

КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА И БЕРЕМЕННОСТИ

Н.В. Чердынцева^{1,2}, К.И. Жордания³

¹ Лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

² Кафедра онкологии, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

³ Отделение онкогинекологии, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Опухоль и ее воспалительное микроокружение вызывают ответ организма, направленный на сохранение тканевой интеграции, запуская процессы репарации и регенерации по аналогии с заживлением раны. Показано, что опухолеассоциированный воспалительный ответ выполняет опухоль, промотирующую функцию при продукции ростовых, антиапоптотических, проангиогенных, ремодулирующих матрикс факторов. Подобные физиологические условия необходимы и реализуются в процессе нормальной беременности, когда имплантация бластоцисты сопровождается воспалением в эндометрии, а со стороны организма обеспечивается иммунологическая толерантность и неоангиогенез.

Опухоли и трофобласту, обеспечивающему взаимодействие полуаллогенного плода с организмом матери, присущи общие свойства: высокая пролиферативная активность, неоангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход, способность регулировать иммунную систему для обеспечения трофической функции и избежать ее повреждающего действия. Выявлены сходные молекулярные механизмы регуляции функционирования трофобласта и опухолевой прогрессии на уровне микроокружения. Изучение сходства и различий между физиологическим состоянием беременности и патологическим состоянием злокачественного роста и вовлекаемых молекулярных механизмов перспективно для поиска новых мишеней противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: беременность, злокачественный рост, неоангиогенез, иммунологическая толерантность.

CELLULAR AND MOLECULAR PARALLELS BETWEEN MALIGNANT GROWTH AND PREGNANCY

N.V. Cherdyntseva^{1,2}, K.I. Zhordania³

¹ The Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Tomsk Cancer Research Institute of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

² Chair of Oncology, Siberian State Medical University, Tomsk

³ Department of Oncogynecology, Federal State Budgetary Institution Russian Oncological Scientific Center named after N.N. Blokhin of the Russian Academy of Medical Sciences

Tumor and its inflammatory microenvironment causes the body's response directed at the preservation of the tissue integration by triggering the processes of reparation and regeneration similar to wound healing. It is shown that tumor-associated inflammatory response performs the tumor – promoting function through producing growth, anti-apoptotic, proangiogenic, remodeling matrix factors. The corresponding physiological conditions are needed and they occur in the process of normal pregnancy, when blastocyst implantation is accompanied by the development of inflammation of the endometrium, with the immunological tolerance and angiogenesis conferred by the body. Tumors and trophoblast, which ensures interaction of the semi-allogeneic fetus with the maternal body, share the common properties: high proliferative activity, neoangiogenesis, epithelial – mesenchymal transition, ability to regulate the immune system in order to ensure trophic function and to prevent its damaging action. The common molecular mechanisms of the regulation of trophoblast function and tumor progression on the level of microenvironment have been identified. The study of similarities and differences between the physiological state of pregnancy and the pathological state of malignant growth and the molecular mechanisms involved is promising for identifying new targets for anti-cancer therapy.

Key words: pregnancy, malignant growth, neoangiogenesis, immunological tolerance.

Введение

С учетом общего положения, согласно которому патологические явления представляют собой гипертрофированные проявления физиологических процессов, поиск прототипов физиологических реакций в патологических процессах дает возможность найти пути управления ими [5, 7]. Сходство опухолевого процесса с такими физиологическими феноменами, как регенерация и эмбриогенез, обсуждалось со времен Вирхова и Конгейма. Регенерация как частный случай процесса развития у организмов на относительно ранних стадиях филогенеза (до земноводных включительно) имеет практически полное сходство с эмбриогенезом, поскольку при восстановлении утраченных структур наблюдается закладка и дифференцировка целых органов. Физиологическое сходство процессов эмбриогенеза и злокачественного роста постулировалось многими исследователями [Токин Б.П., цит. по 7; 1, 2, 3, 4, 8]. Еще в 1902 году John Beard высказал предположение о сходстве биологической природы ряда опухолей, инвазирующих в нормальную ткань, с трофобластом во время формирования плаценты [цит. по 36].

В последние годы интерес к этой проблеме реализуется на новом, молекулярно-генетическом уровне, изучение которого дает представление о тонких регуляторных и эффекторных механизмах контроля процесса эмбриогенеза. Эмбриогенез представляет собой сложный физиологический процесс, строгая регуляция которого осуществляется на генетическом, клеточном, тканевом и органном уровнях с вовлечением нейроэндокринной и иммунной систем. Коренное отличие опухолевого процесса от регенерации, результатом которой является восстановление ткани, и эмбриогенеза (беременности), завершающегося рождением ребенка, заключается в ее прогрессирующем развитии, приводящем к гибели организма. Понимание закономерностей нормального эмбриогенеза как процесса внутриутробного развития зародыша в полости матки во время беременности, а также изучение молекулярных основ патогенеза состояний спонтанного прерывания беременности, несомненно, будут способствовать выявлению новых мишеней и созданию биотерапевтических молекул для лечения рака.

Репрограммирование клеточного метаболизма клеток опухоли

Неконтролируемая клеточная пролиферация как неотъемлемая сущность злокачественного рос-

та требует соответствующих изменений в энергетическом метаболизме. Еще в первой половине XX столетия Отто Варбург отметил аномальные характеристики метаболизма опухолевых клеток, которые в присутствии кислорода осуществляли метаболизм глюкозы путем гликолиза, т.е. по анаэробному пути.

Существование механизма репрограммирования метаболизма связано со способностью опухолевых клеток многократно повышать эффективность выработки АТФ в процессе гликолиза путем up-регуляции транспортеров глюкозы GLUT1 (Glucose transporter 1), осуществляющих доставку глюкозы в цитоплазму клеток. Опухоль образно называют ловушкой глюкозы, и действительно, способность опухолевых клеток поглощать и утилизировать глюкозу была продемонстрирована с помощью позитронно-эмиссионной томографии с использованием меченого изотопа — аналога глюкозы. Активация гликолиза сопровождалась активацией онкогенов (RAS, MYC), инактивацией генов-супрессоров (p53) [35, 18]. Существенный вклад в усиление гликолиза вносят факторы гипоксии, HIF1alpha и HIF2alpha, [51].

Несмотря на то, что гликолиз менее эффективен по сравнению с митохондриальным окислением глюкозы (в условиях оксигенации) при выработке энергии, оказалось, что его метаболиты активно включаются в различные биосинтетические процессы, в частности, в синтез нуклеиновых и аминокислот, как основных элементов макромолекул для построения новых клеток. Подобный метаболизм присущ эмбриональным тканям, характеризующимся быстрым клеточным делением, для поддержания биосинтетических программ, обеспечивающих активную клеточную пролиферацию [28].

Воспаление как компонент злокачественного роста и беременности

Функциональные свойства опухолевых клеток направлены на обеспечение выживания, пролиферации и диссеминации: эти функции присущи всем типам опухолей на разных этапах их развития. Дефекты в поддержании стабильности генома и в системе репарации создают преимущества для выживания трансформированных клеток и обеспечивают механизмы опухолевой прогрессии. Полученные в последние годы многочисленные данные о биологии опухолевого роста убедительно свидетельствуют, что названные свойства возникают в результате двух основополагающих взаимосвязанных процессов — развития геномной нестабильности, обеспечивающей возникновение мутаций

и хромосомных перестроек, и хронического воспаления, способствующего приобретению принципиально важных для злокачественных клеток функций [28].

Состояние хронического воспаления становится атрибутом многих предраковых изменений или доброкачественных пролиферативных процессов и способствует малигнизации [20, 23, 49]. Воспаление (воспалительные процессы), направленное на борьбу с инфекцией или возникающее как ответ на повреждение при заживлении ран, обеспечивает поддержку и усиление неопластических свойств клеток, способствуя, таким образом, развитию опухолевого процесса [31]. Основные эффекторные и регуляторные компоненты воспалительной реакции — клетки иммунной системы.

Существенный вклад воспалительного микроокружения был показан на моделях генетически модифицированных мышей [26]. Перманентная активация лейкоцитов в результате персистирующей инфекции, повреждения ткани или aberrантного функционирования мутированных клеток способствуют опухолевой промоции и прогрессии. Даже при отсутствии внешнего стимула (иницирующего воспаление) индуцированные онкогенами сигналы активируют провоспалительные реакции в период формирования и прогрессии карцином [42].

С помощью полногеномного экспрессионного анализа были выявлены гены воспалительных цитокинов, вовлеченные в становление и прогрессию опухоли [14], причем источником их продукции были как опухолевые клетки, так и инфильтрирующие воспалительные иммунные клетки, а ингибция провоспалительного NF-κB (nuclear factor κB) сигнального пути в иммунокомпетентных клетках приводила к изменению свойств стромы и торможению опухолевой экспансии [48].

Хемокины обеспечивают привлечение клеток иммунной системы в опухолевое микроокружение. Есть данные о гиперэкспрессии хемокина RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted, CCL5) в опухолях различных локализаций, сопряженной с плохим прогнозом. При злокачественных процессах хемокин GRO-α (growth-related oncogene α), при вовлечении сигнального пути онкогена RAS, выполняет онкогенные и ангиогенные функции, MCP1 (monocyte chemotactic protein 1) и IL-8 (interleukin-8) также стимулируют ангиогенез и инфильтрацию опухоли макрофагами [11, 59]. Клетки иммунной системы продуцируют биоактивные молекулы в опухолевое микроокружение: рос-

товые факторы, стимулирующие пролиферацию, антиапоптотические факторы, проангиогенные, молекулы и ферменты, ремоделирующие внеклеточный матрикс, сигнальные молекулы, активирующие эпителиально-мезенхимальный переход, что обеспечивает ангиогенез, инвазию и метастазирование [19, 49, 38].

Подобные физиологические условия необходимы и реализуются в процессе нормальной беременности, когда имплантация бластоцисты сопровождается воспалением в эндометрии, а со стороны организма обеспечивается иммунологическая толерантность и неоангиогенез [56]. Для избегания контроля со стороны нормальных тканей организма и клетки опухоли, и клетки плаценты создают микроокружение, обеспечивающее неоангиогенез и защиту от деструктивных иммунных реакций.

Кратко остановимся на биологических особенностях формирования и функционирования трофобласта, обеспечивающего взаимодействие плода с материнским организмом после его имплантации. После оплодотворения на пятый день зигота делится на два типа клеток: внутренний слой — эмбриобласт и трофобласт, клетки которого активно пролиферируют и прорастают в децидуальную оболочку к седьмому дню. Монослой цитотрофобластических клеток полностью окружает эмбриональный диск в матке. На девятый день цитотрофобласт дифференцируется в два типа клеток: синцитиотрофобласт, формирующий внешний слой из дифференцированных клеток, которые обеспечивают обмен между матерью и плодом и эндокринную функцию (продукция хорионического гонадотропина), и ворсинчатый трофобласт, имеющий пролиферативный инвазивный фенотип, и мигрирующий в эндометрий матки для формирования плаценты (14-й день) [32].

Клетки трофобласта сходны по фенотипу с опухолевыми, которые обладают способностью пролиферировать, инвазировать в окружающие ткани и создавать сосудистую сеть. Условия для успешной имплантации в первые семь-десять дней после оплодотворения обеспечиваются в матке при создании воспалительного микроокружения за счет изменения цитокинового баланса при участии ростовых факторов, хемокинов, молекул адгезии [88].

Продуцируемые клетками эндометрия хемокины CX3CL1, CCL7, CCL14, and CCL4 обеспечивают движение бластоцисты, на клетках которой есть соответствующие хемокиновые рецепторы CCR1, CCR3, and CX3CR1 [29], в область имплантации. Для имплантации эмбриона необходимо коопериро-

ванное взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которые могут продуцироваться как материнскими, так и клетками эмбриона. В число ключевых воспалительных цитокинов входят LIF (Leukemia inhibitory factor), интерлейкины IL-6, IL-11, IL-1 (суперсемейство IL-1 / TLR), продуцируемый стромальными клетками (макрофагами, лейкоцитами, в том числе НК клетками) нейротрофический фактор, онкостатин М, кардиотропин 1 [17, 21, 60]. IL-1 стимулирует продукцию LIF клетками эндометрия, а также продукцию лептина и его рецепторов, повышает экспрессию интегринов и адгезионных молекул, необходимых для продвижения зародыша в эндометрий [56]. Система инсулиноподобных факторов роста также вовлечена в процесс имплантации. Все перечисленные молекулы не только обеспечивают формирование так называемого имплантационного окна для внедрения зародыша в матку, но активно участвуют во взаимодействии эмбриона и матери. Избирательная продукция провоспалительных цитокинов клетками эмбриона при имплантации зародыша может расцениваться как агрессивное поведение по отношению к материнскому организму для обеспечения успешной беременности, однако и со стороны матери формируются условия для имплантации.

Общие характеристики клеток трофобласта и опухоли

При сопоставлении свойств клеток трофобласта и опухоли выявляется сходство их биологического поведения, обеспечивающего инвазию (трофобласта — в эндометрий матки, опухоли — в окружающие ткани с нарушением базальной мембраны) и другие функции, для создания условий развития плода и прогрессии опухоли. Общими атрибутами опухоли и трофобласта являются высокая пролиферативная активность, способность к организации кровоснабжения, эпителиально-мезенхимальный переход, активная модуляция иммунного ответа.

Высокая пролиферативная активность опухолевых клеток обусловлена увеличением активности фермента теломеразы, поддерживающей неограниченную пролиферацию, при этом выявлена гиперэкспрессия ингибитора апоптоза белка сурвивина, а также стимуляция клеточной пролиферации и ингибция апоптоза под влиянием инсулиноподобного фактора роста (IGF1, insulin-like growth factor) и других ростовых факторов [55].

При беременности высокая активность теломеразы регистрируется в первом триместре и падает по мере созревания плаценты, наблюдается также

высокая экспрессия сурвивина клетками трофобласта. IGF1, связываясь с рецептором на клетках трофобласта, стимулирует их пролиферацию через MAPK (mitogen-activated proteinkinase) сигналинг и выживаемость посредством активации PI3K (phosphoinositide 3-kinase) сигнального пути [24, 45].

Феномен эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) принципиально важен для инвазии трофобласта в децидуальную оболочку и при инвазии опухоли в соседние ткани и отдаленные органы. Существуют принципиальные отличия реализации ЭМП при эмбриогенезе и опухолевой прогрессии, о которых подробнее будет сказано ниже. ЭМП — важнейший биологический процесс для формирования организма, его тканей и органов в процессе эмбриогенеза, при этом существует баланс между ЭМП и обратным процессом превращения мезенхимальных клеток в эпителиальные [10, 36]. Эта программа реактивируется во взрослом организме при заживлении тканевых повреждений, формировании фиброзов и прогрессии злокачественных опухолей.

Различают три типа ЭМП в зависимости от его участия в разных биологических процессах. В эмбриогенезе ЭМП играет важную роль в имплантации, гастрюляции и формировании нейронального гребня. Второй тип ЭМП вовлечен в заживление ран, тканевую регенерацию в условиях воспаления, принимает участие в формировании фиброза. Третий тип встречается при опухолевой прогрессии, когда эпителиальные клетки приобретают инвазивные и метастатические свойства. Несмотря на разные результаты указанных процессов, в основе феномена ЭМП лежат общие молекулярные механизмы. В качестве критических сигнальных путей, работающих в эмбриогенезе и реактивируемых во взрослом организме при патологических процессах, в том числе при злокачественных новообразованиях, выступают Wnt, Notch, Hedgehog, TGF β (transforming growth factor beta).

Молекулярные изменения в процессе ЭМП включают потерю эпителиальных маркеров, молекул межклеточной адгезии (E-cadherin), экспрессию мезенхимальных маркеров (vimentin; T-cadherin), потерю апикально-базальной полярности с приобретением мезенхимальной морфологии и, как следствие, приобретение локомоторного фенотипа, индукцию экспрессии транскрипционных факторов (Snail1, Snail2, Twist 1, Zeb1/2, beta-catenin), активацию TGF-betaR (TGF-beta receptor) и HGFR (hepatocyte growth factor receptor) сигнальных путей, матриксных металлопротеиназ, белков теплового шока, эпидермального ростового фактора [25, 58, 43].

Существенные различия заключаются в том, что ЭМП при имплантации эмбриона строго контролируется и имеет завершение в виде конечной клеточной дифференцировки, этот процесс способен к реверсии, а также доказано существование стволовых эпителиальных клеток трофобласта, которые ответственны за сохранение эпителиального фенотипа. При опухолевой инвазии и метастазировании наблюдается неконтролируемая со стороны организма хозяина диссеминация, поэтому полагают, что стволовые свойства возникают в процессе реализации ЭМП. Программа развития ЭМП обеспечивает не только диссеминацию клеток из первичной опухоли, но позволяет таким клеткам приобретать способность к самовоспроизведению (стволовость), что принципиально важно для клональной экспансии клеток в местах отдаленного метастазирования [12, 13].

Инвазивный потенциал трофобласта в отличие от метастатических клеток ограничен определенными временными рамками. Изучение механизмов регуляции ЭМП и инвазивности эпителиальных стволовых клеток на примере трофобласта может выявить сигнальные пути, воздействие на которые позволит контролировать ЭМП и процесс метастазирования при опухолевой патологии [36].

Кровоснабжение плода или опухоли — необходимое условие успешности протекания беременности или развития новообразования, за счет которого поступают питательные вещества и осуществляется инвазия формирующихся клеток в нормальные ткани [54, 22]. Белок галектин-3, связывающий матриксные гликолипиды, и белок Mig-7 (monokine induced by gamma interferon), высоко экспрессирующийся как клетками опухоли, так и трофобласта, участвуют в формировании новых сосудов, а их ингибиторы рассматриваются как потенциальные противоопухолевые препараты [34].

Схожие между собой молекулярные изменения установлены для трофобластических и опухолевых клеток в процессе неоангиогенеза: экспрессия белков семейства VEGF (vascular endothelial growth factor), индукция кислород-зависимого сигнального пути MTOR (mammalian target of rapamycin). MTOR играет критическую роль в контроле пролиферации клеток трофобласта, вовлекается в ангиогенез через VEGF, IGF и HIF-1 (hypoxia-induced factor) сигнальные пути [27, 23, 9]. Прояснение механизмов PI3K/АКТ/MTOR сигнального каскада, вовлеченного в регуляцию пролиферации, инвазии, ангиогенеза трофобласта, может привести к разработке новых таргетных противоопухолевых препаратов [22],

в частности, показано, что ингибитор MTOR эверолимус обладает антиангиогенными свойствами [31].

Активная модуляция иммунного ответа для питания и избегания агрессивного воздействия со стороны эффекторных механизмов иммунной системы осуществляется как клетками опухоли, так и трофобласта. Взаимоотношения материнской иммунной системы с плодом не сводятся к ее супрессии с целью подавления агрессивного ответа на плод как аллогенный трансплантат, несущий половину чужеродной отцовской генетической информации, а подразумевают более сложные процессы, при которых иммунная система активна и ее функционирование направлено на создание условий для успешного протекания беременности [46]. Накопленные за последнее десятилетие сведения о вовлечении иммунной системы в процессы злокачественного роста свидетельствуют о том, что опухоль возникает и прогрессирует в условиях хронического воспалительного микроокружения; она способна избегать распознавания и уничтожения клетками иммунной системы и супрессировать активность иммунной системы [15, 37].

Более подробные данные о сходстве механизмов функционирования иммунной системы при злокачественных новообразованиях и в условиях беременности представлены в обзорах [6, 31] и ряде других публикаций.

Все вышеописанные условия и механизмы направлены на вынашивание плода при нормальной беременности или способствуют опухолевой промоции и прогрессии при злокачественном процессе. Известные патологические состояния, связанные с невынашиванием плода, при исследовании молекулярных механизмов, ответственных за прерывание беременности, могут рассматриваться в качестве своеобразного прототипа таких условий, достижение которых обеспечило бы отторжение опухоли, либо укажут таргетные молекулы для лекарственного воздействия. В зарубежной литературе в последние годы представлено много сведений, проясняющих молекулярный патогенез состояний невынашивания плода, в частности, преэклампсии [39, 47, 52], освещение которых требует отдельного обзора.

Беременность влияет на прогрессию опухоли

Согласно современным представлениям, формирование гематогенных метастазов определяется не только способностью опухолевых клеток выживать и пролиферировать в циркуляции и затем в отдаленных сайтах (органах-мишенях метастазирования). При этом принципиально важно существование

в нишах метастазирования определенных условий, которые обеспечиваются наличием костно-мозговых гемопоэтических и стромальных клеток-предшественников, создающих необходимое для развития микрометастазов стромальное микроокружение [40]. В.М. Перельмутером и В.Н. Манских (2012) предложено понятие «прениша», как совокупности клеточных и молекулярных событий, предшествующих формированию премеагастатической ниши, ведущую роль в которых играет хроническое персистирующее воспаление, ассоциированное с органоспецифическими макрофагами [5]. Есть сведения, что во время беременности усиливается процесс гематогенного метастазирования у больных раком молочной железы [41], а результаты экспериментальных исследований указывают на то, что беременность создает физиологические условия для опухолевой диссеминации, формируя премеагастатические ниши в органах-мишенях (легкие и печень), в том числе создавая провоспалительное микроокружение [44].

В исследовании на модели гестации мышей было продемонстрировано усиление отдаленного метастазирования независимо от типа опухоли, при этом рост первичной трансплантированной опухоли не усиливался у беременных мышей по сравнению с девственными. Авторы рассматривают в качестве механизма усиления метастазирования снижение активности естественных киллеров, однако если придерживаться гипотезы премеагастатических ниш, то важную роль, очевидно, играют условия хронического воспаления при беременности. Показана сверхэкспрессия генов, кодирующих экспрессию провоспалительных белков-хемоаттрактантов, избирательно в органах мишенях гематогенных метастазов [30], эти данные находятся в согласии с предложенной гипотезой о существовании «прениш» [5].

Оценка генной экспрессии ткани легких и печени беременных мышей показала экспрессионный профиль, сходный с таковым премеагастатических ниш [16, 44], и наличие генов, контролирующих инфильтрацию миелоидными клетками-предшественниками. Избирательное накопление клеток опухоли в сайтах отдаленного метастазирования под-

тверждается и тем фактом, что клиренс опухолевых клеток из легких у беременных был многократно ниже, чем у контроля, указывая на то, что клетки приживались [44].

Заключение

Ключевым принципиальным моментом различий беременности и злокачественного роста является тот факт, что в третьем триместре перед родами развивается острый воспалительный процесс, приводящий к отторжению плода из организма матери. При прогрессии опухоли, напротив, сохраняются все атрибуты иммунокомпрометации, ассоциированные с хроническим воспалением, способствующие ее диссеминации.

Известно, что опухоли эктопически экспрессируют факторы, ассоциированные с состоянием беременности, такие как хорионический гонадотропин, трофобластический фактор, HLA-G антиген, которые, как указывалось выше, способствуют опухолевой прогрессии. Однако, с другой стороны, есть данные, что хорионический гонадотропин снижает риск развития рака в эксперименте [33]. Установлено, что прогестерон реверсирует мезенхимальный (меагастатический) фенотип клеток базального рака молочной железы в эпителиальный [57]. Получены экспериментальные данные об индукции дифференцировки опухолевых клеток под влиянием плацентарного экстракта за счет растворимых факторов стволовых клеток [61], а также о возможности реполяризации опухолеассоциированных M2 макрофагов в M1 фенотип и ингибиции ангиогенеза под влиянием плацентарного фактора роста [50]. Все это свидетельствует об актуальности дальнейших исследований общности и различий механизмов злокачественного роста и беременности.

Понимание закономерностей нормального эмбриогенеза как процесса внутриутробного развития зародыша в полости матки во время беременности, а также изучение молекулярных основ патогенеза состояний спонтанного прерывания беременности, несомненно, будут способствовать выявлению новых мишеней и созданию биотерапевтических молекул для лечения рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Н.В., Городилова В.В., Мандрик Э.В. Вопросы иммунологии опухолей. Томск: Изд-во том. ун-та, 1986.
2. Васильев Н.В., Чердынцева Н.В., Коляда Т.И. Иммунная система при повышенном онкологическом риске и злокачественном росте. Томск: Изд-во Том. университета, 2005.
3. Винницкий В.В. О природе толерантности организма к опухоли // *Эксперим. онкол.* 1981; 2: 3–9.
4. Меклер Л.Б. Общая теория онкогенеза. Основные положения теории // *Усп. совр. биол.* 1977; 84(1): 113–127.

5. Перельмутер В.М., Манских В.Н. Прениша как отсутствующее звено концепции метастатических ниш, объясняющее избирательное метастазирование злокачественных опухолей и форму метастатической болезни // *Биохимия*. 2012; 77(1): 130–139.
6. Чердынцева Н.В. Иммунологические аспекты злокачественного роста и беременности. В кн.: «Рак и репродукция» /под ред. А.А. Пароконной. М.: Галеон, 2011. С.83–93.
7. Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Черкасов В.А. и др. Альфа-фетопротеин. Екатеринбург: УрО РАН, 2004.
8. Шевелев А.С. Противоречия иммунологии. М.: Медицина, 1978.
9. Abraham R.T., Eng C.H. Mammalian target of rapamycin as a therapeutic target in oncology. *Expert Opin Ther Targets*. 2008; 12(2): 209–222.
10. Aclouque H., Adams M.S., Fishwick K., Bronner-Fraser M., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J. Clin. Invest*. 2009; 119: 1438–49.
11. Ancrile B.B., O'Hayer K.M., Counter C.M. Oncogenic ras-induced expression of cytokines: a new target of anti-cancer therapeutics. *Mol. Interv*. 2008; 8(1): 22–27.
12. Battula V.L., Evans K.W., Hollier B.G. et al. Epithelial-mesenchymal transition-derived cells exhibit multilineage differentiation potential similar to mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2010; 28: 1435–45.
13. Brabletz T., Jung A., Spaderna S., et al. Opinion: migrating cancer stem cells — an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat. Rev. Cancer*. 2005; 5: 744–749.
14. Calogero R.A., Cordero F., Forni G., Cavallo F. Inflammation and breast cancer. Inflammatory component of mammary carcinogenesis in ErbB2 transgenic mice. *Breast Cancer Res*. 2007; 9: 211.
15. Cavallo F., De Giovanni C., Nanni P., et al. 2011: the immune hallmarks of Cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2011; 60: 319–326.
16. Cheng P, Corzo ?, Luetke N, et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med*. 2008;205(10):2235–2249.
17. Cork B. A., Tuckerman E. M., Li T. C., Laird S. M. Expression of interleukin (IL)-11 receptor by the human endometrium in vivo and effects of IL-11, IL-6 and LIF on the production of MMP and cytokines by human endometrial cells in vitro. *Mol. Hum. Reprod*. 2002; 8: 841–848.
18. De Berardinis R.J., Lum J.J., Hatzivassiliou G., Thompson C.B. The biology of cancer: Metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab*. 2008; 7: 11–20.
19. DeNardo D.G., Brennan D.J., Rexhepaj E. et al. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy. *Cancer Discov*. 2011; 1(1): 54–67.
20. de Visser K.E., Eichten A., Coussens L.M. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat. Rev. Cancer*. 2006; 6: 24–37.
21. Dimitriadis E., White C. A., Jones R. L., Salamonsen L. A. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. *Hum. Reprod. Update* 2005; 11: 613–630.
22. Ferretti C., Bruni L., Dangles-Marie V. et al. Molecular circuits shared by placental and cancer cells, and their implications in the proliferative, invasive and migratory capacities of trophoblasts. *Hum. Reprod. Update*. 2007; 13(2): 121–141.
23. Fischer C., Jonckx B., Mazzone M. et al. Anti-PIGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels. *Cell*. 2007; 131(3): 463–475.
24. Forbes K., Westwood M., Baker P.N., Aplin J.D. Insulin-like growth factor I and II regulate the life cycle of trophoblast in the developing human placenta.
25. Fuxe J., Vincent T., Garcia de Herreros A. Transcriptional crosstalk between TGF β and stem cell pathways in tumor cell invasion: role of EMT promoting Smad complexes. *Cell Cycle*. 2010; 9: 2363–74.
26. Grohmann U., Bronte V. Control of immune response by amino acid metabolism. *Immunol. Rev*. 2010; 236: 243–264.
27. Guertin D.A., Sabatini D.M. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell*. 2007; 12(1): 9–22.
28. Hanahan D. and Weinberg R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011; 144(5). 646–674.
29. Hannan N.J., Jones R.L., White C.A., Salamonsen L.A. The chemokines, CX3CL1, CCL14, and CCL4, promote human trophoblast migration at the feto-maternal interface. *Biol. Reprod*. 2006; 74: 896–904.
30. Hiratsuka S, Watanabe, A., Sakurai, Y., et al. The S100A8-serum amyloid A3-TLR4 paracrine cascade establishes a pre-metastatic phase. *Nat Cell Biol*. 2008;10(11):1349–1355.
31. Holtan S.G., Creedon D.J., Haluska P. et al. Cancer and pregnancy: parallels in growth, invasion, and immune modulation and implications for cancer therapeutic agents. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(11): 985–1000.
32. Holtan S.G., Creedon D.J. Mother knows best: lessons from fetomaternal tolerance applied to cancer immunity. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011; 3: 1533–40.

33. Iles R.K., Delves P.J., Butler S.A. Does hCG or hCG β play a role in cancer cell biology. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 329(1–2): 62–70.
34. Iurisci I., Cumashi A., Sherman A.A. et al. Synthetic inhibitors of galectin-1 and -3 selectively modulate homotypic cell aggregation and tumor cell apoptosis. *Anticancer Res.* 2009; 29(1): 403–410.
35. Jones R.G., and Thompson C.B. Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. *Genes Dev.* 2009; 23: 537–548.
36. Jordan N.V., Johnson G.L., Abell A.N. Tracking the intermediate stages of epithelial-mesenchymal transition in epithelial stem cells and cancer. *Cell Cycle.* 2011; 10(17): 2865–73.
37. Juang Chi-Mou, Hung Chien-Fu, Yeh Jiun-Yih et al. Regulatory T cells: potential target in anticancer immunotherapy. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2007; 46 (3): 215–221.
38. Karnoub A.E., Dash A.B., Vo A.P., et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature.* 2007; 449: 557–563.
39. Louwen F., Muschol-Steinmetz C., Reinhard J. et al. A lesson for cancer research: placental microarray gene analysis in preeclampsia. *Oncotarget.* 3(8): 759–773.
40. Lyden D, Hattori K, Dias S, et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med.* 2001;7:1194–201.
41. Lyons T.R., Schedin P.J., Borges V.F. Pregnancy and breast cancer: when they collide. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2009; 14(2): 87–98.
42. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008; 454: 436–444.
43. Matalon S.T., Drucker L., Fishman A. et al. The role of heat shock protein 27 in extravillous trophoblast differentiation. *J. Cell Biochem.* 2008; 103(3): 719–729.
44. Mauti L.A., Le Bitoux M.A., Baumer K. et al. Myeloid-derived suppressor cells are implicated in regulating permissiveness for tumor metastasis during mouse gestation. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(7): 2794–807.
45. Maymo J.L., Perez A.P., Gambino Y. et al. Review: Leptin gene expression in the placenta—regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival. *Placenta.* 2011; 32 Suppl 2: S146–S153.
46. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63(6): 425–433.
47. Nishizawa H., Ota S., Suzuki M. et al. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9: 107.
48. Pikarsky E., Porat R.M., Stein I. et al. NF-kappaB functions as a tumor promoter in inflammation-associated cancer. *Nature.* 2004; 431: 461–466.
49. Qian B.Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell.* 2010; 141: 39–51.
50. Rolny C., Mazzone M., Tugues S. et al. HRG inhibits tumor growth and metastasis by inducing macrophage polarization and vessel normalization through downregulation of PlGF. *Cancer Cell.* 2011; 19(1): 31–44.
51. Semenza G.L. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2010; 20: 51–56.
52. Sharp A.N., Heazell A.E., Crocker I.P., Mor G. Placental apoptosis in health and disease. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 64: 159–169.
53. Sinha P, Okoro C, Foell D, et al. Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol.* 2008;181(7): 4666–4675.
54. Soundararajan R., Rao A.J. Trophoblast ‘pseudo-tumorigenesis’: significance and contributory factors. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004; 2: 15.
55. Tao Y, Pinzi V, Bourhis J, Deutsch E. Mechanisms of disease: signaling of the insulin-like growth factor 1 receptor pathway—therapeutic perspectives in cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007; 4(10): 591–602.
56. van Mourik M.S.M., Macklon N.S., Heijnen C.J. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *J. Leukocyte Biol.* 2009; 85: 4–19.
57. Varughese J., Cocco E., Bellone S. et al. Cervical carcinomas overexpress human trophoblast cell-surface marker (Trop-2) and are highly sensitive to immunotherapy with hRS7, a humanized monoclonal anti-Trop-2 antibody. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2011; 205(6): 567.e1–7.
58. Vuoriluoto K., Haugen H., Kiviluoto S. et al. Vimentin regulates EMT induction by Slug and oncogenic H-Ras and migration by governing Axl expression in breast cancer. *Oncogene.* 2011; 30:1436–48.
59. Waugh D.J., Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(21): 6735–6741.
60. White C.A., Dimitriadis E., Sharkey A.M. et al. Interleukin 1 is induced by interleukin 11 during decidualization of human endometrial stromal cells, but is not released in a bioactive form. *J. Reprod. Immunol.* 2007; 73: 28–38.