

Маркеры пролиферации и эпителиально-мезенхимального перехода и их сопряженность с экспрессией мРНК гистидинбогатого гликопротеина HRG при заболеваниях молочной железы

С.А. Архипов^{1,2}, А.А. Студеникина^{1,2}, В.В. Архипова², А.В. Проскура¹,
А.И. Аутеншлюс^{1,2}

¹ НИИ молекулярной биологии и биофизики ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Риск развития рака молочной железы возрастает при наличии в анамнезе незлокачественных заболеваний молочной железы (НЗМЖ). Поэтому представляется актуальным поиск критериев малигнизации клеток при НЗМЖ. Цель исследования – изучить сопряженность между экспрессией маркеров пролиферации, эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и мРНК гистидинбогатого гликопротеина (HRG) при НЗМЖ. **Материал и методы.** В биоптатах ткани МЖ 37 больных инвазивной карциномой неспецифического типа (ИКНТ) и 17 пациентов с НЗМЖ иммуногистохимическим методом определяли экспрессию маркеров пролиферации (Ki-67 и циклина (CCND1)), маркеров ЭМП (Е-кадгерина (CDH1), коллагена II типа (CII) и β 1-интегрина (CD29)). Экспрессию мРНК *HRG* оценивали с помощью ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Экспрессия мРНК *HRG* выявлена при ИКНТ в 91,9 % случаев (34 из 37), при НЗМЖ – в 82,4 % (14 из 17) и в последнем случае находилась в обратной зависимости от экспрессии CDH1, CD29 и Ki-67. Установлена прямая связь между представленностью Ki-67 и CCND1, CII, между CCND1 и CD29 при НЗМЖ. У больных ИКНТ выявлена прямая корреляция между экспрессией мРНК *HRG* и наличием CII, обратная – между количеством клеток, содержащих CII и CD29. Установлено, что при ИКНТ и НЗМЖ с наличием экспрессии мРНК *HRG* представленность CDH1 меньше, чем в ее отсутствие. **Заключение.** Показатели экспрессии мРНК *HRG* при НЗМЖ в сочетании с оценкой наличия маркеров пролиферации и ЭМП могут быть полезны при разработке критериев вероятностной малигнизации клеток при доброкачественных заболеваниях МЖ.

Ключевые слова: инвазивная карцинома неспецифического типа, незлокачественные заболевания молочной железы, фиброаденома, фиброзно-кистозная болезнь, HRG, Ki-67, CCND1, CDH1, CII, CD29.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания (№ AAAA-A18-118030790008-7) Минздрава России.

Благодарности. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Архипов С.А., e-mail: arhipowsergei@yandex.ru

Для цитирования: Архипов С.А., Студеникина А.А., Архипова В.В., Проскура А.В., Аутеншлюс А.И. Маркеры пролиферации и эпителиально-мезенхимального перехода и их сопряженность с экспрессией мРНК гистидинбогатого гликопротеина HRG при заболеваниях молочной железы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):90–95. doi: 10.18699/SSMJ20240211

Coupling of the expression of proliferation and epithelial-mesenchymal transition markers with the histidine-rich glycoprotein HRG mRNA expression in breast diseases

S.A. Arkhipov^{1,2}, A.A. Studenikina^{1,2}, V.V. Arkhipova², A.V. Proskura¹, A.I. Autenshlyus^{1,2}

¹ Institute of Molecular Biology and Biophysics
of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Non-malignant breast diseases (NMBD) may increase the risk of developing a malignant neoplasm. Therefore, it seems relevant to search for criteria for cell malignancy in NMBD. Aim of the study was to investigate the relationship between expression of proliferation and epithelial-mesenchymal transition (EMT) markers and histidine-rich glycoprotein (HRG) mRNA in breast diseases. **Material and methods.** In breast biopsy specimens of 37 patients with invasive carcinoma of a non-specific type (ICNT) and 17 patients with NMBD expression of proliferation markers (Ki-67, cyclin D1 (CCND1)) and EMT markers (E-cadherin (CDH1), type II collagen (CII) and β 1-integrin (CD29)) was determined immunohistochemically. *HRG* mRNA expression was estimated using real time PCR. **Results.** *HRG* mRNA expression was detected in 91.9 % cases (34 of 37) in ICNT, 82.4 % (14 of 17) in NMBD and in the latter case was inversely related to the expression of CDH1, CD29 and Ki-67. A direct relationship has been established between the presence of Ki-67 and CCND1, CII, between CCND1 and CD29 in NMBD. In patients with ICNT, a direct correlation was found between the *HRG* mRNA expression and the presence of CII, and an inverse correlation between the number of cells containing CII and CD29. It was found that in ICNT and NMBD with the presence of *HRG* mRNA expression, the CDH1 expression is less than in its absence. **Conclusions.** Indicators of *HRG* mRNA expression in NMBD, combined with the assessment of proliferation and EMT markers, can be useful in developing criteria for cell malignancy in benign breast diseases.

Key words: invasive carcinoma of nonspecific type, non-malignant breast diseases, fibroadenoma, fibrocystic breast disease, HRG, Ki-67, CCND1, CDH1, CII, CD29.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the state assignment (No. AAAA-A18-118030790008-7) of Minzdrav of Russia.

Acknowledgments. The study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use «Proteomic Analysis», supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Arkhipov S.A., e-mail: arhipowsergei@yandex.ru

Citation: Arkhipov S.A., Studenikina A.A., Arkhipova V.V., Proskura A.V., Autenshlyus A.I. Coupling of the expression of proliferation and epithelial-mesenchymal transition markers with the histidine-rich glycoprotein HRG mRNA expression in breast diseases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):90–95. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240211

Введение

Согласно литературным данным, риск развития рака молочной железы возрастает при наличии в анамнезе незлокачественных (доброкачественных) заболеваний молочной железы (НЗМЖ) [1–4]. К предраковым заболеваниям отнесены склерозирующий аденоз [5, 6], радиальный рубец [7], внутрипротоковые и внутридольковые пролифераты, которые входят в понятие фиброзно-кистозной болезни и увеличивают риск развития рака МЖ в 1,59–4,74 раза в зависимости от характера НЗМЖ [4, 5, 8]. Эти данные указывают на перспективность исследований, направленных на выявление новых маркеров малигнизации ткани МЖ при НЗМЖ. Одним из процессов, который можно рассматривать в качестве раннего признака клеточной атипии, является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [9–11], характеризующийся увеличением экспрессии β 1-интегрина (CD29) и снижением уровня эпителиального мар-

кера Е-кадгерина (CDH1) [9–10]. Этот процесс способствует метаболическому перепрограммированию клеток, увеличивая вероятность их малигнизации [11]. Другим установленным фактором риска малигнизации клеток МЖ при НЗМЖ является высокая пролиферативная активность эпителиальных клеток альвеол и протоков МЖ. Наиболее широко используемыми маркерами для оценки пролиферативной активности клеток при раке МЖ являются белки Ki-67 и циклин D1 (CCND1) [12, 13].

В качестве потенциального маркера малигнизации и злокачественной прогрессии при НЗМЖ выступает гистидинбогатый гликопротеин (histidine-rich glycoprotein, HRG) [14, 15], участвующий в широком спектре биологических процессов, таких как регуляция ангиогенеза, клеточной адгезии, пролиферации клеток и ремоделирования внеклеточного матрикса [16]. Изучение экспрессии маркеров ЭМП и пролиферации,

а также экспрессии мРНК *HRG* в образцах ткани МЖ может способствовать разработке новых подходов для поиска критериев малигнизации клеток при НЗМЖ. Цель исследования – изучить сопряженность между экспрессией маркеров пролиферации, ЭМП и мРНК *HRG* при НЗМЖ.

Материал и методы

Материалом исследования служили биоптаты ткани МЖ 37 женщин с инвазивной карциномой неспецифического типа (ИКНТ) II степени злокачественности и 17 пациенток с НЗМЖ (фиброаденома – 8 человек, фиброзно-кистозная болезнь – 9), проходивших лечение в Новосибирском областном онкологическом диспансере. Исследование и все протоколы одобрены этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 28 от 27.09.2023). Все процедуры выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. и ее последующими поправками (Brazil, Fortaleza, 2013). Все больные были проинформированы о проводимом исследовании, его целях и методах. Письменное информированное согласие на участие в нем и на использование образцов опухоли подписывалось каждой пациенткой и заверялось лечащим врачом. Критериями исключения из исследования были признаки метастазирования в отдаленные органы и наличие обострений хронических заболеваний.

ПЦР в реальном времени (RT-PCR) для определения содержания мРНК *HRG* проводили по следующей схеме. Биоптаты ИКНТ и НЗМЖ (8 мм³), полученные с помощью трепанобиопсии, промывали культуральной средой DMEM-F12 трижды, затем гомогенизировали в течение 5 мин с использованием Tissue Lyser LT (QIAGEN, Германия) при частоте 40 Гц. Последующую экстракцию мРНК выполняли с помощью набора Real Best Extraction 1000 (АО «Вектор-Бест», Россия) согласно протоколу производителя. Для получения комплементарной ДНК (кДНК) использовали набор реагентов для обратной транскрипции (ООО «СИНТОЛ», Россия) и специфические праймеры

(табл. 1). кДНК синтезировали с использованием 1,0 мкг общей РНК, по 20 пМ каждого прямого и обратного праймеров. RT-PCR проводили в присутствии красителя EvaGreen (ООО «СИНТОЛ») в соответствии с рекомендациями производителя. Амплификацию выполняли следующим образом: (1) 98 °С, 2 мин; (2) 98 °С, 5 с; 60 °С, 30 с (40 циклов). Флуоресценцию в реальном времени измеряли в течение 30 с при 55 °С. Относительный уровень экспрессии *HRG* нормализовали до уровня ТАТА-бокс-связывающего белка (TBP) по методу ΔC_t (разница между пороговыми значениями циклов *TBP* и *HRG*).

Для проведения иммуногистохимического анализа биоптаты ИКНТ и НЗМЖ (8 мм³), полученные с помощью трепанобиопсии, фиксировали в нейтральном формалине, обезжизивали и заливали парафином. Срезы депарафинизировали и регидратировали ксилолом и этанолом по стандартной методике. Для выявления экспрессии исследуемых маркеров использовали антитела: анти-Ki-67 (Ki-67 MM1, REF PA0118, Leica Biosystems, Германия), анти-Cyclin D1 (PAA585Hu01, Cloud-CloneCorp., США), анти-CDH1 (Anti-E-Cadherin, Cat. No. 610181, BD Biosciences, США), анти-CII (COL2A1/M2139, Cat. No. sc-52658, Santa Cruz Biotechnology Inc., США), анти-CD29 (Anti-CD29/Clone 18, Cat. No. 610467, BD Biosciences, США) и системы визуализации VECTASTAIN ABC Kit (PK-7200, Vector Laboratories, США) в соответствии с рекомендациями производителей. На окрашенных препаратах оценивали долю клеток, экспрессирующих Ki-67, CCND1, CDH1 и CD29 (при ИКНТ – опухолевых, при НЗМЖ – эпителиальных).

Переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [25 %; 75 %]), для оценки различий использовали критерий Манна – Уитни. Связь между признаками определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Таблица 1. Пары прямых (F) и обратных (R) праймеров для определения экспрессии мРНК *HRG* и *TBP*

Table 1. Pairs of forward (F) and reverse (R) primers for determining *HRG* and *TBP* mRNA expression

Ген	Номер в GenBank	Последовательность
<i>HRG</i>	3273	F: 5'-AGTACAAAGAGGAGAATGATGACTT-3' R: 5'-CATTTCCCTTCCCCTCCTCTCAC-3'
<i>TBP</i>	6908	F: 5'-ACTGTGAGCCACCGATTCCAGACGTCCAT-3' R: 5'-TAGTCTTAGATGTGCAAGAATCGGA-3'

Таблица 2. Корреляции между экспрессией мРНК *HRG*, *CCND1*, *Ki-67*, *CDH1*, *CII* и *CD29* в биоптатах пациентов с НЗМЖ и ИКНТ**Table 2.** Correlations between *HRG* mRNA, *CCND1*, *Ki-67*, *CDH1*, *CII* and *CD29* expression in biopsies of patients with NMBD and ICNT

Группа пациентов	Пара взаимосвязанных показателей	<i>r</i>	<i>p</i>
НЗМЖ	мРНК <i>HRG</i> – <i>CDH1</i>	–0,736	0,006
	мРНК <i>HRG</i> – <i>CD29</i>	–0,606	0,017
	мРНК <i>HRG</i> – <i>Ki-67</i>	–0,623	0,030
	<i>Ki-67</i> – <i>CCND1</i>	0,643	0,018
	<i>Ki-67</i> – <i>CII</i>	0,591	0,013
	<i>CCND1</i> – <i>CD29</i>	0,604	0,022
ИКНТ	мРНК <i>HRG</i> – <i>CII</i>	–0,391	0,040
	<i>CD29</i> – <i>CII</i>	0,409	0,001

Результаты

При изучении образцов ИКНТ наличие мРНК *HRG* выявлено в 91,9 % случаев (34 из 37), при НЗМЖ – в 82,4 % (14 из 17) ($p > 0,05$). Наибольшее количество корреляционных связей выявлено между показателями экспрессии различных молекулярных маркеров при НЗМЖ (табл. 2). Так, установлено, что выраженность экспрессии мРНК *HRG* находится в обратной зависимости от представленности молекулярных маркеров, характеризующих процесс ЭМП (*CDH1*, *CD29*) и пролиферации (*Ki-67*), при этом последний показатель прямо коррелировал с экспрессией *CCND1* и компонента рыхлой соединительной ткани *CII*. Прямая связь выявлена между долями клеток, содержащих *CCND1* и кластер дифференцировки *CD29*. При иммуногистохимическом анализе образцов ИКНТ обнаружена статистически значимая корреляция между экспрессией *CII*, *CD29* и мРНК *HRG*.

Высказано предположение, что экспрессия мРНК *HRG*, наблюдаемая при НЗМЖ, сопряжена с количеством эпителиальных клеток, теряющих *CDH1* и, следовательно, находящихся в состоянии ЭМП. Для его проверки проведен сравнительный анализ доли клеток, содержащих *CDH1* в биоптатах при ИКНТ и НЗМЖ с наличием и отсутствием мРНК *HRG*. Установлено, что в образцах пациенток как с ИКНТ, так и с НЗМЖ, экспрессирующих мРНК *HRG*, представленность *CDH1* значимо ниже, чем в образцах без мРНК *HRG* ($p = 0,019$ и $p = 0,021$ соответственно) (рисунк).

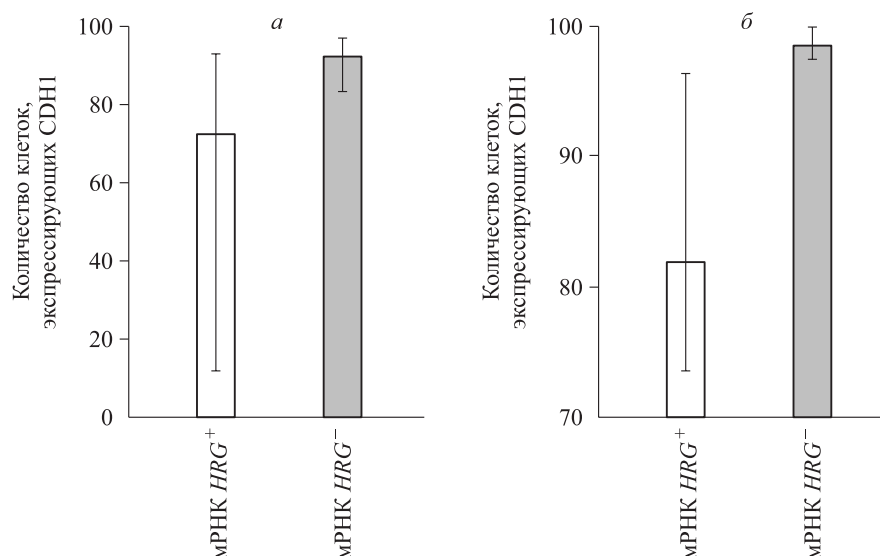
Обсуждение

Результаты настоящего исследования согласуются с данными S. Eissa et al. о том, что мРНК *HRG* выявляется не во всех образцах ткани зло-

качественной опухоли МЖ и при НЗМЖ [15]. Возможно, это связано с особенностями генетической регуляции синтеза мРНК *HRG* и трансляции *HRG*. В ряде работ показано, что *HRG* взаимодействует с большим количеством белковых лигандов и участвует в регуляции различных физиологических и патологических процессов, включая апоптоз, клеточную адгезию, ангиогенез, инфильтрацию опухоли активированными Т-клетками *CD8+* и NK-клетками [14, 17, 18]. В связи с этим высказано предположение, что на разных этапах развития опухолевого процесса роль *HRG* может меняться [16, 17].

Выявленные нами обратные корреляционные связи между экспрессией мРНК *HRG* и белков *Ki-67* и *CDH1* указывают на то, что увеличение экспрессии мРНК *HRG*, наблюдаемое при доброкачественных заболеваниях, сопряжено с уменьшением количества эпителиальных клеток, экспрессирующих маркер ЭМП *CDH1* и маркеры пролиферации *Ki-67* и *CCND1*. Можно предположить, что синтез мРНК *HRG* в тканях МЖ при ИКНТ и в большей степени при НЗМЖ является фактором, стимулирующим ЭМП за счет ингибирования продукции *CDH1* в эпителиальных клетках МЖ. Это согласуется с данными литературы о том, что *HRG* участвует в процессе малигнизации ткани МЖ при НЗМЖ, в том числе за счет его влияния на ЭМП [14, 16].

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о том, что эпителиальные клетки МЖ в состоянии ЭМП приобретают многие, но не все признаки, связанные с мезенхимальным фенотипом, при формировании которого они изменяют адгезивные свойства из-за разрушения *CDH1*, а затем увеличивают подвижность через взаимодействие между актиновым цитоскелетом и клеточными участками адгезии, опосредованными *CD29* и *CII* [18–20]. Обратные



Экспрессия CDH1 в биоптатах больных ИКНТ (а) и НЗМЖ (б) с наличием (mPHK HRG⁺) и отсутствием экспрессии mPHK HRG (mPHK HRG⁻)

CDH1 expression in biopsies of ICNT (a) and NMBD patients (б) with mRNA HRG presence (mRNA HRG⁺) and absence (mRNA HRG⁻)

корреляционные связи между экспрессией mPHK HRG, обнаруженные нами при анализе образцов НЗМЖ, и экспрессией Ki-67 и CDH1 не выявлены при ИКНТ. Это указывает на то, что роль HRG, синтезированного на матрице mPHK HRG, в процессе малигнизации ткани МЖ и в прогрессии опухоли может быть различна.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что показатели экспрессии mPHK HRG в ткани МЖ при НЗМЖ в сочетании с оценками пролиферации и выраженности маркеров ЭМП могут быть полезны при разработке прогностических критериев малигнизации клеток при доброкачественных НЗМЖ.

Список литературы / References

1. Liu H., Shi S., Gao J., Guo J., Li M., Wang L. Analysis of risk factors associated with breast cancer in women: a systematic review and meta-analysis. *Transl. Cancer Res.* 2022;11(5):1344–1353. doi: 10.21037/tcr-22-193
2. Roman M., Louro J., Posso M., Vidal C., Bargallo X., Vazquez I., Quintana M., Alcantara R., Saladie F., Del Riego J., ... On Behalf Of The Bele And Iris Study Groups. Long-term risk of breast cancer after diagnosis of benign breast disease by screening mammography. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2022;19(5):2625. doi: 10.3390/ijerph19052625
3. Kim S., Xuan T., Song H., Ryu S., Chang Y., Park B. Mammographic breast density, benign breast disease, and subsequent breast cancer risk in 3.9 million Korean women. *Radiology.* 2022;304(3):534–541. doi: 10.1148/radiol.212727
4. Salamat F., Niakan B., Keshtkar A., Rafiei E., Zendehdel M. Subtypes of benign breast disease as a risk factor of breast cancer: a systematic review and meta analyses. *Iran. J. Med. Sci.* 2018;43(4):355–364.
5. Posso M., Alcantara R., Vazquez I., Comerma L., Bare M., Louro J., Quintana M., Román M., Marcos-Gragera R., Vernet-Tomas M., ... BELE study group. Mammographic features of benign breast lesions and risk of subsequent breast cancer in women attending breast cancer screening. *Eur. Radiol.* 2022;32(1):621–629. doi: 10.1007/s00330-021-08118-y
6. Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C., Frost M.H., Vierkant R., Frank R., Tarabishy Y., Radisky D., Hartmann L. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;44(1):205–212. doi: 10.1007/s10549-014-2862-5
7. Aroner S.A., Collins L.C., Connolly J.L., Colditz G., Schnitt S., Rosner B., Hankinson S., Tamimi R. Radial scars and subsequent breast cancer risk: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013;139(1):277–285. doi: 10.1007/s10549-013-2535-9
8. Castells X., Domingo L., Corominas J.M., Torarocamora I., Quintana M., Bare M., Vidal C., Natal C., Sanchez M., Saladie F., ... Sala M. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population based screening program. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015;149(1):237–244. doi: 10.1007/s10549-014-3208-z

9. Mendez M.J., Hoffman M.J., Cherry E.M., Lemon C., Weinberg S. Cell fate forecasting: a data-assimilation approach to predict epithelial-mesenchymal transition. *Biophys. J.* 2020;118(7):1749–1768. doi: 10.1016/j.bpj.2020.02.011
10. Prieto-Garcia E., Diaz-Garcia C.V., Garcia-Ruiz I., Agullo-Ortuno T. Epithelial-to-mesenchymal transition in tumor progression. *Med. Oncol.* 2017;34(7):122. doi: 10.1007/s12032-017-0980-8
11. Sung J.Y., Cheong J.H. Pan-cancer analysis reveals distinct metabolic reprogramming in different epithelial-mesenchymal transition activity states. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1778. doi: 10.3390/cancers13081778
12. Zhu X., Chen L., Huang B., Wang Y., Ji L., Wu J., Di G., Liu G., Yu K., Shao Z., Wang Z. The prognostic and predictive potential of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Sci. Rep.* 2020;10(1):225. doi: 10.1038/s41598-019-57094-3
13. Ortiz A.B., Garcia D., Vicente Y., Palka M., Belas C., Martin P. Prognostic significance of cyclin D1 protein expression and gene amplification in invasive breast carcinoma. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188068. doi: 10.1371/journal.pone.0188068
14. Thulin A., Ringvall M., Dimberg A., Kareth K., Vaisanen T., Vaisanen M., Hamad O., Wang J., Bjerkvig R., Nilsson B., ... Olsson A. Activated platelets provide a functional microenvironment for the antiangiogenic fragment of histidine-rich glycoprotein. *Mol. Cancer Res.* 2009;7(11):1792–1802. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0094
15. Eissa S., Azzazy H., Matboli M., Shawky S., Said H., Anous F. The prognostic value of histidine-rich glycoprotein RNA in breast tissue using unmodified gold nanoparticles assay. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2014;174(2):751–761. doi: 10.1007/s12010-014-1085-x
16. Cedervall J., Zhang Y., Ringvall M., Thulin A., Moustakas A., Jahnén-Dechent W., Siegbahn A., Olsson A. HRG regulates tumor progression, epithelial to mesenchymal transition and metastasis via platelet-induced signaling in the pre-tumorigenic microenvironment. *Angiogenesis*. 2013;16(4):889–902. doi: 10.1007/s10456-013-9363-8
17. Johnson L.D., Goubran H.A., Kotb R. Histidine rich glycoprotein and cancer: a multi-faceted relationship. *Anticancer Res.* 2014;34(2):593–603.
18. Prieto-Garcia E., Diaz-Garcia C.V., Garcia-Ruiz I., Agullo-Ortuno T. Epithelial-to-mesenchymal transition in tumor progression. *Med. Oncol.* 2017;34(7):122. doi: 10.1007/s12032-017-0980-8
19. Canel M., Serrels A., Frame M.C., Brunton V. E-cadherin-integrin crosstalk in cancer invasion and metastasis. *J. Cell. Sci.* 2013;126(Pt 2):393–401. doi: 10.1242/jcs.100115
20. Nazemi M., Rainero E. Cross-talk between the tumor microenvironment, extracellular matrix, and cell metabolism in cancer. *Front. Oncol.* 2020;10:239. doi: 10.3389/fonc.2020.00239

Сведения об авторах:

Архипов Сергей Алексеевич, д.б.н., ORCID: 0000-0002-1390-4426, e-mail: arhipowsergei@yandex.ru
Студеникина Анастасия Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3936-1316, e-mail: st.aa73@gmail.com
Архипова Валентина Валериевна, ORCID: 0009-0000-0172-0905, e-mail: valia.arkhipova@yandex.ru
Проскура Андрей Викторович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2313-1591, e-mail: avpdok@ngs.ru
Аутеншлюс Александр Исаевич, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7180-010X, e-mail: lpciip@211.ru

Information about the authors:

Sergey A. Arkhipov, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1390-4426, e-mail: arhipowsergei@yandex.ru
Anastasia A. Studenikina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3936-1316, e-mail: st.aa73@gmail.com
Valentina V. Arkhipova, ORCID: 0009-0000-0172-0905, e-mail: valia.arkhipova@yandex.ru
Andrey V. Proskura, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2313-1591, e-mail: avpdok@ngs.ru
Alexander I. Autenshlyus, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7180-010X, e-mail: lpciip@211.ru

Поступила в редакцию 11.10.2023

После доработки 05.12.2023

После повторной доработки 29.01.2024

Принята к публикации 29.01.2024

Received 11.10.2023

Revision received 05.12.2023

Second revision received 29.01.2024

Accepted 29.01.2024