типа, более чем в 10–80 % опухолевых клеток – экспрессия мозаичного типа. В остальных случаях результат трактовали как отсутствие экспрессии на клетках изучаемого антигена.

Для статистической обработки полученных данных применяли пакет IBM-SPSS Statistics v.21. Статистический анализ проводили с использованием точного критерия Фишера, χ^2 по Пирсону. Для сопоставления уровня экспрессии и анализируемых признаков проводили корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена (R), различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате оценки экспрессии CD71-клетками РМЖ установлено, что опухоли в 61 случае были антигенпозитивными, что составило 64,4 %. Среди

антигенпозитивных опухолей отмечены 2 типа экспрессии CD71: мономорфный и мозаичный. Чаще клетки РМЖ демонстрировали мономорфный тип реакции, и это наблюдалось в 48 (58,5 %) образцах (табл. 2). В остальных CD71-позитивных случаях нами установлена мозаичная реакция.

Оценка экспрессии молекулы β 1-интегринов CD29-клетками РМЖ показала, что большинство опухолей носило антигенпозитивный характер. При этом отмечены и мономорфная, и мозаичная экспрессия молекулы β 1-интегринов CD29 в ткани опухоли. Мозаичную CD29 реакцию наблюдали в 33,3 % случаев, а мономорфную – в 52,4 % образцов.

В отношении рецептора адгезии ICAM-1 получены несколько иные данные. Клетки РМЖ в 1/2 случаев характеризовались отсутствием ICAM-1 на клеточной поверхности, то есть были CD54-антигеннегативными. Экспрессирующие молекулы адгезии опухоли в 37 случаях демонстрировали разный фенотип: мономорфный тип экспрессии рецептора ICAM-1 в 22, а в 17 случаях реакция выглядела мозаичной.

Таким образом, на I этапе было установлено, что клетки РМЖ в большинстве своем являются CD71- и CD29-позитивными, при этом зачастую тип экспрессии трансферриновых рецепторов и молекул β 1-интегринов – мономорфный. Напротив, экспрессию рецептора адгезии ICAM-1 клетками РМЖ наблюдали реже, и 1/2 случаев характеризовалась отсутствием ICAM-1 на клеточной поверхности. Мономорфную CD54 реакцию наблюдали менее чем в 33,3 %.

Экспрессия рецепторов трансферрина вовлечена во многие процессы онкогенеза (пролиферацию, миграцию, инвазию и метастазирование опухолевых клеток), поэтому полученные результаты могут свидетельствовать о пуле опухолевых клеток с высокой пролиферативной, инвазивной способностью.

Таблица 1. Антитела для иммунофенотипирования опухоли

Table 1. Antibodies for tumor immunophenotyping

№	Антитело Antibody	Клон Clone	Предназначение Purpose
1	KL-1	–	Набор к цитокератинам Panel for cytokeratins
2	CD71	Mouse BALB/c IgG2a	Рецептор трансферрина 1 Transferrin receptor 1
3	CD29	MAR4	β 1-субъединица интегринов β 1 integrin subunit
4	CD54	HA58	Молекула межклеточной адгезии 1 Intercellular adhesion molecule 1
5	F(ab) 2-фрагменты F(ab) 2-fragments	M1-14D12	ФИТЦ-меченные фрагменты антивидовых антител IgG1 FITC-labeled fragments of anti-species IgG1 antibodies

Таблица 2. Фенотип клеток рака молочной железы

Table 2. Phenotype of breast cancer cells

Рецепторы Receptors	Фенотип опухоли, абс. (%) Tumor phenotype, abs. (%)			Всего Total
	негативный negative	мозаичный mosaic	мономорфный monomorphic	
TfR1 (CD71)	19 (35,6)	13 (15,9)	48 (58,5)	80 (100)
ICAM-1 (CD54)	43 (53,7)	15 (18,8)	22 (27,5)	80 (100)
β 1-интегрины (CD29) β 1-integrin (CD29)	3 (14,3)	12 (33,3)	15 (52,4)	30 (100)

Таблица 3. Взаимосвязь CD71 фенотипа клеток рака молочной железы с экспрессией молекул адгезии ICAM-1 и β 1-интегриновTable 3. Relationship between the CD71 phenotype of breast cancer cells and the expression of adhesion molecules ICAM-1 and β 1-integrins

Параметр Parameter	CD 71-фенотип опухоли, абс. (%) CD71 Tumor phenotype, abs. (%)		
	Негативный Negative	Мозаичный Mosaic	Мономорфный Monomorphic
CD54-фенотип, $p = 0,027$ CD54 phenotype, $p = 0.027$			
Негативный Negative	15 (78,9)		27 (45,0)
Мозаичный Mosaic	2 (10,5) *		13 (21,7) *
Мономорфный Monomorphic	2 (10,5) *		20 (33,3) *
Параметр Parameter	CD 71-фенотип опухоли CD71 Tumor phenotype		
CD29-фенотип, $p = 0,213$ CD29 phenotype, $p = 0.213$	Негативный Negative	Мозаичный Mosaic	Мономорфный Monomorphic
Негативный Negative	0,0	0,0	3 (14,3)
Мозаичный Mosaic	1 (25,0)	4 (80,0)	7 (33,3)
Мономорфный Monomorphic	3 (75,0)	1 (20,0)	11 (52,4)

*Различия достоверны, $p < 0,05$.*Differences are significant, $p < 0.05$.

Это вполне согласуется с клиническими и морфологическими характеристиками опухолей, среди которых преобладают умеренно дифференцированные карциномы стадии T2–4N⁺.

Мономорфная экспрессия молекул β 1-интегринов, которая имеется в CD71-позитивных опухолях, а именно с мономорфным типом реакции, указывает на то, что эти клетки обладают более высоким метастатическим потенциалом. Известно, что эпителиально-мезенхимальный переход сопровождается увеличением экспрессии молекул β 1-интегринов, и это способствует диссеминации опухолей. Именно

поэтому опухоли с мономорфным CD29-фенотипом РМЖ, по всей вероятности, чаще метастазируют. Действительно, по данным литературы, при раке наблюдается повышенная экспрессия молекул β 1-интегринов CD29, что сопровождается более агрессивным поведением опухоли [19]. Клетки рака с экспрессией молекул β 1-интегринов резистентны к препаратам платины, а также к анти-HER²-neu и анти-PI3K препаратам [18].

Экспрессия в большинстве случаев рецептора ICAM-1 дополнительно подчеркивает правомочность приведенных ранее рассуждений, поскольку известно,

что присутствие ICAM-1 на клетках опухоли коррелирует с метастазированием [24].

На II этапе выполнено изучение взаимосвязи между экспрессией трансферриновых рецепторов CD71-клетками РМЖ и молекул адгезии ICAM-1, а также молекул β 1-интегринов. По результатам анализа установлено, что экспрессия молекул CD71 достоверно связана с экспрессией рецепторов адгезии CD54. Это заключалось в том, что CD71-позитивные опухоли чаще демонстрировали экспрессию рецептора CD54, и это выражалось в мономорфном типе реакции, что составляло 33 % против 10,5 % в CD71-негативных опухолях ($p = 0,027$; табл. 3).

Полученные результаты демонстрируют, что отсутствие трансферриновых рецепторов на клетках рака (CD71-негативные опухоли) часто сопровождалось CD54-негативным фенотипом. При более подробном анализе обращало внимание, что частота экспрессии молекул ICAM-1 в пределах CD71-позитивных опухолей значительно варьировала от мономорфного типа реакции до ее полного отсутствия (рис. 1). При этом следует отметить, что опухоли с мозаичным CD71-фенотипом чаще были CD54-негативными, чем с мономорфным CD71-фенотипом (46,2 % против 23,4 %). Интересно, что мономорфно CD71-экспрессирующие опухоли характеризовались нарастанием доли мозаичного ICAM-1-фенотипа, что совокупно увеличивало процент ICAM-1-позитивного большинства с 15,4 до 44,7 % ($R = 0,293$, $p = 0,008$).

Оценка взаимосвязи фенотипа CD71 с экспрессией молекулы β 1-интегринов CD29 показала, что частота опухолей с мономорфным CD29-фенотипом

нарастала при увеличении частоты экспрессии CD71. При мозаичном CD71-фенотипе доля опухолей, мозаично экспрессирующих молекулы β 1-интегринов CD29, составила 80,0 %, тогда как при мономорфном CD71-фенотипе – 33,3 %. В большинстве случаев мономорфного CD71-фенотипа (52,4 %) наблюдались опухоли с мономорфной экспрессией CD29 (против 20,0 % при мозаичном фенотипе). Однако не наблюдалось статистической значимости, что, по всей вероятности, связано с небольшой выборкой. Тем не менее, учитывая сведения в отношении трансферриновых рецепторов и молекул β 1-интегринов при раке, полученные данные позволяют предположить, что пул клеток РМЖ с мономорфным CD71 и CD29-фенотипом является менее дифференцированным, с более выраженным метастатическим потенциалом. Сообщается, что мономорфная экспрессия молекулы β 1-интегринов CD29-клетками РМЖ коррелировала с резистентностью опухоли к лекарственной терапии [22]. Таким образом, эти результаты в совокупности с нашими данными указывают на то, что опухоли с мономорфным CD71- и CD29-фенотипом, по-видимому, будут отличаться неблагоприятным прогнозом. Вследствие этого целесообразны исследования в большей когорте больных с детальным изучением CD71- и CD29-фенотипов в зависимости от морфологических, молекулярно-биологических параметров опухоли, включая суррогатные подтипы РМЖ и анализ отдаленных результатов лечения. В дальнейшем, принимая во внимание данные литературы, оценка влияния изученных фенотипов на прогноз заболевания может быть полезна с целью выбора

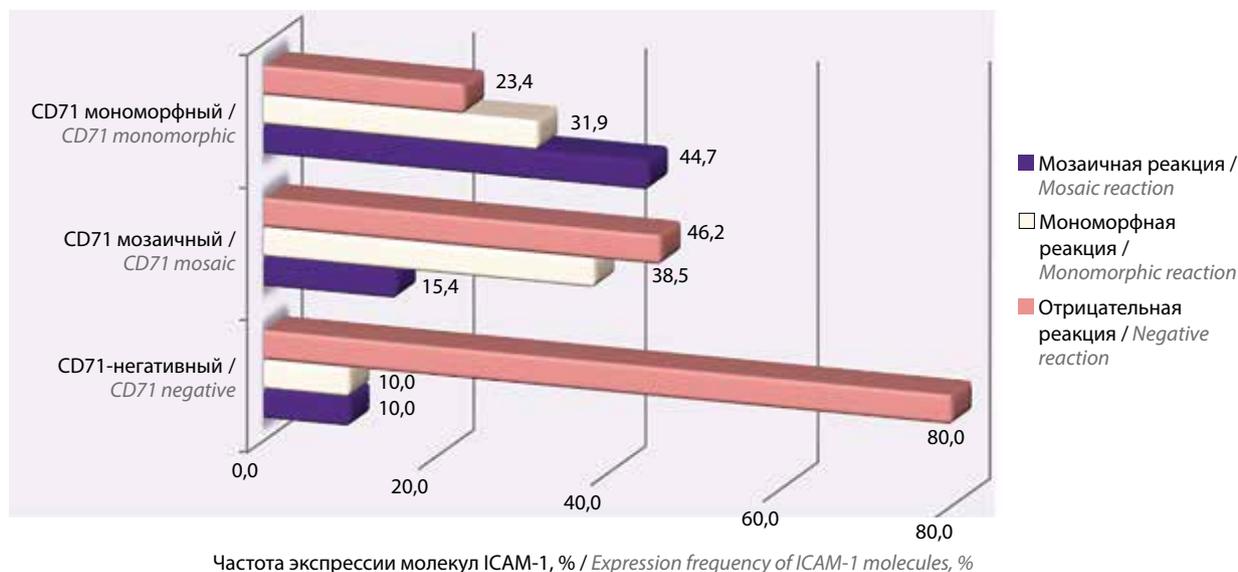


Рис. 1. Экспрессия молекул ICAM-1 (CD54) в зависимости от CD71-фенотипа клеток рака молочной железы
Fig. 1. Expression of ICAM-1 (CD54) molecules depending on the CD71 phenotype of breast cancer cells

существующего и разработки нового приоритетного вида лекарственной терапии РМЖ.

Заключение

Результаты изучения фенотипа опухолевых клеток при РМЖ демонстрируют, что данный вид рака характеризуется гиперэкспрессией рецепторов трансферрина I, при этом тип экспрессии преимущественно мономорфный, что отражает высокую пролиферативную активность пула опухолевых клеток. Мономорфный CD71-фенотип в 1/2 случаев сочетается с мономорфным типом экспрессии молекул β 1-интегринов, что указывает на более высокий ме-

тастатический потенциал данной популяции клеток. Мономорфно CD71-экспрессирующие опухоли дополнительно характеризовались нарастанием доли мозаичного ICAM-1-фенотипа, что совокупно увеличивало процент ICAM-1-позитивного большинства.

Более масштабные исследования фенотипов CD71 и CD29 в зависимости от молекулярно-биологических параметров РМЖ, включая суррогатные подтипы, а также анализ влияния фенотипа на прогноз заболевания, могут обеспечить новую платформу для разработки приоритетного вида лекарственного лечения РМЖ на основе фенотипа первичной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Sung H., Ferlay J., Siegel RL. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Esteva F.J., Hubbard-Lucey V.M., Tang J. et al. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e175–86. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30026-9
- Liu B., Fan Y., Song Z. et al. Identification of DRP1 as a prognostic factor correlated with immune infiltration in breast cancer. *Int Immunopharmacol* 2020;89:107078. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107078
- Рябчиков Д.А., Абдуллаева Э.И., Дудина И.А. и др. Роль микро-РНК в канцерогенезе и прогнозе злокачественных новообразований молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии* 2018;18(2):5. Ryabchikov D.A., Abdullaeva E.I., Dudina I.A. et al. The role of microRNA in carcinogenesis and prognosis of malignant neoplasms of the mammary gland. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology* 2018;18(2):5. (In Russ.).
- Sinn B.V., Weber K.E., Schmitt W.D. et al. Human leucocyte antigen class I in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: association with response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res* 2019;21:142. DOI: 10.1186/s13058-019-1231-z
- Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А. и др. Диссеминированные опухолевые клетки у пациентов с люминальным раком молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2018;17(1):53–7. DOI:10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57 Ryabchikov D.A., Beznos O.A., Dudina I.A. et al. Disseminated tumor cells in patients with luminal breast cancer. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2018;17(1):53–7. (In Russ.). DOI:10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57
- Титов К.С., Казаков А.М., Барышникова М.А. и др. Некоторые молекулярные и иммунологические факторы прогноза трижды негативного рака молочной железы. *Онкогинекология* 2019;32(4):26–34. DOI: 10.52313/22278710_2019_4_26 Titov K.S., Kazakov A.M., Baryshnikova M.A. et al. Some molecular and immunological prognostic factors in triple-negative breast cancer. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2019;32(4):26–34. (In Russ.). DOI:10.52313/22278710_2019_4_26
- Талипов О.А., Рябчиков Д.А., Чулкова С.В. и др. Метилирование генов супрессорных микроРНК при раке молочной железы. *Онкогинекология* 2020;34(2):14–22. DOI:10.52313/22278710_2020_2_14 Talipov O.A., Ryabchikov D.A., Chulkova S.V. et al. Methylation of suppressor microRNA genes in breast cancer. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2020;34(2):14–22. (In Russ.). DOI:10.52313/22278710_2020_2_14
- Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Galy B. et al. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;142:24–38. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.028
- Wang Y., Yu L., Ding J., Chen Y. Iron metabolism in cancer. *Int J Mol Sci* 2018;20(1):95. DOI: 10.3390/ijms20010095
- Marques O., Porto G., Réma A. et al. Local iron homeostasis in the breast ductal carcinoma microenvironment. *BMC Cancer* 2016;16:187. DOI: 10.1186/s12885-016-2228-y
- Daniels T.R., Delgado T., Rodriguez J.A. et al. The transferrin receptor part I: biology and targeting with cytotoxic antibodies for the treatment of cancer. *Clin Immunol* 2006;121(2):144–58. DOI: 10.1016/j.clim.2006.06.010
- Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic Biol Med* 2019;133:46–54. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.037
- Shen Y., Li X., Dong D. et al. Transferrin receptor 1 in cancer: a new sight for cancer therapy. *Am J Cancer Res* 2018;8(6):916. PMID: 30034931
- Stevens A.J., Harris A.R., Gerdtts J. Programming multicellular assembly with synthetic cell adhesion molecules. *Nature* 2023;614(7946):144–152. DOI: 10.1038/s41586-022-05622-z
- Hanker A.B., Estrada M.V., Bianchini G. et al. Extracellular matrix/integrin signaling promotes resistance to combined inhibition of Her2 and Pi3k in Her2(+) breast cancer. *Cancer Res* 2017;77(12):3280–92. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2808
- Huang C., Park C.C., Hilsenbeck S.G. et al. Beta1 integrin mediates an alternative survival pathway in breast cancer cells resistant to lapatinib. *Breast Cancer Res* 2011;13(4):R844. DOI: 10.1186/bcr2936

19. Dötzer K., Schlüter F., Koch F. et al. Integrin $\alpha 2 \beta 1$ represents a prognostic and predictive biomarker in primary ovarian cancer. *Biomedicines* 2021;9(3):289. DOI: 10.3390/biomedicines9030289
20. Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E. et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow. *Blood* 2005;106(2):584–92. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4942
21. Hemmerlein B., Scherbening J., Kugler J.S.A., Radzun H.J. Expression of VCAM-1, ICAM-1, E- and P-selectin and tumour-associated macrophages in renal cell carcinoma. *Histopathology* 2000;37(1):78–83. DOI:10.1046/j.1365-2559.2000.00933.x
22. Tempia-Caliera A.A., Horvath L.Z., Zimmermann A. et al. Adhesion molecules in human pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2002;79(2):93–100. DOI:10.1002/jso.10053
23. Lin Y.C., Shun C.T., Wu M.S., Chen C.C. A novel anticancer effect of thalidomide: inhibition of intercellular adhesion molecule-1-mediated cell invasion and metastasis through suppression of nuclear factor- κ B. *Clin Cancer Res* 2006;12(23):7165–73. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-06-1393
24. Huang C., Li N., Li Z. et al. Tumour-derived Interleukin 35 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma cell extravasation and metastasis by inducing ICAM1 expression. *Nat Commun* 2017;8:14035. DOI: 10.1038/ncomms14035

Вклад авторов

С.В. Чулкова: написание текста рукописи, анализ данных, перевод, оформление рукописи;
Е.Н. Шолохова: получение и анализ данных; анализ рукописи;
И.В. Поддубная, И.С. Стилиди: анализ и редактирование рукописи.

Author's contributions

S.V. Chulkova: writing the manuscript text, data analysis, translation, manuscript design;
E.N. Sholokhova: data acquisition and analysis; manuscript analysis;
I.V. Poddubnaya, I.S. Stilidi: manuscript analysis and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Чулкова / S.V. Chulkova: <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>
Е.Н. Шолохова / E.N. Sholokhova: <http://orcid.org/0000-0002-1456-1904>
И.В. Поддубная / I.V. Poddubnaya: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты дали письменное информированное согласие на использование образцов крови в исследовательских целях.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent to the use of their blood samples for research purposes.

Статья поступила: 05.01.2025. Принята в печать: 25.02.2025. Опубликовано онлайн: **.**.2025.
Article received: 05.01.2025. Accepted for publication: 25.02.2025. Published online: **.**.2025.