

ОСОБЕННОСТИ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ИНВАЗИИ КЛЕТОК

М. В. Мнихович¹, К. Циперович², М. Яхонсон², Ц. Гитерман²,
А. А. Гаврилюк³, Л. В. Фомина³, Ю. И. Гуминский³, С. В. Вернигородский³,
М. М. Тернов¹, В. Г. Мигляс⁴

¹ФГБУ "Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН",
г. Москва, Россия

²Научно-исследовательский центр биологии развития и исследования рака
Медицинского факультета Тель-Авивского университета, Тель-Авив,
Рамат-Авив, Израиль

³Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
г. Винница, Украина

⁴Медицинский факультет Ужгородского национального университета,
г. Ужгород, Украина

Статья посвящена обзору публикаций, посвященных анализу комплексной морфогенетической проблемы, основу которой составляют процессы миграции, естественного отбора, деградации внеклеточного матрикса, индукции клеточной полярности, обеспечивающие в тканях и органах феномен инвазии и метастазирования опухолевых клеток.

Ключевые слова: клеточная инвазия, межклеточные взаимодействия, опухоль, метастазы.

© The Authors, 2012

Mnikhovich M. V., Tsiperovich K., Yakhonson M., Giterman Ts., Gavriilyuk A. A., Fomina L. V., Guminskiy Yu. I., Vernigrodskiy S. V., Ternov M. M., Miglyas V. G.

Peculiarities of Intercellular Interactions in Cellular Invasion

The article is devoted to a review of publications on the analysis of a complex morphogenetic problem, which is based on the processes of migration, natural selection, extracellular matrix degradation, cell polarity induction, providing the phenomenon of invasion and metastasis in tissues and organs.

Keywords: cell invasion, intercellular interactions, tumor, metastasis.

Инвазивный рост является комплексной морфогенетической программой, в которой пролиферативные процессы интегрированы в независимые процессы – естественный отбор, миграцию, индукцию клеточной полярности и деградацию внеклеточного матрикса (ВКМ) [1, 3, 5, 30].

Проблема инвазивной и метастазизирующей способности опухолевых клеток обсуждается во множестве публикаций. Большинство авторов указывают на тот факт, что феномен инвазии и метастазирования опухолевых клеток является следствием приобретения ими целого ряда фенотипических характеристик: нарушения адгезивных взаимодействий клеток опухоли друг с другом, с нормальными клетками микроокружения и с ВКМ; продуцирования протеолитических ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс; приобретения клеткой подвижного фенотипа, включающего изменения морфологии и цитоскелета; индуцирования ангиогенеза, обеспечивающего дополнительные пути эвакуации клеток первичной опухоли. Все эти признаки оп-

ределяются экспрессией различных молекул, кодируемых генами-активаторами и генами-супрессорами инвазии и/или метастазирования [2, 3, 9, 15, 28, 40, 53, 59].

Несмотря на большой фактический материал, механизм инвазии и метастазирования опухолевых клеток по ряду принципиальных обстоятельств до конца еще не установлен [3, 79]. Это касается и разработки вопроса физико-химических особенностей, наиболее характерных для состояния активно растущих опухолевых клеток, выступающих, в том числе, в качестве индукторов их инвазивных свойств. С точки зрения системного подхода изучение проблемы инвазии и метастазирования опухолей целесообразно начинать с выяснения механизмов антиадгезии, инвазивного роста и подвижности клеток в норме, когда межклеточные взаимодействия контролируются системами регуляции организма [1, 3, 6, 11, 26, 54].

Вступая в клеточный цикл, в ответ на внешние митогенные стимулы клетки осуществляют синтез ДНК. 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 активацией транскрипции соответствующих генов [10, 16, 26]. Первыми активируются гены, кодирующие белки циклины. Они названы так потому, что их внутриклеточная концентрация на протяжении клеточного цикла периодически меняется, достигая максимума в определенных стадиях. Циклины являются специфическими активаторами семейства циклин-зависимых протеинкиназ (ЦЗП) – основных участников индукции транскрипции генов, контролирующего клеточный цикл. Активация индивидуальной ЦЗП происходит после ее взаимодействия со специфическим циклином, и образование этого комплекса становится возможным после достижения циклином критической концентрации. При уменьшение внутриклеточной концентрации определенного циклина происходит обратимая инактивация соответствующей ЦЗП. Некоторые ЦЗП активируются более чем одним циклином. В этом случае группа циклинов, передавая протеинкиназы друг другу, поддерживает их в активированном состоянии длительное время. Такие изменения активации ЦЗП возникают на протяжении G₁- и S-фаз клеточного цикла [30, 42, 49].

Клеточное деление 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 (ЦЗК), активируются при связывании с белковым Ко-фактором – циклином, что способствует смене фаз митотического цикла. ЦЗК ингибируются специфическими белками (ЦЗК-ингибиторами), что препятствует реализации клеточного цикла [4, 21]. ЦЗК регулируют переход к синтезу ДНК и митозу; в неактивном состоянии обеспечивают клеточную дифференцировку и контролируют старение. Многие гормоны и ростовые факторы влияют на клеточный рост через сигнальные пути, которые модифицируют активность циклинов. Описано несколько типов циклинов, ассоциируясь с ЦЗК в различные фазы клеточно-

го цикла, обеспечивают их реализацию. Циклин А связывается с ЦЗП2 в S- и G₂-фазы, с ЦЗП2 или ЦЗП1 – в G₂- и M-фазы; циклин А определяется в S-фазу, его концентрация увеличивается на протяжении клеточного цикла к G₂-фазе, что дает возможность использовать его как маркер пролиферации [34, 50, 58]. 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), имеют высокую степень пролиферации. Циклины типа D принадлежат семейству протеинов, регулирующих активность ЦЗП в G₁-фазу клеточного цикла. Установлено, что уровень активации циклина D в конце G₁-фазы определяет дальнейшее развитие эпителиальных клеток почечных канальцев за счет гиперплазии, либо гипертрофии. Циклины D₁ и D₂ обнаруживаются в G₁-фазе клеточного цикла, ускорение этой фазы напрямую зависит от степени их экспрессии. Экспрессии циклина D₃ в G₁-фазу предшествуют D₁ и D₂ белки. Наряду с известными регуляторами перехода клетки из G₁- в S-фазу повышение концентрации циклина Е укорачивает G₁-фазу и способствует быстрому переходу клетки в S-фазу. Дисрегуляция экспрессии и изменения активности циклина Е коррелируют с частотой развития злокачественных новообразований, поэтому ему отводят важную роль в онкогенезе. Циклин G экспрессируется на протяжении всей G₁-фазы до перехода в S-фазу и играет центральную роль в репликации ДНК. Данный циклин является одним из белков-мишеней для гена-супрессора опухолевого роста p53 [45, 84].

Пролиферация клеток может регулироваться как диссоциацией комплекса ЦЗП–циклины, так и ингибитором циклин зависимых киназ (ИЦЗК), контролирующими клеточный цикл. Дисрегуляция ИЦЗК приводит к неконтролируемому клеточному росту и развитию опухолей. Известно два семейства ИЦЗК на основе их взаимодействия с ЦЗП и гомологии последовательностей. Члены этого семейства взаимодействуют с комплексом циклин–ЦЗП и ингибируют киназную активность циклин А / ЦЗП2- и циклин Е / ЦЗП2-комплексов. Повышенная экс-

прессия С1Р/К1Р-ингибиторов вызывает остановку митотического цикла в G1-фазе. p21 и p27, являясь негативными регуляторами комплексов циклин А/ЦЗП2 и циклин Е/ЦЗП2, выступают позитивными регуляторами комплексов циклин D/ЦЗП4, обеспечивая стабильность циклина D и его ядерную локализацию [45, 48, 59, 72].

На протяжении клеточного цикла 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 поврежденных, либо включить механизмы апоптоза.

Многочисленные исследования свидетельствуют 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 ЦЗП (ЦЗП4), ген циклина (CCND1) и ген CD1 (p16INK4A), специфически подавляющий активность двух киназ – ЦЗП4 и ЦЗП6. 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 степени фосфорилирования белка Rb и остановке пролиферации клеток, а инактивация вызывает неопластический рост. В связи с этим мутации и перестройки этого гена могут стать причиной развития глиом, меланом, лейкозов, карцином [1, 7, 12, 24].

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 микроциркуляторного русла с последующей пенетрацией сосуда и образованием вторичных очагов опухолевого роста, – на данные моменты изучены недостаточно полно.

В гетерогенной популяции клеток первичной опухоли способность к инвазии выражена не одинаково. Малые суб-

популяции клеток, предсуществующие в первичной опухоли и обладающие способностью к выживанию после проникновения в систему микроциркуляции, являются источниками метастазов [54, 57, 81, 85]. Изучение этих механизмов осуществляется как *in vivo*, на лабораторных животных, так и *in vitro* – на различных моделях в условиях культивирования клеток, что особенно эффективно для изучения инвазивной способности трансформированных и опухолевых клеток. При этом используются модели инвазии монослоя эндотелиальных клеток, хорионаллантоисной 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 [18, 19].

Адгезивные взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом или друг с другом играют первостепенную роль в эмбриогенезе и сохранении тканевой целостности [26, 38, 70]. Повреждение этих механизмов наблюдается при широком спектре патологических состояний: хроническом воспалении, нейромышечных и неврологических расстройствах, а также при опухолевой инвазии и метастазировании [8, 13, 26, 47].

В процессе инвазивного роста опухолевые клетки вступают во взаимодействие с другими клетками и различными структурами внеклеточного матрикса окружающих нормальных тканей. Проникнув в систему циркуляции, опухолевые клетки вступают в контакт с эндотелием сосудов, а затем – с субэндотелиальными структурами матрикса, осуществляя экстравазацию и формирование метастатических очагов [26, 30]. Специфика таких взаимодействий опухолевых клеток с клетками и внеклеточным матриксом организма-хозяина осуществляется благодаря широкому спектру молекул адгезии, локализующихся на поверхности как самих опухолевых так и неизмененных клеток, с которыми они связываются, в частности эндотелиальных клеток микрососу-

дов. Молекулы адгезии выполняют при этом функцию рецепторов, специфически связывающихся со своими лигандами на поверхности других клеток или внеклеточного матрикса. Такая специфичность связывания в значительной мере определяет органную избирательность метастазов [34, 56].

При раке молочной железы, мочевого пузыря, легкого, тела матки обнаруживают мутации генов кадгеринов и катенинов, ведущие к ослаблению межклеточных связей. Кроме того, изменение структуры и недостаток кадгеринов и катенинов повышают способность опухоли к метастазированию [23, 28, 31, 46].

Интегрины обеспечивают адгезию клеток к компонентам внеклеточного матрикса и в некоторых случаях – к другим клеткам. Многие интегрины проявляют сродство к гликопротеидам базальной мембраны и внеклеточного матрикса. Утрата некоторых интегринов, наблюдаемая при раке молочной железы, предстательной железы, толстой кишки или их избыток – при меланоме, плоскоклеточном раке полости рта, носоглотки или гортани, сопряжены с высокой степенью злокачественности опухоли [6, 7]. Связывание интегринов с лигандами и сближение клеток необходимы для перестройки базальной мембраны, происходящей при ангиогенезе. Взаимодействие интегринов с белками внеклеточного матрикса в некоторых случаях препятствует апоптозу [8, 76]. 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 [32]. Таким образом, интегрины определяют дальнейшую судьбу опухолевой клетки [29, 81].

Нарушение процесса адгезии способно либо усилить, либо подавить инвазивный рост. К молекулам клеточной адгезии относятся интегрины, кадгерины, иммуно-глобулины и селектины, а также протеогликаны.

Клетки, в том числе опухолевые, могут экспрессировать наборы различных молекул адгезии [2, 27, 40]. Так эндотелий экспрессирует интегрины, V-кадгерины, E-селектины, P-селектины. Экспрессия молекул адгезии может регулироваться различными факторами, например, внешними – гормонами, росто-

выми факторами, цитокинами, блокаторами кальциевых каналов. Так известно, что 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. Кадгерины, селектины и большинство интегринов являются кальций-зависимыми и регулируются уровнем внутриклеточного кальция [65, 68, 74].

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 способны индуцировать миграцию клеток [62]. В большинстве карцином адгезивная способность E-кадгеринов заметно снижена, что приводит к нарушению межклеточных контактов и облегчает освобождение клеток из первичного опухолевого узла [63, 70]. Очевидно, это связано с активной сигнальной трансдукцией 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 трансдукции. Помимо гомофильной межклеточной адгезии, E-кадгерин способен в пентамерной 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-кадгерин-зависимую адгезию [43, 53].

Трансмембранные рецепторы, кадгерины, 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 кадгеринов: N, P, PC43, human

Fat, FIB1, FIB2, FIB3. FIB1 и FIB2 экспрессируются исключительно в фибробластах. Human Fat – гомолог опухолевого супрессора Fat у *Drosophila* [58, 61]. E-кадгерин подавляет способность к инвазии и метастазированию в эпителиальных опухолевых клетках. Утрата экспрессии и функции E-кадгерина приводит к увеличению инвазивности клеток в культуре, а недостаток или мутации это молекулы коррелируют со способностью к инвазии и метастазированию в некоторых опухолях у человека. Элиминация гена E-кадгерина у мышей существенно увеличивает летальность уже на самых ранних стадиях развития, что безусловно затрудняет исследование его роли как опухолевого супрессора, но показывает, значимость этого белка для развития организма [51,78].

В клетках плоскоклеточного рака человека, экспрессирующих N-кадгерин и обладающих распластанным фибробластоподобным фенотипом, экспрессия E- и P-кадгеринов подавлена. Трансфекция этих клеток антисенс N-кадгерином приводила к реверсии нормального эпителиального фенотипа и увеличению экспрессии E- и P-кадгеринов. Кроме того, трансфекция нормальных эпителиальных клеток N-кадгерином вызывала уменьшение экспрессии E- и P-кадгеринов, что выражалось в фибробластоподобном фенотипе этих клеток. Во всех случаях уровни экспрессии N- и E-кадгеринов были обратно пропорционально взаимосвязаны. Показано, что экспрессия N-кадгерина эпителиальными клетками может приводить к приобретению менее адгезионного фенотипа, типичного для инвазирующих опухолевых клеток [27].

Появление экспрессии N-кадгерина на клетках, потерявших E-кадгерин, может свидетельствовать о существовании “кадгеринового переключения” адгезивных эпителиальных кадгеринов (E-кадгерин) на мезенхимальные, миграционные кадгерины (N-кадгерин), способствующие опухолевой инвазии. Подобный эффект смены кадгеринов наблюдают не только при опухолевом росте, но и в эмбриогенезе [36].

Смена экспрессии кадгеринов регулируется фактором роста гепатоцитов (ФРГ), играющим ведущую роль в миграции клеток и инвазивном росте в большинстве тканей [52, 76]. ФРГ стимулирует рост, подвижность кератиноцитов, обра-

зование 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 с-met и активацию ряда белков, связанных с киназным доменом [88]. Внеклеточная область рецепторов ФРГ содержит так называемый sema-домен – консервативную последовательность, содержащую примерно 500 аминокислотных остатков. Этот домен был первоначально найден в белках семафоринах и плексинах. Рецепторы ФРГ, семафорины и плексины близки не только структурно, но и функционально. Они кооперируются в контроле инвазивного роста [36, 61].

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 родственные интегриновые рецепторы (VLA-2) для ламинина и коллагена базальной мембраны, которые локализуются 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 интегрины, являющиеся рецепторами для многих компонентов ВКМ, включая фибронектин, ламинин, коллагены и витронектин [18, 22]. Помимо формирования клеточно-матриксных контактов, интегрины обеспечивают передачу информации “наружу” и “внутри”. С помощью сигнала “наружу” клетки регулируют аффинный статус интегриновых рецепторов. В ответ на последователь-

ность внутриклеточных сигналов через цитоплазматический домен происходят конформационные изменения области связывания внеклеточного домена и меняется аффинный статус интегриновых рецепторов. Сигналы “внутри” возникают после связывания интегринов с компонентами ВКМ и вовлекают в регуляцию большинство основных внутриклеточных процессов. В результате; связывания интегрин с лигандом происходит перестройка его цитоплазматического домена с образованием фокальной адгезивной бляшки – 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 [24, 40]. 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 внеклеточным матриксом;

– 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.

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 [33, 44, 54].

Примерами активаторов могут служить гены, кодирующие некоторые молекулы межклеточной гетеротипической адгезии или адгезии опухолевой клетки с внеклеточным матриксом (например, ин-

тегрин α -6- β 1 или CD 44), протеолитические энзимы. Сюда же следует отнести гены, которые кодируют белки, участвующие в цепи последовательной передачи внешних сигналов (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 *ras* и рассматриваемый как ген-активатор инвазии. Есть данные, что опухолевые клетки, трансфицированные онкогенами, кодирующими G-белки семейства *ras*, приобретают инвазивные и (или) метастатические свойства [16, 36].

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 [77, 83].

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 [65, 69].

Потеря клетками клеточно-матриксных контактов является инициирующим 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 матриксных

металлопротеиназ (ММП), способствующих расщеплению большинства компонентов ВКМ, играет важную роль в миграции клеток и инвазивном росте [33].

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.

Особое место отводится ММП в развитии процессов инвазии и метастазирования опухолей [64, 76]. 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 ибрилярные 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 $\frac{1}{4}$ 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 [80].

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 связан-

ные 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 инвазию 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 [87].

$\alpha_v\beta_3$ 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 [25, 47].

Экспрессию ММП, 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 ММП [61]. Плазмин активирует превращение латентных форм ФРФ-2 и ТФРр в активные и появление иРА из комплекса про-Ура \square uPAR. 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 uPAR uPAR действует как витронектин новый рецептор и как регулятор функции интегринов. Комплекс uPAR \square иРА стимулирует миграцию клеток через протеолитическую активность и активацию ростовых факторов, способст-

вующих пролиферации и миграции клеток, в первую очередь ФРГ [70]. На следующей ступени инвазии происходит миграция опухолевых клеток через расщепленные структуры базальных мембран и зоны протеолиза в матриксе [57, 65].

Миграция регулируется цитокинами и факторами роста, продуцируемыми опухолевыми и резидентными клетками (например, ФРГ, ФРФ, ИПФР-I и -II, ТФРβ, ЭФР, ТФРα) [14, 17, 55]. 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 деградацию соединительной ткани. Миграция клеток осуществляется за счет их динамического взаимодействия друг с другом и с внеклеточным матриксом [37,41]. Трансмембранные белки интегрины связывают внеклеточный матрикс с цитоскелетом путем образования специальных белковых комплексов. Лигандами интегринов служат белки внеклеточного матрикса (ламинин, фибронектин), а цитоплазматические участки интегринов соединены с актиновыми филаментами цитоскелета с помощью таких белков, как талин, тензин, актинин-альфа [61, 75, 78].

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 [76].

Эти факторы через специфические сигнальные пути стимулируют пролиферацию клеток и активацию протеаз, способствующую деградацию внеклеточного матрикса.

Активация хемотаксиса для опухолевых клеток обеспечивается еще и продуктами расщепления компонентов ВКМ (коллаген, ламинин 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 [1, 34].

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 [20, 66].

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 происходят 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 [57, 64, 73].

Таким образом, резюмируя большой обзор материала, можно заключить следующее, что инвазивные свойства опухолевых клеток и их способность формировать метастазы в конечном итоге и определяет прогноз новообразований. 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. Миграция клеток опухоли за пределы первичного очага, то есть их способ-

ность 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. На каждом этапе канцерогенеза важную роль играют различные регуляторные факторы [85]. Важная роль в неопластической трансформации клеток и прогрессировании злокачественных новообразований принадлежит адгезивным молекулам, компонентам ЕСМ, ММП и их ингибиторам, факторам, стимулирующим ангиогенез в опухоли тромбоспондинам, фактору роста эндотелия и некоторым другим, инактивации регуляторных протеинов, контролирующих апоптоз.

Список литературы

1. *Абелев Г. И.* Механизмы дифференцировки и опухолевый рост // Биохимия. 2000. Т. 65. С. 126–137.
2. *Абелев Г. И.* Дифференцировочные антигены в опухолях – зависимость от механизмов канцерогенеза и прогрессии (гипотеза) // Молекуляр. биология. 2003. Т. 37. С. 4–11.
3. *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.
4. *Куликова К. В., Посвятенко А. В., Гнучев Н. В.* Внутриядерная локализация β -катенина не может считаться достаточным условием для активности канонического сигнального пути Wnt в клеточных линиях меланомы человека // Молекулярная биология. 2011. Т. 45, № 5. С. 884–891.
5. *Куликова К. В., Посвятенко А. В., Гнучев Н. В., Георгиев Г. П., Кибардин А. В., Ларин С. С.* Анализ взаимосвязи внутриклеточной локализации бета-катенина и активности канонического сигнального пути Wnt в клеточных линиях меланомы человека // XXIII Международная зимняя молодежная научная школа “Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии”. М., 2011. С. 10.
6. *Ларин С. С.* Гетерогенность паттерна экспрессии молекулярных маркеров в клеточных линиях меланомы человека // 14 Международная Пуштинская школа-конференция молодых ученых “Биология – наука XXI века”. Пушкино, 2010. С. 149.
7. *Посвятенко А. В., Куликова К. В.* Функциональные свойства новой изоформы лиганда Wnt11, экспрессирующийся в клетках линии карциномы кишечника человека HT29 // Молекулярная биология, 2012. Т. 46, № 1. С. 129–138.
8. *Фильченков А. А.* Визуализация и оценка апоптоза, вызванного противоопухолевой терапией: клинические перспективы // Онкология. 2011. Т. 13, № 4. С. 266–277.
9. *Alberts B., Johnson A., Lewis J., et al.* Plasma tumor necrosis factor- α soluble receptor p55 (sTNFp55) concentrations in eclamptic, preeclamptic and normotensive pregnant women // Molecular biology. 2005. V. 265, № 14. P. 1209–1215.
10. *Baritaki S., Chapman A., Yeung K., Spandidos D.A., Palladino M., Bonavida B.* 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 // Oncogene. 2009. V. 28, N 3. P. 573–85.
11. *Barrallo-Gimeno A., Nieto M. A.* The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer // Development. 2005. V. 132, N 3. P. 151–161.
12. *Berger S. I., Kouzarides T., Shiekhhattar R., et al.* An operational definition of epigenetics // Genes Dev. 2009. V. 23, N 7. P. 781–783.
13. *Bertolini D.R., Nedwin G., Brigman D., Smith D., Mundy G. R.* Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors // Nature. 2006. N 319. P. 516–518.
14. *Carpenterand G., Cohen S.* Epidermal growth factor // J Biol. Chem. 2000 V. 265, N 14. P. 7709–7712.
15. *Campbell L. L., Polyak K.* Breast tumor heterogeneity // Cell Cycle. 2007, 6 (19). P. 2332–2338.
16. *Cheng L., Bostwick D. G., Li G., et al.* Allelic imbalance in the clonal evolution of prostate carcinoma // Cancer. 1999. V. 85, N 9. P. 2017–2022.
17. *Citri A., Yarden Y.* EGF-ERBB signalling: towards the systems level // Nature Rev. Molecular Cell. Biol. 2006. V. 7, N 7. P. 505–516.
18. *Cukierman E., Pankov R., Stevens D. R., Yamada K. M.* Taking cell-matrix adhesions to the third dimension // Science. 2001. V. 294. P. 1708–1712.
19. *Cunha G. R., Hayward S. W., Wang Y. Z., Ricke W. A.* Role of the stromal microenvironment in carcinogenesis of the prostate // Int. J. Cancer. 2003. V. 107. P. 1–10.
20. *Sarkar F. H., Li Y., Wang Z., Kong D.* NF-kappaB signaling pathway and its therapeutic

- implications in human diseases // *Int. Rev. Immunol.* – 2008. N 27. P. 293–319.
21. *De Roock W., Jonker D. J., Di Nicolantonio F., et al.* Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // *JAMA.* 2010. N. 304. P. 1812–1820.
 22. *De Wever O., Pauwels P., De Craene B., Sabbah M., et al.* Molecular and pathological signatures of epithelial-mesenchymal transitions at the cancer invasion front // *Histochem. Cell Biol.* 2008. N. 130. P. 481–494.
 23. *Elliott B. E., Tam S. P., Dexter D., Chen Z. Q.* Capacity of adipose tissue to promote growth and metastasis of a murine mammary carcinoma: effect of estrogen and progesterone // *Int. J. Cancer.* 2008. N. 51. P. 416–424.
 24. *Elliott B. E., Qiao H., Louvard D., Arpin M.* Co-operative effect of cSrc and ezrin in deregulation of cell-cell contacts and scattering of mammary carcinoma cells // *J. Cell Biochem.* 2004; 92. P. 16–28.
 25. *Fishel R., Lescoe M. K., Rao M. R., et al.* The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer // *Cell.* 1993. V. 75. N 5. P. 1027–1038.
 26. *Fried P., Wolf K.* Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms // *Nat. Rev. Cancer.* 2003. V. 3. P. 362–374.
 27. *Fukase K., Ohtsuka H., Onogawa T., Oshio H., et al.* Bile acids repress E-cadherin through the induction of Snail and increase cancer invasiveness in human hepatobiliary carcinoma // *Cancer Sci.* 2008; 99. P. 1785–1792.
 28. *Furata E., Okuda H., Kobayashi A., et al.* Metabolic genes in cancer: their roles in tumor progression and clinical implications // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* 2010; 1805 (2). P. 141–152.
 29. *Gotzmann J., Mikula M., Eger A. et al.* Molecular aspects of epithelial cell plasticity: implications for local tumor invasion and metastasis // *Mutat. Res.* 2004. V. 566. P. 9–20.
 30. *Groce C. M.* Oncogenes and cancer // *New Engl. J. Med.* 2008. V. 358, N. 5. P. 502–511.
 31. *Gos M., MiJoszewska J., Przybyszewska M.* Epithelial-mesenchymal transition in cancer progression // *Postepy Biochem.* 2009. N. 55. P. 121–128.
 32. *Guerrero S., Casanova I., Farre' L., Mazo A., et al.* 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 overexpression // *Cancer Res.* 2000. V. 60, N 23. P. 6750–6756.
 33. *Hernandez-Barrantes S., Bernardo M., Toth M., Fridman R.* Regulation of membrane type-matrix metalloproteinases // *Semin Cancer Biol.* 2002. V. 12. P. 131–138.
 34. *Heldin C. H.* Dimerization of cell surface receptors in signal transduction // *Cell.* 2005. V. 80, N. 2. P. 213–223.
 35. *Hynes N. E., Lane H. A.* ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors // *Nature Rev. Cancer.* 2005, V. 5, N. 5. P. 341–354.
 36. *Iversen P. O., Woldbeck P. R., Tonnessen T., Christensen G.* Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. V. 282. P. 166–172.
 37. *Inda M., Bonavia R., Mukasa A., et al.* Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant EGFR-induced cytokine circuit in glioblastoma // *Genes and Dev.* 2010. V. 24, N 16. P. 1731–1740.
 38. *Iwatsuki M., Mimori K., Yokobori T., et al.* Epithelialmesenchymal transition in cancer development and its clinical significance // *Cancer Sci.* 2010. V. 101, N 2. P. 293–299.
 39. *Julien S., Puig I., Caretti E., Bonaventure J., et al.* Activation of NF-kappaB by Akt upregulates Snail expression and induces epithelium mesenchyme transition // *Oncogene.* 2007; 26. P. 7445–7456.
 40. *Kenny P. A., Bissel M. J.* Tumor reversion: Correction of malignant behavior by micro-environmental cues // *Int. J. Cancer.* 2003. V. 107. P. 688–695.
 41. *Krieg J., Hunter T.* Identification of the two major epidermal growth factor-induced tyrosine phosphorylation sites in the microvillar core protein ezrin // *J. Biol. Chem.* 1992; 267. P. 19258–19265.
 42. *Ku N. O., Zhou X., Toivola D. M., Omary M. B.* The cytoskeleton of digestive epithelia in health and disease // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. P. 1108–1137.
 43. *Kuukasjarvi T., Karhu R., Tenner M., et al.* Genetic heterogeneity and clonal evolution underlying development of asynchronous metastasis in human breast cancer // *Cancer.* 2007. V. 57, N 8. P. 1597–1604.
 44. *Khanna C., Wan X., Bose S., Cassaday R., et al.* The membranecytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis // *Nat. Med.* 2004. N 10. P. 182–186.
 45. *Lee J. M., Dedhar S., Kalluri R., Thompson E. W.* The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease // *J. Cell. Biol.* 2006. P. 172:973–81.
 46. *Lengauer C., Kinzler K. W., Vogelstein B.* Genetic instability in colorectal cancers // *Nature.* 2007; 386 (6625). P. 623–627.
 47. *Lenz H. J., Van Cutsem E., Khambata-Ford F., et al.* Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan,

- oxaliplatin, and fluoropyrimidines // *J. Clin. Oncol.* 2006. V. 24, N. 30. P. 4914–4921.
48. Lord R. S., Bongiovanni B., Bralley J. A. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites // *Altern. Med. Rev.* 2002. N 7. P. 12–29.
 49. Makitie T., Carpen O., Vaheri A., Kivela T. Ezrin as a prognostic indicator and its relationship to tumor characteristics in uveal malignant melanoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. N. 42. P. 2442–2449.
 50. Masuda M., Suzuki M., Lim J. T. E., Weinstein I. B. Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Activation of HER-2/neu and Downstream Signaling Pathways in Human Head and Neck and Breast Carcinoma Cells // *Clin. Cancer Res.* 2003. N. 9. P. 3486–3491.
 51. Meng Q., Qi M., Chen D. Z., Yuan R., et al. Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes // *J. Mol. Med.* 2000. V. 78, N 3. P. 155–165.
 52. Moorman A. F., de Boer P. A., Evans D., et al. Expression patterns of mRNAs for alpha-fetoprotein and albumin in the developing rat: the ontogenesis of hepatocyte heterogeneity // *Histochem. J.* 2000. V. 22. P. 653–660.
 53. Micalizzi D. S., Ford H. L. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer // *Future Oncol.* 2009. V. 5, N 8. P. 1129–1143.
 54. Neumann J., Zeindl-Eberhart E., Kirchner T., Jung A. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer // *Pathol. Res. Pract.* 2009; 205. P. 858–862.
 55. Normanno N., Bianco C., De Luca A., et al. Target-based agents against ErbB receptors and their ligands: a novel approach to cancer treatment // *Endocr. Rel. Cancer.* 2003. V. 10, N 1. P. 1–21.
 56. Nieto M. A. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002. N 3. P. 155–166.
 57. Pantel K., Brakenhoff R. H. Dissecting the metastatic cascade // *Nat. Rev. Cancer.* 2004. N. 4. P. 448–456.
 58. Peeters M., Douillard J. Y., Van Cutsem E., et al. 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 (pmab). Program and abstracts of the 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 19-21, 2012; San Francisco, California. Abstract 383.
 59. Pietras A. Cancer stem cells in tumor heterogeneity // *Adv. Cancer Res.* 2011; 112. P. 255–281.
 60. Polyak K., Weinberg R. A. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits // *Nature Rev. Cancer.* 2009. V. 9, N 4. P. 265–273.
 61. Qiao H., Saulnier R., Patrzykat A., Rahimi N., et al. Cooperative effect of hepatocyte growth factor and fibronectin in anchorage-independent survival of mammary carcinoma cells: requirement for phosphatidylinositol 3-kinase activity // *Cell Growth Differ.* 2000. N 11. P. 123–133.
 62. Ridley A. J., Schwartz M. A., Burridge K., Firtel R. A., et al. Cell migration: integrating signals from front to back // *Science* 2003; 302. P. 1704–1709.
 63. Sanz-Moreno V., Gadea G., Ahn J., et al. Rac activation and inactivation control plasticity of tumor cell movement // *Cell.* 2008. V. 135, N 3. P. 510–523.
 64. Stetler-Stevenson W., Yu A. E. Proteases in invasion: matrix metalloproteinases // *Semin. Cancer Biol.* 2001. V. 11. P. 143–152.
 65. Strippoli R., Benedicto I., Perez Lozano M. L., Cerezo A., et al. Epithelial-to-mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells is regulated by an ERK/NF-kappaB/Snail1 pathway // *Dis Model Mech.* 2008. N 1. P. 264–274.
 66. Surh Y. J. Inhibition of phorbol ester-induced COX-2 expression by epigallocatechin gallate in mouse skin and cultured human mammary epithelial cells // *J. Nutr.* 2003. V. 133, N 11, Supl.1. P. 3805S–3810S.
 67. Sullivan K., Kozuch P. Impact of KRAS Mutations on Management of Colorectal Carcinoma // *Pathol. Res. Intern.* 2011. P. 1–11.
 68. Soh J., Okumura N., Lockwood W. W., et al. Oncogene mutations, copy number gains and mutant allele specific imbalance (MASI) frequently occur together in tumor cells // *PLoS One.* 2009. V. 14, N 4(10). P. 7464.
 69. Shaw L. M., Chao C., Wever U. M., Mercurio A. M. Function of the integrin $\alpha 6 \beta 1$ in metastatic breast carcinoma cells assessed by expression of a dominant negative receptor // *Cancer Res.* 2006; 56. P. 959–963.
 70. Snijder B., Pelkmans L. Origins of regulated cell-to-cell variability // *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2011. V. 12, N 2. P. 119–125.
 71. Symmans W. F., Volm M. D., Shapiro R. L., et al. Paclitaxel-induced apoptosis and mitotic arrest assessed by serial fine-needle aspiration: implications for early prediction of breast cancer response to neoadjuvant treatment // *Clin. Cancer Res.* 2011. N 6. P. 4610–4617.
 72. Shipitsin M., Campbell L. L., Argani P. S., et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity // *Cancer Cell* 2007. V. 11, N 3. P. 259–273.
 73. Tabernero J., Van Cutsem E., Diaz-Rubio E., et al. Phase II trial of cetuximab in combina

- tion with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. V. 25, N 33. P. 5225–5232.
74. *Tanimura Y., Kokuryo T., Tsunoda N., Yamazaki Y., et al.* Tumor necrosis factor alpha promotes invasiveness of cholangiocarcinoma cells via its receptor, TNFR2 // *Cancer Lett.* 2005; 219. P. 205–213.
75. *Tashjian A. H., Voekel E. F., Lazzaro et al.* Alpha and beta human transforming growth factors stimulate prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse calvaria // *PNAS.* 2005; 82. P. 4535–4538.
76. *Tlsty T. D., Coussens L. M.* Tumor stroma and regulation of cancer development // *Annu. Rev. Pathol.* 2006. N 1. P. 119–150.
77. *Tenen D. G., Hromas R., Licht J. D., Zang D. E.* Transcription factors, normal myeloid development, and leukemia // *Blood.* 1997. V. 90. P. 489–519.
78. *Thiery J. P.* Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression // *Nat. Rev. Cancer.* 2002. V. 2. P. 442–454.
79. *Tsuji T., Ibaragi S., Hu G. F.* Epithelial-mesenchymal transition and cell cooperativity in metastasis // *Cancer Res.* 2009; 69. P. 7135–7139.
80. *Vayalil P. K., Katiyar S. 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 // *Prostate.* 2004. V. 59, N 1. P. 33–42.
81. *Visvader J. E.* Cells of origin in cancer // *Nature.* 2011; 469 (7330). P. 314–322.
82. *Voltz W., Weinman J., Shenolikar S.* Expanding the role of NHERF, a PDZ-domain containing protein adapter, to growth regulation // *Oncogene.* 2001; 20. P. 6309–6314.
83. *Voulgari A., Pintzas A.* Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* 2009; 1796 (2). P. 75–90.
84. *Wang F., Weaver V. M., Peterson O. W., et al.* Reciprocal interactions between (31-integrin and epidermal growth factor receptor in three-dimensional basement membrane breas cultures: A different perspective in epithelial biology // *PNAS.* 1998. V. 95. P. 14821–14826.
85. *Weigelt B., Glas A. M., Lodewyk F. A., et al.* Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases // *PNAS.* 2003; 100 (26). P. 15901–15905.
86. *Wu Y., Zhou B. P.* Snail More than EMT // *Cell Adh. Migr.* 2010. N 4. P. 1423–1431.
87. *Yu Y., Khan J., Khanna C., Helman L.* Expression profiling identifies the cytoskeletal organizer ezrin and the developmental homeoprotein Six-1 as key metastatic regulators // *Nat. Med.* 2004. N 10. P. 175–181.
88. *Zulehner G., Petz M., Schneller D., Kornauth C. et al.* Epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma // *Future Oncol.* 2009. N 5. P. 1169–1179.

Информация об авторах

Мнихович Максим Валерьевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник Центральной патолого-анатомической лаборатории ФГБУ “Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН”, г. Москва, Россия. 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3. E-mail: mnichmaxim@yandex.ru

Циперович Константин – доктор медицины, научный сотрудник НИИ центра биологии развития и исследования рака медицинского факультета Тель-Авивского университета, Рамат-Авив, Тель-Авив, Израиль. E-mail: ciper_konst@post.tau.ac.il

Д-р Яхонсон Мира – научный сотрудник НИИ центра биологии развития и исследования рака медицинского факультета Тель-Авивского университета, Рамат-Авив, Тель-Авив, Израиль.

Д-р Гитерман Цви – научный сотрудник НИИ центра биологии развития и исследования рака медицинского факультета Тель-Авивского университета, Рамат-Авив, Тель-Авив, Израиль. E-mail: git_tvi@post.tau.ac.il

Гаврилюк Алла Александровна – к.м.н., доцент, зав. кафедрой патологической анатомии Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина. E-mail: vernsot@rambler.ru

Фомина Людмила Васильевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной анатомии Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина. E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

Гуминский Юрий Иосифович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии Винницкого национального медицинского университета им.Н.И. Пирогова, Винница, Украина. E-mail: guminsky@vsmu.vinnica.ua

Вернигородский Сергей Викторович – к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина. E-mail: vernsot@rambler.ru

Тернов Максим Михайлович – очный аспирант Центральной патологоанатомической лаборатории ФГБУ “Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН”, г. Москва, Россия. 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3.

Мигляс Владимир Георгиевич – к.м.н., доцент, зав. курсом патологической анатомии при кафедре нормальной физиологии и патофизиологии медицинского факультета Ужгородского национального университета, Ужгород, Украина. E-mail: MegicVG@mail.ru

Поступила в редакцию 27.08.2012 г.