

Король Т.М.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ И РОЛЬ КЛЕТОК КАЩЕНКО-ГОФБАУЕРА (ККГ) ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ С РАЗВИТИЕМ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Резюме. При изучении плацентарной недостаточности, возникшей вследствие антенатального инфицирования, особое место занимают защитные механизмы, которые могут компенсировать действие патогенных факторов. С помощью литературных данных проанализирована роль плацентарных макрофагов и основные ультраструктурные изменения плаценты при ФПН.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность (ФПН), клетки Кащенко-Гофбауера (ККГ), электронно-микроскопическое исследование, ультраструктурные изменения, плацента, ворсины хориона.

Korol T.M.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF PLACENTA AND THE PART KASHENKO-HOFBAUER CELLS IN ANTENATAL INFECTING WITH DEVELOPMENT OF FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

Summary. In the research of placental insufficiency originated from antenatal infecting, protective mechanisms stay a special place that can compensate for the action of pathogenic factors. According to published data has been analyzed the part of placental macrophages and main ultrastructural changes of the placenta in fetoplacental insufficiency.

Key words: fetoplacental insufficiency (FPI), Kashchenko-Gofbauer cells (KGC), electron - microscopic examination, ultrastructural changes, placenta, chorionic villi.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2012р.

© Мнихович М.В., Циперович К., Яхонсон М., Гитерман Ц., Гаврилюк А.А., Фомина Л.В., Гуминский Ю.И., Вернигородский С.В., Тернов М.М., Мигляс В.Г.

УДК: 616.33-006.6+616.345-006.6]-091.8

Мнихович М.В.¹, Циперович К.², Яхонсон М.², Гитерман Ц.², Гаврилюк А.А.³, Фомина Л.В.³, Гуминский Ю.И.³, Вернигородский С.В.³, Тернов М.М.¹, Мигляс В.Г.⁴

¹ ФГБУ "Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН" (ул. Цюрупы, 3, г. Москва, 117418, РФ); ² Научно-исследовательский центр биологии развития и исследования рака Медицинского факультета Тель-Авивского университета (Рамат-Авив, 69978, Тель-Авив, Израиль; Ramat Aviv 69978, Tel-Aviv, Israel); ³ Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21018, Украина); ⁴ Медицинский факультет Ужгородского национального университета (ул. Подгорная, 46, г. Ужгород, 88000, Украина)

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ИНВАЗИИ КЛЕТОК: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Резюме. В статье представлен обзор современной литературы, посвященной клеточным взаимодействиям при инвазии клеток. Особое внимание посвящено инвазии клеток в опухолевом росте и в процессе метастазирования. Обсуждается роль компонентов микроокружения, молекул межклеточной или клеточно-матриксной адгезии в инвазии и метастазировании.

Ключевые слова: инвазия, метастазирование, клеточная адгезия, внеклеточный матрикс, опухоль, миграция.

Одной из основных задач современной онкологии является изучение наиболее опасного свойства злокачественных опухолей - способности к инвазии и метастазированию. Разрушение стабильной межклеточной адгезии и приобретение способности к миграции играет существенную роль в развитии инвазивного потенциала трансформированных эпителиоцитов.

Ключевыми факторами, влияющими на инвазивные способности раковых клеток, являются белки межклеточной адгезии, ферменты внеклеточного матрикса, компоненты системы активации плазминогена, структурные компоненты базальных мембран, белки - супрессоры опухолевого роста и метастазирования.

Инвазивный рост является комплексной морфогенетической программой, в которой пролиферативные процессы интегрированы в такие, казалось бы, независимые процессы, как миграция, естественный отбор, деградация внеклеточного матрикса (ВКМ) и индукция клеточной полярности [Коган, 1998; Абелев, 2000; Куликова, 2011; Groce, 2008].

Проблеме инвазивной и метастазирующей способности опухолевых клеток посвящено большое количество публикаций. Большинство авторов четко указывают на то, что феномен инвазии и метастазирования опухолевых клеток является следствием приобретения ими целого ряда фенотипических характеристик: дисрегуляция адгезивных взаимодействий клеток опухоли друг с другом, с нормальными клетками микроокружения и с ВКМ; продуцирование протеолитических ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс; приобретение клеткой локомоторного фенотипа, включающего в себя изменения морфологии и цитоскелета; индуцирование ангиогенеза, обеспечивающего дополнительные пути эвакуации клеток первичной опухоли. Все эти признаки определяются экспрессией различных молекул, кодируемых генами-активаторами и генами-супрессорами инвазии и/или метастазирования [Коган, 1998; Абелев, 2003; Kenny, Bissel, 2003; Alberts, 2005; Campbell, Polyak, 2007; Micalizzi, Ford, 2009; Furata, 2010; Pietras, 2011].

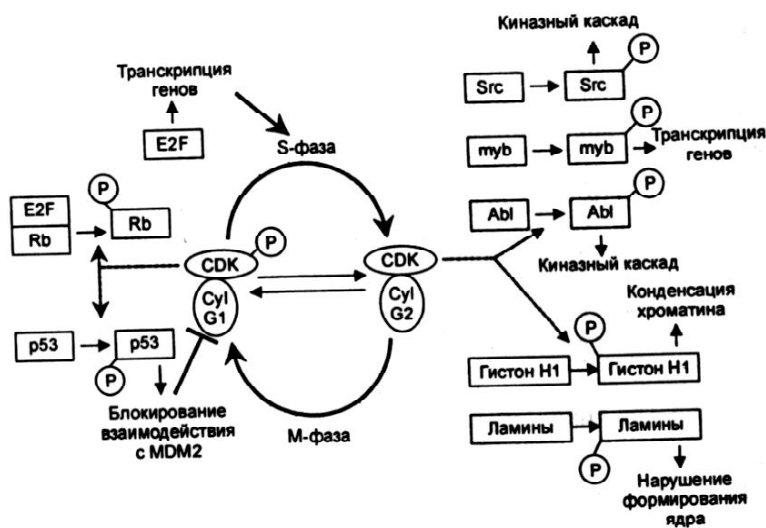


Рис. 1. Регуляция циклинзависимыми киназами клеточного цикла.

Несмотря на большой фактический материал, механизм инвазии и метастазирования опухолевых клеток по ряду принципиальных моментов до конца ещё не установлен [Коган, 1998; Tsuji et al., 2009]. Это касается и вопроса: какая наиболее характерная для состояния активно растущих опухолевых клеток физико-химическая ситуация или особенность причастна к индукции их инвазивных свойств и как этот процесс развивается? С точки зрения комплексного и системного подходов рассмотрение проблемы инвазии и метастазирования опухолей логично начать с того, что такие проявления как антиадгезивность, инвазивный рост и подвижность клеток имеют конкретное функциональное назначение уже в норме, когда они, естественно, ещё контролируются организмом [Коган, 1998; Абелев, 2000; Ларин, 2010; Fried, Wolf, 2003; Barrallo-Gimeno, Nieto, 2005; Neumann, 2009].

Клетки вступают в клеточный цикл и осуществляют синтез ДНК в ответ на внешние митогенные стимулы. Лимфокины и полипептидные факторы роста, взаимодействуя со своими рецепторами на поверхности клеток, индуцируют каскад реакций фосфорилирования внутриклеточных белков, сопровождающихся передачей сигнала от поверхности клеток к ядру и индукцией транскрипции соответствующих генов [Cheng, 1999; Fried, Wolf, 2003; Baritaki, 2009]. Одними из первых активируются гены, кодирующие белки циклины, получившие свое название от того, что их внутриклеточная концентрация периодически изменяется по мере прохождения клеток через клеточный цикл, достигая максимума на его определенных стадиях. Циклины являются специфическими активаторами семейства циклинзависимых протеинкиназ (CDK) (CDK - cyclin-dependent kinases) - ключевых участников индукции транскрипции генов, контролирующей клеточный цикл. Активация индивидуальной CDK происходит после ее взаимодействия со специфическим циклином, и образование это-

го комплекса становится возможным после достижения циклином критической концентрации. В ответ на уменьшение внутриклеточной концентрации конкретного циклина происходит обратимая инактивация соответствующей CDK. Некоторые CDK активируются более чем одним циклином. В этом случае группа циклинов, как бы передавая протеинкиназы друг другу, поддерживает их в активированном состоянии длительное время. Такие волны активации CDK возникают на протяжении G1- и S- фаз клеточного цикла [Ku, 1999; Makitie, 2001; Groce, 2008].

Процесс клеточного деления происходит в результате циклической и регулируемой во времени активации специфических ферментов, которые фосфорилируют, и таким образом регулируют белки, необходимые для митоза. Эти ферменты, называемые

циклинзависимыми киназами (CDKs), активируются при связывании с белковым Ко-фактором - циклином, что способствует продвижению клеток по фазам митотического цикла (рис. 1). CDKs ингибируются специфическими белками (CDK-ингибиторами или CKIs), что препятствует реализации клеточного цикла [Куликова и др., 2011; De Roock, 2010]. CDKs регулируют переход к синтезу ДНК и митозу, а их пребывание в неактивном состоянии вызывает клеточную дифференцировку и старение. Многие гормоны и факторы роста влияют на клеточный рост через сигнальные пути, которые модифицируют активность циклинов. Описано несколько типов циклинов: циклин А связывается с CDK2 в S- и C2-фазы, CDK2 или CDK1 - в G2- и M-фазы; циклин А определяется в S-фазу, нарастает с течением клеточного цикла к G2-фазе, что дает возможность использовать его как маркер пролиферации [Masuda, 2003; Heldin, 2005; Peeters, 2012]. Циклин А выявляется в неизменном эпидермисе и при различных заболеваниях кожи, сопровождающихся клеточной пролиферацией. Схожими с циклином А свойствами обладает циклин В. Большинство опухолей, в которых находят циклин В (наряду с циклинами А и Е), имеет высокий уровень пролиферации. Циклины типа D - семейство протеинов, регулирующих активность cdk в G1-фазу клеточного цикла. Установлено, что уровень активации циклина D в конце G1-фазы регулирует дальнейшее развитие эпителиальных клеток почечных канальцев по пути либо гиперплазии, либо гипертрофии. Циклины D1 и D2 обладают схожими свойствами, их обнаруживают в G1-фазе, их повышенная экспрессия приводит к ее ускорению. Экспрессия циклина D3 начинается в G1-фазу позже, чем циклинов D1 и D2. Переход клетки из G1- в S-фазу контролируется несколькими регуляторами, в том числе и циклином Е. Повышенная экспрессия данного циклина приводит к укорочению G1-фазы и быстрому переходу клетки в S-фазу.

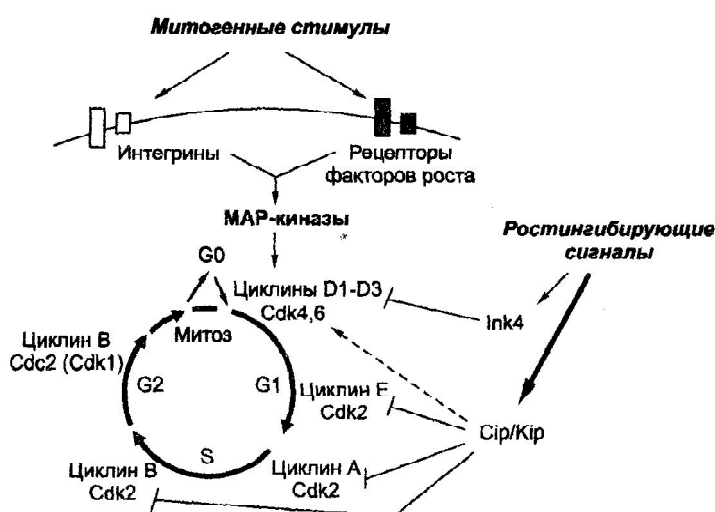


Рис. 2. Принципиальная схема регуляции клеточного цикла.

Выявлена ассоциация нарушенной регуляции экспрессии и активности циклина E со злокачественными новообразованиями, поэтому ему отводят важную роль в онкогенезе. Циклин E экспрессируется с начала G1-фазы до перехода в S-фазу и играет Центральную роль в определении - произойдет репликация ДНК или нет. Данный циклин является одним из белков-мишеней для гена-супрессора опухолевого роста p53 [Wang, 1998; Lee, 2006].

Пролиферация клеток может регулироваться как диссоциацией комплекса CDKs-циклины, так и CKIs, контролирующими клеточный цикл. Дисрегуляция CKIs приводит к неконтролируемому клеточному росту и развитию опухолей. Описано 2 семейства CKIs на основе их взаимодействия с CDKs и гомологии последовательностей. Члены этого семейства взаимодействуют с комплексом циклин-CDK и ингибируют киназную активность циклин A/CDK2- и циклин E/CE/K2-комплексов. Повышенная экспрессия CIP/KIP-ингибиторов вызывает остановку митотического цикла в G1-фазе. p21 и p27, являясь негативными регуляторами комплексов циклин A/CDK2 и циклин E/CDK2, выступают позитивными регуляторами комплексов циклин D/CDK4, обеспечивая стабильность циклина D и его ядерную локализацию (рис. 2). [Lord et al., 2002; Lee, 2006; Shipitsin, 2007; Pietras, 2011].

При прохождении клетки по циклу в нескольких критических временных точках после проверки правильности реализации генетической программы в ответ на действие как внутриклеточных, так и внеклеточных стимулов, клетка может либо завершить митоз, либо остановить клеточный цикл для репарации повреждений, либо включить механизмы апоптоза.

Накоплено много сведений о том, что гены, которые контролируют клеточный цикл в норме, в опухолях человека изменены. Кроме хорошо известных генов-супрессоров опухолей p53 и Rb (ретинобластомы), это ген

CDK (CDK4), ген циклина (CCND1) и ген CDI (p16INK4A), специфически подавляющий активность двух киназ - CDK4 и CDK6. Белки, кодируемые этими генами, являются маркерами прогрессии клеточного цикла, и их экспрессию анализируют при изучении измененного клеточного цикла в опухолях и лекарственной устойчивости. Результаты анализа экспрессии гена p16INK4A в различных типах нормальных и опухолевых клеток свидетельствуют о том, что его усиленная экспрессия приводит к повышению фосфорилирования белка Rb и остановке пролиферации клеток, а инактивация вызывает неопластический рост. В связи с этим мутации и перестройки вышеуказанного гена могут стать причиной развития ряда опухолей, в первую очередь глиом, меланом, лейкозов, карцином [Абелев, 2000; Посвятенко, Куликова, 2012; Elliott, 2004; Berger, 2009].

Механизмы, определяющие способность опухолевых клеток к локальному проникновению в глубину окружающих здоровых тканей, в том числе в систему микроциркуляции, лимфогенной или гематогенной диссеминации, задержке в определенных участках микровазкулярного русла с последующей пенетрацией сосуда и образованием вторичных очагов опухолевого роста, - весьма сложные и в ряде аспектов остаются недостаточно выясненными.

Способность к инвазии выражена далеко не в одинаковой степени в гетерогенной популяции клеток первичной опухоли. Из малых субпопуляций клеток, существующих в первичной опухоли и способных к выживанию после проникновения в систему микроциркуляции, возникают метастазы [Weigelt, 2003; Pantel, Brakenhoff, 2004; Neumann, 2009; Visvader, 2011].

Изучение этих механизмов осуществляется в экспериментах на лабораторных животных, а также *in vitro* - на различных моделях в условиях культивирования клеток. Последнее оказалось особенно эффективным для изучения инвазивной способности трансформированных и опухолевых клеток: использовались модели инвазии монослоя эндотелиальных клеток, хориоантислойной оболочки, коллагеновых или агаровых гелей, матригеля (препарата геля, полученного из базальных мембран), реконструированной базальной мембраны и др.

Пролиферация клеток является неотъемлемой частью инвазивного роста и сопровождается нарушением межклеточных контактов. Покоящиеся клетки прикреплены друг к другу или к компонентам микроокружения с помощью молекул межклеточной или клеточно-матриксной адгезии [Cukierman, 2001; Cunha, 2003].

Адгезивные взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом или друг с другом играют главенствующую роль в эмбриогенезе и сохранении тканевой целостности [Fried, Wolf, 2003; Iwatsuki, 2010; Snijder, Pelkmans, 2011].

Нарушения этих взаимодействий, т.е. способности клеток к прикреплению, имеют место при широком спектре патологических состояний: нейромышечных и неврологических расстройствах, хронических воспалениях, а также при опухолевой инвазии и метастазировании [Фильченков, 2011; Fried, Wolf, 2003; Bertolini, 2006; Lenz, 2006].

Опухолевые клетки в процессе инвазивного роста вступают в контактные взаимодействия с клетками и различными структурами внеклеточного матрикса окружающих нормальных тканей; проникнув в систему циркуляции, опухолевые клетки вступают в контакт с сосудистым эндотелием, а затем - с субэндотелиальными структурами матрикса, осуществляя экстравазацию и формирование метастатических очагов [Fried, Wolf, 2003; Grose, 2008].

Специфика контактных взаимодействий опухолевых клеток с клетками и внеклеточным матриксом организма-хозяина осуществляется благодаря широкому спектру молекул адгезии, локализующихся на поверхности как опухолевых клеток, так и нормальных клеток, с которыми они взаимодействуют, в частности эндотелиальных клеток микроваскулярной сети. Молекулы адгезии выполняют, таким образом, функцию рецепторов, специфически связывающихся со своими лигандами на поверхности других клеток или внеклеточного матрикса. Такая специфичность связывания в значительной мере определяет органную избирательность метастазов [Nieto, 2002; Heldin, 2005].

При раке молочной железы, раке мочевого пузыря, раке легкого и раке тела матки обнаруживают мутации генов кадгеринов и катенинов, ведущие к ослаблению межклеточных связей. Более того, изменение структуры и недостаток кадгеринов и катенинов повышают способность опухоли к метастазированию [Lengauer et al., 2007; Elliott, 2008; Gos et al., 2009; Furata, 2010].

Интегрины обеспечивают адгезию клеток к компонентам внеклеточного матрикса и иногда к другим клеткам. Многие интегрины проявляют сродство к гликопротеидам и базальной мембране, и внеклеточного матрикса. Утрата некоторых интегринов (при раке молочной железы, раке предстательной железы, раке толстой кишки) или их избыток (при меланоме, плоскоклеточном раке полости рта, плоскоклеточном раке носоглотки, гортани) сопряжены с высокой степенью злокачественности опухоли [Ларин, 2010; Посвятенко, Куликова, 2012]. Связывание интегринов с лигандами и сближение клеток необходимы для перестройки базальной мембраны, идущей при ангиогенезе. Взаимодействие интегринов с белками внеклеточного матрикса в некоторых случаях препятствует апоптозу [Фильченков, 2011; Tlsty, Coussens, 2006]. Таким образом, информация, которую интегрины передают от внеклеточного матрикса внутрь клетки, в одних случаях стимулирует адгезию и миграцию опухолевых клеток, в других - приводит к их гибели [Guerrero, 2000]. Иными слова-

ми, интегрины играют роль своеобразного "переключателя", определяющего дальнейшую судьбу опухолевой клетки [Gotzmann, 2004; Visvader, 2011].

Для распространения опухоли одной адгезии недостаточно, однако нарушение этого процесса способно либо усилить, либо подавить инвазивный рост. Молекулы адгезии к внеклеточному матриксу и молекулы межклеточной адгезии разделяются на следующие группы: интегрины, кадхерины, иммуноглобулины и селектины, а также протеогликаны.

Клетки, в том числе опухолевые, могут экспрессировать наборы различных молекул адгезии [Абелев, 2003; Kenny, Bissel, 2003; Fukase, 2008]. Например, эндотелий экспрессирует интегрины, V-кадхерины, E-селектины, P-селектины и другие молекулы адгезии. Экспрессия молекул адгезии может регулироваться различными факторами: уровнем внутриклеточного кальция (кадхерины, селектины и большинство интегринов являются кальций-зависимыми), действием внешних агентов, таких как гормоны, ростовые факторы, цитокины, блокаторы кальциевых каналов (например, экспрессия ICAM-1, VCAM-1 или E-селектина в обычных условиях слабо выражена, но резко усиливается при действии IL-1, TNF-альфа и других цитокинов) [Surh, 2003; Tanimura, 2005; Soh, 2009].

Среди этих молекул важное значение имеет семейство кадгеринов, относящееся к трансмембранным гликопротеинам.

E-кадгерины обеспечивают адгезию эпителиоцитов, способствуя формированию не только пласта или тканевого комплекса, но и межклеточных контактов, а также могут индуцировать миграцию клеток [Ridley, 2003]. В большинстве (если не во всех) карцином (молочной железы, толстой кишки и др.) адгезивная способность E-кадгеринов заметно снижена, что приводит к нарушению межклеточных контактов и облегчает освобождение клеток из первичного опухолевого узла [Sanz-Moreno, 2008; Snijder, Pelkmans, 2011]. Очевидно, это связано с активной сигнальной трандукцией специфического сигнала, индуцирующего инвазию клеток. Цитоплазматический домен E-кадгерина связан с рядом цитоплазматических белков, в частности с β -катенином, играющим ключевую роль в Wnt-опосредованной сигнальной трандукции. Помимо гомофильной межклеточной адгезии, E-кадгерин способен в пентамерной (но не в мономерной) форме связываться с $\alpha_2\beta_1$ -интегрином (VLA-2), участвуя в клеточно-матриксном взаимодействии. Таким образом, потеря межклеточных и клеточно-матриксных контактов является одним из условий для миграции клеток. Несмотря на то что E-кадгерин наиболее изучен в контексте инвазивного опухолевого роста, последние исследования свидетельствуют о важной роли в миграции и инвазии опухолевых клеток другого члена семейства кадгеринов. N-кадгерин способствует усилению подвижности клеток различных опухолей, подавляя E-кадгеринзависимую ад-

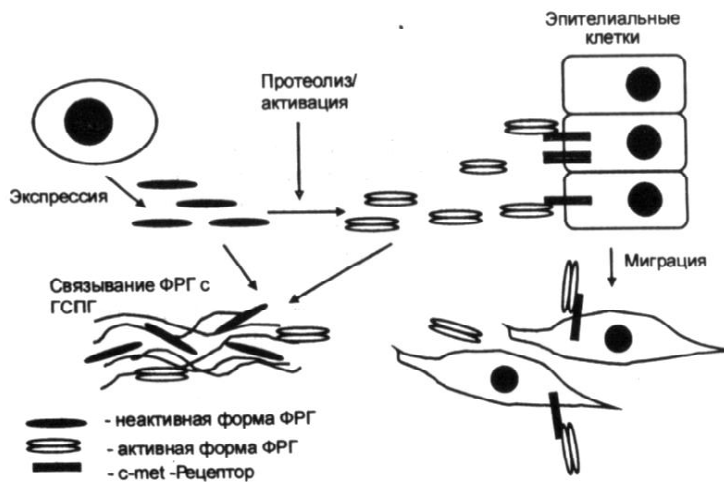


Рис. 3. Участие в миграции клеток фактора роста гепатоцитов и его рецептора c-met.

гезию [Kuukasjarvi, 2007; Micalizzi, Ford, 2009].

Трансмембранные рецепторы, кадхерины, вовлеченные в организацию адгезионных соединений, участвуют также в трансдукции сигнала и являются опухолевыми супрессорами, утрата функции которых приводит к трансформации.

При помощи PCR было обнаружено, что в фибробластах экспрессируется множество кадхеринов: N, P, PC43, human Fat, FIB1, FIB2, FIB3. FIB1 и FIB2 экспрессируются исключительно в фибробластах. Human Fat – гомолог опухолевого супрессора Fat у *Drosophila* [Qiao, 2000; Peeters, 2012]. E-кадгерин супрессирует способность к инвазии и метастазированию в эпителиальных опухолевых клетках.

Утрата экспрессии и функции E-кадгерина приводит к увеличению инвазивности клеток в культуре, кроме того, недостаток или мутации E-кадгерина коррелируют со способностью к инвазии и метастазированию в некоторых человеческих опухолях. Нокаут гена E-кадгерина у мышей оказываются летальными на очень ранних стадиях развития, что безусловно затрудняет исследование его роли как опухолевого супрессора, но показывает, насколько важен этот белок для развития организма [Meng, 2000; Thiery, 2002].

В клетках плоскоклеточного рака человека, экспрессирующих N-кадгерин и обладающих распластанным фибробластоподобным фенотипом, подавлена экспрессия E- и P-кадхеринов [Islam et al., 1996]. Трансфекция этих клеток антисенс N-кадхерином приводила к реверсии нормального эпителиального фенотипа и увеличению экспрессии E- и P-кадхеринов. Кроме того, трансфекция нормальных эпителиальных клеток N-кадхерином вызывала уменьшение экспрессии E- и P-кадхеринов, что выражалось в фибробластоподобном фенотипе этих клеток. Во всех случаях уровни экспрессии N- и E-кадхеринов были обратно пропорционально

взаимосвязаны. Показано, что экспрессия N-кадгерина эпителиальными клетками может приводить к приобретению менее адгезионного фенотипа, типичного для инвазирующих опухолевых клеток [Fukase, 2008].

Появление экспрессии N-кадгерина на клетках, потерявших E-кадгерин, может свидетельствовать о существовании "кадгеринового переключения" адгезивных эпителиальных кадхеринов (E-кадгерин) на мезенхимальные, миграционные кадхерины (N-кадгерин), способствующие опухолевой инвазии. Подобный эффект смены кадхеринов наблюдают не только при опухолевом росте, но и в эмбриогенезе [Iversen, 2002].

Смена экспрессии кадхеринов регулируется фактором роста гепатоцитов (ФРГ), играющим ведущую роль в миграции клеток и инвазивном росте в большинстве тканей (рис. 3) [Moorman, 2000; Tlsty, Coussens, 2006].

Фактор роста гепатоцитов стимулирует рост, подвижность кератиноцитов, образование тубулярных структур молочных желез, метанефритической органной культуры, созревание волосяных фолликулов, зубов, легких. Два рецептора для ФРГ кодируются протоонкогенами MET и RON. Подобно другим тирозинкиназным рецепторам, рецепторы ФРГ состоят из внеклеточной гликопротеиновой α -цепи, связанной дисульфидными мостиками с трансмембранной α -цепью. Связывание с лигандом вызывает димеризацию рецептора, аутофосфорилирование внутриклеточного домена β -цепи c-met и активацию ряда белков, связанных с киназным доменом [Zulehner, 2009].

Внеклеточная область рецепторов ФРГ содержит так называемый sema-домен – консервативную последовательность, содержащую примерно 500 аминокислотных остатков. Этот домен был первоначально найден в двух семействах белков – семафоринах (semaphorins) и плексинах (plexins). Рецепторы ФРГ, семафорины и плексины близки не только структурно, но и функционально. Они кооперируются в контроле инвазивного роста [Qiao, 2000; Iversen, 2002].

Для проникновения через окружающий клетки ВКМ малигнизированные клетки первоначально прикрепляются к его компонентам. Доказано, что опосредованное рецепторами прикрепление опухолевых клеток к ламинину и фибронектину определяет дальнейший ход инвазии и метастазирования. Нормальный эпителий экспрессирует для ламинина и коллагена базальной мембраны родственные интегриновые рецепторы (VLA-2), локализованные на базальной поверхности эпителиоцитов. В отличие от последних опухолевые клетки имеют больше рецепторов, распределенных по цитоплазматической мембране. Обнаружено соответствие между высокой плотностью распределения рецепторов прикрепления (в карциномах молочной железы и кишки) и

способностью их носителей - раковых клеток к инвазии. Кроме того, малигнизированные клетки экспрессируют интегрин, являющиеся рецепторами для многих компонентов ВКМ, включая фибронектин, ламинин, коллагены и витронектин [Cukierman, 2001; De Wever, 2008]. Помимо формирования клеточно-матриксных контактов, интегрин обеспечивает передачу информации "наружу" и "внутри". С помощью сигнала "наружу" клетки регулируют аффинный статус интегрина рецепторов. В ответ на последовательность внутриклеточных сигналов через цитоплазматический домен происходят конформационные изменения области связывания внеклеточного домена и меняется аффинный статус интегрина рецепторов. Сигналы "внутри" возникают после связывания интегрина с компонентами ВКМ и вовлекают в регуляцию большинство основных внутриклеточных процессов. В результате; связывания интегрина с лигандом происходит перестройка его цитоплазматического домена с образованием фокальной адгезивной площадки - комплекса белков цитоскелета и сигнальных молекул, включая паксиллин, талин, винкулин, α -актин, тензин и FAK. Передача сигналов "внутри" способствует контролю подвижности клеток, изменению их морфологии, клеточного роста и экспрессии генов [Kenny, Bissel, 2003; Elliott, 2004].

После прикрепления к компонентам базальной мембраны или интерстициального ВКМ малигнизированные клетки прокладывают себе пути для миграции. Инвазивный рост связан с интенсивным расщеплением компонентов ВКМ.

Опухолевая инвазия и метастазирование - многофазные, тесно связанные друг с другом процессы. Инвазивная и метастатическая способность опухолевых клеток является следствием приобретения ими целого ряда фенотипических характеристик: дизрегуляция адгезивных взаимодействий опухолевых клеток друг с другом, с нормальными клетками микроокружения и с внеклеточным матриксом; продуцирование протеолитических энзимов, разрушающих внеклеточный матрикс; приобретение клеткой локомоторного фенотипа, включающего в себя изменения морфологии и цитоскелета; индуцирование ангиогенеза, обеспечивающего дополнительные пути эвакуации клеток первичной опухоли.

Очевидно, что эти разнообразные фенотипические признаки определяются экспрессией различных молекул, кодируемых генами, которые, условно говоря, можно отнести к двум группам: активаторам и супрессорам инвазии и/или метастазирования [Hernandez-Barrantes, 2002; Khanna, 2004; Neumann, 2009].

Примерами активаторов могут служить гены, кодирующие некоторые молекулы межклеточной гетеротипической адгезии или адгезии опухолевой клетки с внеклеточным матриксом (например, интегрин α -6- β 1 или CD-44), протеолитические энзимы. Сюда же следует отнести гены, которые кодируют белки, участвующие в цепи последовательной передачи внешних сиг-

налов (воздействия на клетку факторов роста или контактов клетки с внеклеточным матриксом или с другой клеткой) от поверхности клетки в ее ядро. Стойкая активация этих генов, т.е. превращение их в онкогены, может способствовать приобретению опухолевой клеткой инвазивных и метастатических свойств. Примером могут служить гены, кодирующие G-белки *ras* или *rho*, которые участвуют в регуляции актинового цитоскелета, адгезии и локомоции клеток, а также ген *Tiam-1*, стимулирующий активацию белка *ras1* и рассматриваемый как ген-активатор инвазии. Есть данные, что опухолевые клетки, трансфицированные онкогенами, кодирующими G-белки семейства *ras*, приобретают инвазивные и (или) метастатические свойства [Cheng, 1999; Iversen, 2002].

В приобретении опухолевыми клетками метастатического фенотипа важную роль может играть антионкоген *p53*: было показано, что инактивация *p53* и связанная с ней отмена апоптоза способствуют выживанию опухолевых клеток во взвешенном состоянии (например, в системе микроциркуляции) и приобретении ими высокой метастатической активности [Tenen, 1997; Voltz et al., 2001].

В качестве генов-супрессоров инвазии и/или метастазирования могут рассматриваться гены, кодирующие молекулы межклеточной гомотипической адгезии (например, E-кадгерин-катениновый комплекс) или определенные молекулы адгезии опухолевой клетки с внеклеточным матриксом-интегрин α -6- β 1, а также белки (например, альфа-актинин или винкулин), участвующие в формировании контактных структур [Shaw, 2006; Strippoli, 2008].

Потеря клетками клеточно-матриксных контактов является иницирующим этапом в процессе инвазии, которая не обеспечивается исключительно за счет пассивного роста - она требует активного ферментного расщепления компонентов ВКМ. Опухолевые клетки сами способны вырабатывать протеолитические ферменты либо индуцировать продукцию протеаз местными клетками, например стромальными фибробластами или макрофагами иммунного инфильтрата. Активация сериновых и металлопротеиназ (ММП), способствующих расщеплению большинства компонентов ВКМ, играет важную роль в миграции клеток и инвазивном росте [Hernandez-Barrantes, 2002].

Матриксные металлопротеиназы или ММП относятся к семейству цинковых кальций-зависимых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом белков соединительнотканного матрикса (СТМ). Эти ферменты в совокупности способны гидролизовать все компоненты СТМ. ММП играют решающую роль в таких биологических процессах, как эмбриогенез, ремоделирование и репарация тканей, а также при развитии ряда патологических процессов, таких как ревматоидные артриты, остеоартриты, аневризмы аорты, периодонтиты, аутоиммунные поражения кожи и т.д.

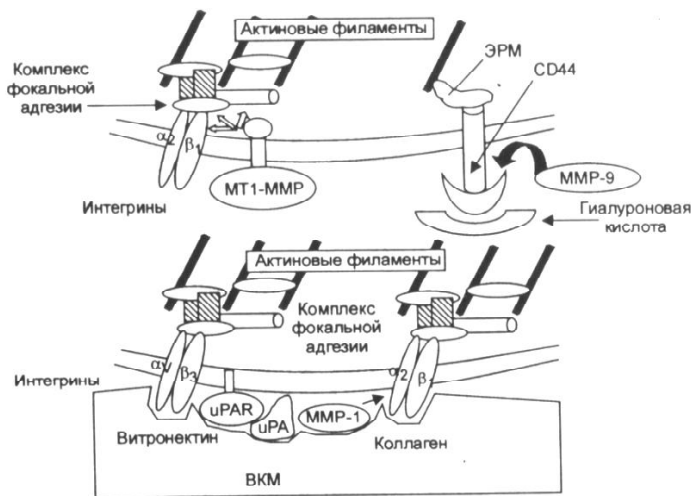


Рис. 4. Взаимоотношения поверхности клеток и протеназ при миграции клеток.

Особое место отводится ММП в развитии процессов инвазии и метастазирования опухолей [Stetler-Stevenson, Yu, 2001; Tlsty, Coussens, 2006]. Тканевые коллагеназы, наряду с желатиназами (ММП-2, ММП-9), относятся к ММП и играют решающую роль в развитии этих процессов, поскольку они специфически гидролизуют белки группы коллагена - одного из основных компонентов СТМ. Интерстициальная коллагеназа (ММП-1) специфически гидролизует фибриллярные коллагены I, II, III, V и IX типов, которые составляют 25% от общего белка организма человека. Нативные фибриллярные коллагены устойчивы к действию протеолитических ферментов. ММП-1 специфически запускает гидролиз фибриллярных коллагенов, при этом она гидролизует всего одну связь в молекуле этого белка, находящуюся на расстоянии 1/4 длины молекулы от С-конца. Образующиеся фрагменты способны денатурировать в физиологических условиях и далее подвергаться действию широкого спектра протеиназ, тем самым ММП-1 обеспечивает развитие деструктивного процесса. Желатиназы гидролизуют коллаген IV типа - основу базальных мембран. Этим двум группам ферментов принадлежит ключевая роль в разрушении соединительнотканного барьера при развитии инвазивного онкологического процесса [Vayalil, Katiyar, 2004].

В настоящее время интенсивно исследуются вопросы, связанные с экспрессией ММП при онкогенной трансформации. На клеточных системах показано влияние различных онкогенов на экспрессию ММП, однако вопросы связанные с эндогенной регуляцией активности этих ферментов исследованы недостаточно.

Распознавание компонентов ВКМ интегринами вызывает экспрессию генов ММПs и секрецию определенных ММПs, расщепляющих эти компоненты. Таким образом, прикрепление клеток к ВКМ одновременно стимулирует его расщепление, обеспечивающее ин-

вазию опухолевых клеток. Известно, что коллагеназы IV типа являются металлопротеиназами (ММП-2 и ММП-9), расщепляющими коллаген IV типа базальных мембран эпителия и сосудистой стенки. Получены доказательства важной роли, которую выполняет ММП-2 на ранних этапах опухолевой инвазии [Yu, 2004].

$\alpha_v\beta_3$ усиливает экспрессию и секрецию ММП-2. В клетках, экспрессирующих $\alpha_v\beta_3$ в покое, при миграции изменяется экспрессия интегринов на $\alpha_v\beta_3$, усиливающих экспрессию ММП-2. Экспрессия ММП-1 связана с плохим прогнозом при колоректальном раке и раке пищевода, ММП-2 и ММП-3 тесно связаны с метастазами в лимфатические узлы и сосудистой инвазией (рис. 4) [Fishel, 1993; Lenz, 2006].

Экспрессию ММПs, помимо компонентов ВКМ, регулируют различные цитокины и ростовые факторы, а также плазмин.

Клеточно-ассоциированный плазмин вызывает расщепление многих молекул ВКМ, включая фибронектин, ламинин, коллаген, витронектин, протеогликаны и фибрин. Расщепление ВКМ происходит как при непосредственном действии плазмينا, так и опосредованно, через активацию ММПs [Qiao, 2000]. Плазмин активирует превращение латентных форм ФРФ-2 и ТФРр в активные и появление иРА из комплекса про-иРА-иРА. Помимо превращения плазминогена в плазмин, иРА превращает неактивные одноцепочечные формы ФРГ и белка, стимулирующего макрофаги, в активные двуцепочечные формы. Высокая протеолитическая активность иРА способствует его участию в механизмах миграции различных клеток, включая опухолевые. При связывании иРА с иРАР иРАР действует как витронектин новый рецептор и как регулятор функции интегринов. Комплекс иРАР-иРА стимулирует миграцию клеток через протеолитическую активность и активацию ростовых факторов, способствующих пролиферации и миграции клеток, в первую очередь ФРГ [Snijder, Pelkmans, 2011]. На следующей ступени инвазии происходит миграция опухолевых клеток через расщепленные структуры базальных мембран и зоны протеолиза в матриксе [Pantel, Brakenhoff, 2004; Citri, Yarden, 2006; Strippoli, 2008].

Миграция регулируется цитокинами и факторами роста, продуцируемыми опухолевыми и резидентными клетками (например, ФРГ, ФРФ, ИПФР-1 и -II, ТФР α , ЭФР, ТФР β) [Carpenterand, Cohen, 2000; Normanno, 2003; Citri, Yarden, 2006]. Изменения внеклеточного матрикса и базальной мембраны в настоящее время рассматриваются в качестве важнейших звеньев инвазии опухолевых клеток. Инвазивный потенциал опухолевой клетки определяется ее способностью активно мигрировать и вызывать частичную

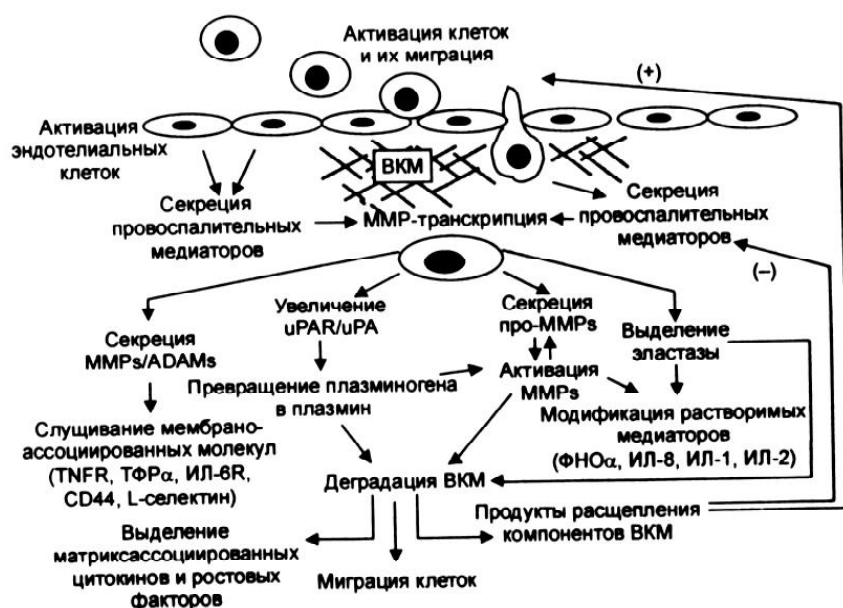


Рис. 5. Взаимоотношения и участие молекул межклеточного взаимодействия в механизмах клеточной миграции.

деградацию соединительной ткани. Миграция клеток осуществляется за счет их динамического взаимодействия друг с другом и с внеклеточным матриксом [Krieg, Hunter, 1992; Inda, 2010]. Трансмембранные белки интегрины связывают внеклеточный матрикс с цитоскелетом путем образования специальных белковых комплексов. Лигандами интегринов служат белки внеклеточного матрикса (ламелин, фибронектин), а цитоплазматические участки интегринов соединены с актиновыми филаментами цитоскелета с помощью таких белков, как талин, тензин, актинин-альфа [Qiao, 2000; Thiery, 2002; Tashjian 2005]. Таким образом, интегрины опосредуют двунаправленную передачу регуляторных сигналов из клетки в клетку. С цитоплазматическими доменами интегринов может взаимодействовать протеинкиназа ILK (integrin-linked kinase), активность, которой стимулируется после прикрепления клеток к внеклеточному матриксу [Tisty, Coussens, 2006].

Эти факторы через специфические сигнальные пути стимулируют пролиферацию клеток и активацию протеаз, способствующую деградации внеклеточного матрикса (рис. 5).

Активация хемотаксиса для опухолевых клеток обеспечивается еще и продуктами расщепления компонентов ВКМ (коллаген, ламелин и др.).

В опухолях часто выявляют повышение уровня гиалуроновой кислоты, окружающей опухолевые клетки и являющейся лигандом для CD - 44-опосредованной миграции. Кроме того, продукты расщепления различных компонентов ВКМ, в частности коллагена и протеогликанов, обладают активностью, стимулирующей рост клеток, а также ангиогенез и хемотаксис [Абе-

лев, 2000; Heldin, 2005].

Индукция цитокинами экспрессии факторов транскрипции семейства Ets обнаружена в двух типах клеток: в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и только в период неоваскуляризации; в фиброцитах из стромы, окружающей опухоли, и только, если эти опухоли несут признаки инвазивности. Полагают, что инактивация факторов Ets существенно затормозит неоваскуляризацию и экспансию опухолей. Изменение фенотипа эндотелиальных клеток при ангиогенезе связано с переходом их из состояния покоя вангиогенно-инвазивное состояние, контролируемое специальным геном HoxD3. Последний регулирует экспрессию генов эндотелиальной клетки, ассоциированную только с инвазивной стадией ангиогенеза [Surh, 2003; Sarkar, 2008].

В ходе циркуляции опухолевые клетки склонны к агрегации в группы. Этот процесс облегчен благодаря механизму гомофильной адгезии (т.е. прикрепления друг к другу родственных элементов) и механизму гетерофильной адгезии (контакта между малигнизированными клетками и элементами крови, в частности тромбоцитами). Формирование тромбоцитарно-опухолевых агрегатов увеличивает шансы малигнизированных клеток на выживание и последующую имплантацию в новую для них ткань. Затем происходит задержка опухолевого эмбола в месте его прикрепления к эндотелию и проникновение клеток этого эмбола за пределы базальной мембраны в экстравазальные ткани. В этих процессах участвуют молекулы адгезии (интегрины, селектины) и протеолитические ферменты [Stetler-Stevenson, Yu, 2001; Pantel, Brakenhoff, 2004; Taberner, 2007].

Выводы и перспективы дальнейших разработок

Таким образом, резюмируя большой обзор материала, можно заключить следующее, что:

1. Инвазивные свойства опухолевых клеток и их способность формировать метастазы в конечном итоге и определяет прогноз новообразований.
2. Эти свойства опухолевые клетки приобретают в результате ряда последовательных мутаций, затрагивающих фундаментальные молекулярно-биологические механизмы - обмен веществ и информации с окружающей средой, рост, размножение и гибель.
3. Миграция клеток опухоли за пределы первичного очага, то есть их способность к инвазии, является ключевым этапом опухолевого роста. Формирование

метастазов происходит в результате ряда последовательных и независимых событий - новообразования сосудов, инвазии, эмболизации сосудов, миграции, адгезии к стенкам сосудов, пенетрации эндотелия сосудов, формирования собственного микроокружения и пролиферации клеток в органе-мишени.

4. На каждом этапе канцерогенеза важную роль играют различные регуляторные факторы. Важная роль

в неопластической трансформации клеток и прогрессировании злокачественных новообразований принадлежит адгезивным молекулам, компонентам ECM, матриксным металлопротеиназам и их ингибиторам, факторам, стимулирующим ангиогенез в опухоли тромбоспондинам, фактору роста эндотелия (VEGF) и некоторым другим, инактивации регуляторных протеинов, контролирующих апоптоз.

Список литературы

- Абелев Г.И. Механизмы дифференцировки и опухолевый рост /Г.И.Абелев // Биохимия. - 2000. - Т.65, №3. - С.126-137.
- Абелев Г.И. Дифференцировочные антигены в опухолях - зависимость от механизмов канцерогенеза и прогрессии (гипотеза) /Г.И. Абелев // Молекулярная биология. - 2003. - Т.37, №1 - С.4-11.
- Коган Е.А. Морфологическая характеристика, морфогенез и гистогенез опухолей. Патологическая анатомия: курс лекций /под ред. В.В.Серова, М.А.-Пальцева. - М.: Медицина, 1998. - С.247-262.
- Куликова К.В. Внутрядерная локализация β -катенина не может считаться достаточным условием для активности канонического сигнального пути Wnt в клеточных линиях меланомы человека /К.В.Куликова, А.В.Посвятенко, Н.В.Гнучев // Молекул. биол. - 2011. - Вып.45, №5. - С.884-891.
- Анализ взаимосвязи внутриклеточной локализации бета-катенина и активности канонического сигнального пути Wnt в клеточных линиях меланомы человека /К.В.Куликова // XXIII Междун. зимняя молодежная научн. школа "Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии" (Москва, Россия, 7-10 февраля 2011 г.). - М., 2011. - С.10.
- Ларин С.С. Гетерогенность паттерна экспрессии молекулярных маркеров в клеточных линиях меланомы человека /С.С.Ларин. - 14-я Междун. Пушкинская школа-конференция молодых ученых "Биология - наука XXI века" (Пушино, Россия, 19-23 апреля 2010 г.). - Пушино, 2010. - С.149.
- Посвятенко А.В. Функциональные свойства и изоформы лиганда Wnt11, экспрессирующийся в клетках линии карциномы кишечника человека HT29 /А.В.Посвятенко, К.В.Куликова // Молекул. биол. - 2012. - Т.46, №1. - С.129-138.
- Фильченков А.А. Визуализация и оценка апоптоза, вызванного противоопухолевой терапией: клинические перспективы /А.А.Фильченков // Онкология. - 2011. - Т.13, №4 (50). - С.266-277.
- Alberts B. Plasma tumor necrosis factor- α soluble receptor p55 (sTNFp55) concentrations in eclamptic, preeclamptic and normotensive pregnant women / B.Alberts // Molecular biology. - 2005. - Vol.265, №14. - P.1209-1215.
- Baritaki S. Inhibition of epithelial to mesenchymal transition in metastatic prostate cancer cells by the novel proteasome inhibitor, NPI-0052: pivotal roles of Snail repression and RKIP induction /S.Baritaki // Oncogene. - 2009. - Vol.28. - P.3573-3585.
- Barrallo-Gimeno A. The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer /A.Barrallo-Gimeno, M.A.Nieto // Development. - 2005. - Vol.132. - P.3151-3161.
- Berger S.I. An operational definition of Epigenetics /S.I.Berger // Genes Dev. - 2009. - Vol.23, №7. - P.781-783.
- Bertolini D.R. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors / D.R.Bertolini // Nature. - 2006. - Vol.319. - P.516-518.
- Capacity of adipose tissue to promote growth and metastasis of a murine mammary carcinoma: effect of estrogen and progesterone /B.E.Elliott // Int J Cancer. - 2008. - Vol.51. - P.416-424.
- Carpenter and G. Epidermal growth factor / G.Carpenter and, S.Cohen // J. Biol. Chem. - 2000. - Vol. 265, №14. - P.7709-7712.
- Campbell L.L. Breast tumor heterogeneity / L.L. Campbell, K. Polyak // Cell Cycle. - 2007. - Vol. 6, №19. - P.2332-2328.
- Cheng L. Allelic imbalance in the clonal evolution of prostate carcinoma /L.Cheng // Cancer. - 1999. - Vol.85, №9. - P.2017-2022.
- Citri A. EGF-ERBB signalling: towards the systems level, Nature Rev Molecular / A.Citri, Y.Yarden // Cell. Biol. - 2006. - Vol.7, №7. - P.505-516.
- Cukierman E. Taking cell-matrix adhesions to the third dimension /E.Cukierman // Science. - 2001. - Vol. 294. - P. 1708-1712.
- Cunha G.R. Role of the stromal microenvironment in carcinogenesis of the prostate /G.R.Cunha // Int. J. Cancer. - 2003. - Vol.107. - P.1-10.
- Sarkar F.H. NF- κ B signaling pathway and its therapeutic implications in human diseases /F.H.Sarkar // Int. Rev. Immunol. - 2008. - Vol.27. - P.293-319.
- De Roock W. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab /W.De Roock // JAMA. - 2010. - Vol.304, № 16. - P.1812-1820.
- De Wever O. Molecular and pathological signatures of epithelial-mesenchymal transitions at the cancer invasion front /O.De Wever // Histochem Cell Biol. - 2008. - Vol.130. - P.481-494.
- Elliott B.E. Co-operative effect of cSrc and ezrin in deregulation of cell-cell contacts and scattering of mammary carcinoma cells /B.E.Elliott // J. Cell. Biochem. - 2004. - Vol.92. - P.16-28.
- Fishel R. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer /R.Fishel // Cell. - 1993. - Vol.75, №5. - P.1027-1038.
- Fried P. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms / P.Fried, K.Wolf // Nat. Rev. Cancer. - 2003. - Vol.3. - P.362-374.
- Fukase K. Bile acids repress E-cadherin through the induction of Snail and increase cancer invasiveness in human hepatobiliary carcinoma /K.Fukase // Cancer Sci. - 2008. - Vol.99. - P.1785-1792.
- Furata E. Metabolic genes in cancer: their roles in tumor progression and clinical implications /E.Furata // Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer. - 2010. - Vol.1805, №2. - P.141-152.
- Gotzmann J. Molecular aspects of epithelial cell plasticity: implications for local tumor invasion and metastasis /J.Gotzmann // Mutat. Res. - 2004. - Vol.566. - P.9-20.
- Groce C.M. Oncogenes and cancer /C.M.Groce // New Engl. J. Med. - 2008. - Vol.358, № 5. - P.502-511.
- Gos M. Epithelial-mesenchymal transition in cancer progression /M.Gos,

- J. MiJozewska, M. Przybyszewska // *Postepy Biochem.* - 2009. - Vol. 55. - P. 121-128.
- Guerrero S. K-ras codon 12 mutation induces higher level of resistance to apoptosis and predisposition to anchorage-independent growth than codon 13 mutation or proto-oncogene over expression /S. Guerrero// *Cancer Res.* - 2000. - Vol. 60, №23. - P. 6750-6756.
- Hernandez-Barrantes S. Regulation of membrane type-matrix metalloproteinases /S. Hernandez-Barrantes// *Nat. Rev. Cancer.* - 2002. - Vol. 12. - P. 131-138.
- Heldin C.H. Dimerization of cell surface receptors in signal transduction / C.H. Heldin// *Cell.* - 2005. - Vol. 80, №2. - P. 213-223.
- Hynes N.E. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors / N.E. Hynes, H.A. Lane // *Nature Rev Cancer.* - 2005. - Vol. 5, №5. - P. 341-354.
- Iversen P.O. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure /P.O. Iversen// *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2002. - Vol. 282. - P. 166-172.
- Inda M. Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant EGFR-induced cytokine circuit in glioblastoma /M. Inda// *Genes. and dev.* - 2010. - Vol. 24, №16. - P. 1731-1740.
- Iwatsuki M. Epithelial mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance /M. Iwatsuki// *Cancer Sci.* - 2010. - Vol. 101, №2. - P. 293-299.
- Julien S. Activation of NF-kappaB by Akt upregulates Snail expression and induces epithelium mesenchyme transition / S. Julien// *Oncogene.* - 2007. - Vol. 26. - P. 7445-7456.
- Kenny P.A. Tumor reversion: Correction of malignant behavior by microenvironmental cues /P.A. Kenny, M.J. Bissel// *Int. J. Cancer.* - 2003. - Vol. 107. - P. 688-695.
- Krieg J. Identification of the two major epidermal growth factor-induced tyrosine phosphorylation sites in the microvillar core protein ezrin /J. Krieg, T. Hunter// *J. Biol. Chem.* - 1992. - Vol. 267. - P. 19258-19265.
- Ku N.O. The cytoskeleton of digestive epithelia in health and disease /N.O. Ku// *Am. J. Physiol.* - 1999. - Vol. 277. - P. G1108-1137.
- Kuukasjarvi T. Genetic heterogeneity and clonal evolution underlying development of asynchronous metastasis in human breast cancer /T. Kuukasjarvi// *Cancer.* - 2007. - Vol. 57, №8. - P. 1597-1604.
- Khanna C. The membrane cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis /C. Khanna// *Nat. Med.* - 2004. - Vol. 10. - P. 182-186.
- Lee J.M. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development and disease /J.M. Lee// *J. Cell Biol.* - 2006. - Vol. 172. - P. 973-981.
- Lengauer C. Genetic instability in colorectal cancers /C. Lengauer, K.W. Kinzler, B. Vogelstein// *Nature.* - 2007. - Vol. 386 (6625). - P. 623-627.
- Lenz H.J. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines /H.J. Lenz// *J. Clin. Oncol.* - 2006. - Vol. 24, №30. - P. 4914-4921.
- Lord R.S. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites /R.S. Lord, B. Bongiovanni, J.A. Bralley// *Altern Med Rev.* - 2002. - Vol. 7. - P. 12-29.
- Makitie T. Ezrin as a prognostic indicator and its relationship to tumor characteristics in uveal malignant melanoma / T. Makitie// *Invest Ophthalmol Vis Sci.* - 2001. - Vol. 42. - P. 2442-2449.
- Masuda M. Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Activation of HER-2/neu and Downstream Signaling Pathways in Human Head and Neck and Breast Carcinoma Cells /M. Masuda// *Clin. Cancer Res.* - 2003. - Vol. 9. - P. 3486-3491.
- Meng Q. Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes / Q. Meng// *J. Mol. Med.* - 2000. - Vol. 78, №3. - P. 155-165.
- Moorman A.F. Expression patterns of mRNAs for alpha-fetoprotein and albumin in the developing rat: the ontogenesis of hepatocyte heterogeneity /A.F. Moorman// *Histochem. J.* - 2000. - Vol. 22. - P. 653-660.
- Micalizzi D.S. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer / D.S. Micalizzi, H.L. Ford// *Future Oncol.* - 2009. - Vol. 5, №8. - P. 1129-1143.
- Neumann J. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer / J. Neumann// *Pathol. Res. Pract.* - 2009. - Vol. 205. - P. 858-862.
- Normanno N. Target-based agents against ErbB receptors and their ligands: a novel approach to cancer treatment / N. Normanno// *Endocr. Rel. Cancer.* - 2003. - Vol. 10, №1. - P. 1-21.
- Nieto M.A. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors /M.A. Nieto// *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* - 2002. - Vol. 3. - P. 155-166.
- Pantel K. Dissecting the metastatic cascade / K. Pantel, R.H. Brakenhoff// *Nat Rev Cancer.* - 2004. - Vol. 4. - P. 448-456.
- Peeters M. Mutant (MT) KRAS codon 12 and 13 alleles in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab (pmap) / M. Peeters// Program and abstracts of the 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium (San Francisco, California, January 19-21, 2012). - San Francisco, California, 2012. - Abstract 383.
- Pietras A. Cancer stem cells in tumor heterogeneity /A. Pietras// *Adv. Cancer Res.* - 2011. - Vol. 112. - P. 255-281.
- Polyak K. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits / K. Polyak, R.A. Weinberg// *Nature Rev. Cancer.* - 2009. - Vol. 9, №4. - P. 265-273.
- Qiao H. Cooperative effect of hepatocyte growth factor and fibronectin in anchorage-independent survival of mammary carcinoma cells: requirement for phosphatidylinositol 3-kinase activity / H. Qiao// *Cell Growth Differ.* - 2000. - Vol. 11. - P. 123-133.
- Ridley A.J. Cell migration: integrating signals from front to back /A.J. Ridley// *Science.* - 2003. - Vol. 302. - P. 1704-1709.
- Sanz-Moreno V. Rac activation and inactivation control plasticity of tumor cell movement /V. Sanz-Moreno// *Cell.* - 2008. - Vol. 135, №3. - P. 510-523.
- Stetler-Stevenson W. Proteases in invasion: matrix metalloproteinases /W. Stetler-Stevenson, A.E. Yu// *J. Cell Biol.* - 2001. - Vol. 11. - P. 143-152.
- Strippoli R. Epithelial-to-mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells is regulated by an ERK/NF-kappaB/Snail1 pathway /R. Strippoli// *Dis. Model Mech.* - 2008. - Vol. 1. - P. 264-274.
- Surh Y.J. Inhibition of phorbol ester-induced COX-2 expression by epigallocatechin gallate in mouse skin and cultured human mammary epithelial cells / Y.J. Surh// *J. Nutr.* - 2003. - Vol. 133, №11 (Supl.1). - P. 3805S-3810S.
- Sullivan K. Impact of KRAS Mutations on Management of Colorectal Carcinoma / K. Sullivan, P. Kozuch// *Pathol Res Intern.* - 2011. - P. 1-11.
- Soh J. Oncogene mutations, copy number gains and mutant allele specific imbalance (MASI) frequently occur

- together in tumor cells /J.Soh //PLoS One.- 2009.- Vol.14, №4 (10).- P.7464.
- Shaw L.M. Function of the integrin $\alpha 5 \beta 1$ in metastatic breast carcinoma cells assessed by expression of a dominant negative receptor /L.M.Shaw //Cancer Res.- 2006.- Vol.56.- P.959-963.
- Snijder B. Origins of regulated cell-to-cell variability /B.Snijder, L.Pelkmans // Nature Rev. Mol. Cell Biol.- 2011.- Vol.12, №2.- P.119-125.
- Symmans W.F. Paclitaxel-induced apoptosis and mitotic arrest assessed by serial fine-needle aspiration: implications for early prediction of breast cancer response to neoadjuvant treatment /W.F.Symmans //Clin. Cancer Res.- 2011.- Vol.6.- P.4610-4617.
- Shipitsin M. Molecular definition of breast tumor heterogeneity /M.Shipitsin // Cancer Cell.- 2007.- Vol.11, №3.- P.259-273.
- Tabernero J. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer /J. Tabernero //J. Clin. Oncol.- 2007.- Vol.25, №33.- P.5225-5232.
- Tanimura Y. Tumor necrosis factor alpha promotes invasiveness of cholangiocarcinoma cells via its receptor, TNFR2 /Y.Tanimura //Cancer Lett.- 2005.- Vol.219.- P.205-213.
- Tashjian A.H. Alpha and beta human transforming growth factors stimulate prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse calvaria /A.H.Tashjian //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2005.- Vol.82.- P.4535-4538.
- Tlsty T.D. Tumor stroma and regulation of cancer development /T.D.Tlsty, L.M.Coussens //Annu. Rev. Pathol.- 2006.- Vol.1.- P.119-150.
- Transcription factors, normal myeloid development, and leukemia /D.G.Tenen //Blood.- 1997.- Vol.90.- P.489-519.
- Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression /J.P.Thiery //Nat. Rev. Cancer.- 2002.- Vol.2.- P.442-454.
- Tsuji T. Epithelial-mesenchymal transition and cell cooperativity in metastasis /T. Tsuji, S.Ibaragi, G.F.Hu //Cancer Res.- 2009.- Vol.69.- P.7135-7139.
- Vayalil P.K. Treatment of epigallocatechin-3-gallate inhibits matrix metalloproteinases-2 and -9 via inhibition of activation of mitogen-activated protein kinases, c-jun and NF-kappaB in human prostate carcinoma DU-145 cells /P.K.Vayalil, S.K.Katiyar //Prostate.- 2004.- Vol.59, №1.- P.33-42.
- Visvader J.E. Cells of origin in cancer /J.E. Visvader //Nature.- 2011.- Vol.469 (7330).- P.314-322.
- Voltz W. Expanding the role of NHERF, a PDZ-domain containing protein adapter, to growth regulation /W.Voltz, J.Weinman, S.Shenolikar //Oncogene.- 2001.- Vol.20.- P.6309-6314.
- Voulgari A. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic /A. Voulgari, A. Pintzas // Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.- 2009.- Vol.1796, №2.- P.75-90.
- Yu Y. Expression profiling identifies the cytoskeletal organizer ezrin and the developmental homeoprotein Six-1 as key metastatic regulators /Y.Yu //Nat Med.- 2004.- Vol.10.- P.175-181.
- Wang F. Reciprocal interactions between $\alpha 3 \beta 1$ integrin and epidermal growth factor receptor in three-dimensional basement membrane breast cultures: A different perspective in epithelial biology /F.Wang //Proc Natl. Acad. Sci. USA.- 1998.- Vol.95.- P.14821-14826.
- Weigelt B. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases /B.Weigelt //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2003.- Vol.100, №26.- P.15901-15905.
- Wu Y. Snail More than EMT /Y.Wu, B.P.Zhou //Cell Adh Migr.- 2010.- №4.- P.1423-1431.
- Zulehner G. Epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma /G.Zulehner //Future Oncol.- 2009.- Vol.5.- P.1169-1179.

Мніхович М.В., Циперович К., Яхонсон М., Гітерман Ц., Гаврилюк А.А., Фоміна Л.В., Гумінський Ю.І., Вернигородський С.В., Тернів М.М., Мігльяс В.Г.

МІЖКЛІТИННІ ВЗАЄМОДІЇ ПРИ ІНВАЗІЇ КЛІТИН: МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Резюме. В статті представлений огляд сучасної літератури, присвяченої клітинним взаємодіям при інвазії кліток. Особлива увага присвячена інвазії клітин у пухлинному рості та у процесі метастазування. Обговорюється роль компонентів мікрооточення, молекул міжклітинної або клітинно-матричної адгезії в інвазії та метастазуванні.

Ключові слова: інвазія, метастазування, клітинна адгезія, позаклітинний матрикс, пухлина, міграція.

Mnikhovich M.V., Tsiperovich K., Yakhonson M., Giterman T., Gavrilyuk A.A., Fomina L.V., Guminskiy Yu.I., Vernigorodskiy S.V., Ternov M.M., Miglyas V.G.

INTERCELLULAR INTERACTIONS AT CELL INVASION: MORPHOLOGICAL AND MOLECULE-BIOLOGICAL PECULIARITIES

Summary. The article presents the review of modern literature, devoted to cellular interactions in cell invasions. Special attention is given to cell invasion in tumor growth and metastasis. The role of microenvironment components, molecule of intercellular and cell-matrix adhesion in processes of invasion and metastasis is discussed.

Key words: invasion, metastasis, cell adhesion, extracellular matrix, tumor, migration.

Стаття надійшла до редакції 09.11.2012р.

© Семененко С.И.

УДК: 616-28-008.55-08-07

Семененко С.И.

Винницький національний медичинський університет імені Н.И.Пирогова (ул. Пирогова, 56, г.Вінниця, 21018, Україна)

СИНДРОМ ГОЛОВОКРУЖЕННЯ: КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА І СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ