

УДК 616-006.04

А.А. Бриллиант¹, Ю.М. Бриллиант¹, С.В. Сазонов^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ ВЕЛИЧИНЫ ПУЛА ALDH1 + ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Российская Федерация;² Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская ФедерацияA.A. Brilliant¹, Y.M. Brilliant¹, S.V. Sazonov^{1,2}

FEATURES OF CANCER STEM CELLS DISTRIBUTION IN DIFFERENT IMMUNOHISTOCHEMICAL SUBTYPES OF INVASIVE BREAST CARCINOMAS

¹ Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Цель: изучить пул опухолевых стволовых клеток в разных иммуногистохимических подтипах инфильтративной карциномы молочной железы.

Материал и методы: в работе использовался материал 110 случаев инфильтративной карциномы молочной железы. Для определения стволовых клеток в опухолевой популяции исследовали наличие белка ALDH1A1 в клетках опухоли. Для распределения на иммуногистохимические подтипы во всех случаях также были исследованы рецепторы стероидных гормонов ER, PR, HER-2/neu рецепторы, а также экспрессия белка Ki-67. Для этого применялся иммуногистохимический метод. **Результаты:** в группе с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток преобладают случаи Гормон-рецептор-негативного HER-2 позитивного и Тройного негативного подтипов (46 и 37% соответственно). Эти подтипы считаются наиболее неблагоприятными по прогнозу и ответу на химиотерапию. При этом, в 96% случаев Люминального А подтипа и в 100% случаев Люминального В подтипа опухолевые стволовые клетки выявлялись в незначительном количестве. Наибольшее число случаев, в которых выявлено более 10% опухолевых стволовых клеток в общем пуле опухолевых клеток, относилось к Гормон-рецептор негативному HER-2 позитивному (20%), Гормон-рецептор позитивному HER-2 позитивному (12%) и Трехжды негативному подтипам (17%), при этом в последней группе все случаи с высоким уровнем экспрессии ALDH1A1 содержали более 50% опухолевых стволовых клеток в общем пуле опухолевых клеток. **Выводы:** выявлено, что соотношение случаев разных иммуногистохимических подтипов отличается в группах с низким и высоким содержанием опухолевых стволовых клеток.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолевые стволовые клетки, ALDH

Abstract. The aim of the research was to study the pool of cancer stem cells in different immunohistochemical subtypes of breast cancer. **Material and methods:** the material of 110 cases of infiltrative breast carcinoma was used. For detection of cancer cells in cancer population the presence of ALDH1A1 protein was explored. In all cases expression of ER, PR, HER-2/neu and Ki-67 was studied for division to immunohistochemical subtypes. Immunohistochemical method was used. **Results:** in group with high content of cancer stem cells cases of Hormone-receptor-negative HER-2 positive and Triple negative subtypes were dominated (46 and 37% respectively). These subtypes are thought to be the most adverse to prognosis and answer to chemotherapy. 96% of cases of Luminal A and 100% of cases of Luminal B subtypes contained non-significant number of cancer stem cells in the cancer pool. The highest number cases, in which more than 10% cancer stem cells in the general cancer pool was found, related to Hormone-receptor negative HER-2 positive (20%), Hormone-receptor positive HER-2 positive (12%) and Triple negative (17%) subtypes. Wherein all the cases of the last group with the high level of ALDH1A1 expression contained more than 50% cancer stem cells in the general pool. **Conclusion:** it was found that ratio of cases of different immunohistochemical subtypes differed in groups with low and high content of cancer stem cells.

Keywords: breast cancer, cancer stem cells, ALDH

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Бриллиант Александр Александрович
alex_brilliant@mail.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Aleksandr A. Brilliant
alex_brilliant@mail.ru

Дата поступления 03.05.2018

Received 03.05.2018

Образец цитирования:

Бриллиант А.А., Бриллиант Ю.М., Сазонов С.В. Особенности величины пула ALDH1 + опухолевых стволовых клеток в иммуногистохимических подтипах инвазивного рака молочной железы. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №3, с. 413–420, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-413-420

For citation:

Brilliant A.A., Brilliant Y.M., Sazonov S.V. Features of cancer stem cells distribution in different immunohistochemical subtypes of invasive breast carcinomas. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 3, pp. 413–420. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-413-420 (In Russ)

Введение

На сегодняшний день метод химиотерапии рака молочной железы назначается в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли. Однако перспективным направлением считается терапия, мишенью которой является пул клеток, обладающих характеристиками стволовых клеток. Такие клетки обладают неограниченной пролиферативной активностью и опухолевым потенциалом [1, 2].

В любом опухолевом процессе участвуют стволовые клетки [3]. Такие клетки фенотипически отличаются как от клеток интактной ткани, так и основной популяции опухолевых клеток [4]. В процессе первых попыток выделения стволовых клеток среди опухолевого пула использовались клеточные маркеры CD44/CD24. Именно клетки с фенотипом CD44+/CD24- давали рост опухоли при переносе их в ткань иммуносупрессированной мыши [5]. Впоследствии выяснилось, что наибольшее число экспериментальных опухолей содержат стволовые клетки, экспрессирующие альдегиддегидрогеназу (ALDH). В связи с этим можно считать этот маркер наиболее удачным для выявления опухолевых стволовых клеток [6]. Увеличение экспрессии ALDH найдено в стволовой клеточной популяции множественной меланомы и острой миелоидной лейкемии [7]. Подобные исследования проводились и для ткани молочной железы. Было доказано, что отдельные клетки, изолированные из ткани нормальной молочной железы и имеющие высокую активность ALDH, обладают фенотипическими и функциональными характеристиками стволовых клеток, а ALDH+ клетки, изолированные из ткани карциномы молочной железы, при культивировании дают популяцию опухолевых стволовых клеток [8].

Цель исследования

Оценить величину пула опухолевых стволовых кле-

ток в разных иммуногистохимических подтипах инвазивного рака молочной железы.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования в работе использовался материал 110 случаев инвазивного рака молочной железы (РМЖ). Для определения стволовых клеток в опухолевой популяции исследовали наличие белка ALDH1A1 в клетках опухоли. Во всех случаях также были исследованы рецепторы стероидных гормонов Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER-2/neu рецепторы, а также экспрессия белка Ki-67. Для этого применялся иммуногистохимический метод.

Материал для исследования поставлялся из Свердловского областного онкологического диспансера, а также Маммологического центра на базе ГКБ№40 (г. Екатеринбург).

Все иммуногистохимические исследования проводились в автостейнере “Ventana”, США. Для их проведения использовались положительно заряженные адгезивные стекла Superfrost Plus (Thermo scientific, Германия). Для определения экспрессии ALDH1A1 использовались антитела Rabbit Monoclonal Anti-Human ALDH1A1 (EP168) (Epitomics, США). Определение экспрессии HER-2/neu на клетках опухоли осуществлялось с помощью моноклональных антител Ventana anti-Her/2neu 4B5 Rabbit Monoclonal primary Antibody (Ventana, США), рецепторов эстрогена и прогестерона на ядрах клеток опухоли — с помощью моноклональных антител Confirm anti-Estrogen Receptor SP1 (Spring, США), Monoclonal Rb Anti-Progesterone Receptor SP2 (Spring, США) соответственно. Для определения ядерного индекса пролиферации опухоли использовались антитела Rb Anti-KI-67 SP6 (Spring, США) [9,10].

Оценку экспрессии ALDH1A1 в каждом случае определяли по количеству окрашенных опухолевых

клеток: 3+ (количество окрашенных клеток $\geq 50\%$), 2+ (количество окрашенных клеток меньше 50% но больше 10%), 1+ (количество окрашенных клеток $\leq 10\%$) [11]. Уровень экспрессии Estrogen receptor и Progesterone receptor определяли по шкале от 0 до 8 (Allred D.C. et al, 1998). Оценка уровней мембранной экспрессии HER-2/neu в опухолевых клетках производилась по шкале от 0 до 3+ (Bilous M. et al, 2003). Оценку реакции осуществляли на роботизированном микроскопе "Zeiss Imager M" (Германия).

Для статистической обработки полученных данных, а также построения соответствующих графиков и таблиц использовали программные продукты «Statsoft Statistica 12», «MS Excel 2010». Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по t-критерию Стьюдента, используемого для нормального распределения данных. Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что большинство изученных опухолей — 78 случаев (70%), не экспрессируют ALDH1A1, следовательно, не содержат опухолевых стволовых клеток. Выявлено 19 случаев (17%) раков с уровнем ALDH1A1 1+, что свидетельствует о том, что такие РМЖ содержат в своем пуле единичные стволовые клетки. Среди исследованных случаев только 6 (5%) оценены как 2+, т.е. менее половины опухолевых клеток изученной группы РМЖ относятся к стволовым. Выявлены 7 РМЖ (6%) случаев, в ткани которых содержится более чем 50% стволовых опухолевых клеток, такие случаи оценены как 3+ по уровню экспрессии ALDH1A1 (рис. 1).

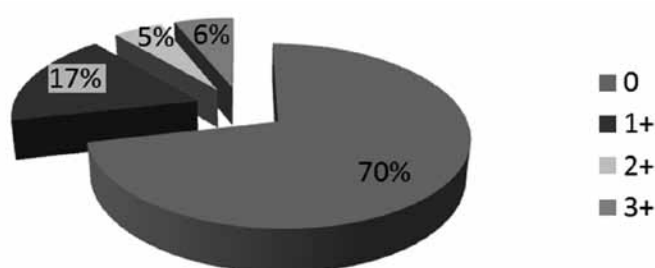


Рисунок 1. Распределение исследованных случаев инвазивного рака молочной железы в соответствии с экспрессией ALDH1A1 в клетках опухоли/
Figure 1. Distribution of investigated cases of invasive breast cancer according ALDH1A1 expression in tumor cells.

Все случаи, исследованные на уровень экспрессии ALDH1A1 были разделены на две группы — с незначительным содержанием опухолевых стволовых клеток, в которую вошли случаи с экспрессией

ALDH1A1, оцененные как 0 и 1+ (97 случаев), и с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток, в которую вошли случаи с экспрессией ALDH1A1, оцененные как 2+ и 3+ (13 случаев).

В связи с гетерогенностью рака молочной железы согласно иммуногистохимической классификации, предложенной на Европейской конференции по изучению рака St. Gallen в 2015 году [11], все случаи были разделены на иммуногистохимические подтипы: Люминальный А, Люминальный В, относящиеся к Гормон-рецептор позитивному HER-2 негативному (ГРП HER-) подтипу, Гормон-рецептор позитивный HER-2 позитивный (ГРП HER+), Гормон-рецептор негативный HER-2 позитивный (ГРН HER+) и Тройной негативный (ТН) подтипы. Распределение исследуемых случаев по иммуногистохимическим подтипам представлено на рисунке 2.

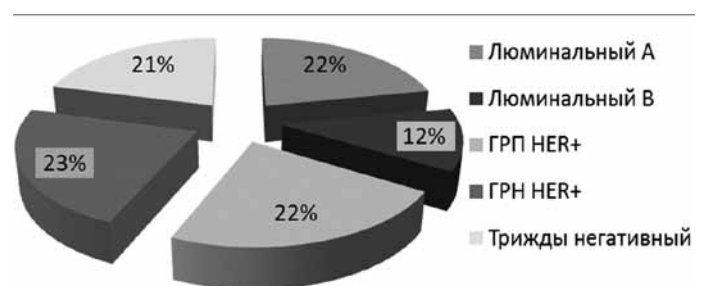


Рисунок 2. Распределение случаев инвазивного рака молочной железы на иммуногистохимические подтипы
Figure 2. Distribution of cases of invasive breast cancer on immunohistochemical subtypes

Распределение случаев внутри двух исследуемых групп по иммуногистохимическим подтипам представлено на рисунках 3 и 4.

Выявлено, что в группе с незначительным содержанием стволовых клеток большинство случаев (60%) относились к подтипам с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов (случаи Гормон-рецептор негативного HER-2 позитивного и Тройного негативного подтипов). В группе с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток большинство случаев (46%) относилось к группе с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и наличием экспрессии HER-2/neu (случаи Гормон-рецептор негативного HER-2 позитивного подтипа). При этом, в группе с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток по сравнению с группой с низким содержанием опухолевых стволовых клеток количество случаев Люминального А подтипа оказалось меньше в 4 раза, отсутствовали случаи Люминального В подтипа, больше число случаев Гормон-рецептор негативного HER-2 позитивного подтипа и Тройного негативного подтипа на 16 и 7% соответственно ($p < 0,05$).

Число случаев Гормон-рецептор позитивного HER-2 позитивного подтипа достоверно не различалось в сравниваемых группах ($p>0,05$).

■ Люминальный А
■ Люминальный В
■ ГРП HER+
■ ГРН HER+
■ Трижды негативный

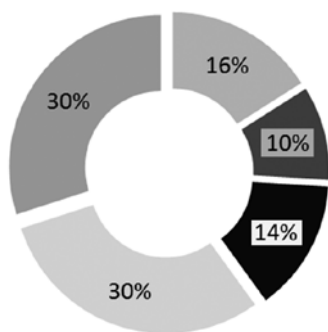


Рисунок 3. Распределение по подтипам случаев РМЖ с незначительным содержанием опухолевых стволовых клеток (<10%)

Figure 3. The distribution of the subtypes of breast cancer cases with low content of tumor stem cells (<10%)

■ Люминальный А
■ Люминальный В
■ ГРП HER+
■ ГРН HER+

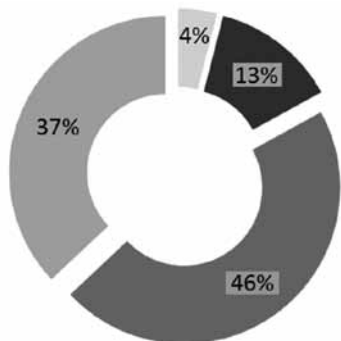


Рисунок 4. Распределение по подтипам случаев РМЖ с большим содержанием опухолевых стволовых клеток (>10%)

Figure 4. The distribution of the subtypes of breast cancer cases with a high content of cancer stem cells (>10%).

В большинстве случаев Люминального А подтипа (75%) не обнаружена экспрессия ALDH1A1. В 21% случаев в ткани РМЖ изучаемого подтипа единичные клетки экспрессировали ALDH1A1 (случаи, оцененные как 1+). В 4% случаев более 50% опухолевых клеток данного подтипа экспрессировали ALDH1A1 (оценка 3+). Не выявлено ни одного случая с уровнем экспрессии ALDH1A1 2+ (таб. 1).

При исследовании Люминального В подтипа большинство (77%) РМЖ не имели в своем пуле клеток с экспрессией ALDH1A1. Единичные клетки экспрессировали ALDH1A1 почти в четверти (23%) случаев и были оценены как 1+ по экспрессии ALDH1A1. Не обнаружено случаев с уровнем экспрессии ALDH1A1 2+ и 3+ (таб.2).

Таблица 1

Особенности распределения случаев Люминального А подтипа инвазивного рака молочной железы по уровню экспрессии ALDH1A1

Table 1

Features of the distribution of cases of Luminal A subtype of invasive breast cancer by the level of expression ALDH1A1

Общее количество случаев/ General number of cases	Распределение случаев по уровню экспрессии ALDH1A1/ Distribution of cases by level of ALDH1A1 expression			
	0	1+ (количество окрашенных клеток ≤10%/ number of stained cells is ≤10%)	2+ (количество окрашенных клеток >10% и <50%/ number of stained cells is >10% and <50%)	3+ (количество окрашенных клеток ≥50%/ number of stained cells is ≥50%)
24	18 (75%)	5 (21%)	0 (0%)	1 (4%)

Таблица 2

Особенности распределения случаев Люминального В подтипа инвазивного рака молочной железы по уровню экспрессии ALDH1A1

Table 2

Features of the distribution of cases of Luminal B subtype of invasive breast cancer by the level of expression ALDH1A1

Общее количество случаев/ General number of cases	Распределение случаев по уровню экспрессии ALDH1A1/ Distribution of cases by level of ALDH1A1 expression			
	0	1+ (количество окрашенных клеток ≤10%/ number of stained cells is ≤10%)	2+ (количество окрашенных клеток >10% и <50%/ number of stained cells is >10% and <50%)	3+ (количество окрашенных клеток ≥50%/ number of stained cells is ≥50%)
13	10 (77%)	3 (23%)	0 (0%)	0 (0%)

При анализе данных, полученных в результате изучения экспрессии ALDH1A1 Гормон-рецептор позитивного HER-2 позитивного подтипа РМЖ, большинство случаев (72%) не имели в своем пуле опухолевых клеток, экспрессирующих ALDH1A1. 16% случаев оценены как 1+ по уровню экспрессии ALDH1A1, 12% — как 2+ по уровню экспрессии ALDH1A1. В данной группе исследования не обнаружены случаи с оценкой 3+ (таб.3).

При изучении Гормон-рецептор негативного HER-2 позитивного подтипа РМЖ в 14 случаях не выявлена экспрессия ALDH1A1. В 6 (24%) случаях экспрессия ALDH1A1 была оценена как 1+, в 3 (12%) случаях — как 2+, в 2 (8%) случаях — как 3+ (таб. 4).

Таблица 3
Особенности распределения случаев
Гормон-рецептор позитивного HER-2 позитивного
подтипа инвазивного рака молочной железы
по уровню экспрессии ALDH1A1

Table 3
Peculiarities of distribution of cases of Hormone-
receptor positive HER2 positive subtype of invasive
breast cancer according to the expression level ALDH1A1

Общее количество случаев/ General number of cases	Распределение случаев по уровню экспрессии ALDH1A1/ Distribution of cases by level of ALDH1A1 expression			
	0	1+ (количество окрашенных клеток ≤10%/ number of stained cells is ≤10%)	2+ (количество окрашенных клеток >10% и <50%/ number of stained cells is >10% and <50%)	3+ (количество окрашенных клеток ≥50%/ number of stained cells is ≥50%)
13	18 (79%)	4 (16%)	3 (12%)	0(0%)

Таблица 4
Особенности распределения случаев Гормон-
рецептор негативного HER-2 позитивного подтипа
инвазивного рака молочной железы по уровню
экспрессии ALDH1A1

Table 4
Features of the distribution of Cases of hormone-
receptor negative HER2 positive subtype invasive breast
cancer at the level of expression ALDH1A1

Общее количество случаев/ General number of cases	Распределение случаев по уровню экспрессии ALDH1A1/ Distribution of cases by level of ALDH1A1 expression			
	0	1+ (количество окрашенных клеток ≤10%/ number of stained cells is ≤10%)	2+ (количество окрашенных клеток >10% и <50%/ number of stained cells is >10% and <50%)	3+ (количество окрашенных клеток ≥50%/ number of stained cells is ≥50%)
25	14 (56%)	6 (24%)	3 (12%)	2 (8%)

При исследовании Тройного негативного подтипа РМЖ 18 (79%) случаев опухоли не содержат в своем пуле ALDH1A1-позитивных клеток. В данном подтипе отсутствуют случаи, оцененные как 2+ по экспрессии ALDH1A1. Случаи опухоли с оценкой 1+ по экспрессии ALDH1A1 составляют 4%, (3+) — 17% (таб. 5).

При сравнении полученных данных (рис. 5) видно, что наибольший процент РМЖ с высоким содержанием в своем пуле опухолевых стволовых клеток, оцениваемому по высокому уровню экспрессии ALDH1A1 (3+), относится к группе опухолей Тройного негативного подтипа. Наименьший уровень экспрессии отмечался в Гормон-рецептор-позитивных опухолях с на-

личием экспрессии стероидных рецепторов (0–4%).

Таблица 5
Особенности распределения случаев Тройного не-
гативного подтипа инвазивного рака молочной желе-
зы по уровню экспрессии ALDH1A1

Table 5
Features of the distribution of cases of Triple negative
subtype of invasive breast cancer by the level of
expression ALDH1A1

Общее количество случаев/ General number of cases	Распределение случаев по уровню экспрессии ALDH1A1/ Distribution of cases by level of ALDH1A1 expression			
	0	1+ (количество окрашенных клеток ≤10%/ number of stained cells is ≤10%)	2+ (количество окрашенных клеток >10% и <50%/ number of stained cells is >10% and <50%)	3+ (количество окрашенных клеток ≥50%/ number of stained cells is ≥50%)
23	18 (79%)	1 (4%)	0 (0%)	4 (17%)

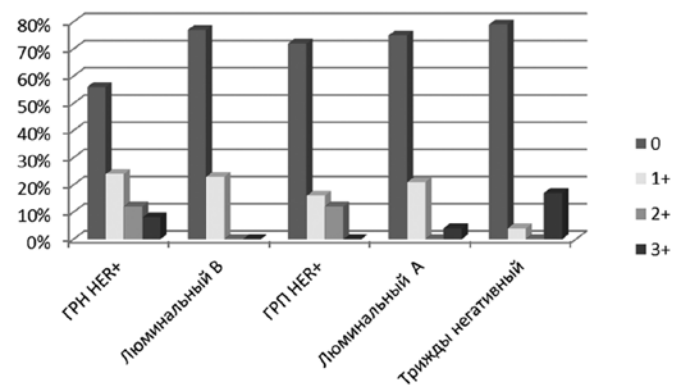


Рисунок 5. Распределение случаев разных иммуногистохимических подтипов инфильтративной карциномы молочной железы по уровню экспрессии ALDH1A1
Figure 5. Distribution of cases of different immunohistochemical subtypes of breast infiltrative carcinoma by ALDH1A1 expression level

Таким образом, большинство опухолей, в которых более 50% опухолевых клеток экспрессируют ALDH1A1 и являются опухолевыми стволовыми клетками, относятся к Тройному негативному подтипу, отличающемуся наиболее агрессивным течением, сложными схемами терапии и неблагоприятным исходом.

Проанализировав случаи инвазивного рака молочной железы с количеством опухолевых стволовых клеток 10–50% от общего пула опухолевых клеток (уровень экспрессии ALDH1A1 2+), обнаружено, что большинство таких случаев относятся к Гормон-рецептор позитивному HER-2 позитивному и Гормон-рецептор негативному HER-2 позитивному подти-

пам, в то же время другие исследованные подтипы не содержат случаев, оцененных как 2+ по экспрессии ALDH1A1. Такая особенность может быть связана с тем, что случаи указанных подтипов отличаются от других наличием экспрессии рецепторов HER-2/neu на мембране опухолевых клеток. Кроме того, в группе РМЖ, оцененных как 1+ по экспрессии ALDH1A1, т.е. с наличием единичных стволовых опухолевых клеток в опухолевом пуле, опухоли Тройного негативного подтипа встречались в 4-5 раз реже, чем опухоли других иммуногистохимических подтипов (4% от всех случаев группы опухолей Тройного негативного подтипа). При этом число случаев (в %) Люминального А, Люминального В и Гормон-рецептор-негативного HER-2 позитивного подтипов РМЖ достоверно не отличалось (21–24% от всех случаев исследуемых групп).

При анализе данных, полученных в результате сравнения групп с отсутствием экспрессии ALDH1A1 (уровень экспрессии 0) выявлено, что наименьшее количество случаев РМЖ (56%) относилось к Гормон-рецептор-негативному HER-2 позитивному подтипу. Таким образом, практически в половине всех изученных опухолей со сверхэкспрессией HER-2/neu и отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов (44%) присутствуют опухолевые стволовые клетки.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлено, что соотношение случаев разных иммуногистохимических подтипов РМЖ отличается в группах с низким и высоким содержанием опухолевых стволовых клеток. В группе с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток преобладают случаи Гормон-рецептор-негативного HER-2 позитивного и Тройного негативного подтипов (46 и 37% соответственно). Эти подтипы считаются наиболее неблагоприятными по прогнозу и ответу на химиотерапию [11, 12]. В Люминальном А и Люминальном В подтипах в пуле опухолевых клеток практически не содержится опухолевых стволовых клеток. Только 4% случаев Люминального А подтипа содержали более 50% опухолевых стволовых клеток. В 96% случаев Люминального А подтипа и в 100% случаев Люминального В подтипа РМЖ опухолевые стволовые клетки не выявлялись или выявлялись в незначительном количестве ($\leq 10\%$ от общего пула опухолевых клеток). Наибольшее число случаев РМЖ, в которых выявлено более 10% опухолевых стволовых клеток в общем пуле опухолевых клеток (случаи с высоким уровнем экспрессии ALDH1A1 2+ и 3+), относились к Гормон-рецептор негативному HER-2 позитивному (20%), Гормон-рецептор позитивному HER-2 позитивному (12%) подтипам, т.е. к случаям с экспрессией рецептора HER-2/neu, а также к случаям Тройного негативного подтипа (17%), при этом в последней группе все случаи с высоким уровнем экспрессии ALDH1A1 содержали более 50% опухолевых стволовых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reya T., Morrison S.J., Carke M.F., et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-11. doi: 10.1038/35102167
2. Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю. Стволовые клетки, их свойства, источники получения и роль в регенеративной медицине. Екатеринбург, 2016.
3. Jinesh G., Willis D.L., Kamat A.M. Bladder Cancer Stem Cells: Biological and Therapeutic Perspectives. *Current Stem Cell Research & Therapy* 2014; 9(2):1-13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018
4. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A., et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3983–8. doi: 10.1073/pnas.0530291100
5. Ginestier C., Hur M.H., Charafe-Jauffret E., et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 555–67.
6. Pearce D.J., Taussig D., Simpson C., et al. Characterization of cells with a high aldehyde dehydrogenase activity from cord blood and acute

REFERENCES

1. Reya T., Morrison S.J., Carke M.F., et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-11. doi: 10.1038/35102167
2. Yastrebov A.P., Grebnev D.Y., Maklakova I.Y. The stem cells, their properties, and the sources of the role in regenerative medicine [Stvolovye kletki, ih raznovidnosti i roli v regenerativnoi meditsine]. Ekaterinburg, 2016, (In Russ.).
3. Jinesh G., Willis D.L., Kamat A.M. Bladder Cancer Stem Cells: Biological and Therapeutic Perspectives. *Current Stem Cell Research & Therapy* 2014; 9(2):1-13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018
4. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A., et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3983–8. doi: 10.1073/pnas.0530291100
5. Ginestier C., Hur M.H., Charafe-Jauffret E., et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 555–67. doi: 10.1016/j.stem.2007.08.014
6. Pearce D.J., Taussig D., Simpson C., et

- myeloid leukemia samples. *Stem Cells* 2005; 23(6):752-60.
7. C.Ginestier, M.H.Hur, E.Charafe-Jauffret, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell*. 2007; 1(5): 555–567. doi: 10.1016/j.stem.2007.08.014
8. Morimoto K., Kim S.J., Tanei T., et al. Stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1-positive breast cancers are characterized by negative estrogen receptor, positive human epidermal growth factor receptor type 2, and high Ki67 expression. *Cancer Sci*. 2009; 100(6):1062-8. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01151
9. Сазонов С.В., Бриллиант А.А., Дорофеев А.В., Демидов С.М. Некоторые закономерности экспрессии Estrogen, Progesterone Receptor и Ki-67 на опухолевых клетках карциномы молочной железы. *Уральский медицинский журнал*. 2010. Т.77. №12. С.68.
10. Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Изменение рецепторного статуса в группах пролиферативной активности карцином молочной железы. *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2013, 1 (43): 61-63.
11. Мнихович М.В., Мидибер К.Ю., Галлямова А.Р. и др. Иммуногистохимическая оценка экспрессии кадгерин-катенинового комплекса при раке молочной железы. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017. Т.6. №1. С.63-68. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-1-63-68
12. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В., Николаев К.С. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкомамологов. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(3):43-60. doi:10.17650/1994-4098-2015-11-3-43-60
- al. Characterization of cells with a high aldehyde dehydrogenase activity from cord blood and acute myeloid leukemia samples. *Stem Cells* 2005; 23(6):752-60. doi: 10.1634/stemcells.2004-0292
7. Ginestier C., Hur M.H., Charafe-Jauffret E., et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell*. 2007; 1(5): 555–567. doi: 10.1016/j.stem.2007.08.014
8. Morimoto K., Kim S.J., Tanei T., et al. Stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1-positive breast cancers are characterized by negative estrogen receptor, positive human epidermal growth factor receptor type 2, and high Ki67 expression. *Cancer Sci*. 2009; 100(6):1062-8. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01151
9. Sazonov S. V., Brilliant A. A., Dorofeev A.V., Demidov S. M. Some regularities of Estrogen, Progesterone Receptor and Ki-67 expression on tumor cells of breast carcinoma. *Ural medical journal*. 2010. Vol. 77. No. 12. P. 68. (In Russ.).
10. Brilliant A.A., Sazonov S.V. Changing the receptor status Group proliferative activity of breast carcinomas [Izmenenie statusa receptorov b proliferativnoi aktivnosti karcinome grudi]. *Herald of Ural Medical Academic Science [Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki]*. 2013, no. 1 (43), pp. 61-63 (In Russ.).
11. Mnichovich M.V., Midib K.Yu., Galliamova A.R., et al. Immunohistochemical evaluation of cadherin-catenin complex expression in breast cancer. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017. Т.6. №1. P.63-68. (In Russ.). doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-1-63-68
12. Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Semiglazova T.Y., Krivorotko P.V., Nikolaev K.S. General St. Gallen-2015 guidelines for the treatment of early breast cancer (adapted by the experts of the Russian Society of Breast Oncologists). *Women Reproductive System Tumors*. 2015;11(3):43-60. (In Russ.) doi:10.17650/1994-4098-2015-11-3-43-60

Авторы

Бриллиант Александр Александрович
Институт медицинских клеточных технологий,
патолого-анатомическое отделение
К.б.н., ведущий научный сотрудник
Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул.
Карла Маркса, 22а
alex_brilliant@mail.ru

Бриллиант Юлия Михайловна
Институт медицинских клеточных технологий,
патолого-анатомическое отделение
К.м.н., старший научный сотрудник
Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул.
Карла Маркса, 22а
yulkat@bk.ru

Сазонов Сергей Владимирович
Институт медицинских клеточных технологий,
патолого-анатомическое отделение
Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул.
Карла Маркса, 22а
Д.м.н., профессор, заведующий отделением, заведу-
ющий кафедрой
prof-ssazonov@yandex.ru

Authors

Aleksandr A. Brilliant
Institute of Medical Cell Technologies
PhD (Biol.), Senior Researcher
Russian Federation, 620026, Ekaterinburg, ul. Karl Marx,
22a
alex_brilliant@mail.ru

Yulia M. Brilliant
Institute of Medical Cell Technologies
PhD (Med.), Senior Researcher
Russian Federation, 620026, Ekaterinburg, ul. Karl Marx,
22a
yulkat@bk.ru

Sergey V. Sazonov
Institute of Medical Cell Technologies
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of
Histology, Cytology and Embryology
Russian Federation, 620026, Ekaterinburg, ul. Karl Marx,
22a
prof-ssazonov@yandex.ru