

Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в карциномах молочной железы: современное состояние проблемы

М.В. Мнихович^{1,2}, Е.С. Мишина³, Т.В. Безуглова¹, К.В. Буньков⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3;

⁴ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; Россия, 214018 Смоленск, проспект Гагарина, 27

Контакты: Кирилл Вадимович Буньков grei.dorian2015@yandex.ru

В настоящей статье на основании анализа литературных и собственных данных проведено изучение межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий при опухолях молочной железы. Рассмотренные в работе данные имеют значение для понимания процессов межклеточного взаимодействия и закономерностей опухолевого роста, поскольку микроокружение опухоли играет важную роль в регуляции ее состояния.

Ключевые слова: рак молочной железы, межклеточные взаимодействия, клеточное микроокружение, опухоль, строма

Для цитирования: Мнихович М.В., Мишина Е.С., Безуглова Т.В., Буньков К.В. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в карциномах молочной железы: современное состояние проблемы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(1):20–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-20-27

Intercellular and cell-matrix interactions in breast carcinoma: the present state of problem

M.V. Mnikhovich^{1,2}, E.S. Mishina³, T.B. Bezuglova¹, K.V. Bun'kov⁴

¹Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy St., 117418 Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia;

³Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Karl Marx St., 305041 Kursk, Russia;

⁴Smolensk Regional Institute of Pathology; 27 Gagarin Prospekt, 214018 Smolensk, Russia

In the article, based on the analysis of literature and own data, the study of intercellular and cell-matrix interactions in breast tumors was performed. The data considered in the article are important for understanding the processes of intercellular interaction and patterns of tumor growth, since tumor microenvironment plays an important role in the regulation of tumor state.

Key words: breast cancer, intercellular interactions, cellular microenvironment, tumor, stroma

For citation: Mnikhovich M.V., Mishina E.S., Bezuglova T.B., Bun'kov K.V. Intercellular and cell-matrix interactions in breast carcinoma: the present state of problem. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(1):20–7.

Несмотря на фундаментальные достижения медико-биологической науки, проблема рака молочной железы (РМЖ) еще далека от разрешения. Научные работы по изучению генетических, морфологических, физиологических, биохимических и других особенностей карциномы молочной железы (МЖ), к сожалению, не носят комплексного характера. Современные представления о биологии рака во многом основываются на экспериментальных данных, свидетельствующих о тесной связи трансформированного эпителия с эволюционными процессами мезенхимы. Отошли

в прошлое попытки упрощенного подхода к проблеме «рак и строма», при котором строма рассматривали лишь в качестве противоборствующей стороны в динамической системе организм—опухоль. Более сложной, но и более перспективной является точка зрения относительно существования феномена эволюции эпителиальных клеток и стромальных компонентов как единого целого в процессе канцерогенеза и прогрессии опухоли [1, 2].

При опухолевом росте сохраняется синхронность действия различных структур стромального и парен-

химатозного компонентов [1, 3–7]. Стромаобразование в опухоли является результатом многообразных взаимодействий опухолевых клеток, сосудистых факторов и гистиогенных клеток соединительной ткани. Участие опухолевых клеток в образовании стромы складывается, вероятно, из секреции разнообразных факторов роста и онкобелков, способных стимулировать пролиферацию фибробластов, эндотелиальных и других клеток и их предшественников, и усиления синтеза зрелыми соединительнотканскими клетками компонентов экстрацеллюлярного матрикса [2–4, 8].

В настоящей статье мы остановимся на анализе процессов, протекающих при злокачественной трансформации эпителия, и значимости компонентов стромы для диагностики РМЖ. Новообразования МЖ или их участки могут различаться по составу экстрацеллюлярного матрикса, клеточным и неклеточным компонентам соединительной ткани (стромы опухоли), числу и типам клеток иммунной системы, инфильтрирующих опухолевую паренхиму, степени васкуляризации (как кровеносными, так и лимфатическими сосудами), метаболическим особенностям микроокружения.

Важную роль в канцерогенезе играет микроокружение опухоли, включающее межклеточный матрикс, кровеносные сосуды, клетки воспалительного инфильтрата и фибробласты, поэтому предпринимаются значительные усилия для изучения состояния стромы РМЖ и оценки ее роли в прогрессии опухоли. Чаще всего лимфоидная инфильтрация в опухолевом узле рассматривается как благоприятный прогностический фактор, отражающий местную защитную реакцию в ткани РМЖ, однако ряд авторов приписывают лимфоидным клеткам способность стимулировать опухолевый рост. Недавно было показано, что фибробласты стромы опухоли имеют большое самостоятельное значение для прогрессии рака. Обнаружено, что высокая пролиферативная активность фибробластов в центре опухолевого узла инвазивного протокового РМЖ увеличивает риск метастазирования в лимфатические узлы и отдаленные органы. Данную закономерность связывают с продуцированием фибробластами протеиназы, которая является важным фактором инвазии опухолевых клеток и метастазирования [3, 8, 9].

Известно, что ряд опухолей МЖ с высоким инвазивным потенциалом синтезируют компоненты стромы в таком количестве, когда синтез явно преобладает над разрушением. Взамен разрушенной базальной мембраны (БМ) в месте инвазии формируются подобные ей структуры. Существуют работы, в которых рассмотрено взаимодействие раковых клеток и капилляропроводящих структур соединительной ткани. На моделях опухолей человека, перевиваемых бестимусным мышам [10], показано, что после пере-

садки первые митотически делящиеся клетки РМЖ тесно связаны с капилляропроводящими структурами соединительной ткани, образуемыми фибробластами мышцы, активно внедрившимися в ксенотрансплантаты. Эти тяжи способствуют поддержанию жизнеспособности опухолевых клеток, их воспроизводству и рассеиванию по соединительной ткани. Вывод работы однозначен: соединительная ткань хозяина играет важную роль в опухолевой пролиферации и локальной экспансии опухолевых клеток. Процессы образования компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в том числе БМ, могут происходить в ткани опухоли вне зависимости от процессов разрушения и синтеза, протекающих только за счет опухолевых клеток. Специалист, пристально рассмотрев участок контакта трансформированного эпителия и стромы, вряд ли сможет определить, какие именно компоненты экстрацеллюлярного матрикса являются производными опухолевой клетки, а какие — производными клеток стромы. Наиболее характерным и объективным критерием становления злокачественной опухоли является инфильтративный рост, подразумевающий изменения БМ. Индикатором целостности БМ можно считать характер экспрессии коллагена IV типа, который наглядно иллюстрирует динамику гистогенеза неоплазмы от доброкачественной стадии до инфильтрирующих структур. Доброкачественные новообразования, в том числе и фиброзно-кистозная болезнь, отличаются неповрежденной БМ [11]. В случае РМЖ экспрессия коллагена IV типа достаточно вариабельна: от крайне истонченной непрерывной линии (микропапиллярный, криброзный, солидный, внутрипротоковый РМЖ) до расщепления тонких коротких волоконцев, часто в виде прерывистого фестончатого края (комедокарцинома), а в инвазивных РМЖ коллаген IV типа вообще не выявляется [7, 12].

Изученные иммуногистохимические топографические особенности экспрессии гликопротеида экстрацеллюлярного матрикса тенасцина (в наиболее анаплазированных фокусах опухоли и в местах наибольшей деструкции БМ) дают возможность предполагать его немаловажную роль в процессах деградации БМ, что может служить индикатором высокого риска инвазии [9]. Однако, с точки зрения некоторых авторов [13, 14], распределение тенасцина в ткани РМЖ не предсказывает инвазивность или метастазирование опухоли, а сопряжено с инфильтрацией гематогенными клетками стромы опухоли (так как при инфильтрации ими стромы наблюдается повышение ретикулярной и периепителиальной экспрессии тенасцина). Механизм инвазии представляется следующим: антиадгезивные свойства тенасцина, синтезируемого фибробластами под действием анаплазированных клеток опухоли, обуславливают нарушение контактов опухолевых клеток между собой и с БМ. Опухолевые

клетки прекращают синтезировать компоненты БМ и выделяют протеолитические ферменты, разрушающие ее, что способствует выходу злокачественных клеток из локуса первичной малигнизации [9, 15]. Стромальные фибробласты путем синтеза тромбоспондина-1 стимулируют выработку опухолевыми клетками матриксной металлопротеиназы-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) и этим способствуют инвазии РМЖ.

Другими часто используемыми для дополнительной диагностики компонентами матрикса являются ламинин и рецепторы ламинина [6, 16]. Увеличение числа рецепторов ламинина коррелирует с метастатическим потенциалом опухолевых клеток РМЖ. Развитию тяжелой дисплазии сопутствует уменьшение содержания ламинина в БМ. Экспрессия этого адгезивного гликопротеина сочетается с относительно более высоким уровнем дифференцировки опухоли и отсутствием отдаленных метастазов и способствует более благоприятному прогнозу заболевания. Еще одним часто выявляемым компонентом БМ является фибронектин [17], экспрессия которого также чаще сопутствует высокой дифференцировке РМЖ.

Таким образом, наиболее общей характеристикой БМ при неоплазии является нарушение ее целостности и строения, сопровождающееся изменением экспрессии и коэкспрессии составляющих компонентов, что и может быть использовано в диагностических целях. Однако неверно было бы сводить роль БМ и экстрацеллюлярного матрикса лишь к барьерной функции. Показано, что БМ может способствовать миграции опухолевых клеток [7, 16].

В настоящее время общепринятой точкой зрения является представление о том, что программа эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), при которой дифференцированные эпителиальные клетки превращаются в фибробластоподобные клетки, способные к миграции, является основным механизмом эволюции клеток карцином [18–21]. Угнетение экспрессии Е-кадгерина и связанное с этим нарушение межклеточной адгезии часто рассматривают как пусковой механизм инвазии и диссеминации опухолевых клеток. Е-кадгерин из семейства Ca^{2+} -зависимых молекул клеточной адгезии, в обычных условиях экспрессирующийся в ткани МЖ, может также использоваться как маркер прогноза течения долькового РМЖ (в связи с активизацией опухолевого роста из-за утраты клеточных взаимодействий) и клинического исхода (в связи с ухудшением течения заболевания при угнетении экспрессии Е-кадгерина) [15]. При анализе экспрессии Е-кадгерина в дольковом РМЖ учитывается только мембранное распределение метки [22, 23].

Высокая экспрессия Р-кадгеринов в клетках РМЖ резко ухудшает течение и исход заболевания.

Считается, что изменение экспрессии Р-кадгеринов является более информативным и независимым маркером клинического исхода РМЖ, чем изменение экспрессии Е-кадгерина или катенинов. В настоящее время реакция против Е-кадгерина используется для дифференциальной диагностики протокового и долькового РМЖ: для последнего эта реакция отрицательна как в структурах *in situ*, так и в участках инвазивного роста.

Другой аспект этой проблемы — выработка опухолевыми клетками протеолитических ферментов (протеаз), которые приводят к дегенерации матрикса, что лежит в основе инвазивного роста рака и его метастазирования. Среди таких протеаз наиболее изучены MMP и катепсин D. Повышенное содержание этих ферментов отмечено в клетках РМЖ и служит независимым показателем агрессивности опухоли, не связанным со стадией заболевания, гормональными рецепторами и гистологической формой РМЖ [8, 24]. Наиболее изучены при РМЖ MMP2 и MMP9. При оценке экспрессии MMP9 необходимо учитывать реакцию и в опухолевой ткани, и в строме. Считается, что повышенная экспрессия MMP9 в строме опухоли свидетельствует о худшем прогнозе заболевания; при экспрессии в паренхиме опухоли сведений о прогнозе не получено [25, 26].

При РМЖ генетически гомогенные линии опухолевых клеток могут проявлять морфологическую гетерогенность (сочетание округлых, не способных двигаться эпителиоидных клеток и подвижных фибробластоподобных клеток, которое можно обнаружить как *in vitro*, так и *in vivo*), являющуюся результатом различной взаимоисключающей и взаимообратимой активации G-белков Ras и Rho [27, 28]. Ранее было показано, что белки Rho, являющиеся членами семейства малых ГТФаз, регулируют клеточную морфологию и формирование актинового цитоскелета, однако теперь стало ясно, что они влияют и на экспрессию генов, пролиферацию и выживаемость клеток, таким образом вовлекаясь в процессы канцерогенеза. Белки Rho, являющиеся членами семейства RAS, также участвуют в канцерогенезе. Они вовлечены в процессы потери эпителиальной полярности, обнаруживаются даже в злокачественных опухолях и, как полагают, важны для эпителиально-мезенхимальной трансформации, которая наблюдается у более агрессивных опухолей. Нормальные эпителиальные слои характеризуются клеточной полярностью и хорошо организованным расположением специализированных межклеточных соединений [29].

Рост опухоли МЖ рассматривается как результат сочетанного действия 2 механизмов: пролиферации клеток и их гибели путем апоптоза. Известны онкогены, контролирующие запрограммированную клеточную гибель, главные из них — индуктор апоптоза

p53, экспрессирующий в высокозлокачественных инфильтрирующих видах рака с высоким митотическим индексом, и супрессор апоптоза *Bcl-2*, преимущественно обнаруживаемый в высокодифференцированных (протоковых и дольковых) инфильтрирующих видах РМЖ [5, 30].

Основным типом клеточных элементов как в нормальной, так и в опухолевой строме МЖ являются фибробласты. Фибробласты — ведущие продуценты фибриллярного и нефибриллярного матрикса, синтезируют целый ряд факторов, энзимов и их ингибиторов, тем самым активно участвуя в эпителиально-мезенхимальных интеракциях [16, 31]. Выделяют 2 особенности фибробластов, обычно ассоциируемые с неоплазией: приобретение ими фенотипа гладкомышечных клеток (миофибробластов) и приобретение эмбриональных признаков дифференцировки и функционирования. Но фибробласты в опухолевой строме МЖ особенные и обозначаются специальным термином «раковые фибробласты». Раковые фибробласты можно распознать по поверхностным маркерам — белкам клеточной мембраны, синтезирующимся этими клетками дифференциально, т. е. в повышенном по сравнению с обычными фибробластами количестве. Фибробласты опухолевой стромы более подвижны и быстрее размножаются, они способны обеспечить более активный синтез межклеточного вещества стромы и более быстрый ангиогенез, что приводит к лучшему питанию раковых клеток и, следовательно, росту ракового узла. Тот факт, что раковые фибробласты отличаются от нормальных, означает, что можно (по крайней мере теоретически) выработать способы их элиминации или ингибирования их активности, не вызывающие критических изменений в нормальных фибробластах.

В противоположность покоящимся фибробластам, ассоциированным с опухолью (ФАО), обладают активированным фенотипом и характеризуются экспрессией виментина, десмина, гладкомышечного актина альфа (alpha-smooth muscle actin, α -SMA) и белка активации фибробластов. ФАО продуцируют факторы роста, белки внеклеточного матрикса, что способствует усилению пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. Весьма примечательно, что по сравнению с трансформированными клетками ФАО более генетически гомогенны. Также показано, что при РМЖ значительное число миофибробластов свойственно «молодой» мезенхимальной строме, а не плотным склеротическим ее участкам. Степень инвазии может в ряде случаев оцениваться реакцией миофибробластов стромы [6, 20].

Резидентные ФАО первично образуются путем активации локальных фибробластов факторами роста, производимыми опухолевыми клетками. Вторым источником ФАО являются мезенхимальные стволовые клетки — производные костного мозга. Третий

источник ФАО — эпителиальные клетки, которые через ЭМП приобретают свойства мезенхимальных клеток и становятся фибробластами. Кроме того, ФАО могут возникать непосредственно из опухолевых клеток вследствие ЭМП. Примечательно, что ФАО не удаляются в результате апоптоза, и их активация не является обратимой. Интересно участие ФАО в опухолевом росте: они способны тормозить опухолевую прогрессию на ранних стадиях. Позднее ФАО активируются некоторыми факторами, секретируемыми опухолью, и усиливают как рост, так и прогрессию опухоли. Они непосредственно стимулируют пролиферацию опухолевых клеток с помощью производимых факторов роста, гормонов и цитокинов (рис. 1).

ФАО участвуют в инвазировании и метастазировании опухолей путем индукции ЭМП опухолевых клеток, а также секреции трансформирующего ростового фактора бета (transforming growth factor beta, TGF- β) и фактора роста гепатоцитов. Кроме того, ФАО являются источником различных типов ферментов, обладающих протеазной активностью, включая ММР и активаторы плазминогена. Одним из наиболее информативных иммуногистохимических маркеров ФАО является α -SMA. Этот белок, активирующий фибробласты, гиперэкспрессируется в большинстве ФАО и ускоряет рост клеток в экспериментальных системах. Высокое содержание α -SMA в опухолях человека коррелирует с низкими показателями выживаемости больных. ФАО — самый распространенный вид клеток в строме многих типов злокачественных новообразований, но особенно они доминируют в карциномах молочной, предстательной и поджелудочной желез, и в опухолях толстого кишечника. Также получены данные о значительной корреляции между экспрессией стромального бета-рецептора фактора роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF) и прогнозом РМЖ. В связи с этим примечателен сделанный некоторыми авторами вывод о том, что прогноз рака во многом определяется характеристикой элементов стромы, в частности фибробластов [3, 11, 16]. Приобретение фибробластами при опухолевом процессе свойств незрелых клеток подтверждается целым рядом экспериментов, так, показана активация онкогенов в клетках стромы, в том числе фибробластах, при раке желудка [13]. При этом обнаружение экспрессии онкогенов *c-MYC*, *c-Fos* и белка p62 в фибробластах и макрофагах коррелирует с более благоприятным прогнозом РМЖ [14].

К индикаторам незрелости фибробластов при РМЖ можно отнести онкоэмбриональный фибронектин, обнаруженный в эмбриональных фибробластах и фибробластах онкологических больных [2, 13, 20]. Морфологически фибробласты сходны с миофибробластами, но функционально эти типы клеток сильно различаются. Фибробласты экспрессируют белок виментин,

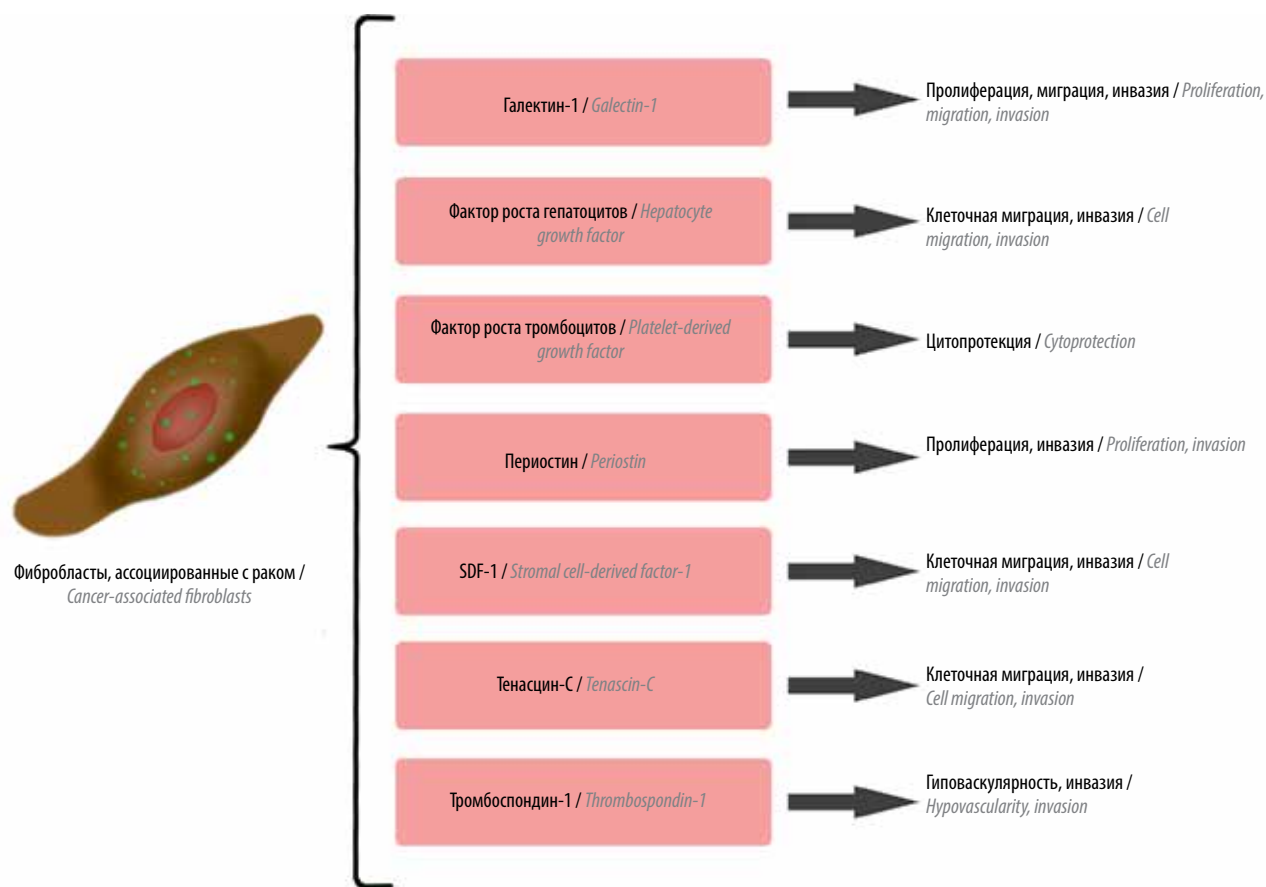


Рис. 1. Схема, отражающая эффекты фибробластов, ассоциированных с раком, и их сигнальных молекул в клеточном микроокружении опухолей молочной железы

Fig. 1. Scheme demonstrating the effects of cancer-associated fibroblasts and their signaling molecules in the cellular microenvironment of breast tumors

а не α -SMA, и могут трансдифференцироваться в миофибробласты в ответ на стимуляцию TGF- β и PDGF и при канцерогенезе [32]. Миофибробласты, которые, по сути, являются активированными фибробластами, отражают группу ФАО с комбинацией свойств фибробластов и гладкомышечных клеток. Миофибробласты экспрессируют α -SMA, виментин и десмин [2, 18, 20].

Васкуляризация солидных опухолей и роль ангиогенеза в их развитии и метастазировании широко освещаются в литературе. Общеизвестно, что основными патогенетическими механизмами в процессе развития РМЖ являются ангиогенез и ремоделирование [7, 33]. Стимуляция ангиогенеза может быть следствием аутокринной/паракринной секреции соматотропного гормона в РМЖ, что продемонстрировано в культурах опухолевых клеток, а также следствием секреции инсулиноподобных факторов роста [12]. Зависимость ангиогенеза от эстрогенов неоднозначна: имеются данные как об ассоциации большей васкуляризации опухолей с прогностически неблагоприятным рецептор-отрицательным статусом [20, 30], так и о гормональной зависимости неоангиогенеза в РМЖ. Различные результаты получены и при изучении циркули-

рующих (плазменных, сывороточных) и тканевых форм фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Однако убедительно доказано, что гиперэкспрессия рецепторов эпидермального фактора роста II типа (human epidermal growth factor receptor 2, HER2/neu) сопровождается усилением опухолевого неоангиогенеза [7, 30, 34].

К значимым факторам, влияющим на ангиогенез в РМЖ, относится степень инфильтрации стромы опухоли макрофагами и тучными клетками. Высокая степень инфильтрации ассоциирована с активным ангиогенезом [16, 35]. С одной стороны, большее число макрофагов может быть следствием изначально большего количества сосудов и большей миграции моноцитов крови, с другой — большее количество сосудов в местах скопления макрофагов может быть следствием действия проангиогенных цитокинов, выделяемых макрофагами, и деградации матрикса ферментами. Одним из объяснений концентрации макрофагов с последующим формированием «горячих пятен» ангиогенеза может быть следующее: в гиповаскулярных участках развиваются гипоксические изменения и наблюдается гибель опухолевых клеток, данные очаги являются

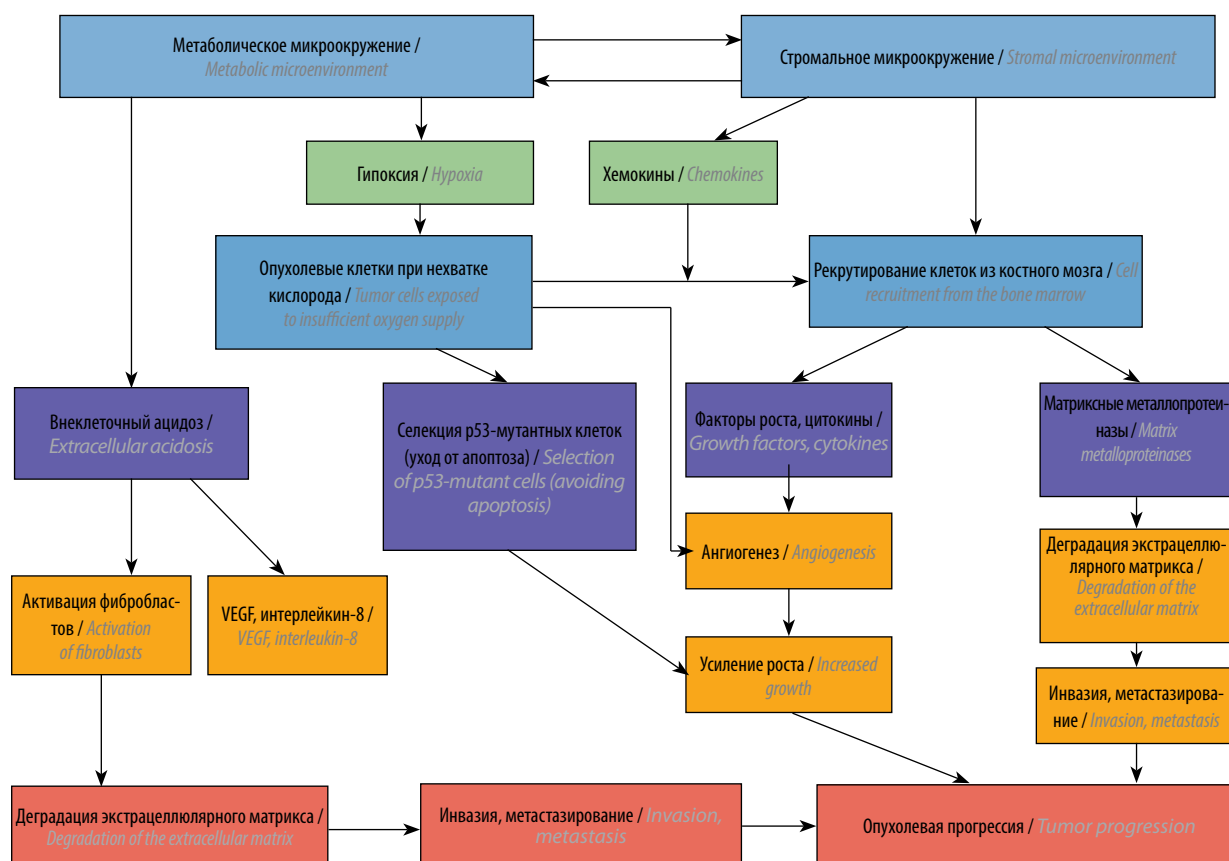


Рис. 2. Упрощенная схема, отражающая связь клеточных, клеточно-матричных взаимодействий и молекулярных механизмов в генезе карцином молочной железы

Fig. 2. Simplified scheme demonstrating the association between cell/cell-matrix interactions and molecular mechanisms in the development of breast carcinoma

хемоаттрактивными для макрофагов, которые становятся ангиогенно активными, выделяя, в частности, фактор роста фибробластов бета (fibroblast growth factor, FGF- β), что показано при экспериментальной гипоксии. Гипоксия — один из факторов развития спонтанных некрозов в РМЖ, которые, по общему мнению, являются неблагоприятным прогностическим показателем и часто ассоциированы с рецептор-отрицательным статусом опухолей и гиперэкспрессией HER2/neu. В ряде исследований [8, 30, 36] показана значимая корреляция между плотностью сосудов в опухоли и наличием некрозов, выявлена также положительная корреляция между продукцией VEGF, инфильтрацией макрофагами и некрозами в опухоли [25, 37]. Связь ангиогенеза и степени инфильтрации макрофагами не является линейной, тем не менее подавление ангиогенной активности макрофагов может быть одним из направлений в таргетной терапии РМЖ. Участие макрофагов в росте сосудов является одним из звеньев воспалительного ангиогенеза, при котором формируется патогенетический круг между изменениями сосудистой стенки, образованием сосудов и активностью как мононуклеарных, так и полиморфноядерных лейкоцитов. Одним из направлений антиангиогенной терапии может быть

подавление механизмов, зависящих от воспаления. В экспериментальных исследованиях было показано, что супрессор апоптоза *Bcl-2* и гипоксия выступают в роли синергистов, стимулируя продукцию VEGF. При этом гиперэкспрессия *Bcl-2* не влияла на уровень экспрессии *p53* [6, 20, 21, 30].

Таким образом, проанализировав данные литературы, связь модулирующих, индуктивных и супрессорных видов взаимодействия между эпителиальным компонентом РМЖ и элементами его стромы можно представить в виде упрощенной схемы (рис. 2).

Исследования последних лет, направленные на поиск морфологических маркеров степени злокачественности и прогноза РМЖ, аргументируют правильность многофакторного анализа структурных особенностей новообразований. С помощью современных иммуногистохимических и молекулярно-биологических методик возможно изучать и документировать морфо-биологические возможности опухолей.

Важным диагностическим признаком РМЖ является обнаружение в клеточном и внеклеточном экстрацеллюлярном матриксе целого ряда маркеров как мезенхимального, так и эпителиального происхождения, а также маркеров ранних этапов эмбрио-

генеза. Накопление и интеграция разрозненных данных о взаимоотношениях различных компонентов опухолевого узла, качественный и количественный учет изменений в его тканях (в частности, феномена

ЭМП) позволят не только более адекватно определить степень злокачественности, но и, вероятно, полнее раскрыть биологическую сущность и морфогенез РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста. Материалы X Российского онкологического конгресса. М., 2007. С. 3–8. [Kopnin B.P. Current concepts of the mechanisms of malignant growth. Proceedings of 10th Russian Cancer Congress. Moscow, 2007. Pp. 3–8. (In Russ.)].
2. Мнихович М.В. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в опухолях: современное состояние проблемы. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова 2013;3:161–71. [Mnikhovich M.V. Intercellular and cell-matrix interactions in tumors: current state of the problem. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova = Acad. I.P. Pavlov Russian Medico-Biological Bulletin 2013;3:161–71. (In Russ.)].
3. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. и др. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии. Сибирский онкологический журнал 2007;3:58–64. [Perelmutter V.M., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V. et al. Association between the morphologic heterogeneity of infiltrating ductal breast carcinoma and various forms of tumor progression. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2007;3:58–64. (In Russ.)].
4. Халанский А.С., Кондакова Л.И., Гельперина С.Э. Перевиваемый штамм глиомы крысы 101.8. II. Использование в качестве модели для экспериментальной терапии опухолей мозга. Клиническая и экспериментальная морфология 2014;1:50–9. [Khalanskiy A.S., Kondakova L.I., Gelperina S.E. Transplanted rat glioma 101.8. II. A model for experimental therapy of brain tumors. Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya = Journal of Clinical and Experimental Morphology 2014;1:50–9. (In Russ.)].
5. Alpaugh M.L., Tomlinson J.S., Shao Z.M., Barsky S.H. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer. Cancer Res 1999;59(20):5079–84. PMID: 10537277.
6. Birchmeier W., Weidner K.M., Behrens J. Molecular mechanisms leading to loss of differentiation and gain of invasiveness in epithelial cells. J Cell Sci Suppl 1993;17:159–64. PMID: 8144693.
7. Dabbs D.J. Breast pathology. London: Elsevier, 2012. 180 p.
8. Harris L., Fritzsche H., Mennel R. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25(33):5287–312. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2364.
9. Friedl P., Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. Nat Rev Cancer 2003;3(5):362–74. DOI: 10.1038/nrc1075.
10. Zavyalova M.V., Perelmutter V.M., Vtorushin S.V. et al. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis. Diagn Cytopathol 2013;41(3):279–82. DOI: 10.1002/dc.21852.
11. Mnikhovich M. Detection of Luse bodies in sclerosing adenosis of breast: an ultrastructural study. Virchows Arch 2011;459(suppl 1):329.
12. Price D.J., Miralem T., Jiang S. et al. Role of vascular endothelial growth factor in the stimulation of cellular invasion and signaling of breast cancer cells. Cell Growth Differ 2001;12(3):129–35. PMID: 11306513.
13. Carneiro F., Oliveira C., Suriano G., Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. J Clin Pathol 2008;61(1):25–30. DOI: 10.1136/jcp.2006.043679.
14. Park B.W., Oh J.W., Kim J.H. et al. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. Ann Oncol 2008;19(4):675–81. DOI: 10.1093/annonc/mdm538.
15. Alexander N.R., Tran N.L., Rekapally H. et al. N-cadherin gene expression in prostate carcinoma is modulated by integrin-dependent nuclear translocation of Twist1. Cancer Res 2006;66(7):3365–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3401.
16. Шварцбург П.М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции. Вопросы онкологии 2006;52(2):137–44. [Shvartsburd P.M. Chronic inflammation increases the risk of epithelial neoplasia by inducing precancerous microenvironment: an evaluation of dysregulation pathways. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2006;52(2):137–44. (In Russ.)].
17. Bannikov G.A., Guelstein V.I., Montesano R. et al. Cell shape and organization of cytoskeleton and surface fibronectin in non-tumorigenic rat liver cultures. J Cell Sci 1982;54:47–67. PMID: 7042722.
18. Василенко И.В., Кондратьев Р.Б., Брук Б.Б. Морфологические особенности зоны паренхиматозно-стромальных контактов в раке легкого с эпителиально-мезенхимальной трансформацией. Клиническая и экспериментальная морфология 2013;4:18–21. [Vasilenko I.V., Kondratyuk R.B., Bruk B.B. Morphological features of the parenchymal-stromal interactions area in lung cancer with epithelial-mesenchymal transition. Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya = Journal of Clinical and Experimental Morphology 2013;4:18–21. (In Russ.)].
19. Hay E.D. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. Acta Anat (Basel) 1995;154(1):8–20. PMID: 8714286.
20. Rosivatz E., Becker I., Specht K. et al. Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators Snail, SIP1, and Twist in gastric cancer. Am J Pathol 2012;161(5):1881–91. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64464-1.
21. Zhou B.P., Deng J., Xia W. et al. Dual regulation of Snail by GSK-3beta-mediated phosphorylation in control of epithelial-mesenchymal transition. Nat Cell Biol 2004;6(10):931–40. DOI: 10.1038/ncb1173.
22. Berx G., Cleton-Jansen A.M., Nollet F. et al. E-cadherin is a tumor/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers. EMBO J 1995;14(24):6107–15. PMID: 8557030.
23. Carramusa L., Ballestrem C., Zilberman Y., Bershadsky A.D. Mammalian diaphanous-related formin Dia1 controls the organization of E-cadherin-mediated cell-cell junctions. J Cell Sci 2007;120(Pt 21):3870–82. DOI: 10.1242/jcs.014365.
24. Battle E., Sancho E., Francí C. et al. The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. Nat Cell Biol 2000;2(2):84–9. DOI: 10.1038/35000034.

25. Quaranta M., Daniele A., Coviello M. et al. MMP-2, MMP-9, VEGF and CA 15.3 in breast cancer. *Anticancer Res* 2007;27(5B):3593–600. PMID: 17972522.
26. Park B.-K., Zeng X., Glazer R.I. Akt1 induces extracellular matrix invasion and matrix metalloproteinase-2 activity in mouse mammary epithelial cells. *Cancer Res* 2001;61(20):7647–53. PMID: 11606407.
27. Anastasiadis P.Z. PI20-ctn: a nexus for contextual signaling via Rho GTPases. *Biochim Biophys Acta* 2007;1773(1): 34–46. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.08.040.
28. Kimura K., Ito M., Amano M., Chihara K. et al. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science* 1996;273(5272):245–8. PMID: 8662509.
29. Peinado H., Quintanilla M., Cano A. Transforming growth factor beta-1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines: mechanisms for epithelial mesenchymal transitions. *J Biol Chem* 2003;278(23):21113–23. DOI: 10.1074/jbc.M211304200.
30. Аникеева Н.В. Роль рецепторов эстрогенов, прогестерона, андрогенов, онко-белка HER-2, антигена Ki-67 в прогнозе рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2006. 138 с. [Anikeeva N.V. Role of estrogen receptors, progesterone receptors, androgen receptors, HER-2 oncoprotein, and Ki-67 antigen in the prognosis of breast cancer. Summary of thesis ... of candidate of biological sciences. Saint Petersburg, 2006. 138 p. (In Russ.)].
31. Onder T.T., Gupta P.B., Mani S.A. et al. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways. *Cancer Res* 2008;68(10): 3645–54. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2938.
32. Peinado H., Quintanilla M., Cano A. Transforming growth factor beta-1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines: mechanisms for epithelial mesenchymal transitions. *J Biol Chem* 2003;278(23):21113–23. DOI: 10.1074/jbc.M211304200.
33. Droufakou S., Deshmane V., Roylance R. et al. Multiple ways of silencing E-cadherin gene expression in lobular carcinoma of the breast. *Int J Cancer* 2001;92(3):404–8. PMID: 11291078.
34. Miralem T., Steinberg R., Price D., Avraham H. VEGF (165) requires extracellular matrix components to induce mitogenic effects and migratory response in breast cancer cells. *Oncogene* 2001;20(39):5511–24. DOI: 10.1038/sj.onc.1204753.
35. Mnikhovich M., Kakturskiy L. Morphological analysis of stromal population of mast cell in breast cancer. *Virchows Archiv* 2012;461(suppl 1): 243–4.
36. Iovino F., Ferraraccio F., Orditura M. et al. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels correlate with tumor VEGF and p53 overexpression in endocrine positive primary breast cancer. *Cancer Invest* 2008;26(3):250–55. DOI: 10.1080/07357900701560612.
37. Zhang J., Lu A., Beech D. et al. Suppression of breast cancer metastasis through the inhibition of VEGF-mediated tumor angiogenesis. *Cancer Ther* 2007;5:273–86. PMID: 18548129.

Вклад авторов

М.В. Мнихович: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

Е.С. Мишина: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Т.В. Безуглова: научный поиск, сбор литературных источников с их обработкой и оценкой актуальности;

К.В. Буньков: научный поиск, сбор литературных источников с их обработкой и оценкой актуальности.

Authors' contributions

M.V. Mnikhovich: developing the research design, article writing;

E.S. Mishina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

T.B. Bezuglova: scientific search, collecting of literary sources with their processing and assessment of relevance;

K.V. Bun'kov: scientific search, collecting of literary sources with their processing and assessment of relevance.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 26.10.2017. **Принята к публикации:** 02.12.2017

Article received: 26.10.2017. **Accepted for publication:** 02.12.2017