

О.А. Бочарова

Адгезионная концепция в биологии злокачественного роста

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, Москва, Каширское ш., 24

В работе выдвигается гипотеза о том, что ключевым механизмом опухолевого процесса является нарушение адгезивных взаимодействий. Дефицит тканеспецифического адгезивного фактора в самом начале неоплазии запускает каскад патологических реакций, приводит к более сложным нарушениям адгезии, которые являются критическими для метастазирования опухоли в другие ткани и органы. Нарушение адгезивных взаимодействий обеспечивает основные свойства опухоли: потерю тканевого контроля пролиферации, анаплазию, инвазию, метастазирование и дефицит иммунологического надзора. Гипотеза создает перспективу для новых способов диагностики, профилактики и лечения опухолей.

Ключевые слова: клеточная адгезия, интегрины, канцерогенез, метастазирование, противоопухолевый иммунитет

О.А. Bocharova

Adhesiveness concept in cancer growth

N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

The present review describes a hypothesis for a critical role of cell adhesive interactions in tumorigenesis. Dysregulation of tissue cell-cell interactions initiates first of all local (in the tissue) and then general (in whole body) conditions for tumor growth. Otherwise imbalance of tissue-specific adhesion factor at the very beginning of carcinogenesis is considered to trigger a cascade of pathological reactions responsible for more severe adhesive disorders that are in turn critical for the «totalitarian» behavior of a tumor and its «colonization» of other tissues and organs. Impaired disturbance is likely to be the key mechanism of carcinogenesis since it is significantly associated with the main features of a tumor: tissue proliferation control loss, anaplasia, invasion, metastasis, and immune surveillance deficit. The hypothesis is supported by evolutionary, biological, histological, immunological, and clinical arguments whose combination does not characterize any other known mechanisms of oncogenesis. The concept of adhesiveness opens new possibilities for the diagnosis, prevention, and treatment of tumors and also improves a strategy for designing.

Key words: cell adhesion, integrins, carcinogenesis, metastasis, antitumor immunity

Онкология располагает обширной информацией о путях возникновения, клеточно-органных и молекулярно-генетических механизмах развития рака, а также о возможностях комплексного лечения онкологических заболеваний с использованием хирургии, химиолучевой и иммунотерапии. Однако смертность от рака продолжает расти [19].

Онкологическая наука на нынешнем этапе обладает глубокими знаниями о различных нарушениях при опухолевом процессе (экспрессия онкогенов и цитокинов, факторы апоптоза, лекарственной резистентности, ангиогенеза, дефицит иммунной реактивности и др.). Однако обобщенной теории рака до сих пор не существует. Ни один из этих факторов нельзя считать специфическим, пусковым, ключевым, «выключением» которого можно предотвратить или остано-

вить опухолевый процесс. Мы располагаем лишь неполными знаниями о том, каким образом опухолевая клетка координирует и связывает огромное число событий, умело используя «предательскую» помощь своего окружения в организме хозяина для его же уничтожения [31].

Нарушение дифференцировки клеток при потере контроля над пролиферативными процессами считают неотделимой чертой опухолевых клеток. При этом клетки опухоли утрачивают взаимодействие друг с другом, с эффекторами иммунитета и как результат со всем организмом. На базе накопленных к настоящему времени исследований нарушение адгезивных взаимодействий предполагается в качестве ключевого механизма неоплазии [2, 7, 34, 55].

Снижение гомотипической адгезии между клетками в наследственно предрасположенной к опухолеобразованию ткани может быть результатом потери или подавления единственного аллеля (нулевой гомози-

Для корреспонденции: Бочарова Ольга Алексеевна, д.б.н., проф., зав. лаб. иммунофармакологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, e-mail: imufarm@rambler.ru

готности, или гемизиготности) гена гликопротеина — «контактина» (вероятно, из семейства кадхеринов), который специфически регулирует межклеточные взаимодействия в ткани, дифференцировку, способствует сохранению постоянства клеток здоровой ткани. В устойчивой к опухолеобразованию ткани содержание «контактина» максимально в период завершения ее дифференцировки и перехода к активному функционированию, однако с возрастом в процессе старения оно снижается [12, 23].

Ослабление адгезионных контактов между клетками связано с дефицитом, в первую очередь, тканеспецифических, а затем и гистонеспецифических (например, из семейства ICAM сверхсемейства иммуноглобулинов) молекул гомотипической адгезии [12, 17, 23, 36—38, 44, 45, 53, 55].

Недостаточность тканеспецифических молекул адгезии изменяет, вероятно, один из центральных механизмов противоопухолевой защиты в ткани, нарушая регуляцию процессов пролиферации и дифференцировки [12, 23, 33, 43, 44, 47, 56, 61, 66, 68].

Дефицит гистонеспецифических молекул гомотипической адгезии, возникающий намного позже, усугубляет ослабление контактных взаимодействий клеток опухоли [18, 21, 26, 49, 56, 61—63, 67]. Это приводит, во-первых, к снижению экспрессии соответствующих лигандов из семейства лейкоцитарных интегринов (например, LFA-1, Mac-1) на поверхности эффекторов иммунитета [39, 52], а, во-вторых, — к усилению на мембранах опухолевых клеток экспрессии молекул адгезии к субстрату, например антигенов поздней активации VLA и цитоадгезинов из семейства интегринов [25, 39, 40, 41, 43, 48, 64]. Первое ограничивает взаимодействие молекул из семейства ICAM с их контррецепторами, снижая подавление клеток мишеней, например, натуральными киллерами и цитотоксическими лимфоцитами, что вносит существенный вклад в экранирование опухоли от противоопухолевого надзора [46, 62, 69]. Второе способствует формированию сосудистой сети опухоли (путем усиления экспрессии, например, молекул VCAM-1), ее инвазии в окружающие ткани и гетеротипической адгезии, что индуцирует процессы пролиферации и еще большее подавление апоптоза, а также по линии обратной связи — дополнительное разобщение клеток опухоли [32, 41, 51, 54, 57]. Таким образом возникают метастазы, которые при усилении адгезивных нарушений усугубляют ускользание опухоли от иммунологического надзора и контроля пролиферации, беспрепятственно захватывая подлежащие и другие ткани, что, в конечном итоге, приводит к гибели организма.

Следовательно, нарушение адгезивных взаимодействий в ткани-мишени создает сначала местные, а

потом и общие условия для развития новообразования. Иными словами, дефицит тканеспецифического адгезионного фактора на начальных этапах развития неоплазии, запуская каскад патологических реакций, приводит к более сложным нарушениям адгезии, которые в свою очередь являются критическими для тоталитарного поведения опухоли. В самом деле, молекулы адгезии при опухолевом росте можно сравнить с птицей феникс: исчезая в начале процесса, они в новом качестве возникают вновь, изоциально наращивая оккупацию органов и тканей организма раковыми клетками [43]. Согласно выдвигаемой гипотезе, нарушение адгезивных взаимодействий между клетками играет роль ключевого звена опухолевого процесса, так как обеспечивает основные свойства опухоли: подавление контроля пролиферации в ткани, анаплазию, инвазию, метастазирование и ускользание от иммунологического надзора [2].

В защиту предлагаемой гипотезы можно привести следующие доводы. Во-первых, сложно отыскать какой-либо другой фактор (экспрессия онкогенов, процессы апоптоза, рецепция факторов роста и др.), нарушение которого объясняло бы все этапы канцерогенеза. Во-вторых, опираясь на эту гипотезу, можно объяснить развитие опухоли, как правило, в одном органе и различную степень метастазирования (в связи с существованием индивидуального интегринового профиля) для опухолей разных локализаций [25, 37]. Поэтому некоторые авторы расценивают экспрессию молекул VLA-интегринов в качестве наиболее важного (по сравнению с комплексом других используемых параметров — клинических, гистологических, биохимических и др.) маркера для прогноза опухолевого процесса [64]. В-третьих, снижение уровня адгезионных взаимодействий между клетками в ткани является специфическим свойством именно опухолевого процесса (патологии с увеличением клеточной массы ткани). При патологических процессах с потерей клеточной массы органа, таких, как воспаление, деструктивные процессы, отмечается усиление межклеточной адгезии и соответственно повышение в ответ на медиаторы воспаления (провоспалительные цитокины, гормоны, клеточный стресс, инфекции) экспрессии молекул ICAM-1, ICAM-2, LFA-1, LFA-3, Mac-1. С этим связано увеличение хелперно-супрессорного ($CD4^+/CD8^+$) соотношения, активация натуральных киллеров, макрофагов, нейтрофилов [20, 22, 27, 35]. Подавление высокого уровня экспрессии этих молекул с использованием моноклональных антител, а также глюкокортикоидов и кортикостероидов приводит к лечебному эффекту, который выражается в снижении воспалительной реакции [42, 59, 60]. В редких случаях спонтанной регрессии злока-

чественной опухоли на мембранах ее клеток определена повышенная экспрессия, например, ICAM-1 при множественной инфльтрации опухоли лейкоцитами, в том числе T-лимфоцитами [35].

Справедливость данной концепции может быть также подтверждена эволюционной взаимосвязью молекул кадхеринов («контактинов», тканевоспецифически опосредующих контактные взаимодействия путем объединения их цитоскелетов в единые гистосистемы, что является фундаментом гисто- и органогенеза); CJM (cell junction molecules), участвующих в формировании сложных межклеточных контактов; ICAM (гистонеспецифически участвующих в поддержании тканевой интеграции и служащих лигандами молекул лейкоцитарных интегринов); интегринов, обеспечивающих гетеротипическую адгезию к другим тканям; IgG; рецепторов факторов роста; белков главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, которые необходимы для обеспечения реакций именно клеточного иммунитета. Иммуноглобулины и другие перечисленные выше молекулы кодируются генами переменных и константных участков, возникшими в ходе эволюции в результате дупликации исходного предшественника, который весьма похож на ген одной из молекул кадхеринов [36, 37].

Основные функции адаптивной иммунной системы, вероятно, возникли из более древней системы клеточной адгезии, которая отвечала за регуляцию движения клеток и пространственную тканевую организацию. На регулируемых контактных взаимодействиях между клетками основываются и функции лимфоцитов. Эта регуляция в свою очередь зависит от специфических механизмов связывания, ведущих свое начало от древней системы клеточной адгезии [38]. Определяющую роль в поддержании высокой дифференцированности органов и тканей, а, следовательно, целостности и гомеостаза организма играют молекулы адгезии, способствующие эволюционному переходу одноклеточных организмов к многоклеточным и возникновению адаптивной иммунной системы позвоночных.

Гипотеза о ключевой роли нарушения адгезии при развитии злокачественных новообразований имеет теоретическое и практическое значение. Во-первых, она не противоречит идее многофакторности и многоступенчатости процесса опухолеобразования; практически все известные и существенные для канцерогенеза звенья, механизмы и факторы можно выстроить в единую систему молекулярных сигналов, изначально зависимых от адгезивных нарушений и поэтапно приводящих к поломкам адгезии нового уровня, запускающих новый виток контактных патологий.

Во-вторых, она снимает главные критические замечания в адрес теории иммунобиологического надзора Ф. Бернета, которая не объясняет слабость противоопухолевых иммунных реакций. Так, у бестимусных мышей (nude) частота возникновения опухолей такая же, как и у обычных животных; в «забарьерных» органах (ЦНС, передняя камера глаза, семенники и др.) опухоли возникают не чаще, чем в других областях организма; во всех случаях иммунодефицита системы T-лимфоцитов должны были бы возникать множественные поликлональные опухоли, однако опухоли развиваются, как правило, в одной ткани, и они моноклональны; иногда малое число опухолевых клеток прививается у новых хозяев лучше, чем большее их число; при некоторых состояниях с продолжительной иммуносупрессией (лепра, саркоидоз, уремия) не наблюдается увеличения частоты развития опухолей и т. п. [22].

Наконец, с позиций выдвигаемой гипотезы можно объяснить недостаточную эффективность клинической онкологии, которая использует, с одной стороны, методы «уничтожения» самой опухоли (хирургия, химиолучевая терапия), а с другой — иммуномодуляторы (интерфероны, интерлейкины) и вакцины (дендритные и др.) для усиления противоопухолевого иммунитета. Даже при радикальном удалении опухолевого узла оставшаяся здоровая ткань продолжает быть дефектной по адгезионному фактору и является источником возникновения опухоли в будущем. В случае нерадикальной операции при микроинвазиях и микрометастазах опухолевые клетки, лишённые «посадочных площадок» для эффекторов иммунитета, активно «цепляясь» за полноценные субстраты других органов и тканей, усиленно размножаются с прогрессирующим подавлением апоптоза, иммунореактивности и усугублением лекарственной устойчивости. Вполне понятно, почему химиопрепараты, циткины и вакцины не в силах в полной мере преодолеть данную ситуацию.

Несмотря на достижения в разработке способов лечения опухолевых заболеваний, его успехи, вероятно, лимитируются отсутствием эффективных средств, обладающих адгезиогенным действием. В ряде исследований получены обнадеживающие результаты: экспериментальная реверсия клеток рака предстательной железы с помощью молекулы адгезии C-SAM [50]. Кроме того, при использовании аденовирусного вектора, обеспечивающего трансдукцию ICAM-2 в клетки метастатического рака желудка, усиливалась адгезия и активность натуральных киллеров в отношении опухолевых клеток, результатом чего явилось подавление метастазирования [65].

Вместе с тем, усиление экспрессии молекул гетеротипической адгезии лейкоцитарных интегринов

LFA-1 (CD11a/CD18) и Mac-1 (CD11b/CD18) на иммунных эффекторах периферической крови мышей со спонтанными гепатокарциномами (под влиянием комплексного фитоадаптогена) способствовало миграции эффекторов иммунитета в опухолевые узлы. В результате выявлена инфильтрация и деструкция гепатокарцином цитотоксическими Т-лимфоцитами, экспрессирующими корецепторы CD8, CD11a, CD11b. При этом достигнуто снижение частоты возникновения, размеров опухолей, а также повышение выживаемости (на 30%) и качества жизни животных [9, 10].

Повышение экспрессии молекул адгезии CD54 на поверхности эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта у больных лейкоплакией (как предопухолевого заболевания) при воздействии комплексного фитоадаптогена приводило к лизису патологического очага в результате активизации иммунных эффекторов. При этом на лимфоцитах крови усилена экспрессия контррецептора CD54 (ICAM-1) лейкоцитарного интегрина CD11b/CD18 (Mac-1). Действительно, у пациентов с оральной лейкоплакией нормализовались показатели иммунного статуса: увеличилось общее число Т-лимфоцитов (CD3), хелперов-индукторов (CD4), возросло хелперно-супрессорное соотношение (CD4/CD8), повысилось число натуральных киллеров (CD16). Полученные данные сочетались с положительной динамикой показателей интерферонового статуса. Так, увеличение количества ИФН- α коррелировало с ростом числа В-клеток и натуральных киллеров, повышение титра ИФН- γ сопровождалось ростом числа Т-хелперов-индукторов, снижением Т-супрессоров, нормализацией моноцитарного пула. При этом клиническая картина выражалась в полном выздоровлении в 17% случаев. У большинства больных (56%) под влиянием лечения зафиксирована положительная динамика: уменьшение размеров и плотности очага гиперкератоза, активация регенераторных процессов, полная эпителизация эрозивной поверхности, без динамики — 27%. В группе сравнения при лечении препаратами витамина А клиническое выздоровление отмечено у 8% больных; положительная динамика — у 27% больных, без динамики — 65% [13, 24, 29].

Усиление экспрессии лейкоцитарного интегрин CD11b при распространенном раке желудка при воздействии комплексного фитоадаптогена сочеталась со снижением уровня опухолевых маркеров, завышенного уровня стресс-гормона кортизола, нормализацией иммунного, антиоксидантного статуса. Этим, вероятно, опосредовано и увеличение продолжительности жизни больных данной патологией, которая возросла практически в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой [4, 6, 28].

В данном случае следует подчеркнуть, что противоопухолевые эффекты получены с помощью препаратов, в состав которых входят фитоадаптогены, обладающие адгезиогенным действием [1, 3—6, 8, 11, 14, 15, 16, 20, 24, 27, 28, 30].

Кроме того, оценка уровня экспрессии адгезионных молекул может иметь диагностическое значение. Представляется перспективным определение интегринного профиля для опухоли каждой локализации. Очевидно, это может повысить возможности прогноза и диагностики (в том числе для выявления источника метастазов при неопределенном первичном очаге опухоли). Существенное значение для профилактики и лечения метастазов может иметь поиск препаратов и воздействий, подавляющих адгезию к субстрату (например, с помощью антител или соответствующих лигандов к определенным молекулам, путем нарушения экспрессии их рецепторов с использованием генных «нокаут» или «антисмысловой» стратегии, а также с помощью неспецифических факторов).

Иными словами, различные адгезионные молекулы на поверхности опухолевых клеток, способствующие взаимодействию с экстрацеллюлярным матриксом, могут служить не только для понимания путей метастазирования, являясь факторами прогноза прогрессии опухолей, но также могут являться важными мишенями для воздействия лекарственных агентов [42, 45, 46, 57, 58, 63].

Таким образом, выдвигаемая гипотеза создает перспективу для поиска новых способов диагностики, профилактики и лечения опухолей.

Вместе с тем, нельзя забывать, что в онкологической науке с её несомненными успехами и пониманием тонких молекулярных механизмов канцерогенеза были и разочарования, связанные с несостоятельностью различных теорий, концепций и идей. В данном случае, вероятно, также не следует слишком обольщаться, возлагая большие надежды на окончательное решение проблемы. Отметим, что, согласно теоретическим основам обсуждаемой гипотезы, онкологическое заболевание можно расценивать как стремительное старение органа. Следовательно, проблему рака можно отнести к загадкам развития и старения организма. Поэтому ее решение требует бесконечных усилий.

Однако, если реализация изложенных подходов позволит повысить эффективность лечения онкологических заболеваний, это будет еще одним важным шагом к решению проблемы рака.

*Автор выражает благодарность
акад. Р.М. Хаитову, проф. А.Ю. Барышникову и
проф. Г.К. Герасимовой за критическое прочтение
рукописи и ценные замечания.*

Список литературы

1. **Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г., Бочарова О.А., Карпова Р.В.** Нейропротекторные свойства фитоадаптогенов // Вестник РАМН. — 2008. — 4. — С. 47—50.
2. **Бочарова О.А.** Адгезионные взаимодействия в биологии рака // Вестник РАМН. — 2002. — 1. — С. 22—25.
3. **Бочарова О.А.** Профилактическая онкология и фитоадаптогены // Вестник РАМН. — 2009а. — 7. — С. 41—45.
4. **Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И.** Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии. — М.: МИА, 2008. — 218 с.
5. **Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Карпова Р.В., Кучеряну В.Г., Бочаров Е.В., Соловьев Ю.Н., Давыдов М.И.** Способ оценки противоопухолевой активности *in vivo* на модели спонтанного гепатоканцерогенеза. Методическое руководство. Утверждено ученым советом ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН №12 от 03.12.2013. Москва
6. **Бочарова О.А., Давыдов М.И., Барышников А.Ю., Клименков А.А., Матвеев В.Б., Пожарицкая М.М., Иванова-Смоленская И.А., Карпова Р.В., Горожанская Э.Г., Шейченко О.П., Суханов Б.П., Крыжановский Г.Н., Бочков Н.П., Быков В.А., В.А. Тумельян В.А.** Возможности комплексных фитоадаптогенов в онкологии и геронтологии // Вестник РАМН. — 2009б. — 8. — С. 21—25.
7. **Бочарова О.А., Карпова Р.В.** Адгезия в биологии рака // Российский биотерапевтический журнал. — 2006. — 5(3). — С. 55—60.
8. **Бочарова О.А., Карпова Р.В., Голубева В.А., Касаткина Н.Н., Куренная О.Н., Бочаров Е.В.** Токсикологическое изучение препарата Фитомикс-40 // Гигиена и санитария. — 1999. — 5. — С. 60—61.
9. **Бочарова О.А., Карпова Р.В., Ильенко В.А., Бочаров Е.В., Казеев И.В.** Лейкоцитарные интегрин при гепатоканцерогенезе мышей высококорактовой линии СВ4 // Российский биотерапевтический журнал. — 2013. — 12(3). — С. 53—56.
10. **Бочарова О.А., Карпова Р.В., Ильенко В.А., Бочаров Е.В., Казеев И.В.** Экспрессия лейкоцитарных интегринов и некоторых цитокинов при использовании фитоадаптогена у высококорактовых мышей // Технологии живых систем. — 2012. — 3. — С. 13—17.
11. **Бочарова О.А., Лыженкова М.А., Мезенцева М.В., Семернина В.В., Княжев В.А.** Фитоадаптоген для профилактической онкологии: иммунобиологические критерии состава // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2003. — 136(12). — С. 670—3.
12. **Бочарова О.А., Модянова Е.А.** Изменение межклеточных контактов гепатоцитов в онтогенезе у мышей инбредных линий с высокой и низкой частотой спонтанных гепатом // Онтогенез. — 1982. — 4. — С. 427—429.
13. **Бочарова О.А., Пожарицкая М.М., Чекалина Т.Л., Мезенцева М.В., Карпова Р.В., Семернина В.В., Княжев В.А.** Роль адгезионных нарушений в патогенезе лейкоплакии и возможности их коррекции неспецифическим иммуномодулятором // Иммунология. — 2004. — Т. 25, №1. — С. 36—43.
14. **Бочарова О.А., Серебрякова Р.В.** Испытание препаратов растительного происхождения для профилактики и нетоксической терапии онкологических заболеваний на экспериментальных моделях // Вестник РАМН. — 1994а. — 2. — С. 52—55.
15. **Бочарова О.А., Серебрякова Р.В., Бодрова Н.Б.** Профилактический эффект *Rhodiola rosea* на спонтанное опухолеобразование в печени на модели высококорактовой линии мышей // Вестник РАМН. — 1994б. — 5. — С. 41—43.
16. **Бочков Н.П., Бочарова О.А., Аксенов А.А., Горожанская Э.Г., Матвеев В.Б., Карпова Р.В., Катосова Л.Д., Косякова Н.В., Платонова В.И., Чеботарев А.Н.** Частота хромосомных аберраций в лимфоцитах пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Медицинская генетика. — 2005. — 4(1). — С. 15—19.
17. **Варшавская Л.В., Алясова А.В., Барышников А.Ю., Новиков В.В.** Мембранная и растворимые формы CD50 (ICAM-3)-антигена при раке молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. — 2004. — 3(2). — 16а — 7.
18. **Голенков А.К., Митина Т.А., Новиков В.В., Барышников А.Ю.** и др. Клиническое значение растворимых молекул адгезии (sCD50-ICAM-3), апоптоза (sCD95) и sHLA1 класса при лимфопротеративных заболеваниях // Российский биотерапевтический журнал. — 2002. — 1(1). — С. 60—64.
19. **Давыдов М.И., Аксель Е.М.** Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2011. — 22(3). — Прил. 1.
20. **Кучеряну В.Г., Бочаров Е.В., Крыжановский Г.Н., Бочарова О.А., Полещук В.В.** Механизмы нейродегенерации при болезни Паркинсона. Активация микроглии // Патогенез. — 2012. — 10(3). — С. 15—18.
21. **Лобанов С.Л., Клименков А.А., Патютко Ю.И.** Прочность межклеточного сцепления при раке желудка // Вопросы онкологии. — 1990. — 4. — С. 451—454.
22. **Ломакин М.С.** Иммунобиологический надзор. — М., 1990.
23. **Модянова Е.А., Бочарова О.А., Маленков А.Г.** Профилактическое действие контактинов-кейлонов на спонтанный канцерогенез у линейных мышей // Экспер. онкол. — 1983. — 3. — С. 39—42.
24. **Пожарицкая М.М., Бочарова О.А., Чекалина Т.Л., Воронин В.Ф.** Современные аспекты патогенеза и лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта: Методическое руководство для врачей. — М.: ГОУВУНМЦ, 2004. — 46 с.
25. **Ahmed N., Riley C., Rice G., Quinn M.** Role of integrin receptors for fibronectin, collagen and laminin in the regulation of ovarian carcinoma functions in response to a matrix microenvironment // Clin. Exp. Metastasis. — 2005. — 22(5). — P. 391—402.
26. **Blank C., Brown I., Kacha A. K., Markiewicz M. A., Gajewski T. F.** ICAM-1 contributes to but is not essential for tumor antigen cross-priming and CD8+ T cell-mediated tumor rejection *in vivo* // J. Immunol. — 2005. — 174(6). — P. 3416—3420.
27. **Bocharov E.V., Kucheryanu V.G., Ivanova-Smolenskaya I.A., Poleshchuk V.V., P'Enko V.A., Bocharova O.A.** Therapeutic Efficacy of the Neuroprotective Plant Adaptogen in Neurodegenerative Disease (Parkinson Disease as an Example) // Bull. Exp. Biol. Med. — 2010. — 149(6). — P. 682—684.
28. **Bocharova O.A., Davydov M.I., Klimenkov A.A., Baryshnikov A.Y., Karpova R.V., Chulkova S.V., Gorozhanskaya E.G., Iyenko V.A.** Prospects of using phytoadaptogen in the treatment of diffuse stomach cancer // Bull. Exp. Biol. Med. — 2009. — 148(1). — P. 82—85.

29. **Bocharova O.A., Pozharitskaya M.M., Chekali-na T.L., Lyzhenkova M.A., Karpova R.V., Mazentseva M.V., Ershov F.I.** Leukoplakia of oral mucosa: pathogenesis and possible correction with phytoadaptogen // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2004. — 138(6). — P. 578–583.
30. **Bocharova O.A., Serebriakova R., Philippova T., Golubeva V., Kasatkina N., Kurennaya O., Golubeva E., Ambrososova S.** The first in vitro and in vivo trials of the phytomixture for anticancer treatment // *Farmaceutski Vestnik.* — 1997. — Vol. 48. — P. 414–415.
31. **Bogenrieder T., Herlyn M.** Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis // *Oncogen.* — 2003. — 22(42). — P. 6524–6536.
32. **Bouma-ter Steege J.C., Baeten C.Ir., Thijssen V.L., Satijn S.A., Verhoeven I.C., Hillen H.F., Wagstaff J., Griffioen A.W.** Angiogenic profile of breast carcinoma determines leukocyte infiltration // *Clin. Cancer. Res.* — 2004. — 10(21). — P. 7171–7178.
33. **Bryan R.T., Tselepis C.** Cadherin switching and bladder cancer // *J. Urol.* — 2010. — 184. — P. 423–431.
34. **Coman D.R.** Decreased mutual adhesiveness, a property of cells from squamous cell carcinomas // *Cancer Res.* — 1944. — 4(10). — P. 625–629.
35. **Danese S., Semeraro S., Marini M., Roberto I., Armuzzi A., Papa A., Gasbarrini A.** Adhesion molecules in inflammatory bowel disease: therapeutic implications for gut inflammation // *Dig. Liver. Dis.* — 2005. — 37(11). — P. 811–818.
36. **Edelman G.M.** Cell adhesion molecules and their role during embryogenesis // *Sci. American.* — 1984. — 250(4). — P. 34–39.
37. **Edelman G.M.** Cell adhesion molecules in the regulation of animal form and tissue pattern // *Ann. Rev. Cell Biol.* — 1986. — 2. — P. 81–116.
38. **Edelman G.M.** Topobiology // *Sci. American.* — 1989. — 7. — P. 24–32.
39. **Enns A., Gassmann P., Schliter K., Korb T., Spiegel H., Senninger N., Haier J.** Integrins can directly mediate metastatic tumor cell adhesion within the liver sinusoids // *J. Gastrointest. Surg.* — 2004. — 8(8). — P. 1049–1059.
40. **Gui G.P., Wells C.A., Browne P.D.** Integrin expression in primary breast cancer and its relation to axillary nodal status // *Surgery.* — 1995. — 117(1). — P. 102–108.
41. **Heidemann J., Maaser C., Lgering A., Spahn T., Zimmer K., Herbst H., Raftee P., Domschke W., Krieglstein C., Binion D., Kucharzik T.** Expression of vascular cell adhesion molecule-1 (CD 106) in normal and neoplastic human Esophageal squamous epithelium // *Int. J. Oncol.* — 2006. — 28(1). — P. 77–85.
42. **Horvathova M., Ferencik M.** Adhesion molecules as the strategic goal of immunotherapy // *Lec. Listy.* — 2000. — 101(3). — P. 146–151.
43. **Ilyas M.** Adhesion molecules expression in breast cancer: the phoenix in tumour metastasis? // *J. Pathol.* — 2000. — 190(1). — P. 3–5.
44. **Jeanes A., Gottardi C.J., Yap A.S.** Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression? // *Oncogene.* — 2008. — 27. — 6920–6929.
45. **Kato Y., Hirano T., Yoshida K., Yashima K., Akimoto Sr., Tsuji K., Ohira T., Tsuboi M., Ikeda N., Ebihara Y., Kato H.** Frequent loss of E-cadherin and/or catenins in intrabronchial lesions during carcinogenesis of the bronchial epithelium // *Lung Cancer.* — 2005. — 48(3). — P. 323–330.
46. **Kawaguchi T.** Cancer metastasis: characterization and identification of the behavior of metastatic tumor cell and the adhesion molecules, including carbohydrates // *Curr. Drug. Targets. Cardiovasc. Haematol. Disord.* — 2005. — Vol. 5, №1. — P. 39–64.
47. **Kim T.** EGFR Status Is Not a Reliable Biomarker to Select Patients Suitable for Cetuximab-Based Therapy // *Clin. Colorectal Cancer.* — 2013. — Nov. 20. pii: S1533-0028(13)00127-8.
48. **Kimura K., Endo Y., Yonemura Y.** et al. Clinical significance of S100A4 and E-cadherin-related adhesion molecules in non-small cell lung cancer // *Int. J. Oncol.* — 2000. — 16(6). — P. 1125–1131.
49. **Lascombe I., Clairotte A., Fauconnet S., Bernardini S., Wallerand H., Kantelip B., Bittard H.** N-cadherin as a novel prognostic marker of progression in superficial urothelial tumors. *Clin. Cancer Res.* — 2006. — 12(9). — P. 2780–2787.
50. **Lin S.H., Pu Y.S.** Function and therapeutic implication of C-CAM cell adhesion molecules in prostate cancer // *Oncol.* — 1999. — 26(2). — P. 227–233.
51. **Liu K., Caldwell S.A., Abrahams S.I.** Cooperative disengagement of Fas and intercellular adhesion molecule-1 function in neoplastic cells confers enhanced colonization efficiency // *Cancer. Res.* — 2005. — 65(3). — P. 1045–1044.
52. **Maksan S.M., Araib P.M., Ryschin E., Gebhard M.M., Schimidt J.** Immune escape mechanism: defective resting and stimulated leukocyte-endothelium interaction in hepatocellular carcinoma of the rat // *Dig. Dis. Sci.* — 2004. — 49(5). — P. 859–865.
53. **Margulis A., Zhang W., Alt-Holland A., Crawford H.C., Fusening N.E., Garlik J.A.** E-cadherin suppression accelerates squamous progression in threedimensional, human tissue constructs // *Cancer. Res.* — 2005. — 65(5). — P. 1783–1791.
54. **Mierke C.T.** Cancer cells regulate biomechanical properties of human microvascular endothelial cells // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Nov. 18. — 286(46). — 40025–40037.
55. **Milrgineanu E., Cotrutz C.E., Cotrutz C.** Correlation between E-cadherin abnormal expressions in different types of cancer and the process of metastasis // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* — 2008. — Apr.–Jun. — 112(2). — P. 432–436.
56. **Mukoyama Y., Zhou S., Miyachi Y., Matsuyoshi N.** T-cadherin negatively regulates the proliferation of cutaneous squamous carcinoma cells // *J. Invest. Dermatol.* — 2005. — 124(4). — P. 883–888.
57. **Oshita F., Kameda Y., Hamanaka N., Saito H., Yamada K., Noda K., Mitsuda A.** High expression of integrin beta1 and p53 is a greater poor prognostic factor than clinical stage in small-cell lung cancer // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2004. — 27(3). — P. 215–221.
58. **Park C.C., Zhang H., Pallavicini M., Gray J., Baehner F., Park C.J., Bissell M.** Beta1 integrin inhibitory antibody induces apoptosis of breast cancer cells, inhibits growth, and distinguishes malignant from normal phenotype in three dimensional cultures and in vivo // *Cancer Res.* — 2006. — 66(3). — P. 1526–1535.
59. **Patella V., Incorvaia C., Ricciardi L., Florio G., Saija A., Frati F., Gangemi S.** The adhesion molecule ICAM-1 is overexpressed in patients with Hymenoptera venom allergy and decreases after ultrarush venom immunotherapy // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* — 2011. — Jul.–Sep. — 25(3). — P. 465–468.

60. **Roebuck K., Finnegan A.** Regulation of ICAM-1 (CD54) gene expression // *Leukos. Biol.* — 1999. — 66(6). — P. 876—888.
61. **Shin H.C., Shiozawa T., Miyamoto T., Kashima H., Kurai M., Konishi I.** Immunohistochemical expression of E-cadherin and beta-catenin in the normal and malignant human endometrium: an inverse correlation between E-cadherin and nuclear beta-catenin expression // *Anticancer. Res.* — 2004. — 24 (6). — P. 3843—3850.
62. **Shirai A., Furukawa M., Yoshizaki T.** Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 in adenoid cystic carcinoma of the head and neck // *Laryngoscope.* — 2003. — 113 (11). — P. 1955—1960.
63. **Spizzo G., Went P., Dirnhofer S., Obrist P., Moch H., Baeuerle P., Mueller-Holzner E., Marth C., Gastl G., Zeimet A.** Overexpression of epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) is an independent prognostic marker for reduced survival of patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 5. — P. 1287—1292.
64. **Takatsuki H., Komatsu S., Sano R., Takada Y., Tsuji T.** Adhesion of gastric carcinoma cells to peritoneum mediated by alpha3beta1 integrin (VLA-3) // *Cancer Res.* — 2004. — 64 (17). — P. 6065—6070.
65. **Tanaka H., Yashiro M., Sunami T., Sakate Y., Kosaka K., Hirakawa K.** ICAM-2 gene therapy for peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma // *Clin. Cancer. Res.* — 2004. — 10 (14). — P. 4885—4892.
66. **Thedieck C., Kuczyk M., Klingel K., Steiert I., Mijller C.A., Klein G.** Expression of Ksp-cadherin during kidney development and in renal cell carcinoma // *Br. J. Cancer.* — 2005. — 92(11). — P. 2010—2017.
67. **Umerava K., Asakura S., Jim Y.M.** Localization of vitronectin- and fibronectin-receptors on cultured human glioma cells // *Brain Res.* — 1994. — 659(1—2). — P. 23—32.
68. **Yun S., Kim W.** Role of the Epithelial-Mesenchymal Transition in Bladder Cancer: From Prognosis to Therapeutic Target // — 2013. — Oct. — 54(10). — P. 645—650. Epub. 2013. Oct. 15.
69. **Zhou J., Sargiannidou I., Tuszynski G.** The role of adhesive proteins in the hematogenous spread of cancer // *In Vivo.* — 2000. — 14 (1). — P. 199—208.

Поступила 12.03.14