

УДК 618.19-006.699:577.218
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-22-28>

Особенности экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в зависимости от клинико-морфологических параметров рака молочной железы

Завьялова М.В.^{1,2}, Кузнецов Г.А.², Григорьева Е.С.¹, Таширева Л.А.¹,
Завьялов А.В.², Попова В.Е.², Алифанов В.В.¹, Письменный Д.С.^{1,2},
Андрюхова Е.С.^{1,2}, Перельмутер В.М.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить особенности экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в ткани первичной опухоли в зависимости от клинико-морфологических параметров рака молочной железы.

Материалы и методы. Изучался биопсийный материал от 49 больных раком молочной железы T1–4N0–3M0, средний возраст составил 51,0 [44,0; 60,0] год. Неoadьювантной терапии больные не получали. Оперативное вмешательство выполнялось в объеме резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией или радикальной мастэктомии. Экспрессия маркеров Estrogen receptor, Progesteron receptor, c-erbB-2 (Her2/neu), Ki67, CD104 (субъединица интегрин $\beta 4$) оценивалась иммуногистохимическим методом. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. В группе больных с N3 чаще (45%) обнаруживались случаи с позитивной цитоплазматической/мембранной колокализацией экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в сравнении с наблюдениями, когда подобной экспрессии не было (8%; $p = 0,002$).

Заключение. Позитивная цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ ассоциирована с распространенностью лимфогенного метастазирования, соответствующей критерию N3.

Ключевые слова: рак молочной железы, первичная опухоль, субъединица интегрин $\beta 4$, метастазы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8952 от 24.01.2022).

Для цитирования: Завьялова М.В., Кузнецов Г.А., Григорьева Е.С., Таширева Л.А., Завьялов А.В., Попова В.Е., Алифанов В.В., Письменный Д.С., Андрюхова Е.С., Перельмутер В.М. Особенности экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в зависимости от клинико-морфологических параметров рака молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):22–28. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-22-28>.

Features of integrin subunit $\beta 4$ expression depending on clinical and morphological parameters of breast cancer

Zavyalova M.V.^{1,2}, Kuznetsov G.A.², Grigorieva E.S.¹, Tashireva L.A.¹, Zavyalov A.V.², Popova V.E.², Alifanov V.V.¹, Pismenny D.S.^{1,2}, Andryukhova E.S.^{1,2}, Perelmuter V.M.¹

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny Lane, Tomsk, 634009, Russian Federation

² Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the features of the expression of the integrin subunit $\beta 4$ in primary tumor tissue depending on the clinical and morphological parameters of breast cancer.

Materials and methods. We examined biopsy samples from 49 patients with T1–4N0–3M0 breast cancer; the median age was 51.0 [44.0; 60.0] years. Patients did not receive neoadjuvant therapy. Surgical intervention involved resection of the mammary gland with axillary lymph node dissection or radical mastectomy. The expression of markers of estrogen receptor, progesterone receptor, c-erbB-2 (Her2/neu), Ki67, CD104 (integrin subunit $\beta 4$) was assessed using immunohistochemistry. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10.0 software package.

Results. In the group of patients with N3 degree, cases with positive cytoplasmic/membrane colocalization of integrin subunit $\beta 4$ expression were more frequently detected (45%), compared with observations where no such expression was found (8%; $p = 0.002$).

Conclusion. Positive cytoplasmic/membrane colocalization of integrin subunit $\beta 4$ expression is associated with the prevalence of lymphatic metastasis, which corresponds to N3 degree.

Keywords: breast cancer, primary tumor, integrin subunit $\beta 4$, metastases

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

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

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local ethics committee of Siberian State Medical University (Protocol No. 8952 of 24.01.2022).

For citation: Zavyalova M.V., Kuznetsov G.A., Grigorieva E.S., Tashireva L.A., Zavyalov A.V., Popova V.E., Alifanov V.V., Pismenny D.S., Andryukhova E.S., Perelmuter V.M. Features of integrin subunit $\beta 4$ expression depending on clinical and morphological parameters of breast cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):22–28. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-22-28>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы лидирует у больных со злокачественными новообразованиями. В структуре смертности женского населения рак молочной железы занимает первое место, составляя 16,2% [1]. Чаще всего смертность от злокачественных новообразований обусловлена метастазированием опухолевого процесса. Изучение механизмов метастазирования является одним из ключевых направлений современной онкологии. Важным для метастазирования является характер межклеточных и паренхиматоз-

но-стромальных отношений, которые во многом опосредуются интегринами.

В связи с этим перспективным представляется исследование интегринавого профиля опухолевых клеток. Интегрины являются трансмембранными рецепторами, представляющими собой макромолекулы, включающие две субъединицы – альфа и бета. Каждая из субъединиц, в свою очередь, состоит из трех частей: внеклеточного свободного N-концевого участка, трансмембранного и интрацеллюлярного фрагментов. Кроме того, имеются сведения о том, что экспрессия некоторых интегринов может

обеспечивать избирательность отдаленного метастазирования. Так, метастатическое поражение легких связывают с экспрессией интегрин $\alpha\beta 4$, а отдаленное метастазирование в печень и головной мозг – с экспрессией интегрин $\alpha\nu\beta 5$ [2, 3]. Среди различных интегринов большое внимание уделяют интегрину $\beta 4$ [4, 5]. Данный интегрин входит в состав гетеродимера $\alpha\beta 4$, выполняющего функцию фиксации эпителиальных клеток на базальной мембране. Имеются данные взаимосвязи экспрессии $\alpha\beta 4$ и метастазированием и инвазией стволовых клеток рака легких в головной мозг [2, 6].

Способность интегрин $\alpha\beta 4$ предотвращать развитие апоптоза (аноикиса) опухолевых клеток, открепившихся от базальной мембраны, описана в литературе [7, 8]. Экспрессия интегрин $\alpha\beta 4$ и лиганда ламинина лежит в основе матрикс-независимого существования опухолевых клеток. Считается, что экспрессия интегрин $\alpha\beta 4$ аутокринно активирует синтез ламинина, далее происходит связывание интегрин с лигандом и запускается каскад событий, включающих повышение пролиферативной активности клеток, инвазивный рост и метастазирование [9–11]. Такие субпопуляции клеток обладают наиболее выраженной устойчивостью к аноикису и в наибольшей степени способны стать клетками-семенами, иницирующими региональные и отдаленные метастазы.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в ткани первичной опухоли в зависимости от клинико-морфологических параметров рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все этапы исследования соответствуют законодательству Российской Федерации и нормативным документам исследовательских организаций. Добровольное информированное согласие подписано всеми обследуемыми лицами в соответствии с требованием локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ (протокол № 8952 от 24.01.2022). Исследовался биопсийный материал ткани первичной опухоли от 49 больных раком молочной железы T1–4N0–3M0, получавших по показаниям лечение на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2013 по 2020 г.

Забор биопсийного материала осуществляли до начала терапии. Медиана возраста больных составляла 51,0 [44,0; 60,0] год. Неoadьювантной терапии больные не получали. Оперативное вмешательство выполнялось в объеме резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией или радикальной мастэктомии. Исследовалась ткань первичной опухоли, а также все удаленные лимфатические узлы.

Диагноз устанавливался согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2019 г. и TNM-8 классификации Союза по международному противораковому контролю.

По стандартной методике проводилось иммуногистохимическое и гистологическое исследование. В исследование вошли только случаи с инвазивной протоковой карциномой молочной железы. С помощью схемы Scarff-Bloom-Richardson определялась степень злокачественности.

Для иммуногистохимического исследования использовались антитела Progesteron receptor (клон PgR636, Dako), Estrogen receptor (клон 1D5, Dako), c-erbB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako), Ki67 (клон SP6, Cell Marque), CD104 (субъединица интегрин $\beta 4$, клон JM11-06, Invitrogen, разведение 1 : 200). Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы определялись на основании оценки экспрессии рецепторов к эстрогенам, прогестерону, Ki67, HER2. Устанавливали люминальный А, люминальный В HER2 отрицательный, люминальный В HER2 положительный, HER2 положительный (не люминальный) и базальноподобный (тройной негативный) молекулярно-биологический подтип.

Для оцифровки гистологических препаратов использовался метод WSI с применением цифрового сканирующего микроскопа Panoramic MIRAx Midi (Carl Zeiss, Германия). Анализ оцифрованных срезов проводился с использованием программного обеспечения Panoramic Viewer 1.15.4.43061. В клетках первичной опухоли проводилась оценка наличия цитоплазматической экспрессии и цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ (CD104) (рис.).

Для статистической обработки данных использовался программный пакет Statistica v. 10.0. В связи с ненормальным распределением изучаемых переменных, проверка значимости различий медиан между двумя независимыми выборками осуществлялась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения частоты выявления признаков применялся t -тест. Статистическая значимость устанавливалась при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено исследование, направленное на изучение особенностей экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ (CD104) в клетках инвазивной протоковой карциномы молочной железы в зависимости от разных клинико-морфологических проявлений опухолевого процесса.

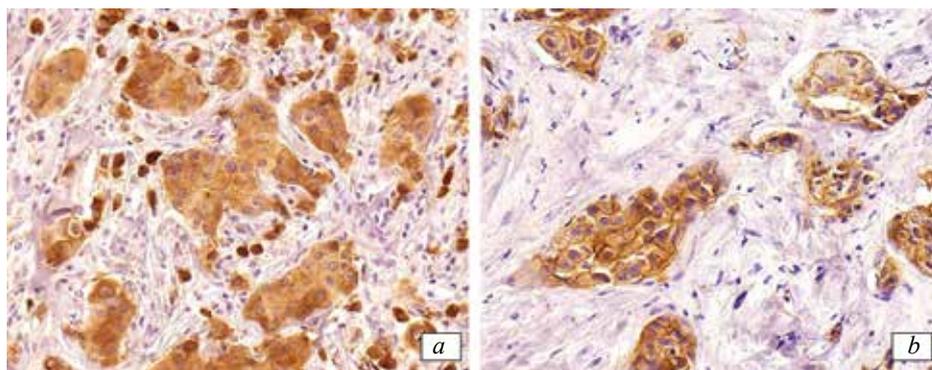


Рисунок. Экспрессия субъединицы интегрин $\beta 4$ (CD104) в первичной опухоли: *a* – цитоплазматическая экспрессия, *b* – цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии. $\times 400$

Возраст больных не различался в зависимости от наличия или отсутствия позитивной цитоплазматической экспрессии или цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$. Позитивная и негативная цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрин $\beta 4$ обнаруживались с приблизительно одинаковой частотой как в группе больных с сохраненной менструальной функцией, так и находящихся в менопаузе. Позитивная цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ чаще (73%) обнаруживалась в группе больных с сохраненной менструальной функцией по сравнению со случаями без экспрессии данного маркера (42%; $p = 0,032$).

Наличие цитоплазматической или цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ не было связано с характеристиками первичной опухоли, соответствующими разным значениям критерия Т. Достоверных различий в частоте встречаемости случаев с негативной и позитивной экспрессией изучаемого маркера в группах больных с T1, T2, T3 и T4 не обнаружено.

Частота встречаемости негативной и позитивной цитоплазматической экспрессии или цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ не различалась в зависимости от степени злокачественности новообразования, соответствующей значению G1, G2 или G3. Также не обнаружено различий в проценте случаев с негативной и позитивной цитоплазматической

экспрессией или цитоплазматической/мембранной колокализацией экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в зависимости от молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы.

В то время как распространенность лимфогенного метастазирования, характеризующаяся критерием N, оказалась связанной с особенностями экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в клетках инвазивной протоковой карциномы молочной железы. А именно в случаях с наличием метастазов в смещаемых подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, соответствующих критерию N1, реже обнаруживалась позитивная цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$, в сравнении со случаями с отсутствием такой локализации экспрессии изучаемого маркера.

В наблюдениях с наличием распространенного лимфогенного метастазирования с метастатическим поражением подключичных лимфоузлов на стороне поражения, или с сочетанием поражения внутренних маммарных лимфоузлов с метастазами в подмышечные лимфоузлы, или с метастазами в надключичных лимфоузлах на стороне поражения, соответствующих критерию N3, чаще выявлялась позитивная цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ (45%) в сравнении со случаями, когда подобного рода локализации экспрессии отсутствовала (3/38 (8%; 0,002). Частота встречаемости негативной и позитивной цитоплазматической экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ не различалась в группах с N0, N1, N2 и N3 (таблица).

Таблица

Особенности цитоплазматической и цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в зависимости от клинично-морфологических параметров инвазивной протоковой карциномы молочной железы				
Показатель	Цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрин $\beta 4$		Цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$	
	нет, $n = 28$	есть, $n = 21$	нет, $n = 38$	есть, $n = 11$
	1	2	3	4
Возраст, $Me [Q_1; Q_3]$, лет	51,0 [45,0; 60,0]	48,0 [42,0; 56,0] $p_{1-2} = 0,464$	51,0 [45,0; 61,0]	47,0 [35,0; 56,0] $p_{3-4} = 0,143$

Окончание табл.

Показатель	Цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрин $\beta 4$		Цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$	
	нет, $n = 28$	есть, $n = 21$	нет, $n = 38$	есть, $n = 11$
	1	2	3	4
Состояние менструальной функции, а.ч. (%)				
Сохранена	12/28 (43%)	12/21 (57%) $p_{1-2} = 0,166$	16/38 (42%)	8/11 (73%) $p_{3-4} = 0,032$
Менопауза	16/28 (57%)	9/21 (43%) $p_{1-2} = 0,166$	22/38 (58%)	3/11 (27%) $p_{3-4} = 0,032$
Характеристика первичного опухолевого узла, а.ч. (%)				
T1	7/28 (25%)	5/21 (24%) $p_{1-2} = 0,468$	9/38 (24%)	3/11 (27%) $p_{3-4} = 0,419$
T2	15/28 (54%)	8/21 (38%) $p_{1-2} = 0,133$	19/38 (50%)	4/11 (37%) $p_{3-4} = 0,223$
T3	1/28 (4%)	3/21 (14%) $p_{1-2} = 0,104$	3/38 (8%)	1/11 (9%) $p_{3-4} = 0,458$
T4	5/28 (17%)	5/21 (24%) $p_{1-2} = 0,272$	7/38 (18%)	3/11 (27%) $p_{3-4} = 0,256$
Степень злокачественности, а.ч. (%)				
G1	1/28 (3,5%)	1/21 (5%) $p_{1-2} = 0,359$	1/38 (3%)	1/11 (9%) $p_{3-4} = 0,195$
G2	26/28 (93%)	19/21 (90%) $p_{1-2} = 0,353$	36/38 (94%)	9/11 (82%) $p_{3-4} = 0,107$
G3	1/28 (3,5%)	1/21 (5%) $p_{1-2} = 0,359$	1/38 (3%)	1/11 (9%) $p_{3-4} = 0,195$
Молекулярно-генетический тип, а.ч. (%)				
Люминальный А	6/28 (21%)	3/21 (14%) $p_{1-2} = 0,264$	8/38 (21%)	1/11 (9%) $p_{3-4} = 0,182$
Люминальный В HER2 отрицательный	15/28 (54%)	9/21 (43%) $p_{1-2} = 0,223$	20/38 (53%)	4/11 (36%) $p_{3-4} = 0,160$
Люминальный В HER2 положительный	3/28 (11%)	4/21 (19%) $p_{1-2} = 0,215$	4/38 (10,5%)	3/11 (27%) $p_{3-4} = 0,150$
HER2 положительный (не люминальный)	2/28 (7%)	4/21 (19%) $p_{1-2} = 0,102$	4/38 (10,5%)	2/11 (18%) $p_{3-4} = 0,234$
Базальноподобный (тройной негативный)	2/28 (7%)	1/21 (5%) $p_{1-2} = 0,386$	2/38 (5%)	1/11 (9%) $p_{3-4} = 0,310$
Характеристика лимфогенных метастазов, а.ч. (%)				
N0	13/28 (46,5%)	8/21 (38%) $p_{1-2} = 0,288$	16/38 (42%)	5/11 (45%) $p_{3-4} = 0,429$
N1	11/28 (39%)	6/21 (29%) $p_{1-2} = 0,233$	17/38 (45%)	0/11 (0%) $p_{3-4} = 0,003$
N2	1/28 (3,5%)	2/21 (10%) $p_{1-2} = 0,154$	2/38 (5%)	1/11 (10%) $p_{3-4} = 0,271$
N3	3/28 (11%)	5/21 (23%) $p_{1-2} = 0,129$	3/38 (8%)	5/11 (45%) $p_{3-4} = 0,002$

Примечание. Абсолютное число – а.ч.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение особенностей экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в клетках инвазивной карциномы молочной железы позволило выявить связь позитивной цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ с распространенностью лимфогенного метастазирования, соответствующей критерию N3.

Имело значение определение локализации экспрессии. С учетом того, что интегрины состоят из трех частей (свободного внеклеточного N-конца, трансмембранной и внутриклеточной части), решено было при определении экспрессии выделять цитоплазматическую экспрессию и цитоплазматическую/мембранную колокализацию экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$. Установлено, что только мембранная/цитоплазматическая колокализация экспрессии

субъединицы интегрин $\beta 4$ связана с самой продвинутой распространенностью лимфогенного метастазирования, соответствующей критерию N3.

Исследование показало, что частота встречаемости позитивной цитоплазматической экспрессии и цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ не демонстрировала значимой связи с прочими клинико-патологическими параметрами рака молочной железы.

Субъединица интегрин $\beta 4$, принадлежащая к группе ламинин-распознающих интегринов, играет центральную роль в поддержании эпителиальной дифференцировки и структуры. В физиологических условиях потеря контакта эпителиальной клетки с базальной мембраной приводит к прекращению пролиферации и индукции апоптоза, известного как аноикис. Однако в контексте злокачественных опухолей клетки могут адаптироваться к отсутствию адгезии, что позволяет им избежать аноикиса и способствует их инвазивности и метастатическому потенциалу [12]. Один из механизмов состоит в синтезе молекул базальной мембраны. Такое суррогатное замещение связи с базальной мембраной восстанавливает способность к пролиферации и позволяет избежать аноикиса [13].

В результате такие опухолевые клетки приобретают способность расти независимо от прикрепления к строме. Опосредует матрикс-независимый рост опухоли субъединица интегрин $\beta 4$, активируя Shp2-Src сигнальный путь. Полагают, что приобретение способности к матрикс-независимому росту содействуют метастатическому распространению [14, 15]. По-видимому, способность к матрикс-независимому существованию является одним из необходимых факторов, обеспечивающих метастазирование. Изучение ключевых процессов, ответственных за роль субъединицы интегрин $\beta 4$ в лимфогенном метастазировании, может быть продуктивным как для понимания механизмов метастазирования, так и для определения потенциальной мишени для таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о роли экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в механизмах развития лимфогенного метастазирования при раке молочной железы. Позитивная цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ ассоциирована с распространенностью лимфогенного метастазирования, соответствующей критерию N3.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022:239.
- Berghof A.S., Kovanda A.K., Melchardt T., Bartsch R., Hainfellner J.A., Sipos B. et al. $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 5$ and $\alpha\beta 6$ integrins in brain metastases of lung cancer. *Clin. Exp. Metastasis*. 2014;31(7):841–851. DOI: 10.1007/s10585-014-9675-0.
- Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T.L., Rodrigues G., Hashimoto A., Tesic Mark M. et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015;527(7578):329–335. DOI: 10.1038/nature15756.
- Gradishar W.J., Anderson B.O., Abraham J., Aft R., Agnese D., Allison K.H. et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2020;18(4):452–478. DOI: 10.6004/jncn.2020.0016.
- Bagati A., Kumar S., Jiang P., Pyrdol J., Zou A.E., Godicelj A. et al. Integrin $\alpha\beta 6$ -TGF β -SOX4 pathway drives immune evasion in triple-negative breast cancer. *Cancer Cell*. 2021;39(1):54–67.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.12.001.
- Cooper J., Giancotti F.G. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell*. 2019;35(3):347–367. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.
- Zahir N., Lakins J.N., Russell A., Ming W., Chatterjee C., Rozenberg G.I. et al. Autocrine laminin-5 ligates $\alpha 6\beta 4$ integrin and activates RAC and NF κ B to mediate anchorage-independent survival of mammary tumors. *J. Cell. Biol.* 2003;163(6):1397–1407. DOI:10.1083/jcb.200302023.
- Desgrosellier J.S., Cheresh D.A. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cancer*. 2010;10(1):9–22. DOI: 10.1038/nrc2748.
- Stewart R.L., O'Connor K.L. Clinical significance of the integrin $\alpha 6\beta 4$ in human malignancies. *Lab. Invest*. 2015;95(9):976–986. DOI: 10.1038/labinvest.2015.82.
- Kim Y.N., Koo K.H., Sung J.Y., Yun U.J., Kim H. Anoikis resistance: an essential prerequisite for tumor metastasis. *Int. J. Cell. Biol.* 2012;(1):306879. DOI: 10.1155/2012/306879.
- Pan L., Zhao Y., Yuan Z., Qin G. Research advances on structure and biological functions of integrins. *Springerplus*. 2016;5(1):1–11. DOI: 10.1186/s40064-016-2502-0.
- Frisch S.M., Srean R.A. Anoikis mechanisms. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2001;13(5):555–562. DOI: 10.1016/s0955-0674(00)00251-9.
- Bertotti A., Comoglio P.M., Trusolino L. $\beta 4$ integrin activates a Shp2–Src signaling pathway that sustains HGF-induced anchorage-independent growth. *J. Cell. Biol.* 2006;175(6):993–1003. DOI: 10.1083/jcb.200605114.
- Ramovs V., Te Molder L., Sonnenberg A. The opposing roles of laminin-binding integrins in cancer. *Matrix Biol.* 2017;57:213–243. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.08.007.
- Воронина Е.И., Агеева Т.А., Рыжова М.В. Особенности микроокружения и возможности иммунотерапии злокачественных глиальных опухолей. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2020;9(2):5–10. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.5-10.

Вклад авторов

Завьялова М.В., Перельмутер В.М. – концепция и дизайн исследования. Алифанов В.В., Андрюхова Е.С. – сбор и обработка материала. Кузнецов Г.А., Завьялов А.В., Попова В.Е., Письменный Д.С. – написание текста статьи. Григорьева Е.С., Таширева Л.А. – редактирование рукописи.

Информация об авторах

Завьялова Марина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; зав. кафедрой патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, zavyalovamv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9429-9813>

Кузнецов Глеб Александрович – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, kuznetsov.gleb199710@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9443-7224>

Григорьева Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной терапии рака, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, grigoryeva.es@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4737-8951>

Таширева Любовь Александровна – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярной терапии рака, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, lkleptsova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2061-8417>

Завьялов Александр Васильевич – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, zavyalov.av@ssmu.ru, <http://orcid.org/0009-0009-0266-6707>

Попова Виктория Евгеньевна – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, popova.ve@ssmu.ru, <http://orcid.org/0009-0001-9740-7776>

Алифанов Владимир Валерьевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, alifanov.vl@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3025-4445>

Письменный Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ассистент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, pismenniy.dmitry@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8973-8439>

Андрюхова Елена Сергеевна – мл. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, elenasergeevna9607@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0909-9206>

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, pvm@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7633-9620>

(✉) **Письменный Дмитрий Сергеевич**, pismenniy.dmitry@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.06.2024;
одобрена после рецензирования 06.11.2024;
принята к публикации 28.11.2024