
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Мнихович М.В., Галлямова А.Р., Мидибер К.Ю., 2015
УДК 618.19-006.6-091.8

**ПАРЕНХИМАТОЗНО-СТРОМАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ
В КАРЦИНОМАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

М.В. МНИХОВИЧ^{1,2,3}, А.Р. ГАЛЛЯМОВА², К.Ю. МИДИБЕР²

Научно-исследовательский институт морфологии человека, г. Москва (1)
Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва (2)
Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань (3)

PARENCHYMAL-STROMAL RELATIONS IN BREAST CARCINOMA

M.V. MNIKHOVICH^{1,2,3}, A.R. GALLYAMOVA², K.Y. MIDIBER²

Research Institute of Human Morphology of the Russian Academy of Medical Sciences,
Moscow (1)
Pirogov Russian National Research Medical University (2)
Ryazan State Medical University, Ryazan (3)

В данной работе, на основании анализа литературных данных, проведено изучение паренхиматозно-стромальных взаимоотношений при карциномах молочной железы. Проанализированные в работе данные, имеют значение для понимания процессов межклеточного взаимодействия и закономерностей опухолевого роста. Микроокружение опухоли имеет важное значение для регуляции состояния опухоли.

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

In this paper, on osonovanii analysis of published data, studied the parenchymal-stromal relationship with carcinoma of the breast. Analyzed the data relevant for the understanding of the processes of intercellular interactions and patterns of tumor growth. The microenvironment of the tumor is important for the regulation of the status of the tumor.

Keywords: breast cancer, cell-cell interactions, cellular microenvironment, tumor stroma.

Научные работы по изучению генетических, морфологических, физиологических, биохимических и других особенностей карциномы молочной железы (МЖ), к сожалению, не носят комплексный характер. 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 строму 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 [4, 5].

При опухолевом росте сохраняется синхронность действия различных структур стромального и паренхиматозного компонентов [4, 7, 9, 18]. Стромобразование 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, усиления синтеза зрелыми соединительнотканьюми клетками компонентов экстрацеллюлярного матрикса [3, 5, 7, 11].

В данном исследовании, на основании изучения литературы, мы остановимся на анализе процессов, протекающих при злокачественной трансформации эпителия, и значимость компонентов стромы

для диагностики рака молочной железы. Новообразования молочной железы или их различные участки могут также отличаться по составу экстрацеллюлярного матрикса, клеточным и неклеточным компонентам соединительной ткани (стромы опухоли); по количеству и типам клеток иммунной системы, инфильтрирующих опухолевую паренхиму; по степени васкуляризации (как кровеносными, так и лимфатическими сосудами), по метаболическим особенностям микроокружения.

Важную роль в канцерогенезе играет микроокружение опухоли, которое включает межклеточный матрикс, кровеносные сосуды, клетки воспалительного инфильтрата и фибробласты, поэтому предпринимаются значительные усилия для изучения состояния стромы рака молочной железы (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 приписывает 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 развития метастазов в лимфоузлы и отдаленные органы. Данная закономерность связывается с продуцированием фибробластами протеиназы, которая является важным фактором инвазии опухолевых клеток и метастазирования [3, 11, 20].

При развитии опухолевого процесса в молочной железе сохраняется синхронность действия различных структур

стромального и паренхиматозного компонентов [3, 15]. Стромобразование 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, усиления синтеза зрелыми соединительнотканскими клетками компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Известно, что ряд опухолей молочной железы с высоким инвазивным потенциалом синтезируют компоненты стромы в таком количестве, когда синтез явно превалирует над разрушением. Взамен разрушенной базальной мембраны в месте инвазии формируются подобные базальной мембране структуры. Существуют работы, в которых рассмотрено взаимодействие клеток рака и капилляропроводящих структур соединительной ткани. На моделях опухолей человека, перевиваемых бестимусным мышам [36], показано, что после пересадки первые митотически делящиеся клетки рака молочной железы обнаруживаются в тесной связи с капилляро – проводящими структурами соединительной ткани, образуемыми фибробластами мыши, 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 компонен-

тов экстрацеллюлярного матрикса, в том числе базальной мембраны, могут происходить в ткани опухоли вне зависимости от процессов разрушения и синтеза, протекающих только за счет клеток рака. 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 базальной мембраны (БМ). Индикатором целостности БМ можно считать характер экспрессии коллагена IV типа, который наглядно иллюстрирует динамику гистогенеза неоплазмы от доброкачественной стадии вплоть до инфильтрирующих структур. Доброкачественные новообразования, в том числе и фиброзно-кистозная болезнь, отличаются неповрежденной базальной мембраной [25]. Что касается РМЖ, то характер экспрессии коллагена IV типа достаточно вариабелен: от крайне истончено-непрерывной линии (микропапиллярный, криброзный, солидный, внутрипротоковый РМЖ) до расщепления тонких коротких волоконцев, часто в виде фестончатоперывистого края (комедокарцинома), а в инвазивных РМЖ коллаген IV типа вообще не выявляется [18, 31].

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 мо-

жет служить индикатором высокого риска инвазии [20]. Однако, с точки зрения некоторых авторов [16,30], 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 периэпителиальной экспрессии тенасцина). Механизм инвазии представляется так: антиадгезивные свойства тенасцина, синтезируемого фибробластами под действием анаплазированных клеток опухоли, обуславливают нарушение контактов их между собой и с БМ. Опухолевые клетки прекращают синтезировать компоненты БМ, выделяя протеолитические ферменты, разрушающие ее, что способствует выходу злокачественных клеток из локуса первичной малигнизации [8, 20]. Стромальные фибробласты путем синтеза тромбоспондина-1 стимулируют выработку опухолевыми клетками металлопротеиназы-9 и этим способствуют инвазии РМЖ.

Другими часто используемыми для дополнительной диагностики компонентами матрикса являются ламинин и рецепторы ламинина [6, 15]. Увеличение числа рецепторов ламинина коррелирует с метастатическим потенциалом опухолевых клеток РМЖ. Развитию тяжелой дисплазии сопутствует падение ламинина в БМ. Экспрессия этого адгезивного гликопротеина сочетается с относительно более высоким уровнем дифференцировки опухоли, отсутствием отдаленных метастазов и способствует более благоприятному прогнозу заболевания. Еще одним часто выявляемым компонентом БМ является фибронектин [12], экспрессия которого, так же как и ламинина, чаще сопутствует высокой дифференцировке РМЖ.

Следовательно, наиболее общей характеристикой БМ при неоплазии является нарушение ее целостности и строения, сопровождающееся трансформацией 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 (соответственно и составляющие ее компоненты) могут способствовать миграции опухолевых клеток [6, 18].

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 [2, 21, 32, 37]. Угнетение экспрессии E-кадгерина и связанное с этим разрушение межклеточной адгезии часто рассматривается как пусковой механизм инвазии и диссеминации опухолевых клеток. E-кадгерин из семейства Ca²⁺-зависимых молекул клеточной адгезии, в обычных условиях экспрессирующийся в ткани молочной железы, может также использоваться как маркер прогноза течения РМЖ (имеется в виду дольковый рак в связи с активизацией опухолевого роста из-за утраты клеточных взаимодействий) и клинического исхода в связи с ухудшением течения заболевания при утрате этого маркера [8]. При анализе экспрессии E-кадгерина в дольковом РМЖ учитывается только мембранное распределение метки [14, 17].

Высокая экспрессия P-кадхеринов в РМЖ резко ухудшает течение и исход заболевания. Считают, что P-кадхерины яв-

ляются более информативными и независимыми маркерами клинического исхода РМЖ, чем изменения в экспрессии E-кадгерина или катенинов. В настоящее время реакция против E-кадгерина используется для дифференциальной диагностики протокового и долькового раков, 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 матриксные металлопротеиназы (ММП) 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 [11, 13]. Наиболее изученными при РМЖ являются ММП 2-го и 9-го типов. При оценке экспрессии ММП 9 необходимо учитывать реакцию и в опухолевой ткани, и в строме. Авторы [23, 28] считают, что повышенная экспрессия ММП9 в строме опухоли свидетельствует о худшем прогнозе, при экспрессии в паренхиме опухоли не получено сведений о прогнозе.

В раке молочной железы 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*), которая является результатом различной взаимоисключающей и взаимобратимой активации G-белков Ras и Rho [10, 22]. Показано, что Rho белки регулируют клеточную морфологию и актиновый цитоскелет,

однако, теперь ясно, что они также влияют на экспрессию генов, пролиферацию и выживаемость клеток. Эти клеточные функции важны в канцерогенезе, становится ясным, как Rho белки вносят вклад в регуляцию этих процессов. Ras онкогены являются членами большого семейства малых GTPases. Ветвью семейства RAS являются Rho белки, также вовлекаемые в канцерогенез. Rho вовлечены в потерю эпителиальной полярности, это обнаруживается 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 опухолевого узла молочной железы рассматривается как результат содружественного действия двух механизмов: пролиферации клеток и их гибели путем апоптоза. Известен ряд онкогенов, контролирующих запрограммированную клеточную гибель, основные из них ген p53 – индуктор апоптоза, экспрессирующийся в высокозлокачественных инфильтрирующих раках с высоким митотическим индексом, и супрессор – онкоген bcl-2, преимущественно обнаруживаемый в высокодифференцированных (протоковых и дольковых) инфильтрирующих новообразованиях МЖ [1, 9].

Основной тип клеточных элементов в опухолевой, так же как и в нормальной строме молочной железы – фибробласты.

Фибробласты являются основными продуцентами фибриллярного и нефибриллярного матрикса, синтезируют целый ряд факторов, энзимов и их ингибиторов и тем самым активно участвуют в эпителиально-мезенхимальных интеракциях [6,

27]. 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 молочной железы особенные и обозначаются специальным термином – «раковые фибробласты». «Раковые фибробласты» можно распознать по поверхностным маркерам – белкам клеточной мембраны, синтезирующимся этими клетками дифференциально, т.е. в повышенных по сравнению с обычными фибробластами количествах. Фибробласты опухолевой стромы более подвижны и быстрее размножаются. Они способны обеспечить более активный синтез межклеточного вещества стромы, более быстрый ангиогенез, что приводит к лучшему питанию раковых клеток и, следовательно, росту ракового узла. То, что «раковые фибробласты» отличаются от нормальных, означает, что, по крайней мере, теоретически, можно выработать способы их элиминации или ингибирования их активности, не вызывающие критических изменений в нормальных фибробластах.

В противоположность покоящимся фибробластам, ассоциированные с опухолью (ФАО), обладают активированным фенотипом и характеризуются экспрессией виментина, десмина, α SMA и белка активации фибробластов. ФАО продуцируют факторы роста, белки ВКМ, 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 склеротиче-

ским ее участкам. Степень инвазии может в ряде случаев оцениваться реакцией миофибробластов стромы [15, 32].

Резидентные ФАО первично образуются путем активации локальных фибробластов факторами роста, производимыми опухолевыми клетками. Вторым источником являются мезенхимальные стволовые клетки – производные костного мозга. Третий источник ФАО – эпителиальные клетки, которые через эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) приобретают свойства мезенхимальных клеток и становятся фибробластами. Кроме того, ФАО могут возникать непосредственно из опухолевых клеток вследствие ЭМП. Примечательно, что ФАО не удаляются апоптозом 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 ими факторов роста, гормонов и цитокинов.

ФАО участвуют в инвазии и метастазировании опухолей путем индукции ЭМП опухолевых клеток, путем секреции трансформирующего фактора роста β (TGF β) и фактора роста гепатоцитов (HGF). Кроме того, ФАО являются источником различных типов ферментов, обладающих протеазной активностью, включая матриксные металлопротеиназы и активаторы плазминогена. Одним из наиболее информативных иммуногистохимических маркеров ФАО является α SMA. Белок, активирующий фибробласты, гиперэкспрессируется в большинстве ФАО и усиливает рост клеток в эксперименталь-

ных системах. Высокое содержание этого белка в опухолях человека коррелирует с низкими показателями выживаемости. ФАО являются наиболее представленным видом клеток в строме многих типов злокачественных новообразований, наиболее заметны они в карциномах грудной, предстательной и поджелудочной железы. ФАО являются также доминирующим компонентом стромы в опухолях толстого кишечника. Получены данные о значительной корреляции между экспрессией стромального β -рецептора PDGF и прогнозом рака молочной железы. В этой связи примечателен вывод, сделанный некоторыми авторами [3, 6, 25], о том, что прогноз рака во многом определяется характеристикой элементов стромы, в частности фибробластов. Приобретение фибробластами при опухолевом процессе свойств незрелых клеток подтверждается целым рядом экспериментов. В работах [16] показана активация онкогенов в клетках стромы, в том числе фибробластах, при раке желудка. Обнаружение экспрессии онкогенов *c-myc*, *c-fos*, белка p62 в фибробластах и макрофагах коррелирует с более благоприятным прогнозом РМЖ [30]. К индикаторам незрелости фибробластов при РМЖ можно отнести онкоэмбриональный фибронектин, обнаруженный в эмбриональных фибробластах и фибробластах онкологических больных [5, 16, 32]. Морфологически фибробласты выглядят одинаково с миофибробластами, но функционально эти два типа клеток весьма гетерогенны. Фибробласты экспрессируют белок виментин, но не α SMA. Фибробласты могут трансдифференцироваться в миофибробласты, характеризующиеся экспрессией α SMA, в ответ на стимуляцию TGF β и PDGF и при канцерогенезе [29]. Миофибробласты, ко-

торые, по сути, являются активированными фибробластами, отражают группу ФАО с комбинированными свойствами фибробластов и гладкомышечных клеток. Миофибробласты экспрессируют α SMA, виментин и десмин [2, 5, 32].

Васкуляризация солидных опухолей и роль ангиогенеза в их становлении и метастазировании широко освещаются в литературе. Общеизвестно, что основными патогенетическими механизмами в процессе развития рака молочной железы являются ангиогенез и ремоделирование [18, 19]. Стимуляция ангиогенеза может быть следствием аутокринной/ паракринной секреции соматотропного гормона в РМЖ, что продемонстрировано в культурах опухолевых клеток, а также инсулиноподобных факторов роста [31]. Зависимость ангиогенеза от эстрогенов неоднозначна. Имеются данные как об ассоциации большей васкуляризации опухолей с прогностически неблагоприятным рецептор-негативным статусом [1, 32], так и полученные в эксперименте доказательства гормональной зависимости неоангиогенеза в РМЖ. Различные результаты получены при изучении циркулирующих (плазменных, сывороточных) и тканевых форм VEGF. Гиперэкспрессия рецепторов эпидермального фактора роста II типа (Her2/neu) сопровождается усилением опухолевого неоангиогенеза [1, 33, 35]. К значимым факторам, влияющим на ангиогенез в РМЖ, является степень инфильтрации стромы опухоли макрофагами и тучными клетками. Высокая степень инфильтрации ассоциирована с активным ангиогенезом [6, 24]. С одной стороны, большее количество макрофагов может быть следствием изначально большего количества сосудов и большей миграцией моноцитов крови. С другой стороны,

большее количество сосудов в местах скопления макрофагов может быть следствием действия проангиогенных цитокинов, выделяемых макрофагами, а также деградацией матрикса ферментами. Одним из объяснений концентрации макрофагов с последующим формированием «горячих пятен» ангиогенеза может быть следующее. В гиповаскулярных участках развиваются гипоксические изменения и гибель опухолевых клеток. Данные очаги являются хемоаттрактивными для макрофагов, которые становятся ангиогенно активными, выделяя, в частности, FGF- β , что показано при экспериментальной гипоксии. Гипоксия – один из факторов развития спонтанных некрозов в РМЖ, которые, по общему мнению, являются неблагоприятным прогностическим показателем, часто ассоциированы с рецепторнегативным статусом опухолей, гиперэкспрессией Her2/neu. В ряде исследований [1, 11, 33] показана значимая корреляция между плотностью сосудов в опухоли и наличием некрозов, выявлена также положительная корреляция между продукцией VEGF, инфильтрацией макрофагами и некрозами в опухоли [23, 34]. 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 ро-

ли синергистов выступают блокатор апоптоза bcl-2 и гипоксия, стимулируя продукцию VEGF, что показано в экспериментальных исследованиях. При этом гиперэкспрессия bcl-2 не влияла на уровень экспрессии p53 [1, 15, 32, 37].

Таким образом, анализируя данные литературы, принципиальную схему модулирующих, индуктивных и супрессорных видов взаимодействия и молекулярных механизмов между эпителиальным компонентом рака и элементами его стромы можно представить таким образом (рис. 1).

Заключение

Таким образом, исследования последних лет, направленные на поиск морфологических маркеров степени злокачественности и прогноза рака молочной железы (РМЖ), аргументируют правильность многофакторного анализа структурных особенностей новообразований. С помощью современных иммуногистохимических и молекулярно-биологических методик возможно изучать и документировать морфобиологические потенции опухоли.

Важным диагностическим признаком рака молочной железы является обнаружение в клеточном и внеклеточном экстрацеллюлярном матриксе целого ряда маркеров как мезенхимального, так и эпителиального происхождения, а также маркеров ранних этапов эмбриогенеза. Накопление и интеграция разрозненных данных о взаимоотношении различных компонентов, составляющих опухолевый узел, качественный и количественный учет изменений в тканях, составляющих новообразование, в частности феномен эпителиально-мезенхимальной трансформации, позволят не только более адекватно определить степень злокачественности, но и, вероятно, полнее раскрыть биологическую сущность и морфогенез РМЖ.



Рис. 1. Упрощенная схема взаимодействия клеточных, клеточно-матричных взаимодействий и молекулярных механизмов в генезе карцином молочной железы

Литература

1. Аникеева Н.В. Роль рецепторов эстрогенов, прогестерона, андрогенов, онкобелка HER-2, антигена Ki-67 в прогнозе рака молочной железы: дис. ... канд. биол. наук / Н.В. Аникеева. – СПб., 2006. – 138 с.

2. Василенко И.В. Морфологические особенности зоны паренхиматозно-стромальных контактов в раке легкого с эпителиально-мезенхимальной трансформацией / И.В. Василенко, Р.Б. Кондратюк, Б.Б. Брук // Клинич. и эксперим. морфология. – 2013. – №4. – С. 18-21.

3. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии / В.М. Перельмутер [и др.] // Сиб. онкол. журн. – 2007. – № 3. – С. 58-64.

4. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста / Б.П. Копнин // Материалы X Рос. онкол. конгр. – М., 2007. – С. 3-8.

5. Мнихович М.В. Межклеточные и клеточно-матричные взаимодействия в опухолях: современное состояние проблемы / М.В. Мнихович // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – №3. – С. 161-171.

6. Мнихович М.В. Эпителиальный и стромальный компоненты при протоковом раке молочной железы / М.В. Мнихович // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – № 3. – С. 99-105.

7. Мнихович М.В. Морфологическая оценка изменений тучноклеточных популяций в строме молочной железы при фибрознокистозной болезни и раке / М.В. Мнихович, С.В. Вернигородский, А.А. Гаврилюк, В.Г. Мигляс // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – № 1. – С. 26-36.

8. Анохина И.В. Значение ретроградной эндолимфатической полихимиотерапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы (МРРМЖ) / И.В. Анохина, Д.З. Зикиряходжаев // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 3. – С. 63-68.

9. Шварцбурд П.М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции / П.М. Шварцбурд // *Вопр. онкологии.* – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 137-144.
10. Халанский А.С. Перевиваемый штамм глиомы крысы 101.8. II. Использование в качестве модели для экспериментальной терапии опухолей мозга / А.С. Халанский, Л.И. Кондакова, С.Э. Гельперина // *Клинич. и эксперим. морфология.* – 2014. – №1. – С. 50-59.
11. N-cadherin gene expression in prostate carcinoma is modulated by integrin-dependent nuclear translocation of Twist1 / N.R. Alexander [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, №7. – P. 3365-3369.
12. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer / M.L. Alpaugh // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 5079-5084.
13. Anastasiadis P.Z. p120-ctn: A nexus for contextual signaling via Rho GTPases / P.Z. Anastasiadis // *Biochim Biophys Acta.* – 2007. – Vol. 1773, №1. – P. 34-46.
14. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer / L. Harris [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 33. – P. 5287-5312.
15. Cell shape and organization of cytoskeleton and surface fibronectin in non-tumorigenic rat liver cultures / G.A. Bannikov [et al.] // *J Cell Sci.* – 1982. – Vol. 54. – P. 47-67.
16. The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells / E. Batlle [et al.] // *Nat Cell Biol.* – 2000. – Vol. 2, №2. – P. 84-89.
17. E-cadherin is a tumor/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers / G. Berx [et al.] // *EMBO J.* – 1995. – Vol. 14. – P. 6107-6115.
18. Birchmeier W. Molecular mechanisms leading to loss of differentiation and gain of invasiveness in epithelial cells / W. Birchmeier, K.M. Weidner, J. Behrens // *J Cell Sci Suppl.* – 1993. – Vol. 17. – P. 159-164.
19. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer / F. Carneiro [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2008. – Vol. 61. – P. 25-30.
20. Mammalian diaphanous-related formin Dial controls the organization of E-cadherin-mediated cellcell junctions / L. Carramusa [et al.] // *J Cell Sci.* – 2007. – Vol. 120. – P. 3870-3882.
21. Dabbs David J. *Brest Pathology* / David J. Dabbs. – London: Elsevier, 2012.
22. Multiple ways of silencing E-cadherin gene expression in lobular carcinoma of the breast / S. Droufakou [et al.] // *Int J Cancer.* – 2001. – Vol. 92. – P. 404-408.
23. Friedl P. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms / P. Friedl, K. Wolf // *Nat Rev Cancer* – 2003 – Vol. 3, №5. – P. 362-374.
24. Hay E.D. An overview of epithelio-mesenchymal transformation / E.D. Hay // *Acta Anat (Basel).* – 1995. – Vol. 154, № 1. – P. 8-20.
25. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase) / K. Kimura [et al.] // *Science.* – 1996. – Vol. 273, №5272. – P. 245-248.
26. MMP-2, MMP-9, VEGF and CA 15.3 in breast cancer / M. Quaranta [et al.] // *Anticancer Res.* – 2007. – Vol. 27, № 5B. – P. 3593-3600.
27. Mnikhovich M. Morphological analysis of stromal population of mast cell in breast cancer / M. Mnikhovich, L. Kakturskiy // *Virchows Archiv.* – 2012. – Vol. 461 (Suppl.1). – P. 243-244.
28. Detektion of Luse bodies in sklerosing adenosis of breast: an ultrastruktural

study / M. Mnikhovich [et al.] // *Virchows Arch.* – 2011. – Vol. 459 (Suppl. 1). – P. 329.

29. Anchorage of microtubule minus ends to adherens junctions regulates epithelial cell-cell contacts / W. Meng [et al.] // *Cell.* – 2008. – Vol. 135. – P. 948-959.

30. Loss of E-Cadherin Promotes Metastasis via Multiple Downstream Transcriptional Pathways / T.T. Onder [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 3645-3654.

31. Park B.-K. Akt1 Induces Extracellular Matrix Invasion and Matrix Metalloproteinase-2 Activity in Mouse Mammary Epithelial Cells / B.-K. Park, X. Zeng, R.I. Glazer // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 62. – P. 7647-7653.

32. Peinado H. Transforming growth factor beta-1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines: mechanisms for epithelial mesenchymal transitions / H. Peinado, M. Quintanilla, A. Cano // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278, №23. – P. 21113-21123.

33. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes / B.W. Park [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 675-681.

34. Role of vascular endothelial growth factor in the stimulation of cellular invasion and signaling of breast cancer cells / D.J. Price [et al.] // *Cell Growth Differ.* – 2001. – Vol. 12, № 3. – P. 129-135.

35. Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators Snail, SIP1, and Twist in gastric cancer / E. Rosivatz [et al.] // *Am J Pathol* – 2012 – Vol.161 – P. 1881-1891.

36. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels correlate with tumor VEGF and p53 overexpression in endocrine positive primary breast cancer / F. Iovino [et al.] // *Cancer Invest.* – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 250-255.

37. Suppression of breast cancer metastasis through the inhibition of VEGF-mediated tumor angiogenesis / Jun Zhang [et al.] // *Cancer Ther.* – 2007. – Vol. 5. – P. 273-286.

38. VEGF (165) requires extracellular matrix components to induce mitogenic effects and migratory response in breast cancer cells / T. Miralem [et al.] // *Oncogene.* – 2001. – Vol. 20, № 39. – P. 5511-5524.

39. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis / M.V. Zavyalova [et al.] // *Diagnostic Cytopathology* – URL: DOI: 10.1002/dc.21852.

40. Dual regulation of Snail by GSK-3beta-mediated phosphorylation in control of epithelial-mesenchymal transition / B.P. Zhou [et al.] // *Nat Cell Biol.* – 2004. – Vol. 6, №10. – P. 931-940.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мнихович М.В. – к.м.н., вед. науч. сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека; доц. кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва; специалист научного отдела ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: mnichmaxim@yandex.ru