

Влияние ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию CDH2 и CD24 в опухолевых клетках при раке молочной железы

С.А. Архипов^{1,2}, Е.Д. Мангазеева^{1,2}, В.В. Архипова¹, А.П. Богачук³, В.М. Липкин³,
А.И. Аутеншлюс^{1,2}

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН
117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Резюме

Разработка и исследование средств, способных снижать злокачественность опухолей, представляет собой одно из наиболее перспективных направлений в дифференцировочной терапии рака молочной железы (РМЖ). Поскольку полноразмерный фактор дифференцировки HLDF повышает степень дифференцировки клеток инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, его можно рассматривать в качестве перспективного средства для дифференцировочной терапии РМЖ. Недостатком полноразмерного HLDF является его быстрая биodeградация в организме. Для защиты от гидролиза синтезирована ацетил-амидная форма пептида – HLDF-6. Однако влияние HLDF-6 на дифференцировку клеток РМЖ остается еще не ясным. Цель исследования – изучение влияния ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию кластеров дифференцировки CD24 и CDH2 в клетках РМЖ с учетом различий молекулярно-генетических подтипов опухоли. **Материал и методы.** Исследование проводили на биоптатах РМЖ 33 пациенток с использованием методов культур тканей и иммуногистохимии. **Результаты.** Установлено, что внесение HLDF-6 в культуру приводит к уменьшению доли клеток, экспрессирующих CD24 и CDH2, в образцах РМЖ при люминальных подтипах РМЖ: люминальном А (LA) и люминальном В HER2-негативном (LB). В меньшей степени этот эффект проявлялся при изучении образцов с тройным негативным подтипом РМЖ (TN). Результаты ROC-анализа показали, что молекулы CDH2 и CD24 являются значимыми предикторами для оценки эффекта стимуляции дифференцировки клеток РМЖ различных подтипов. **Заключение.** Исследование указывает на перспективность использования ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 для дифференцирующей терапии у пациенток с LA и LB HER2-негативными подтипами РМЖ.

Ключевые слова: молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы, экспрессия CD24 и CDH2, ацетил-амидная форма синтетического пептида HLDF-6.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 125031203556-7) с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ» ФИЦ ФТМ.

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

Для цитирования. Архипов С.А., Мангазеева Е.Д., Архипова В.В., Богачук А.П., Липкин В.М., Аутеншлюс А.И. Влияние ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию CDH2 и CD24 в опухолевых клетках при раке молочной железы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):97–103. doi: 10.18699/SSMJ20250310

The effect of the acetyl-amide form of the synthetic peptide HLDF-6 on the CDH2 and CD24 expression in breast cancer

S.A. Arkhipov^{1,2}, E.D. Mangazeeva^{1,2}, V.V. Arkhipova¹, A.P. Bogachuk³, V.M. Lipkin³,
A.I. Autenshlyus^{1,2}

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

² Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

³ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS
117997, Moscow, Miklukho-Maklaya sr., 16/10

Abstract

The development and research of drugs capable of reducing the malignancy of tumors is one of the most promising areas in the differentiation therapy of breast cancer (BC). As the full-size differentiation factor (HLDF) significantly contributes to enhancing the differentiation level of invasive breast carcinoma cells of a non-specific type, it can be considered as a promising tool for differentiating therapy of BC. The disadvantage of full-size HLDF is its rapid biodegradation in the body. In this regard, the acetyl-amide form of the peptide (HLDF-6) was synthesized to protect against hydrolysis. However, the effect of this HLDF-6 on breast cancer cell differentiation remains unclear. Aim of the study was to investigate the effect of the acetyl-amide form of the synthetic peptide HLDF-6 on the expression of CD24 and CDH2 clusters of differentiation in BC cells, taking into account differences in molecular genetic subtypes of the tumor. **Material and methods.** The study was conducted on BC biopsies of 33 patients using the methods of tissue cultures and immunohistochemistry. **Results.** It was found that the use of the acetyl-amide form of the synthetic peptide HLDF-6 leads to a decrease in the proportion of cells expressing CD24 and CDH2 in BC samples with luminal subtypes of breast cancer: luminal A (LA) and luminal B HER2-negative (LB). To a lesser extent, this effect was manifested in the study of samples of patients with triple negative subtype of breast cancer (TN). The results of the ROC analysis showed that CDH2 and CD24 molecules are significant predictors for evaluating the effect of stimulating the differentiation of low-grade breast cancer cells within various subtypes of BC. **Conclusions.** The study indicates the prospects of using the acetyl-amide form of the synthetic peptide HLDF-6 for differentiating therapy in patients with LA and LB HER2-negative subtypes of BC.

Key words: molecular genetic subtypes of breast cancer, expression of CD24 and CDH2, acetyl-amide form of synthetic peptide HLDF-6.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment (No. 125031203556-7) using the equipment of the Proteomic Analysis Collective Use Center of FTM.

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

Citation. Arkhipov S.A., Mangazeeva E.D., Arkhipova V.V., Bogachuk A.P., Lipkin V.M., Autenshlyus A.I. The effect of the acetyl-amide form of the synthetic peptide HLDF-6 on the CDH2 and CD24 expression in breast cancer. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):97–103. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250310

Введение

Низкодифференцированные опухоли молочной железы характеризуются более агрессивным течением и менее благоприятным прогнозом. В этой связи в последние десятилетия активно ведутся исследования по созданию и изучению средств дифференцировочной терапии рака молочной железы (РМЖ). Исследователи предлагают разные методические подходы, основанные на использовании веществ, различных по своей природе и механизмах действия [1–4]: производные ретиноевой кислоты; ингибиторы ДНК-метилтрансфераз (DNMTi), способствующие восстановлению экспрессии генов-супрессоров опухолей; ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi); молекулы, воздействующие на сигнальные пути Hedgehog, Notch и Wnt и индуцирующие дифференцировку через модуляцию микроРНК и

активацию других факторов, участвующих в эпигенетической регуляции активности генов [5]. В своей экспериментальной работе S. Mukherjee et al. [6] показали важную роль белка ZMYND8 в индукции дифференцировки клеток РМЖ через его способность связывать гистоны H4K16Ac и H3K36Me2. Другими авторами получены обнадеживающие результаты применения селективной дифференцированной терапии некоторыми ингибиторами HDAC при РМЖ и раке печени [7, 8]. Таким образом, дифференцировочная терапия предполагает использование лекарственных средств, которые воздействуют на различные механизмы, отвечающие за клеточную пролиферацию, миграцию и агрессивность опухолевых клеток, что в итоге может способствовать улучшению ответа на стандартные методы лечения, такие как химиотерапия или лучевая терапия [9,

10]. Однако практически все исследования, проводящиеся в этом направлении, находятся еще на стадии предварительной разработки. К настоящему времени достаточно убедительная доказательная база использования дифференцировочной терапии при РМЖ получена только в отношении полностью транс-ретиноевой кислоты и ее производных, таких как 9-цис- и 13-цис-ретиноевая кислота, которые связываются с гетеродимером RAR-RXR, индуцируя дифференцировку опухолевых клеток [5, 10].

Известен фактор дифференцировки HLDF (human leukemia differentiation factor), выделенный из культуральной среды клеток линии HL-60 (линия клеток промиелоцитарного лейкоза человека), обработанных ретиноевой кислотой. Показано, что этот полноразмерный фактор HLDF способствует повышению степени дифференцировки клеток РМЖ (инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа) [11]. Его существенным недостатком, выявленным в дальнейших исследованиях, является быстрая биodeградация в организме. По этой причине была синтезирована ацетил-амидная форма пептида – HLDF-6, лишенная данного недостатка, но обладающая аналогичной дифференцировочной активностью в отношении клеток РМЖ [12]. Однако механизмы влияния HLDF-6 на РМЖ до сих пор остаются неясными и требуют дальнейшего исследования.

При РМЖ наблюдается повышенная экспрессия N-кадгерина (CDH2), которая способствует нарушению межклеточной адгезии и инвазии опухолевых клеток в окружающие ткани [13, 14]. Увеличение экспрессии CDH2 часто свидетельствует о более агрессивных формах рака, ассоциируется со степенью злокачественности опухоли, что делает его важным прогностическим маркером [15]. Повышенный уровень экспрессии кластера дифференцировки CD24 ассоциирован с метастазированием и со стволовыми клетками РМЖ, что потенциально указывает на формирование и развитие более рецидивирующих и устойчивых к терапии злокачественных опухолей [16–19]. Возможность применения модуляции экспрессии CDH2 и CD24 в качестве терапевтической стратегии дифференцировочной терапии рака ранее не исследовалась. В связи с вышесказанным нами изучено влияние ацетил-амидной формы синтетического HLDF-6 на дифференцировочный потенциал клеток РМЖ, который оценивали по изменению степени экспрессии CD24 и CDH2.

Цель исследования – изучение влияния ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию молекулярно-клеточных

маркеров в клетках РМЖ различных молекулярно-генетических подтипов, характеризующих степень их злокачественности, для формирования основы использования пептида в дифференцирующей терапии РМЖ.

Материал и методы

Материалом исследования служили биоптаты 33 женщин с РМЖ II степени злокачественности, проходивших лечение в онкологическом отделении Новосибирской городской больницы № 1. Критерии включения: гистологический тип опухоли – инвазивная карцинома неспецифического типа, размер T1 и T2, степень G2, отсутствие неoadьювантной терапии до взятия материала на исследование и онкологических заболеваний другой локализации. Критерии исключения: признаки метастазирования в отдаленные органы, наличие сопутствующих гормональных и обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Пациентки разделены на три группы в зависимости от молекулярно-генетического подтипа РМЖ [20]: с люминальным A (LA), люминальным B HER2-негативным (LB) и тройным негативным подтипом (TN).

Исследование одобрено этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 2016-3 от 15.03.2016) и выполнено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации ВМА. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в проведении исследования.

Биоптаты опухоли объемом 8 мм³, полученные с помощью трепанобиопсии, помещали в два флакона и инкубировали при 37 °C в течение 72 ч. В первый флакон вносили биоптат с 1 мл среды DMEM-F12, во второй – биоптат в 1 мл среды DMEM-F12 с добавлением 20 мкг HLDF-6. По истечении времени инкубирования для проведения иммуногистохимического анализа образцы РМЖ фиксировали в нейтральном формалине, обезжизняли и заливали парафином. Парафиновые срезы депарафинизировали и регидратировали в ксилоле и этаноле по стандартной методике. В исследовании использовали антитела к следующим маркерам клеточной дифференцировки: CDH2 (C.n. PAB481Hu02, Cloud-Clone Corp., США), CD24 (C.n. 551133/HIS50, BD Boisciences, США). Для визуализации исследуемых маркеров применяли систему VECTASTAIN ABC Kit (PK-7200, Vector Laboratories, США). После дополнительного окрашивания гематоксилином и эозином срезы заключали в бальзам. Полученные образцы РМЖ исследовали с применением морфометри-

ческого комплекса на базе микроскопа Микромед 2в.3-20 (Россия) и цифровой CMOS-камеры Aptina MT9J003 (Китай), определяли долю клеток, экспрессирующих CDH2 и CD24. Наличие эффекта стимуляции дифференцировки клеток в образцах РМЖ после воздействия HLDF-6 определяли по увеличению и снижению относительного содержания высокодифференцированных и низкодифференцированных опухолевых клеток соответственно [12].

Для анализа различий между исследуемыми группами образцов применяли непараметрический критерий согласованных пар Уилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1–Q3]). Вычисления проводили с использованием программного обеспечения Statistica v. 7. ROC-анализ данных выполнялся с помощью программы IBM SPSS Statistics v.22 (США).

Результаты

В табл. 1 представлены оценки различий между образцами РМЖ (LA, LB и TN) по экспрессии CDH2 и CD24 после культивирования в среде, не содержащей и содержащей HLDF-6. Исследование показало, что HLDF-6 достоверно снижает относительное содержание опухолевых клеток, экспрессирующих CD24 и CDH2 в образцах РМЖ при всех исследованных его подтипах. Наименьший эффект такого влияния был выявлен при изучении образцов пациенток с тройным негативным подтипом РМЖ.

В табл. 2 представлены результаты ROC-анализа двух групп пациенток с различными молекулярно-генетическими подтипами, с наличием и отсутствием эффекта стимуляции дифференцировки клеток РМЖ, по экспрессии CDH2 и CD24 в образцах РМЖ. Установлено, что модель с хорошим качеством (площадь под кривой (AUC) > 0,7), характеризующая различия между образцами LA

по наличию или отсутствию стимуляции дифференцировки клеток РМЖ, формируется по показателю экспрессии CDH2 после воздействия HLDF-6 (AUC = 0,719). Модель с высокой асимптотической значимостью ($p = 0,002$) и отличным качеством (AUC > 0,9), характеризующая различия между образцами РМЖ по наличию или отсутствию стимуляции дифференцировки клеток РМЖ, формировалась по показателю экспрессии CD24 после воздействия HLDF-6 (AUC = 0,952). Аналогичные модели с хорошим (AUC > 0,7) и отличным качеством (AUC > 0,9), характеризующие различия между образцами РМЖ TN по наличию или отсутствию стимуляции дифференцировки опухолевых клеток РМЖ, формировались по показателям экспрессии CD24 в отсутствие HLDF-6 (AUC = 0,800; $p = 0,016$) и после воздействия HLDF-6 (AUC = 1,000; $p = 0,001$).

Обсуждение

Фенотипическая пластичность клетки определяется как ее способность перепрограммировать и изменять свои фенотипические характеристики, включая де- и трансдифференцировку, которые могут происходить в онкогенезе [21].

Полноразмерный фактор HLDF обладает способностью стимулировать процесс дифференцировки клеток РМЖ *in vitro*. В настоящей работе мы изучили влияние ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 на экспрессию молекулярно-клеточных маркеров в клетках РМЖ различных молекулярно-генетических подтипов. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что молекулы CDH2 и CD24 способны служить предикторами для оценки эффекта стимуляции дифференцировки различных подтипов РМЖ. При этом уровень экспрессии CD24 мог бы рассматриваться в качестве маркера для определения способности HLDF-6 влиять на процесс дифференцировки клеток подтипов инвазивного

Таблица 1. Относительное содержание клеток, экспрессирующих CDH2 и CD24 в образцах РМЖ в отсутствие и в присутствии HLDF-6, %

Table 1. Relative content of CDH2 and CD24 expressing cells in breast cancer samples in the absence and presence of HLDF-6, %

Молекулярный подтип РМЖ	Экспрессия CDH2			Экспрессия CD24		
	в отсутствие HLDF-6	в присутствии HLDF-6	<i>p</i>	в отсутствие HLDF-6	в присутствии HLDF-6	<i>p</i>
LA (<i>n</i> = 15)	97,27 [87,15–99,41]	66,29 [54,32–94,34]	0,001	94,28 [90,04–96,33]	60,59 [55,92–89,62]	0,001
LB (<i>n</i> = 10)	98,81 [95,28–99,15]	91,37 [84,87–93,75]	0,005	96,54 [94,55–99,14]	86,14 [80,28–90,63]	0,007
TN (<i>n</i> = 8)	95,45 [92,01–97,36]	90,19 [87,74–94,36]	0,049	92,86 [88,76–95,64]	88,89 [87,29–90,64]	0,025

Таблица 2. Результаты ROC-анализа показателей экспрессии CDH2 и CD24 в образцах РМЖ различных молекулярно-генетических подтипов с наличием эффекта стимуляции дифференцировки клеток и без эффекта стимуляции

Table 2. The results of ROC analysis of CDH2 and CD24 expression indices in breast cancer samples of various molecular genetic subtypes with the presence of the effect of stimulation of cell differentiation and without the effect of stimulation

Молекулярный подтип РМЖ	Экспрессия маркера	AUC	Стандартная ошибка	p	Асимптотический 95 % ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
LA (n = 15)	CDH2 без HLDF-6	0,531	0,096	0,063	0,344	0,719
	CDH2 + HLDF-6	0,719	0,089	0,035	0,544	0,893
	CD24 без HLDF-6	0,438	0,121	0,546	0,200	0,675
	CD24 + HLDF-6	0,501	0,137	0,076	0,262	0,800
LB (n = 10)	CDH2 без HLDF-6	0,452	0,127	0,741	0,203	0,702
	CDH2 + HLDF-6	0,381	0,126	0,049	0,134	0,628
	CD24 без HLDF-6	0,762	0,108	0,070	0,549	0,975
	CD24 + HLDF-6	0,952	0,045	0,002	0,864	1,000
TN (n = 8)	CDH2 без HLDF-6	0,667	0,115	0,180	0,441	0,892
	CDH2 + HLDF-6	0,733	0,107	0,060	0,524	0,943
	CD24 без HLDF-6	0,800	0,090	0,016	0,623	0,977
	CD24 + HLDF-6	1,000	0,002	0,001	0,580	1,000

РМЖ LB и TN, а показатель экспрессии CDH2 – на дифференцировку клеток РМЖ подтипа LA. Полагаем, что различия в степени ингибирования экспрессии молекул CDH2 и CD24 в зависимости от молекулярно-генетического подтипа опухоли могут быть связаны с различной чувствительностью опухолевых клеток к действию HLDF-6, а также с тем, какие молекулы или пути сигнализации задействованы в этих клетках. Эти данные представляют большой интерес в контексте диагностики и разработки новых стратегий лечения РМЖ.

Ранее нами изучено влияние полноразмерного фактора дифференцировки HLDF на продукцию цитокинов биоптатами РМЖ различных молекулярно-генетических подтипов [22]. Определяли концентрацию 15 цитокинов в супернатантах культивируемых образцов РМЖ. После воздействия HLDF возросла продукция IL-1RA, IL-17, IL-18 и VEGF во всех образцах РМЖ. При этом выраженность секреции других цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , G-CSF, GM-CSF, MCP-1) существенно различалась в образцах РМЖ, отнесенных к разным молекулярно-генетическим подтипам. Можно предположить, что некоторые из продуцируемых опухолевыми клетками цитокинов могут активировать определенные сигнальные пути, которые регулируют экспрессию CDH2 и CD24. Так, например, имеются данные, свидетельствующие о том, что изменения экспрессии CD24 в клетках сопря-

жены с активацией многочисленных сигнальных путей, ассоциированных с раком, включая Wnt/ β -катенин, митоген-активируемую киназу (MAPK), Src- или PI3K/Akt-киназу, а также Notch и Hedgehog [23]. При этом установлено, что некоторые цитокины, такие как интерлейкины (IL-3, IL-7), фактор некроза опухоли и интерферон, могут активировать путь PI3K-Akt, стимулируя различные клеточные реакции [24]. Существует целый ряд и других данных, косвенно указывающих на вероятное участие цитокинов, продуцируемых опухолевыми клетками, в ингибировании экспрессии CD24 и CDH2, под воздействием HLDF-6. Интересно отметить, что способность полностью трансретиноевой кислоты стимулировать дифференцировку, выявленная в отношении клеток РМЖ, опосредуется ядерными ретиноидными рецепторами, а также негеномными сигнальными путями, такими как MAPK и PI3K [25]. Как отмечалось выше, эти пути участвуют в регуляции экспрессии молекулы CD24 и, вероятно, CDH2, что указывает на определенную общность механизмов, которые могут быть задействованы при дифференцирующей терапии различными лекарственными средствами. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят более детально изучить механизмы влияния ацетиламидной формы фактора HLDF-6 на дифференцировку опухолевых клеток РМЖ и оценить возможные перспективы его использования в дифференцирующей терапии РМЖ.

Заключение

Результаты исследования показали, что ацетил-амидная форма синтетического пептида HLDF-6 оказывает *in vitro* ингибирующее влияние на экспрессию маркеров CD24 и CDH2, ассоциированных с дифференцировкой, в клетках РМЖ. Предполагается, что использование ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 в дифференцирующей терапии люминальных А и В HER2-подтипов РМЖ может быть весьма перспективным. Однако это направление требует дополнительных исследований *in vivo* для дальнейшей оценки эффективности и безопасности данного терапевтического подхода.

Список литературы / References

1. Kawamata H., Tachibana M., Fujimori T., Imai Y. Differentiation-inducing therapy for solid. *Curr. Pharm. Des.* 2006;12(3):379–385. doi: 10.2174/138161206775201947
2. Yan M., Liu Q. Differentiation therapy: a promising strategy for cancer treatment. *Chin. J. Cancer.* 2016;35:3. doi: 10.1186/s40880-015-0059-x
3. Bar-Hai N., Ishay-Ronen D. Engaging plasticity: differentiation therapy in solid tumors. *Front. Pharmacol.* 2022;13:944773. doi: 10.3389/fphar.2022.944773
4. Fotinos J., Barberis L., Condat C.A. Effects of a differentiating therapy on cancer stem cell-driven tumors. *J. Theor. Biol.* 2023;572:111563. doi: 10.1016/j.jtbi.2023.111563
5. Zhu K., Xia Y., Tian X., He Y., Zhou J., Han R., Guo H., Song T., Chen L., Tian X.D. Characterization and therapeutic perspectives of differentiation-inducing therapy in malignant tumors. *Front. Genet.* 2023;14:1271381. doi: 10.3389/fgene.2023.1271381
6. Mukherjee S., Sen S., Adhikary S., Sengupta A., Mandal P., Dasgupta D., Chakrabarti P., Roy S., Das C. A novel role of tumor suppressor ZMYND8 in inducing differentiation of breast cancer cells through its dual-histone binding function. *J. Biosci.* 2020;45:2.
7. Ji H., Zhou Y., Zhuang X., Zhu Y., Wu Z., Lu Y., Li S., Zeng Y., Lu Q.R., Huo Y., Shi Y., Bu H. HDAC3 deficiency promotes liver cancer through a defect in H3K9ac/H3K9me3 transition. *Cancer Res.* 2019;79(14):3676–3688. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3767
8. Mody D., Bouckaert J., Savvides S.N., Gupta V. Rational design and development of HDAC inhibitors for breast cancer treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2021;27(45):4610–4629. doi: 10.2174/1381612827666210917143953
9. Xu W.P., Zhang X., Xie W.F. Differentiation therapy for solid tumors. *J. Dig. Dis.* 2014;15(4):159–165. doi: 10.1111/1751-2980.12122
10. Bryan M., Pulte E.D., Toomey K.C., Pliner L., Pavlick A.C., Saunders T., Wiedner R. A pilot phase II trial of all-trans retinoic acid (Vesanoid) and paclitaxel (Taxol) in patients with recurrent or metastatic breast cancer. *Invest. New Drugs.* 2011;29(6):1482–1487. doi: 10.1007/s10637-010-9478-3
11. Autenshlyus A.I., Zhurakovskiy I.P., Davletova K.I., Bogachuk A.P., Lyakhovich V.V., Lipkin V.M. Influence of HLDF differentiation factor on nonspecific invasive breast carcinoma *in vitro*. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2020;495(1):289–291. doi: 10.1134/S1607672920060010
12. Аутеншлюс А.А., Жураковский И.П., Маринкин И.О., Богачук А.П., Липкин В.М. Средство, снижающее относительное содержание низкодифференцированных и повышающее относительное содержание высокодифференцированных клеток в инвазивной карциноме молочной железы неспецифического типа. Пат. 2786528 РФ; опубл. 24.02.2021.
13. Autenshlyus A.A., Zhurakovskiy I.P., Marinkin I.O., Bogachuk A.P., Lipkin V.M. An agent that reduces the relative content of low-differentiated and increases the relative content of highly differentiated cells in invasive breast carcinoma of a non-specific type. Patent 2786528 RF; published 24.02.2021. [In Russian].
13. Rai H., Ahmed J. N-Cadherin: a marker of epithelial to mesenchymal transition in tumor progression. *Intern. J. Oncol.* 2014;10(1):1–8. doi: ispub.com/IJO/10/1/14796
14. 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
15. Ku S.C., Liu H.L., Su C.Y., Yeh I.J., Yen M.C., Anuraga G., Ta H.D.K., Chiao C.C., Xuan D.T.M., Prayogo F.B., Wang W.J., Wang C.Y. Comprehensive analysis of prognostic significance of cadherin (CDH) gene family in breast cancer. *Aging (Albany NY).* 2022;14(20):8498–8567. doi: 10.18632/aging.204357
16. CD24. Pathology. Breast cancer. Human Protein Atlas. Available at: clck.ru/3M5LWg
17. Kristiansen G., Winzer K.J., Mayordomo E., Bellach J., Schluns K., Denkert C., Dahl E., Pilarsky C., Altevogt P., Guski H., Dietel M. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003;9(13):4906–4913.
18. Perelmutter V.M., Grigoryeva E.S., Savelieva O.E., Alifanov V.V., Andrukhova E.S., Zavyalova M.V., Bragina O.D., Garbukov E.Yu., Menyailo M.E., Khozyainova A.A., ... Tashireva L.A. EpCAM-CD24+ circulating cells associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Sci. Rep.* 2024;14(1):12245. doi: 10.1038/s41598-024-61516-2
19. Rostoker R., Abelson S., Genkin I., Ben-Shmuel S., Sachidanandam R., Scheinman E.J., Bitton-Worms K., Shen Orr Z., Caspi A., Tzukerman M., LeRoith D. CD24(+) cells fuel rapid tumor growth and

- display high metastatic capacity. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):78. doi: 10.1186/s13058-015-0589-9
20. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы. *Злокачеств. опухоли.* 2023;13(3s2-1):157–200. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
- Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B., Frolova M.A. Breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors.* 2023;13(3s2-1):157–200. [In Russian]. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
21. Neftel C., Laffy J., Filbin M.G., Hara T., Shore M.E., Rahme G.J., Richman A.R., Silverbush D., Shaw M.L., Hebert C.M. ... Suva M.L. An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma. *Cell.* 2019;178(4):835–849.e21. doi: 10.1016/j.cell.2019.06.024
22. Аутеншлюс А.И., Студеникина А.А., Михайлова Е.С., Проскура А.В., Вараксин Н.А., Сидоров С.В., Богачук А.П., Липкин В.М., Ляхович В.В. Влияние фактора дифференцировки HLDF на продукцию цитокинов биоптатами ткани молочной железы при ее незлокачественных заболеваниях и при инвазивной карциноме. *Биомед. химия.* 2020;66(6):485–493. doi: 10.18097/PBMC20206606485
- Autenshlyus A.I., Studenikina A.A., Mikhaylova E.S., Proskura A.V., Varaksin N.A., Sidorov S.V., Bogachuk A.P., Lipkin V.M., Lyakhovich V.V. Influence of the HLDF differentiation factor on the production of cytokines by bio-tissues of breast tissue in its non-malignant diseases and in invasive carcinoma of a non-specific type. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry.* 2020;66(6):485–493. [In Russian]. doi: 10.18097/PBMC20206606485
23. Yang Y., Zhu G., Yang L., Yang Y. Targeting CD24 as a novel immunotherapy for solid cancers. *Cell Commun. Signal.* 2023;21(1):312. doi: 10.1186/s12964-023-01315-w
24. Creative Proteomix. Cytokine Proteomix. Luminex Cytokine Multiplex Panels Brochure. Exploring the PI3K-Akt Pathway and Cytokine Interactions with Luminex xMAP Technology. Available at: clck.ru/3M5LT2
25. Ni X., Hu G., Cai X. The success and the challenge of all-trans retinoic acid in the treatment of cancer. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019;59(sup1):S71–S80. doi: 10.1080/10408398.2018.1509201

Сведения об авторах:

Архипов Сергей Алексеевич, д.б.н., ORCID: 0000-0002-1390-4426, e-mail: arhipowsergei@yandex.ru
Мангазева Екатерина Дмитриевна, ORCID: 0009-0005-3916-0233, e-mail: kate.mogilnaya95@gmail.com
Архипова Валентина Валериевна, ORCID: 0009-0000-0172-0905, e-mail: valia.arkhipova@yandex.ru
Богачук Анна Пайзеновна, к.х.н., ORCID: 0000-0003-3362-8286, e-mail: abog2007@mail.ru
Липкин Валерий Михайлович, д.х.н., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-6400-6714, e-mail: vmilipkin@ibch.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
Ekaterina D. Mangazeeva, ORCID: 0009-0005-3916-0233, e-mail: kate.mogilnaya95@gmail.com
Valentina V. Arkhipova, ORCID: 0009-0000-0172-0905, e-mail: valia.arkhipova@yandex.ru
Anna P. Bogachuk, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-3362-8286, e-mail: abog2007@mail.ru
Valery M. Lipkin, doctor of chemical sciences, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-6400-6714, e-mail: vmilipkin@ibch.ru
Alexander I. Autenshlyus, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7180-010X, e-mail: lpciip@211.ru

Поступила в редакцию 15.12.2024
После доработки 05.03.2025
Принята к публикации 24.04.2025

Received 15.12.2024
Revision received 05.03.2025
Accepted 24.04.2025