

НЕОЛИМФОГЕНЕЗ И ПРОФИЛЬ ЭКСПРЕССИИ ХЕМОКИНОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ш.Х. Ганцев, А.Г. Пухов, Э.К. Хуснутдинова,
М.Г. Галеев, К.Ш. Ганцев, Р.Ш. Ишмуратова, Д.В. Исламгулов,
В.Ю. Фролова, Ш.Р. Кзыргалин, Ш.И. Мусин, Л.В. Халикова**

Научно-исследовательский институт онкологии
ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО
Институт биохимии и генетики УФНЦ РАН, г. Уфа

Ганцев Шамиль Ханафиевич,
зав. кафедрой хирургии и онкологии
с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО
Башкирского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук, профессор,
тел. 8 (347) 248-40-58,
e-mail: prfg@mail.ru

На основании исследований операционного материала, включающих первичную опухоль молочной железы, лимфатические коллекторы с лимфатическими узлами установлен факт неолимфогенеза у больных раком молочной железы. Доказательная база лимфоидной перестройки на генетическом уровне построена на современных биологических технологиях. Проведен анализ профиля экспрессии воспалительных хемокинов и их рецепторов во вновь образованных лимфоузлах при раке молочной железы. В ходе анализа выявлено повышение экспрессии генов CCL16, XCR1, CYFIP2, TNFSF14 и снижение экспрессии хемокиновых лигандов CXCL5 и CXCL12 во вновь образованных лимфатических узлах. Полученные данные имеют важное научно-практическое значение.

Ключевые слова: рак, молочная железа, лимфатические узлы, хемокины, гены, лиганды, неолимфогенез.

NEOLYMPHOGENESIS AND CHEMOKINES'EXPRESSION PROFILE DURING BREAST CANCER

**Sh.Kh. Gantsev, A.G. Pukhov, E.K. Khusnutdinova,
M.G. Galeev, K.Sh. Gantsev, R.Sh. Ishmuratova, D.V. Islamgulov,
B.Yu. Frolova, Sh.R. Kzyrgalin, Sh.I. Musin, L.V. Khalikova**

Scientific-Research Institute of Oncology
Bashkir State Medical University,
Surgery and Oncology Chair with courses of Oncology and Pathanatomy
Biochemistry and Genetics Institute of Ufa Scientific Center of Russia Academy of Science, Ufa

The research of surgical material including a primary breast tumor, lymphatic basins with lymph nodes revealed the fact of neo-lymphatic genesis of breast cancer patients. Evidentiary basis of the genetic lymphoid re-forming is made with the use of modern biological technologies. Inflammatory chemokines' expression profile and their receptors in newly formed lymph nodes during breast cancer were analyzed. The analysis revealed an increase in CCL16, XCR1, CYFIP2, TNFSF14 genes and a decrease in CXCL5 and CXCL12 chemokines' ligands in newly formed lymph nodes. The data got are of a great scientific importance.

The keywords: cancer, breast, lymph nodes, chemokines, genes, ligands, neolymphogenesis.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) и его метастазирование привлекает повышенное внимание исследователей. Нет такой локализации рака, которая могла бы конкурировать с новообразованиями молочной железы по числу и глубине исследований. Мы также определили для себя в качестве научной модели рак

молочной железы. Не акцентируя факт социального значения этой локализации опухоли, хотим отметить, что с точки зрения исследовательского интереса можно выделить следующие мотивационные аспекты:

1. Опухоль относится к наружным локализациям, поэтому клинико-инструментальные исследования этих больных доступны и легко реализуемы;

2. Латеральная локализация опухоли молочной железы имеет четкую закономерность лимфогенного поэтапного метастазирования, позволяющая рассматривать карты метастазирования, кровообращения и лимфоциркуляции;

3. Наличие «сторожевого» лимфатического узла, регулирующего лимфодинамику в этой зоне, и другие ранее неизвестные патологоанатомические феномены, механизмы возникновения которых связаны с первичной опухолью и блоком «сторожевого» лимфатического узла.

4. Рак молочной железы – та локализация рака, где по существу нет «золотого» стандарта лечения. В Российской Федерации существуют базовые стандарты, от которых уже давно отказались онкологи Европы и США. Методы лечения, которые используют при раке молочной железы маммологи США, можно классифицировать как предельно орган- и лимфосохраняющие операции с повышением удельного веса лекарственного лечения, биотерапии и др. При этом результаты подобной тактики лечения лучше, чем масштабные орган- и тканеуносящие хирургические вмешательства на молочной железе и путях лимфатического оттока.

Можно и дальше перечислять преимущества рака молочной железы как модели для углубленного изучения фундаментальных основ онкологии. К этому нужно добавить, что возможности современных знаний и технологий позволяют по-новому взглянуть на, казалось бы, незыблемые положения, правила, законы, которые вытекают из работ наших великих предшественников. Высказать мнение по новым, ранее не описанным фактам, с чем то не согласиться сложно и даже рискованно, но если этого не сделать, промолчать, уйти от прямой научной дискуссии будет неправильным вдвойне. Такие публикации привлекают внимание ученых и практических врачей, порождают новые обсуждения, а это путь прогрессивного развития фундаментальной и прикладной онкологии.

Итак, несколько слов о том, что послужило толчком к углубленному исследованию лимфатического аппарата аксиллярной области при раке молочной железы. Нами проведено более 100 тотальных лимфатических диссекций из клетчатки подмышечной области у больных раком молочной железы II, III ст. с целью повышения эффективности стадирования рака по критерию pN ex vivo (рис. 1). Результаты этих исследований нами освещены в отечественных и зарубежных публикациях [2,3,9,12].

Детальные исследования лимфатических карт при III стадии рака молочной железы позволили нам выявить новые патологоанатомические факты. Суть их в следующем. При тотальном метастатическом блоке раковыми клетками «сторожевого» лимфатического узла на картах мы обнаружили новые анатомические структуры узловой формы. Они имели размеры от 1,0 мм до 10-12 мм. Причем количество этих узлов варьировало в широком диапазоне - от 5 до 25 (только видимые, размерами более 1-2 мм). На разрезе эти узелки напоминали лимфатические узлы. Эти вторичные или вновь образованные лимфатические узлы имели один или два приносящих сосуда и один уносящий (рис. 2, 3).

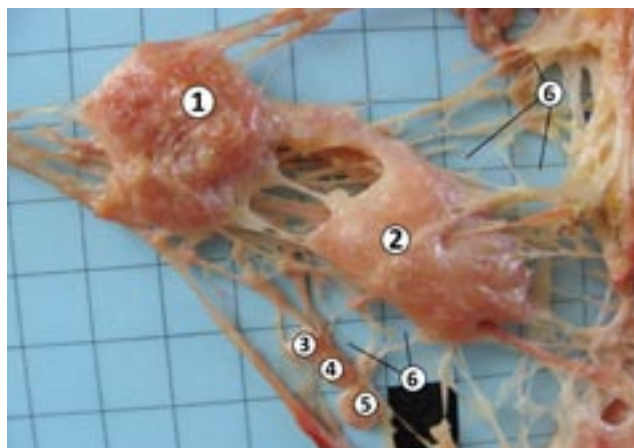


Рис. 1. Лимфатическая карта аксиллярной области при раке молочной железы:

1 - «сторожевой» лимфатический узел (тотально заблокированный метастазами);
2 - лимфатический узел второго порядка (перфузионные возможности сохранены);
3, 4, 5 - вновь образованные узлы,

6 - вновь образованные лимфатические сосуды

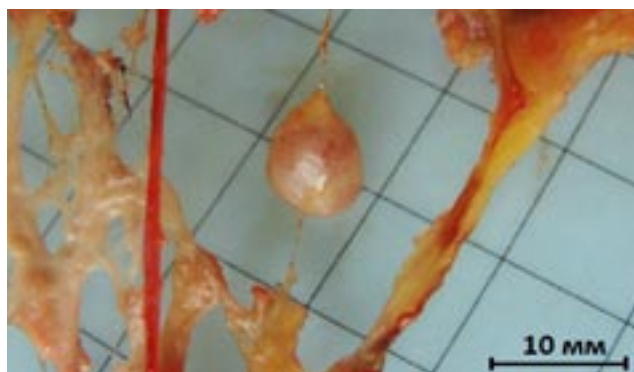


Рис. 2. Вновь образованный лимфатический узел крупного размера (около 10 мм)

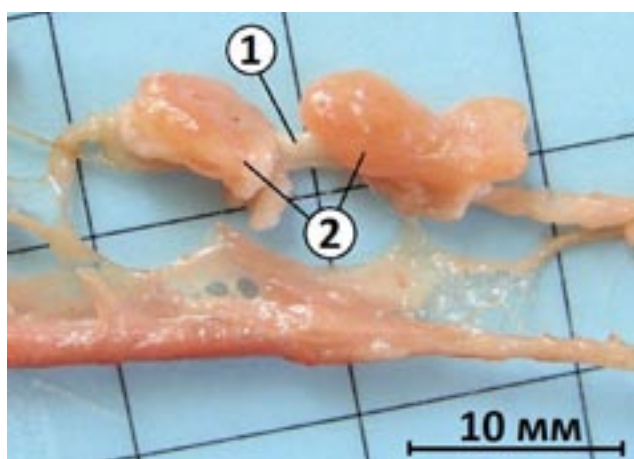


Рис. 3. Цепочка из двух вновь образованных лимфатических узлов на протяжении одного сосуда:

1 - межузловой лимфатический сосуд;
2 - вновь образованные лимфатические узлы

Отличия вновь образованных узлов от первичных были очевидны: цвет, консистенция, расположение

и др. Известно, что лимфатический аппарат человека, включающий прежде всего лимфатические узлы, формируется внутриутробно и в процессе жизни не обновляется, не регенерирует [1,4], а только «изнашивается», истощается, претерпевает жировую дистрофию [1,3,4], сопровождающуюся значительной потерей функциональных возможностей (рис. 4).

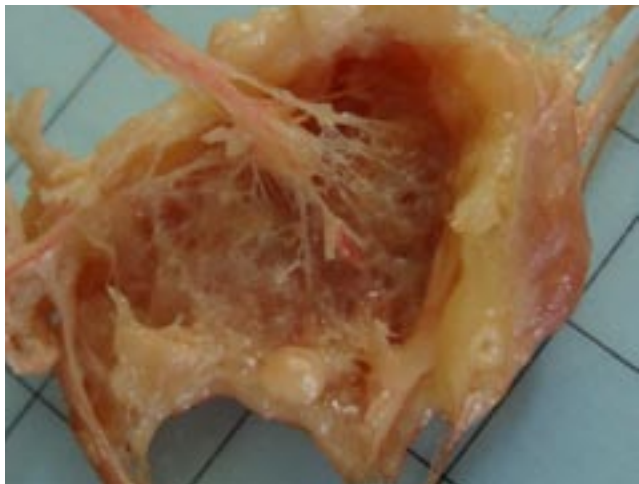


Рис. 4. Жировая дистрофия лимфатического узла. Узел вскрыт при ультразвуковой диссекции

Процесс формирования организованных лимфоидных тканей *de novo* при хроническом воспалении обозначается термином «неолимфогенез». Данный термин используется в основном в иностранных научных изданиях, особенно при обсуждении вопросов воспаления. При раке этот термин и это понятие ранее широко не обсуждалось. Хроническое воспаление связано с накоплением мононуклеарных клеток, может быть вызвано опухолевым процессом, инфекцией или аутоиммунными реакциями и связано с образованием новых лимфоидных органов [13]. Эти ткани напоминают нормальные лимфоидные органы, развитие которых заканчивается после рождения, с сегрегацией в зоне Т и В клеток, дендритных клеток, фолликулярных дендритных клеток, лимфатических сосудов и больших эндотелиальных венул. При лимфоидном органогенезе активация стромальных клеток приводит к высвобождению молекул, которые контролируют процессы восстановления, распространения и выживания лейкоцитов. Одна из главных ролей в этом процессе принадлежит интерлейкину-7 (IL-7R) [6]. Создание ниши для поступающих лейкоцитов происходит опосредовано через сотрудничество с внеклеточными компонентами матрицы молекул адгезии, цитокинами и хемокинами. Хемокины (англ. chemokines) – семейство небольших цитокинов, секретируемых клетками позвоночных. Хемокины объединяет их небольшой размер (от 8 до 10 кДа) и наличие 4 консервативных цистеинов, являющихся ключевыми аминокислотами, определяющими трёхмерную структуру белка. Рецепторы хемокинов являются трансмембранными белками, относящимися к обширной группе т.н. рецепторов, сопряженных с G белком (серпентиновые рецепторы, GPCR).

Хемокины были впервые идентифицированы в 1977 году. Первым был получен СХС-хемокин 4. В настоящее время обнаружено около 50 хемокинов, относящихся к 4 подсемействам, идентифицированы 20 хемокиновых рецепторов.

Фактор некроза опухоли (ФНО) и лимфотоксин α (ЛТ- α) экспрессируются кроветворными клетками и играют важную роль в активации цитокинов и хемокинов в мезенхимальных, стромальных и эндотелиальных клетках, способствуя созданию лимфоидной ниши [8].

У трансгенных мышей, у которых наблюдается гиперэкспрессия лимфоидных хемокинов или ЛТ- α , происходит развитие органоспецифических лимфоидных органов. Известно, что повышенная экспрессия ФНО- α у животных также приводит к образованию лимфоидных органов и развитию хронических воспалительных реакций [5, 6].

Исследования хемокинов и их рецепторов у мышей привели к пониманию молекулярных и межклеточных взаимодействий, которые лежат в основе лимфоидного органогенеза. При развитии лимфоидных органов и поддержании микроархитектуры лимфоидных тканей цитокины воспаления, семейства ФНО и ЛТ- α тесно взаимодействуют с гомеостатическими хемокинами CXCL13, CCL21, CCL19 и CXCL12 [14].

Для онкологов важен факт участия хемокинов в специфичном метастазировании раковых клеток (РК). Установлено, что клетки рака молочной железы человека экспрессируют рецептор хемокинов CXCR4, тогда как его комплементарный лиганд CXCL12 продуцируется клетками тканей (костный мозг, легкое и лимфатические узлы), в которые чаще всего метастазируют РК [16]. При этом в системе *in vitro* клетки РМЖ способны мигрировать по направлению к градиенту CXCL12, а антитела, нейтрализующие CXCR4, ингибируют образование метастазов в лимфатических узлах у экспериментальных животных. Клетки лимфатического эндотелия продуцируют и другие специфические хемокины (CCL21), привлекающие к ним РК из первичной опухоли, что коррелирует с наличием метастазов в «сторожевом» лимфатическом узле (СЛУ) [20].

С целью изучения роли хемокинов и их рецепторов в неолимфогенезе нами проведен анализ профиля экспрессии некоторых генов во вновь образованных лимфатических узлах у больных раком молочной железы.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы РНК, выделенные из ткани лимфоузлов 15 больных с клинически и цитологически установленным диагнозом РМЖ T2N1-3M0 стадии, проходивших обследование и лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (г. Уфа) в 2010 году. Возраст больных РМЖ находился в пределах от 36 до 68 лет (медиана - 48 лет). Всем больным проведено хирургическое лечение. Тотальную РНК выделяли из 200-300 мг ткани гистологически установленных нормальных лимфоузлов и из вновь образованных

лимфоузлов реагентом Trizol (Invitrogen, США) по стандартному протоколу. Качество выделенной РНК определяли на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo FS) по соотношению оптических плотностей A260/A280 (использовались образцы только с коэффициентом 1,9-2,1). Выделенную РНК обрабатывали ДНКазой. Профиль экспрессии хемокинов и их рецепторов определяли методом флуоресцентной ПЦР в реальном времени с использованием набора Human Chemokines & Receptors PCR Array (Qiagen) в двух повторностях. Проведен анализ экспрессии следующих генов: хемокиновые (С-С мотив) лиганды: CCL1, CCL11, CCL13, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8; хемокиновые (С-Х-С мотив) лиганды: CXCL1, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL9; хемокиновые (С-С мотив) рецепторы: CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR10, CCRL1, CCRL2; хемокиновые (С-Х-С мотив) рецепторы: CXCR5, CXCR3, CXCR4, CXCR6, CYFIP2; другие хемокины и родственные гены: APLNR, BDNF, C5, C5AR1 (GPR77), CCBP2, CKLF, CMTM1, CMTM2, CMTM3, CMTM4, CMKLR1, CSF3, CX3CL1, CX3CR1, TYMP, GDF5, GPR31, HCAR1, HIF1A, IL13, IL16, IL18, IL1A, IL4, IL8, CXCR1, LTB4R, MMP2, MMP7, MYD88, NFKB1, AIMP1, SDF2, SLIT2, TCP10, TLR2, TLR4, TNF, TNFRSF1A, TNFSF14, TREM1, VHL, XCL1, XCR1.

Анализ результатов экспрессии генов, построение точечных диаграмм и кластерограмм проводилось с использованием облачного приложения, основанного на анализе $\Delta\Delta Ct$, на сайте производителя тестового набора (<http://www.sabiosciences.com>).

В последние годы было показано, что развитие вторичных лимфоидных органов и воспаление имеют много общего. Известно, что в развитии лимфоидных органов ключевую роль играют медиаторы воспаления, и что цитокины семейства лимфотоксинов и ФНО вовлекаются в оба этих процесса [17]. Исследования, проведенные на животных, полученных с помощью генной инженерии, показали, что цитокины и хемокины, являющиеся медиаторами воспаления и иммунного ответа, одновременно играют важную роль в неогенезе лимфоузлов [8].

Результаты и обсуждение

Проведенный нами анализ экспрессии генов цитокинов и их рецепторов при лимфоидном неогенезе выявил повышение экспрессии генов CCL16, XCR1, CYFIP2, TNFSF14 и снижение экспрессии генов CXCL5 и CXCL12 (рис. 5).

В настоящем исследовании экспрессия гена TNFRSF14 была повышена в 4,82 раза во вновь образованных лимфоузлах. Белок, кодируемый геном TNFRSF14, является членом семейства лигандов рецепторов ФНО. Белок данного гена активирует два клеточных рецептора, рецептор клеточного проникновения вируса герпеса (HVEM, TNFRSF14) и рецептор лимфотоксина- β (РЛТ- β) [15]. Взаимодействие TNFRSF14-РЛТ- β индуцирует каскад реакций, опосредованных транскрипционными факторами NF- κ B (RelA и RelB), индуцирующих экспрессию генов, участвующих в гомеостазе, таких, как гены хе-

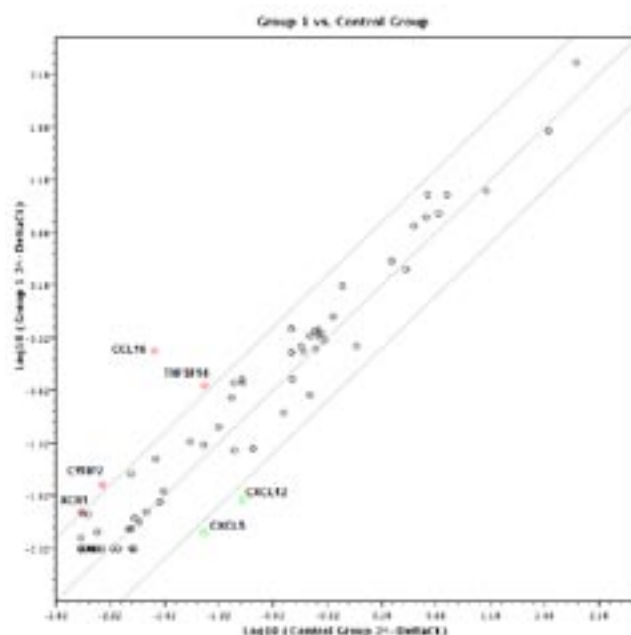


Рис. 5. Профиль экспрессии воспалительных хемокинов во вновь образованных лимфатических узлах относительно нормальных лимфатических узлов

мокинов организации ткани (CCL21, CXCL16 и др.) и межклеточных молекул адгезии (ICAM-1). TNFRSF14 совместно со своими лигандами-парологами, ФНО, ЛТ-а и ЛТ-б, иммуноглобулинами, аттенуатором В- и Т-лимфоцитов и CD160 формирует сложную мультисигнальную систему регуляции воспаления и гомеостаза иммунной системы [19].

При аутоиммунных заболеваниях, характеризующихся хроническим воспалением, в генезисе которого принимают участие цитокины семейства ФНО (TNFRSF14), происходят характерные события, которые заключаются в проникновении антигенспецифических Т-клеток в орган-мишень, привлечении других Т-клеток, В-клеток и макрофагов, а также активации клеток, находящихся в этом месте. Длительная продукция цитокинов ФНО приводит к формированию организованных лимфоидных структур [19].

В ходе проведенного анализа выявлено 30-кратное повышение экспрессии гена хемокина CCL16 в лимфоузлах при неолимфогенезе. Хемокиновый (С-С мотив) лиганд 16 (CCL16) является представителем небольшого семейства СС-хемокинов, который известен под разными именами, в том числе хемокин, экспрессирующийся в печени (LEC) и Monotactin-1 (MTN-1). Хемокин CCL16 экспрессируется в тимусе, печени, селезенке и стимулирует миграцию моноцитов и лимфоцитов. Клеточная экспрессия CCL16 в моноцитах в значительной степени индуцируется IL-10, ИФ- γ и бактериальными липополисахаридами. Ген CCL16 располагается на хромосоме 17, в кластере генов СС-хемокинов. CCL16 запускает каскад реакций, взаимодействуя с хемокиновыми рецепторами на поверхности клетки, такими, как CCR1, CCR2, CCR5 и CCR8 [18]. В нашем исследовании также выявлено увеличение более чем в 4 раза экспрессии хемокина XCL1, отвечающего за миграцию Т-лимфоцитов.

Хемокин XCL1 относится к небольшому семейству С хемокинов, сохранивших только 2 из 4 консервативных цистеинов, свойственных всем хемокинам, для хемотаксиса с Т-клетками. Ген располагается вместе с родственным хемокином XCL2 на длинном плече хромосомы 1. Экспрессируется CD8+ Т-клетками и активированными NK-клетками [7].

Также было установлено увеличение экспрессии гена CYFIP2 во вновь образованных лимфоузлах в 4,7 раза. Ген CYFIP2 кодирует цитоплазматический белок, взаимодействующий с продуктом гена ломкой хромосомы X (FMR1), экспрессируется в основном в тканях головного мозга, лейкоцитах и в почках. В настоящее время предполагается роль CYFIP2 в регуляции апоптоза. Считается, что индуцибельный онкосупрессором p53 белок CYFIP2 выполняет проапоптотическую функцию в ПК [11].

Исследования ряда авторов показали, что хемокиновые рецепторы CCR7 и CXCR4 экспрессируются на высоком уровне в клетках РМЖ, тогда как их соответствующие лиганды, вторичные лимфоидные хемокины (SLC/CCL21) и CXCL12 продуцируются лимфатическим эндотелием в лимфатических узлах, костном мозге, легких, печени, которые представляют собой преимущественные области метастазирования при РМЖ [10,16]. Ингибирование взаимодействия CXCL12/CXCR4 существенно редуцирует метастазирование ПК при РМЖ в лимфатические узлы и легкие [16]. Такого типа молекулярные сигналы должны представлять собой наиболее общий механизм наведения опухолевых клеток на специфические места предназначения и могут представлять собой потенциальную терапевтическую мишень для ингибирования прогрессирования опухолей и метастазов [21]. Полученные нами данные показали снижение экспрессии вторичных лимфоидных хемокинов CXCL12 в 5,8 раз и CXCL5 – в 5,27 раза при лимфоидном неорганогенезе (рис. 6) во вновь образованных лимфатических узлах относительно нормальных.

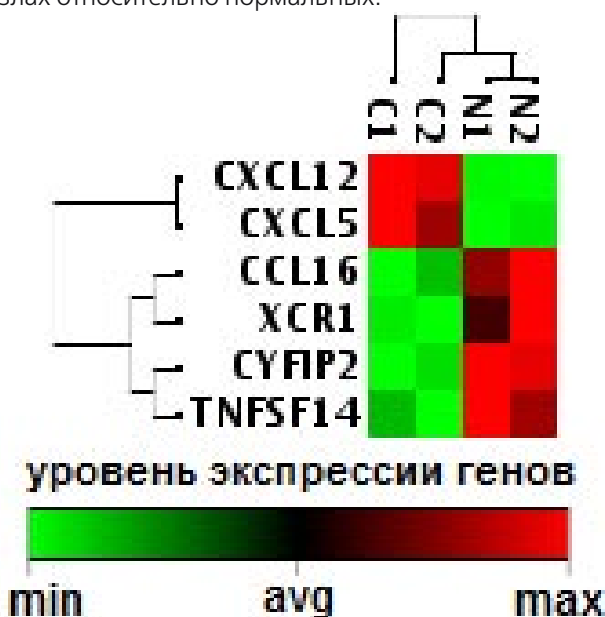


Рис. 6. Иерархический анализ профиля экспрессии воспалительных хемокинов

Возможно, снижение экспрессии лигандов к хемокиновым рецепторам CXCR2 и CXCR4, высоко представленных на мембране ПК, уменьшает вероятность миграции клеток во вновь образованные лимфоузлы, препятствуя метастазированию опухоли.

В ходе проведенного анализа экспрессии генов хемокинов и их рецепторов при лимфоидном неорганогенезе выявлено повышение экспрессии генов CCL16, XCR1, CYFIP2, TNFSF14. Данные хемокины и цитокины семейства фактора некроза опухоли играют определенную роль в развитии лимфоидных органов. Предполагается, что эти молекулы продуцируются не только макрофагами и Т-клетками, но и другими клетками, природу которых предстоит выяснить. Возможно, выработка цитокина семейства ФНО (TNFSF14) активированными лимфоцитами и макрофагами привлекает лимфоциты и макрофаги с последующим запуском каскада взаимодействий хемокинов (CCL16, XCR1) и их рецепторов и приводит к эктопическому образованию лимфоузлов. Снижение экспрессии генов CXCL5 и CXCL12, возможно, уменьшает вероятность миграции ПК во вновь образованные лимфатические узлы, препятствуя метастазированию опухоли.

Выводы

1. При раке молочной железы с тотальным блоком «сторожевого» лимфатического узла аксиллярной области наблюдается эктопическое образование новых лимфатических узлов - неолимфогенез.
2. Установлено повышение экспрессии генов CCL16, XCR1, CYFIP2, TNFSF14 семейства фактора некроза опухоли, которые влияют на процесс неолимфогенеза.
3. Выработка цитокина семейства фактора некроза опухоли (TNFSF14) активированными лимфоцитами и макрофагами привлекает лимфоциты и макрофаги с последующим запуском каскада взаимодействий хемокинов (CCL16, XCR1) и их рецепторов, что приводит к эктопическому образованию новых лимфатических узлов - неолимфогенезу.
4. Снижение экспрессии генов CXCL5 и CXCL12, возможно, уменьшает вероятность миграции раковых клеток во вновь образованные лимфатические узлы, препятствуя метастазированию опухоли.

Список литературы

1. Анатомия человека. В двух томах. Т.2 / М.Р. Сапин, В.Я. Бочаров, Д.Б. Никитюк и др. / Под ред. М.Р. Сапина. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – М.: Медицина. - 2001. - 640 с.: ил.
2. Ганцев Ш.Х. Новые технологии диагностики и лечения рака молочной железы // Креативная хирургия и онкология, 2009. - №1. - С. 6-10.
3. Ганцев Ш.Х. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы. Атлас (на русском и английском языке). - М., ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. - 194 с.: цв.ил.
4. Привес М.Г. Анатомия человека / М.Г. Привес, Н.К. Лысенков, В.И. Бушкович. – 12-е изд., перераб. и доп. – СПб.: СПбМАПО, 2004. – 720 с.
5. Alitalo K., Tammela T., Petrova T. Lymphangiogenesis in development and human disease // Nature. - 2005. - №15. - P. 946-953.

6. Bende R., van Maldegem F., van Noesel C. Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphomas // *Haematologica*. - 2009. - Vol. 94. - №8. - P. 1109-1123.

7. Dorner B.G., Dorner M.B., Zhou X., Opitz C., Krocze R.A. Selective expression of the chemokine receptor XCR1 on cross-presenting dendritic cells determines cooperation with CD8+ T cells // *Immunity*. - 2009. - №20. - Vol. 31(5). - P. 823-833.

8. Francesca A., Ricardo P. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases // *Nature Reviews Immunology*. - 2006. - №6. - P. 205-217.

9. Gantsev Sh., Ishmuratova R.Sh., Frolova V.J. Microsurgical assessment of lymphatic ducts links condition in breast cancer with metastases in lymph nodes of the second and third order // *Eighth National Congress of oncology with international participation*. November 10-13, 2011, Boyana Residence. - Sofia, 2011. - P. 96-97.

10. Gunn M., Tangemann K., Tam C. et al. A chemokine expressed in lymphoid high endothelial venules promotes the adhesion and chemotaxis of naive T lymphocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1998. - Vol. 95. - P. 258-263.

11. Jackson R.S. 2nd, Cho Y.J., Stein S., Liang P. CY-FIP2, a direct p53 target, is leptomycin-B sensitive // *Cell Cycle*. - 2007. - Jan. 1. - Vol. 6(1). - P. 95-103.

12. Jonine D. Figueroa, Montserrat Garcia-Closas, Gantsev Sh. Associations of common variants at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1) with breast cancer risk and heterogeneity by tumor subtype: findings from the Breast Cancer // *Human Molecular Genetics*. - 2011. - P.1-14.

13. Kratz A., Campos-Neto A., Hanson M.S., Ruddle N.H. Chronic inflammation caused by lymphotoxin is lymphoid neogenesis // *J. Exp. Med.* - 1996. - Vol. 183. - №4. - P. 1461-1472.

14. Luther S., Bidgol A., Hargreaves D., Schmidt A., Xu Y., Paniyadi J., et al. Differing activities of homeostatic chemokines CCL19, CCL21, and CXCL12 in lymphocyte and dendritic cell recruitment and lymphoid neogenesis // *J. Immunol.* - 2002. - № 169. - P. 424-433.

15. Marsters S.A., Ayres T.M., Skubatch M., Gray C.L., Rothe M., Ashkenazi A. Herpesvirus entry mediator, a member of the tumor necrosis factor receptor (TNFR)-associated factor family and activates the transcription factors NF-kappaB and AP-1 // *J. Biol. Chem.* - Vol. 272(22). - P. 14029-14032.

16. Muller A., Homey B., Soto H., Ge N., Catron D. et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis // *Nature*. - 2001. - Vol. 410. - P. 50-56.

17. Nevalainen T.J., Groenroos J.M., Kallajoki M. Expression of group II phospholipase A2 in the human gastrointestinal tract // *Lab. Invest.* - 1995. - Vol. 72. - №2. - P. 201-208.

18. Nomiyama H., Hieshima K., Nakayama T., Sakaguchi T. Human CC chemokine liver-expressed chemokine / CCL16 is a functional ligand for CCR1, CCR2 and CCR5, and constitutively expressed by hepatocytes // *Int. Immunol.* - 2001. - Aug.13. - Vol. 8. - P. 1021-1029.

19. Soroosh P., Doherty T., So T. Herpesvirus entry mediator (TNFRSF14) regulates the persistence of T helper memory cell populations // *J. Exp. Med.* - 2011. - Apr. 11. - Vol. 208(4). - P. 797-809.

20. Takeuchi H, Fujimoto A., Tanaka M., et al. CCL21 chemokine regulates chemokine receptor CCR7 bearing malignant melanoma cells // *Clin. Cancer Res.* - 2004. - Vol. 10. - P. 2351-2358.

21. Zlotnik A. Chemokines in neoplastic progression // *Semin. Cancer Biol.* - 2004. - Vol. 14. - P. 181-185.

ЭЛЕКТРОННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ “Креативная онкология и хирургия”



Тел. для справок:
8 (347)248-32-07

www.eoncosurg.com