

УДК 576.54

UDC 576.54

14.00.00 Медицинские науки

Medical sciences

**РОЛЬ ЩЕЛЕВЫХ КОНТАКТОВ В РАЗВИТИЕ АСТРОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА****THE ROLE OF GAP JUNCTIONS IN THE DEVELOPMENT OF ASTROCYTIC HUMAN BRAIN TUMOR**

Гранкина Анастасия Олеговна  
младший научный сотрудник, аспирант  
*Лаборатория функциональной нейроморфологии и  
электронной микроскопии Научно-  
исследовательского института нейрокибернетики  
Академии биологии и биотехнологии Южного  
федерального университета, Ростов-на-Дону,  
Россия, 344090, пр. Стачки, 194/1, к.715*

Grankina Anastasiya Olegovna  
junior researcher, postgraduate student  
*Laboratory of functional neuromorphology and  
electron microscopy of Kogan's Research Institute for  
Neurocybernetics Academy of biology and  
biotechnology, Southern Federal University,  
Rostov-on-Don, Russia*

В последнее время, большее внимание уделяется исследованиям роли межклеточных взаимодействий, посредством щелевых контактов (ЩК) в процессах злокачественной трансформации и механизмах противоопухолевой резистентности. Между тем, наибольший интерес вызывают астроцитарные опухоли. В зависимости от уровня злокачественности, астроцитомы делятся на: пилоцитарная астроцитомы (Grade I), субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы (Grade I), плеоморфная ксантоастроцитомы (Grade II), диффузная астроцитомы (Grade II), анапластическая астроцитомы (Grade III), глиобластома (Grade IV), глиоматозис мозга (Grade IV). Сведения литературы, посвященные астроцитарным опухолям (глиомам) - наиболее распространенным опухолям головного мозга, в значительной своей части получены в исследованиях на культурах клеток и отличаются противоречивостью. Так, наряду с данными о снижении сообщаемости клеток глиальных опухолей через ЩК, имеются сведения противоположного характера - о функционально активных ЩК в глиомах и торможении роста опухоли путем снижения межклеточной сообщаемости через ЩК. Тем не менее, до сих пор не было проведено ключевых исследований влияния и функций полуканалов в раковых клетках, которые дали бы подробные данные о: 1) характеристике присутствия и относительной численности полуканалов в раковых клетках; 2) оценке поглощения/ высвобождения полуканалопосредованных молекул в опухолевых клетках по сравнению с неопухолевыми клетками; 3) функциональных последствиях активации и блокировки полуканалов в опухолевых клетках и новообразованиях и 4) прогностической ценности экспрессии/ активации полуканалов в злокачественных новообразованиях человека

Recently, much attention is paid to research the role of cell-cell interactions by gap junctions in the process of malignant transformation and mechanisms of antitumor resistance. Meanwhile, the greatest interest is astrocytic tumors. Depending on the degree of malignancy, astrocytomas are divided into: pilocytic astrocytoma (Grade I), subependymal giant cell astrocytoma (Grade I), pleomorphic xanthoastrocytoma (Grade II), diffuse astrocytoma (Grade II), anaplastic astrocytoma (Grade III), glioblastoma (Grade IV ) gliomatosis cerebri (Grade IV). Information of literature devoted to astrocytic tumors (gliomas) - the most common brain tumor in large part obtained in studies in cell cultures and different contradictions. Along with data on the reduction of glial tumors cells communicability through GJ, there is evidence of an opposite character - a functionally active GJ in gliomas and inhibition of tumor growth by reducing intercellular communicability by GJ. However, up to now there have been no studies of the effect and function of hemichannels in cancer cells, which would provide detailed information on: 1) the characteristic of presence and relative abundance of hemichannels in cancer cells; 2) evaluation of absorption / release of hemichannels mediated molecules in tumor cells than in non-tumor cells; 3) functional consequences of activation and blocking of hemichannels in tumor cells and 4) the prognostic value of the expression / activation of hemichannels in human malignancies

Ключевые слова: АСТРОЦИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА, ЩЕЛЕВЫЕ КОНТАКТЫ, ПОЛУКАНАЛЫ

Keywords: ASRTOCYTIC TUMORS OF HUMAN CEREBRAL, GAP JUNCTIONS, HEMICHANALS

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время общепризнанным является положение о многообразии этиологических факторов, определяющих возникновение и развитие злокачественных опухолей. При этом все более пристальное внимание начинают уделять исследованиям роли межклеточных взаимодействий в процессах злокачественной трансформации и механизмах противоопухолевой резистентности. Известно, что структурной основой взаимодействий между клетками являются различные типы межклеточных соединений. Большинство из них при объединении клеток в ткань как единую систему выполняют структурно-механическую функцию. Щелевые контакты (ЩК, gap junctions) занимают особое место среди различных типов межклеточных соединений и являются ключевым структурно-функциональным фактором поддержания метаболического гомеостаза в органах и тканях [1, 43, 45]. Они представляют собой гексаметрические структуры, сформированные белками-коннексинами, которые напрямую соединяют цитоплазмы соседних клеток [16, 36]. Таким образом, ЩК обеспечивают единственный путь прямого обмена биологически активными молекулами между цитоплазмами соседних клеток, в том числе, сигнальными молекулами, влияющими на клеточную пролиферацию, дифференцировку и клеточную гибель [3, 33, 39].

Нарушение межклеточной сообщаемости посредством ЩК в настоящее время рассматривают в качестве важного патогенетического механизма злокачественного опухолевого роста [4, 32, 42]. Было показано, что восстановление различными способами этого вида межклеточных взаимодействий способствует угнетению роста опухолей, что связывают с распространением в популяции клеток опухоли сигналов, запускающих процессы клеточной гибели [11, 21, 43]. В то же время, было обнаружено

самостоятельное противоопухолевое действие целого ряда белков-коннексинов, формирующих ЩК, не зависящее от состояния межклеточной сообщаемости [4, 12, 45]. Предполагают, что противоопухолевые эффекты коннексинов обусловлены взаимодействием их карбоксильных С-концов с различными веществами, контролирующими пролиферацию, дифференцировку, апоптоз клеток, регуляцию клеточного цикла, поэтому мембранная локализация коннексинов не является обязательным условием обеспечения этих функций. Кроме того, коннексины способны формировать полуканалы, которые могут функционировать как ионные каналы [14]. Они вовлечены в процесс освобождения АТФ в экстрацеллюлярное пространство, а также обеспечивают вход растворимых во внеклеточной среде подавляющих факторов роста [40].

Необходимо заметить, что основная часть сведений об изменении в состоянии ЩК при опухолевом росте и влиянии белков-коннексинов на пролиферативную активность опухолевых клеток была получена в исследованиях *in vitro* (на культурах тканей, имитационных моделях). Значительно меньше исследований было проведено в эксперименте *in vivo* и на клиническом материале [4, 8]. В частности, несмотря на значительное число работ, посвященных изучению ЩК клеток опухолей мозга, вопрос о значении изменений в системе ЩК при развитии опухолей мозга человека и животных весьма далек от своего разрешения.

Сведения литературы, посвященные астроцитарным опухолям (глиомам) - наиболее распространенным опухолям головного мозга, в значительной своей части получены в исследованиях на культурах клеток и отличаются противоречивостью. Так, наряду с данными о снижении сообщаемости клеток глиальных опухолей через ЩК [11, 18, 37], имеются сведения противоположного характера - о функционально активных ЩК в

глиомах и торможении роста опухоли путем снижения межклеточной сообщаемости через ЩК [9, 48].

Особое внимание привлекают данные, полученные *in vivo* в лаборатории Naus и его коллег (2005) о том, что коннексин 43 может опосредовать свое действие, связываясь с опухоль-супрессивным белком CCN3 (NOV) в глиомах. CCN- семейство сигнальных белков-регуляторов роста и дифференцировки клеток, которые участвуют в осуществлении фундаментальных биологических функций в течение всей жизни человека. Мультимодульная структура CCN - белков обеспечивает их многофункциональные свойства благодаря одновременной взаимосвязи с несколькими рецепторами, лигандами, регуляторами клеточной сигнализации и т.д. В частности, экспрессия CCN3 белка в глиомах приводит к снижению скорости роста опухоли и обладает антипролиферативным действием [34, 35], при этом, опухолеподавляющий эффект связывают с взаимодействием CCN3 с С-терминалью коннексина 43, а также с протеином ZO-1 что приводит к активации (открытию) щелевых контактов [13, 30].

Необходимым этапом изучения изменений межклеточных взаимодействий, связанных с развитием злокачественных опухолей, очевидно, является исследование системы ЩК в соседних с опухолью тканях. Хорошо известно о большом значении процессов в перифокальной зоне для роста или, напротив, регрессии опухолей [5, 15]. В частности, для глиом человека показана связь ряда особенностей макро- и микрокартины перифокальной зоны опухоли со степенью распространенности процесса и клиническим течением заболевания [6, 7]. Между тем, в доступной литературе практически отсутствуют данные о количественных и структурных характеристиках ЩК в перифокальных зонах различных опухолей человека и животных, однако существует мнение о том, что

посредством ЩК не трансформированная клетка нормализует рост соседних опухолевых клеток [17].

Таким образом, изучение изменений ЩК, как единственного вида межклеточного контакта в глиальных опухолях, а также изучение белков щелевых контактов – коннексинов в астроглиальных опухолях и перифокальной зоне, будет способствовать расширению представлений о патогенезе злокачественного процесса, выявлению новых диагностических и прогностических показателей и разработке эффективных методов активизации противоопухолевых механизмов.

## КЛАССИФИКАЦИЯ АСТРОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Любая опухоль головного мозга, развивающаяся в ограниченном пространстве черепа, по мере роста приводит к сдавливанию мозга, нарушению его функции и гибели больного. В связи с этим общепринятые понятия доброкачественности или злокачественности опухоли применительно к мозгу имеют условное значение.

Другими особенностями, приводящими к своеобразному протеканию опухолевых заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), являются наличие так называемого гематоэнцефалического барьера, ограничивающего проникновение многих веществ (в том числе лекарственных) из крови в ткань мозга, и определенная иммунная привилегированность ЦНС.

Принципы радикального удаления многих опухолей ЦНС, особенно развивающихся из ткани самого мозга, в большинстве случаев неосуществимы.

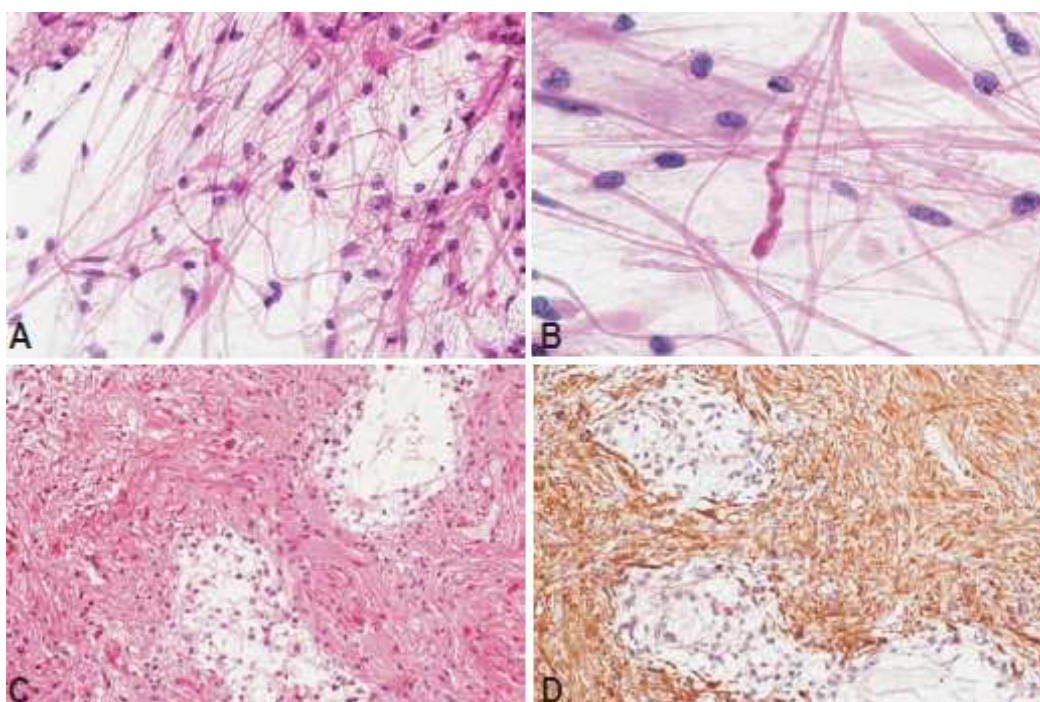
Различают первичные и вторичные опухоли ЦНС. Первичные развиваются из клеток спинного и головного мозга, нервов и окружающих их структур. Вторичные - метастазы расположенных в других органах злокачественных новообразований (рак, саркома), а также опухоли, исходящие из тканей, окружающих череп и позвоночник и врастающие в полость черепа или позвоночный канал [2].

Согласно гистологической классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2007г., опухоли ЦНС делятся на: опухоли, развивающиеся из нейроэпителиальной ткани; опухоли нервов; опухоли мозговых оболочек; лимфомы и другие опухоли кроветворной ткани; опухоли из зародышевых клеток (герминогенные); кисты и опухолевидные поражения; опухоли области турецкого седла; опухоли, врастающие в полость черепа; метастазы; неклассифицируемые опухоли. В рамках каждой из этих групп существуют подгруппы и варианты.

Самой многочисленной по составу группой являются нейроэпителиальные опухоли. К ним относятся такие классы опухолей как: астроцитарные опухоли, олигодендроглиальные опухоли, олигоастроцитарные опухоли, эпендимальные опухоли, опухоли сосудистого сплетения, нейрональные и смешенные нейронально-глиальные опухоли, опухоли пинеальной области, эмбриональные опухоли и другие нейроэпителиальные опухоли. Наибольший интерес представляют астроцитарные опухоли (астроцитомы), являясь самыми распространенными опухолями мозга (около 50% от всех опухолей головного мозга). В зависимости от уровня злокачественности, астроцитомы делятся на: пилоцитарная астроцитома (Grade I), плеоморфная ксантоастроцитома (Grade II), диффузная астроцитома (Grade II), анапластическая астроцитома (Grade III), глиобластома (Grade IV), глиоматоз мозга (Grade IV).

### *Пилоцитарная астроцитома (ВОЗ класс I)*

Относительно ограниченная, медленно растущая, часто кистозная астроцитома, встречающаяся у детей и молодых людей. Гистологически характеризуется двух фазной моделью с плотными биполярными клетками, связанными с волокнами Розенталя и свободно текстурированными многополярными клетками, имеющими микроцисты и эозинофильные гранулы/гиалиновые капли (Рис. 1).



Модифицировано по Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [25]

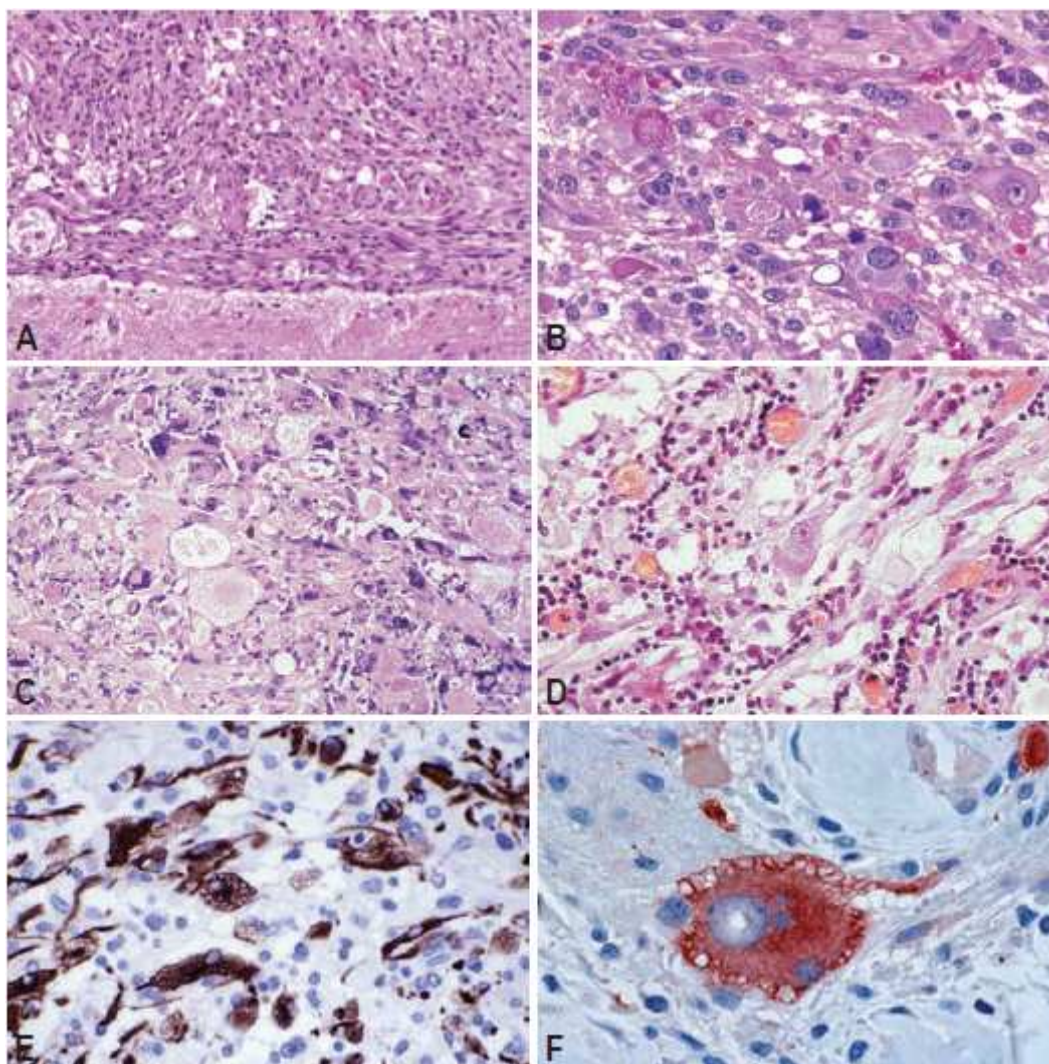
Рисунок 1. Препарат пилоцитарной астроцитомы. А - длинные, биполярные опухолевые клетки; В – волокна Розенталя; С, D - типичный двухфазный характер компактных, богатых клетчаткой, GFAP-экспрессирующих и гипоклеточных областей с микроцистами, отсутствие иммунореактивности GFAP.

### *Плеоморфная ксантоастроцитома (ВОЗ класс II)*

Астроцитарное новообразование с относительно благоприятным прогнозом, как правило встречается у детей и молодых людей, с поверхностным расположением в полушариях головного мозга и участием



мозговых оболочек. Характерные гистологические особенностями является наличие плеоморфных и липидизированных клеток, экспрессирующих глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и часто окруженных сетью ретикулина (ретикулярных волокон), а также эозинофильных гранул (Рис. 2).



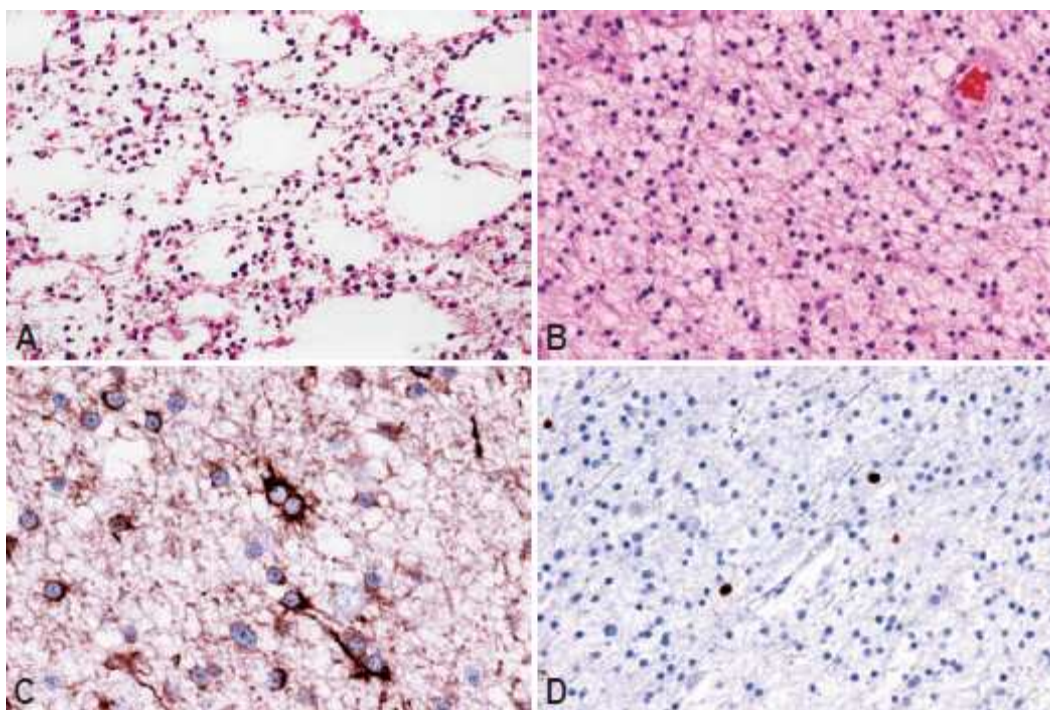
Модифицировано по Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [25]

Рисунок 2. Гистологические особенности плеоморфной ксантоастроцитомы (ПКА). А – лептоменингеальная ПКА резко разграничена от основной коры головного мозга; В – практически постоянно наблюдаются сильно эозинофильные или бледные гранулярные тела; С – опухолевые клетки показывают ядерный и цитоплазматический плеоморфизм и ксантоматозные изменения; D – зрелые ганглиозных клеток лимфоидно проникает в ПКА; E – GFAP экспрессируется в крупных плеоморфных и ксантоматозных клетках; F – иммуноокрашивания синаптофизина в клетках ПКА.



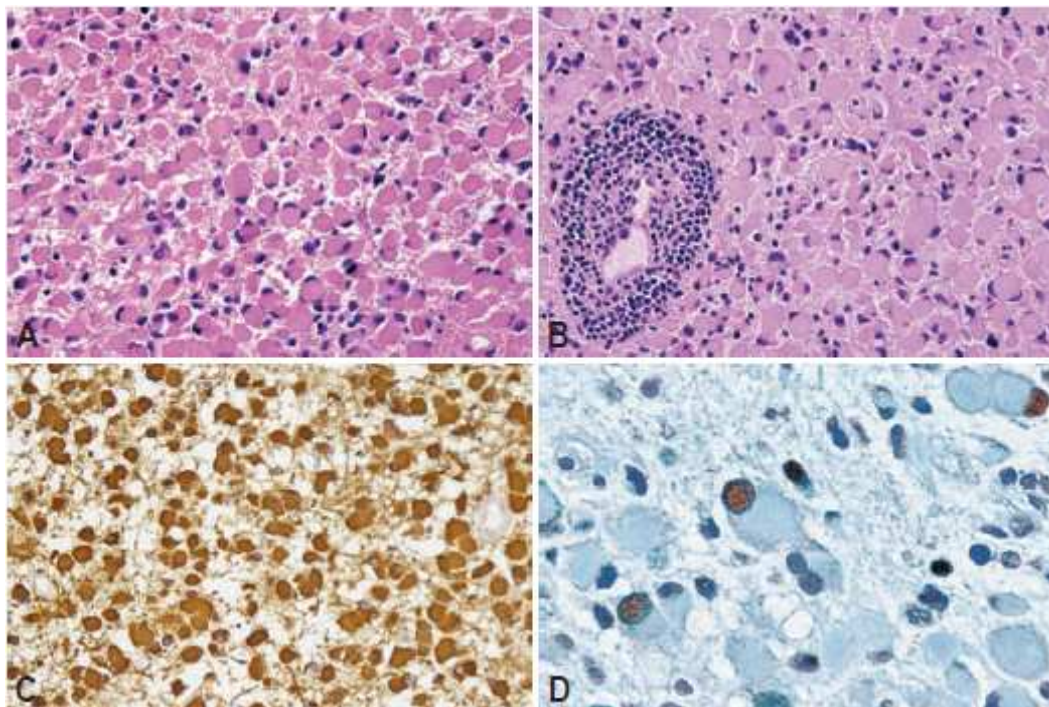
*Диффузная астроцитома (фибрилярная, гемистацитарная, протоплазматическая) (ВОЗ класс II)*

Диффузно инфильтрирующая астроцитома, поражающая, как правило, молодых людей. Характеризуется высокой степенью клеточной дифференцировки и медленным ростом. Данный вид астроцитарной опухоли может располагаться по всей центральной нервной системе, но преимущественно находится супратенториально и имеют внутреннюю тенденцию к малигнизации с образованием анапластической астроцитомы и, в конечном счете, глиобластомы (Рис. 3, 4, 5).



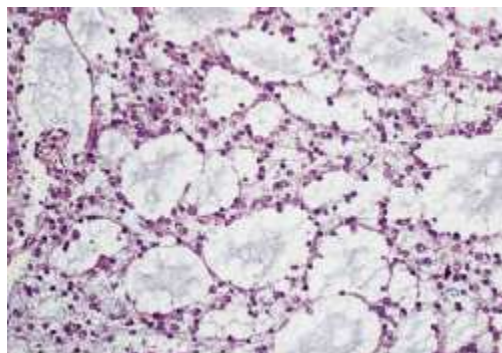
Модифицировано по Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [25]

Рисунок 3. Фибриллярная астроцитома. А – обширное формирование микроцист; В – умеренная клеточная опухоль, состоящая из одинаковых фибриллярных астроцитарных клеток; С – цитоплазма и процессы, показывающие иммунореактивность GFAP; D – низкий индекс окрашивания гена MIB-1.



Модифицированно по Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [25]

Рисунок 4. Гемистоцитарная астроцитома. А – клетки опухоли имеют обильную эозинофильную цитоплазму с периферийными ядрами; В – характерная черта периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации; С – сильная, последовательная экспрессия GFAP; D – в ядрах мелких и гемистоцитарных опухолевых клеток отмечается накопление белка p53.



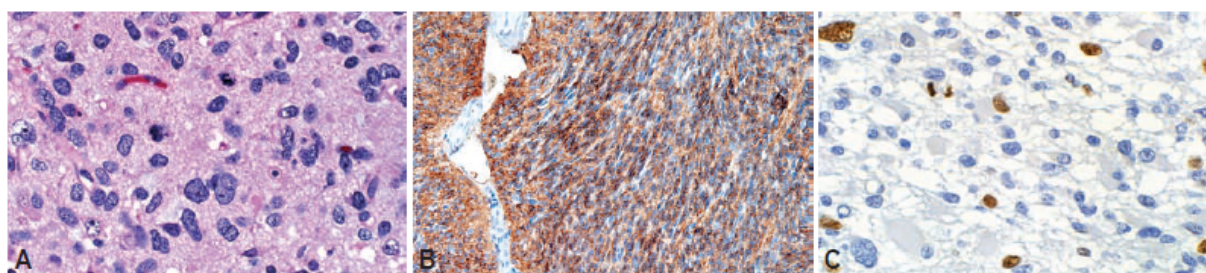
Модифицированно по Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [25]

Рисунок 5. Протоплазматическая астроцитома. Показывает обширную мукоидную дегенерацию.

*Анапластическая астроцитома (ВОЗ класс III)*



Диффузно инфильтрирующая, злокачественная астроцитома, в первую очередь наблюдающаяся у взрослых. Анапластическая астроцитома преимущественно располагается в больших полушариях, и гистологически характеризуется признаками ядерной атипии, митозом и значительной пролиферативной активностью. Опухоль может возникать из диффузных астроцитом (ВОЗ класс II) или De Novo, то есть без признаков менее злокачественного предшественника, имеет тенденцию прогрессировать в глиобластому (Рис. 6).



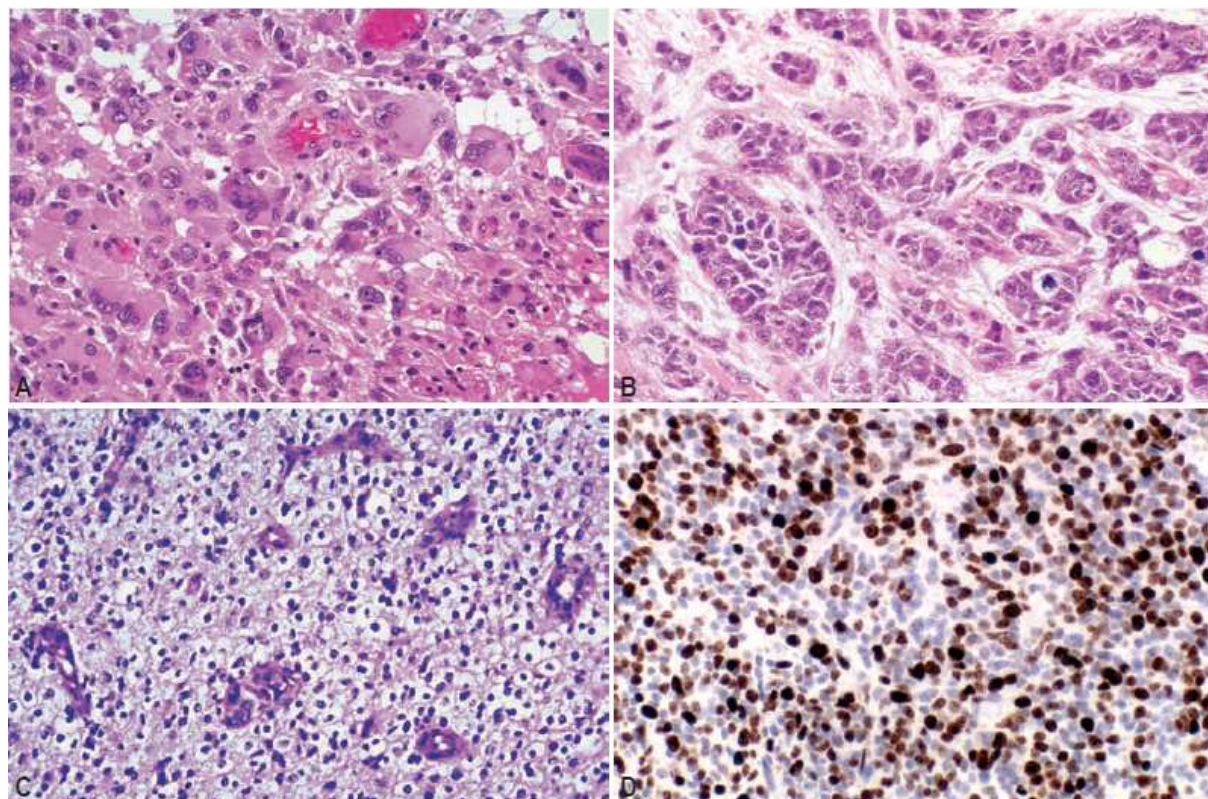
Модифицировано по Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [25]

Рисунок 6. Анапластическая астроцитома. А – на фибриллярного фоне появляются многоклеточные, гиперхромные и нерегулярные "голые ядра". Проявляется несколько митотических фигур; В – GFAP-иммунореактивность; С – несколько опухолевых клеток показывают иммунореактивность для маркера пролиферации MIB-1, включая клетки в митозе.

#### *Глиобластома (ВОЗ класс IV)*

Наиболее частая первичная опухоль головного мозга и наиболее злокачественное новообразование с преобладанием астроцитарной дифференциации. Гистопатологические особенности включают ядерную атипию, клеточный плеоморфизм, митотическую активность, сосудистый тромбоз, капиллярную пролиферацию и очаги некрозов. Как правило, наблюдается у взрослых. Она преимущественно расположена в больших полушариях. Большинство глиобластом быстро проявляются De Novo, без развития предраковых заболеваний (первичные глиобластомы).

Вторичные глиобластомы развиваются из медленной диффузной астроцитомы II степени или анапластической астроцитомы (ВОЗ степень III). Из-за их инвазивной природы, глиобластомы не могут быть полностью удалены. Прогноз выживаемости не более года после постановки диагноза, причем более старший возраст является наиболее значительным отрицательным прогностическим фактором (Рис. 7).



Модифицировано по Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [25]

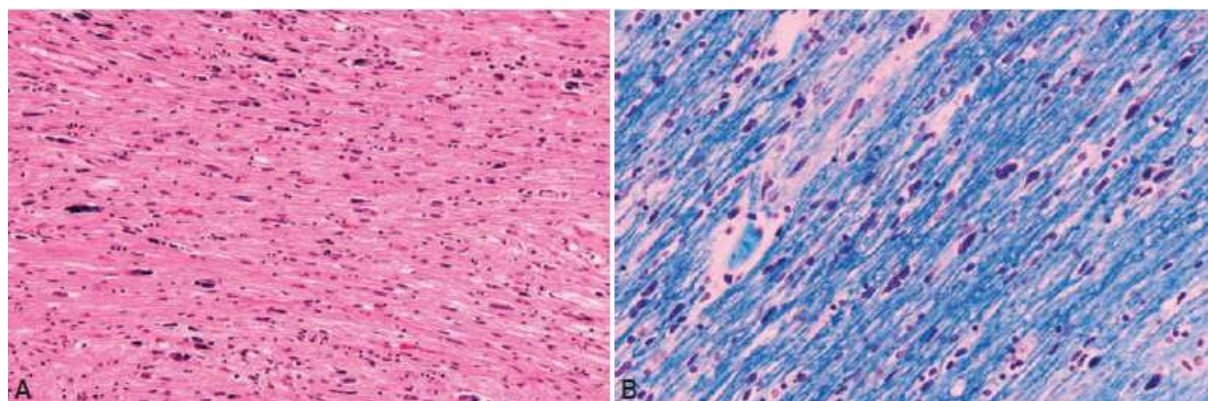
Рисунок 7. Глиобластома. А – глиобластома с высокой степенью анаплазии; В – аденоидная глиобластома с образованием железистых структур; С – олигодендроглиальный компонент в глиобластоме; D – мелкие клетки глиобластомы с очень высоким индексом мечения MIB-1.

#### *Глиоматоз головного мозга*

Диффузные глиомы (обычно астроцитарные), исключительно обширно инфильтрирующие большие области центральной нервной системы, затрагивающие по меньшей мере, три мозговые доли, как



правило, с двусторонним участием полушарий головного мозга и/или глубокого серого вещества и часто распространяются на ствол мозга, мозжечок, и даже спинной мозг. Наиболее часто глиоматоз головного мозга имеет астроцитарный фенотип (Рис. 8).



Модифицировано по Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [25]

Рисунок 8. Глиоматоз головного мозга. А – диффузная инфильтрация мозолистого тела с вытянутыми опухолевыми клетками; В – инфильтрация опухолевых клеток вдоль миелиновых аксонов.

## ЩЕЛЕВЫЕ КОНТАКТЫ В РАЗВИТИЕ РАКА

Многие исследования показывают зависимость развития малигнизации различных типов рака от щелевых контактов. В работах Werner Loewenstein и Yoshinobu Kanno наблюдались нарушения межклеточных электрических соединений в химически индуцированных и ксенотрансплантированных гепатокарцином крыс [23, 24], роль щелевых контактов в раковых клетках была предметом интереса последние пять десятилетий. За это время было опубликовано значительное число статей на эту тему [12, 19, 20, 22, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 41, 42, 47]. Было показано, что в раковых клетках белки щелевых контактов – коннексины – экспрессируются в гораздо меньшей степени, чем в образцах нормальной ткани. Кроме того, очень пролиферативные опухолевые клетки

показывают типичную (например, преимущественно цитоплазматическую) экспрессию коннексинов и нарушение межклеточной коммуникации посредством щелевых контактов. Восстановление белков щелевых контактов и/или межклеточной коммуникации часто связано с уменьшением клеточной пролиферации. Это приводит к концепции, что коннексины являются возможными опухолевыми супрессорами. Тем не менее, полученные данные о роли этих белков в миграции опухолевых клеток и метастазирование, указывают на возможность влияния коннексинов на способность опухоли к инвазии и прогрессии [12, 19, 32].

В настоящее время предположение о возможной роли полуканалов в канцерогенезе и прогрессирование опухоли остается в значительной степени неисследованными. Предыдущие исследования на полуканалах использовали преобразованные модели клеток. Тем не менее, до сих пор не было проведено ключевых исследований влияния и функций полуканалов в раковых клетках, которые дали бы подробные данные о: 1) характеристике присутствия и относительной численности полуканалов в раковых клетках; 2) оценке поглощения/ высвобождения полуканалопосредованных молекул в опухолевых клетках по сравнению с неопухолевыми клетками; 3) функциональных последствиях активации и блокировки полуканалов в опухолевых клетках и новообразованиях и 4) прогностической ценности экспрессии/ активации полуканалов в злокачественных новообразованиях человека [38].

*Данная работа выполнена при поддержке проектной части внутреннего гранта Южного федерального университета № 213.01-07-2014/05ПЧВГ.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Божкова В.П., Розанова Н.В. Современное состояние проблемы щелевых контактов и представление об их роли в развитии// Онтогенез. 1998, Т. 29, С. 5-20.
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия/ под ред. Коновалова А.Н., Козлова А.В.: учебник: в 2 т. - т. 2. 2009. - 420 с.



3. Коган Е. А., Секамова С. М., Корнев Б. М. и др. Межклеточные взаимодействия в морфогенезе инициальных повреждений и склероза при интерстициальных болезнях легких// Вестн. Рос. АМН. 1995, № 5, С. 23-30.
4. Крутовских В.А. Роль межклеточных взаимодействий через щелевые контакты в канцерогенезе. Санкт-Петербург. 2005, 131 с.
5. Несветов А.М. Морфологическая диагностика ДВС-синдрома. Шоковая печень// Анестезиология и реаниматология. 1997, № 6, С. 27-31.
6. Усатов С.А. Особенности клиники глиальных опухолей разной степени злокачественности в зависимости от выраженности перифокальной зоны// Украинский нейрохирургический журнал. 2000, № 1, С. 41.
7. Усатов С.А. Предоперационная подготовка и лечебная тактика у больных с глиобластомами головного мозга, находящимися в фазе клинической декомпенсации// Украинский нейрохирургический журнал. 2000, № 2, С. 54-56.
8. Яицкий Н.А., Дубина М.В., Васильев С.В. и др. Значение молекулярно-генетических изменений межклеточных щелевых контактов при раке толстой кишки// Вестник Российской Академии медицинских наук: ежемесячный научно-теоретический журнал. 2003, № 10, с. 24-29.
9. Badoual M., Deroulers C., Aubert M., et al. Modelling intercellular communication and its effects on tumour invasion// *Physical biology*. 2010, Vol. 7(4): 046013. doi: 10.1088/1478-3975/7/4/046013.
10. Contreras J.E., Sanchez H.A., Eugenin E.A., Speidel D., Theis M., Willecke K., Bukauskas F.F., Bennett M.V., Saez J.C. Metabolic inhibition induces opening of unapposed connexin 43 gap junction hemichannels and reduces gap junctional communication in cortical astrocytes in culture// *Proc Natl Acad Sci* 2002, № 99, pp. 495–500.
11. Cottin S., Gould P.V., Cantin L., Caruso M. Gap junctions in human glioblastomas: implications for suicide gene therapy// *Cancer Gene Ther.* 2011, 18(9), p. 674-81. doi: 10.1038/cgt.2011.38.
12. Cronier L., Crespin S., Strale P.O., Defamie N., Mesnil M. Gap junctions and cancer: new functions for an old story// *Antioxid. Redox Signal.* 2009, № 11, p. 323–338. doi:10.1089/ars.2008.2153
13. Duffy M.K., Ganster D.C., Pagon M. Social undermining in the workplace// *Academy of Management Journal*. 2002, № 45, p. 331–351.
14. Ebihara L. New roles for connexons// *New Phisiol Sci*. 2003, № 18, pp. 100-103.
15. Erkan M., Reiser-Erkan C., Michalski C.W., Kleeff J. Tumor microenvironment and progression of pancreatic cancer// *Exp Oncol*. 2010, № 32, p. 128–31.
16. Fukuda T., Kosaka T., Singer W., Galuske R.A.W. Gap Junctions among Dendrites of Cortical GABAergic Neurons Establish a Dense and Widespread Intercolumnar Network// *J. Neurosci*. 2006, № 26(13), p. 3434 – 3443. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4076-05.2006.
17. Goldberg D. et al. Cdc25 is not the signal receiver for glucose induced cAMP response in *S. cerevisiae*// *FEBS Lett.* 1994, № 356(2-3), p. 249-54.
18. Herrero-Gonzalez S., Gangoso E., Giaume C., Naus C.C., Medina J.M., Tabernero A. Connexin 43 inhibits the oncogenic activity of c-Src in C6 glioma cells// *Oncogene*. 2010, № 29, p. 5712-5723.
19. Kandouz M., Batist G. Gap junctions and connexins as therapeutic targets in cancer// *Expert Opin.Ther.Targets* 2010, № 14, p. 681–692. doi: 10.1517/14728222.2010.487866.
20. Kanno Y. Modulation of cell communication and carcinogenesis// *Jpn.J. Physiol.* 1985, № 35, p. 693–707. doi:10.2170/jjphysiol.35.693.
21. Krutovskikh V., Piccoli C., Yamasaki H. Gap junction intercellular communication propagates cell death in cancerous cells// *Oncogene*. 2002, № 21, p. 1989-1999.

22. Loewenstein W.R. Junctional cell-to-cell communication and growth control// *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1980, № 339, p. 39–45. doi:10.1111/j.1749-6632.1980.tb15966.x.
23. Loewenstein W.R., Kanno Y. Intercellular communication and the control of tissue growth: lack of communication between cancer cells// *Nature.* 1966, № 209, p. 1248–1249. doi:10.1038/2091248a0.
24. Loewenstein W.R., Kanno Y. Intercellular communication and tissue growth. I. Cancerous growth// *J. Cell Biol.* 1967, № 33, p. 225–234. doi:10.1083/jcb.33.2.225.
25. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System// IARC: Lyon. 2007
26. Mesnil M. Connexins and cancer// *Biol. Cell* 2002, № 94, p. 493–500. doi:10.1016/S0248-4900(02)00025-4.
27. Mesnil M., Crespín S., Avanzo J.L., Zaidan-Dagli M.L. Defective gap junctional intercellular communication in the carcinogenic process// *Biochim. Biophys. Acta* 2005, № 1719, p. 125–145. doi:10.1016/j.bbame.2005.11.004.
28. Mesnil M., Krutovskikh V., Omori Y., Yamasaki H. Role of blocked gap junctional intercellular communication in non-genotoxic carcinogenesis// *Toxicol. Lett.* 1995, № 82–83, 701–706. doi:10.1016/0378-4274(95)03588-5.
29. Mesnil M., Yamasaki H. Cell-cell communication and growth control of normal and cancer cells: evidence and hypothesis// *Mol. Carcinog.* 1993, № 7, p. 14–17. doi:10.1002/mc.2940070103.
30. Naus C.C., Goldberg G.S., Sin W.C. Connexin in growth control and cancer. In: *Gap junctions in development and disease.* 2005, p. 253 – 273.
31. Naus C.C. Gap junctions and tumour progression// *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002, № 80, p. 136–141. doi:10.1139/y02-009.
32. Naus C.C., Laird D.W. Implications and challenges of connexin connections to cancer// *Nature reviews. Cancer.* 2010. Vol. 10(6). p. 435-441.
33. Nielsen P.A., Baruch A., Shestapalov V.I., Giepmans B.N., Dunia I., Benedetti E.L., Kumar N.M. Lens connexins alpha3Cx46 and alpha8Cx50 interact with zonula occludens protein-1 (ZO-1)// *Mol. Biol. Cell.* 2003, № 14, p. 2470-2481.
34. Perbal B. New insight into CCN3 interactions - Nuclear CCN3 : fact or fantasy?// *Cell Commun Signal.* 2006, № 4:6.
35. Perbal B. NOV story: the way to CCN3// *Cell Commun Signal.* 2006, № 4:3.
36. Rush A.J., Wisniewski S.R., Zisook S., Fava M., Sung S.C., Haley C.L., et al. (). Is prior course of illness relevant to acute or longer-term outcomes in depressed out-patients?// *Psychol. Med.* 2012, № 42, p. 1131–1149.
37. Sañchez-Alvarez R., Taberero A., Sañchez-Abarca L.I., Orfao A., Giaume Ch., Medina J.M. Proliferation of C6 glioma cells is blunted by the increase in gap junction communication caused by tolbutamide// *FEBS Letters.* 2001, № 509, p. 202-206.
38. Schalper K.A., Carvajal-Hausdorf D., Oyarzo M.P. Possible role of hemichannels in cancer// *Front. Physiol.* 2014, № 5:237. doi:10.3389/fphys.2014.00237.
39. Söhl G., Willecke K.(). Gap junctions and the connexin protein family// *Cardiovasc. Res.* 2004, № 62, p. 228–232. doi:10.1016/j.cardiores.2003. 11.013.
40. Stout C.E., Costantin J.L., Naus C.C., Charles A.C. Intercellular calcium signaling in astrocytes via ATP release through connexin hemichannels// *J Biol Chem.* 2002, № 277, pp. 10482–10488.
41. Trosko J.E., Chang C.C., Medcalf A. Mechanisms of tumor promotion: potential role of intercellular communication// *Cancer Invest.* 1983, № 1, p. 511–526. doi:10.3109/07357908309020276.
42. Trosko J.E., Ruch R.J. Cell-cell communication in carcinogenesis// *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library.* 1998. Vol. 15(3). p. 208-236.

43. Wang M., Berthoud V.M., Beyer E.C. Connexin43 increases the sensitivity of prostate cancer cells to TNF $\alpha$  induced apoptosis// *J.Cell Sci.* 2007, № 120, p. 320-329.

44. Wei C.J., Xu X., Lo C.W. Connexins and cell signaling in development and disease// *Annual Reviews Cell Developments Biology.* 2004, № 20, 811–838 [DOI: 10.1146/annurev.cellbio.19.111301.144309].

45. Wei Zhao, Hai-Bo Han, Zhi-Qian Zhang. Suppression of lung cancer cell invasion and metastasis by connexin43 involves the secretion of follistatin-like 1 mediated via histone acetylation// *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2011, № 43(10), p. 1459-68.

46. White T.W., Paul D.L., Goodenough D.A., Bruzzone R. Functional analysis of selective interactions among rodent connexins// *Mol Biol Cell.* 1995, № 6(4), p. 459-70.

47. Yamasaki H. Gap junctional intercellular communication and carcinogenesis// *Carcinogenesis.* 1990, № 11, p. 1051–1058.doi:10.1093/carcin/11.7.1051.

48. Zhang W., Couldwell W.T., Simard M.F., et al. Glioma Cells and Astrocytes Direct Gap Junction Communication between Malignant// *Cancer research.* 1999, Vol. 59, p. 1994-2003.

#### REFERENCES

1. Bozhkova V.P., Rozanova N.V. Sovremennoe sostojanie problemy shhelevyh kontaktov i predstavlenie ob ih roli v razvitii// *Ontogenez.* 1998, T. 29, S. 5-20.

2. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvorcova V.I. Nevrologija i neirohirurgija/ pod red. Konovalova A.N., Kozlova A.V.: uchebnik: v 2 t. - t. 2. 2009. - 420 s.

3. Kogan E. A., Sekamova S. M., Kornev B. M. i dr. Mezhkletochnye vzaimodejstvija v morfogeneze inicial'nyh povrezhdenij i skleroza pri intersticial'nyh boleznyah legkih// *Vestn. Ros. AMN.* 1995, № 5, S. 23-30.

4. Krutovskih V.A. Rol' mezhkletochnyh vzaimodejstvij cherez shhelevye kontakty v kancerogeneze. Sankt-Peterburg. 2005, 131 s.

5. Nesvetov A.M. Morfologicheskaja diagnostika DVS-sindroma. Shokovaja pechen// *Anesteziologija i reanimatologija.* 1997, № 6, S. 27-31.

6. Usatov S.A. Osobennosti kliniki glial'nyh opuholej raznoj stepeni zlokachestvennosti v zavisimosti ot vyrazhennosti perifokal'noj zony// *Ukrainskij neirohirurgicheskij zhurnal.* 2000, № 1, S. 41.

7. Usatov S.A. Predoperacionnaja podgotovka i lechebnaja taktika u bol'nyh s glioblastomami golovnogogo mozga, nahodjashhimisja v faze klinicheskoy dekompensacii// *Ukrainskij neirohirurgicheskij zhurnal.* 2000, № 2, S. 54-56.

8. Jaickij N.A., Dubina M.V., Vasil'ev S.V. i dr. Znachenie molekuljarno-geneticheskikh izmenenij mezhkletochnyh shhelevyh kontaktov pri rake tolstoj kishki// *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk: ezhemesjachnyj nauchno-teoreticheskij zhurnal.* 2003, № 10, s. 24-29.

9. Badoual M., Deroulers C., Aubert M., et al. Modelling intercellular communication and its effects on tumour invasion// *Physical biology.* 2010, Vol. 7(4): 046013. doi: 10.1088/1478-3975/7/4/046013.

10. Contreras J.E., Sanchez H.A., Eugenin E.A., Speidel D., Theis M., Willecke K., Bukauskas F.F., Bennett M.V., Saez J.C. Metabolic inhibition induces opening of unapposed connexin 43 gap junction hemichannels and reduces gap junctional communication in cortical astrocytes in culture// *Proc Natl Acad Sci* 2002, № 99, rr. 495–500.

11. Cottin S., Gould P.V., Cantin L., Caruso M. Gap junctions in human glioblastomas: implications for suicide gene therapy// *Cancer Gene Ther.* 2011, 18(9), r. 674-81. doi: 10.1038/cgt.2011.38.

12. Cronier L., Crespin S., Strale P.O., Defamie N., Mesnil M. Gap junctions and cancer: new functions for an old story// *Antioxid. Redox Signal.* 2009, № 11, r. 323–338. doi:10.1089/ars.2008.2153
13. Duffy M.K., Ganster D.C., Pagon M. Social undermining in the workplace// *Academy of Management Journal.* 2002, № 45, p. 331–351.
14. Ebihara L. New roles for connexons// *New Phisiol Sci.* 2003, № 18, pp. 100–103.
15. Erkan M., Reiser-Erkan C., Michalski C.W., Kleeff J. Tumor microenvironment and progression of pancreatic cancer// *Exp Oncol.* 2010, № 32, r. 128–31.
16. Fukuda T., Kosaka T., Singer W., Galuske R.A.W. Gap Junctions among Dendrites of Cortical GABAergic Neurons Establish a Dense and Widespread Intercolumnar Network// *J. Neurosci.* 2006, № 26(13), r. 3434 – 3443. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4076-05.2006.
17. Goldberg D. et al. Cdc25 is not the signal receiver for glucose induced cAMP response in *S. cerevisiae*// *FEBS Lett.* 1994, № 356(2-3), r. 249–54.
18. Herrero-Gonzalez S., Gangoso E., Giaume C., Naus C.C., Medina J.M., Tabernero A. Connexin 43 inhibits the oncogenic activity of c-Src in C6 glioma cells// *Oncogene.* 2010, № 29, r. 5712–5723.
19. Kandouz M., Batist G. Gap junctions and connexins as therapeutic targets in cancer// *Expert Opin.Ther.Targets* 2010, № 14, r. 681–692. doi: 10.1517/14728222.2010.487866.
20. Kanno Y. Modulation of cell communication and carcinogenesis// *Jpn.J. Physiol.* 1985, № 35, r. 693–707. doi:10.2170/jjphysiol.35.693.
21. Krutovskikh V., Piccoli C., Yamasaki H. Gap junction intercellular communication propagates cell death in cancerous cells// *Oncogene.* 2002, № 21, r. 1989–1999.
22. Loewenstein W.R. Junctional cell-to-cell communication and growth control// *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1980, № 339, r. 39–45. doi:10.1111/j.1749-6632.1980.tb15966.x.
23. Loewenstein W.R., Kanno Y. Intercellular communication and the control of tissue growth: lack of communication between cancer cells// *Nature.* 1966, № 209, r. 1248–1249. doi:10.1038/2091248a0.
24. Loewenstein W.R., Kanno Y. Intercellular communication and tissue growth. I. Cancerous growth// *J. Cell Biol.* 1967, № 33, r. 225–234. doi:10.1083/jcb.33.2.225.
25. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System// IARC: Lyon. 2007
26. Mesnil M. Connexins and cancer// *Biol. Cell* 2002, № 94, r. 493–500. doi: 10.1016/S0248-4900(02)00025-4.
27. Mesnil M., Crespin S., Avanzo J.L., Zaidan-Dagli M.L. Defective gap junctional intercellular communication in the carcinogenic process// *Biochim. Biophys. Acta* 2005, № 1719, r. 125–145. doi:10.1016/j.bbame.2005.11.004.
28. Mesnil M., Krutovskikh V., Omori Y., Yamasaki H. Role of blocked gap junctional intercellular communication in non-genotoxic carcinogenesis// *Toxicol.Lett.* 1995, № 82–83, 701–706. doi:10.1016/0378-4274(95)03588-5.
29. Mesnil M., Yamasaki H. Cell-cell communication and growth control of normal and cancer cells: evidence and hypothesis// *Mol.Carcinog.* 1993, № 7, r. 14–17. doi: 10.1002/mc.2940070103.
30. Naus C.C., Goldberg G.S., Sin W.C. Connexin in growth control and cancer. In: *Gap junctions in development and disease.* 2005, p. 253 – 273.
31. Naus C.C. Gap junctions and tumour progression// *Can. J.Physiol. Pharmacol.* 2002, № 80, r. 136–141. doi:10.1139/y02-009.
32. Naus C.C., Laird D.W. Implications and challenges of connexin connections to cancer// *Nature reviews. Cancer.* 2010. Vol. 10(6). r. 435–441.

33. Nielsen P.A., Baruch A., Shestapalov V.I., Giepmans B.N., Dunia I., Benedetti E.L., Kumar N.M. Lens connexins alpha3Cx46 and alpha8Cx50 interact with zonula occludens protein-1 (ZO-1)// *Mol. Biol. Cell.* 2003, № 14, r. 2470-2481.
34. Perbal B. New insight into CCN3 interactions - Nuclear CCN3 : fact or fantasy?// *Cell Commun Signal.* 2006, № 4:6.
35. Perbal B. NOV story: the way to CCN3// *Cell Commun Signal.* 2006, № 4:3.
36. Rush A.J., Wisniewski S.R., Zisook S., Fava M., Sung S.C., Haley C.L., et al. (). Is prior course of illness relevant to acute or longer-term outcomes in depressed out-patients?// *Psychol. Med.* 2012, № 42, r. 1131-1149.
37. Sañchez-Alvarez R., Taberero A., Sañchez-Abarca L.I., Orfao A., Giaume Ch., Medina J.M. Proliferation of C6 glioma cells is blunted by the increase in gap junction communication caused by tolbutamide// *FEBS Letters.* 2001, № 509, r. 202-206.
38. Schalper K.A., Carvajal-Hausdorf D., Oyarzo M.P. Possible role of hemichannels in cancer// *Front. Physiol.* 2014, № 5:237. doi:10.3389/fphys.2014.00237.
39. Söhl G., Willecke K.(). Gap junctions and the connexin protein family// *Cardiovasc.Res.* 2004, № 62, r. 228-232. doi:10.1016/j.cardiores.2003. 11.013.
40. Stout C.E., Costantin J.L., Naus C.C., Charles A.C. Intercellular calcium signaling in astrocytes via ATP release through connexin hemichannels// *J Biol Chem.* 2002, № 277, rr. 10482-10488.
41. Trosko J.E., Chang C.C., Medcalf A. Mechanisms of tumor promotion: potential role of intercellular communication// *Cancer Invest.* 1983, № 1, r. 511-526. doi: 10.3109/07357908309020276.
42. Trosko J.E., Ruch R.J. Cell-cell communication in carcinogenesis// *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library.* 1998. Vol. 15(3). r. 208-236.
43. Wang M., Berthoud V.M., Beyer E.C. Connexin43 increases the sensitivity of prostate cancer cells to TNF $\alpha$  induced apoptosis// *J.Cell Sci.* 2007, № 120, r. 320-329.
44. Wei C.J., Xu X., Lo C.W. Connexins and cell signaling in development and disease// *Annual Reviews Cell Developments Biology.* 2004, № 20, 811-838 [DOI: 10.1146/annurev.cellbio.19.111301.144309].
45. Wei Zhao, Hai-Bo Han, Zhi-Qian Zhang. Suppression of lung cancer cell invasion and metastasis by connexin43 involves the secretion of follistatin-like 1 mediated via histone acetylation// *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2011, № 43(10), r. 1459-68.
46. White T.W., Paul D.L., Goodenough D.A., Bruzzone R. Functional analysis of selective interactions among rodent connexins// *Mol Biol Cell.* 1995, № 6(4), r. 459-70.
47. Yamasaki H. Gap junctional intercellular communication and carcinogenesis// *Carcinogenesis.* 1990, № 11, r. 1051-1058.doi:10.1093/carcin/11.7.1051.
48. Zhang W., Couldwell W.T., Simard M.F., et al. Glioma Cells and Astrocytes Direct Gap Junction Communication between Malignant// *Cancer research.* 1999, Vol. 59, r. 1994-2003.