

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ГЕПАРИНА ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Малащенко В.В.¹, Хлусов И.А.^{1,2}, Юрова К.А.¹, Хазиахматова О.Г.¹,
Тодосенко Н.М.¹, Литвинова Л.С.^{1,2}

¹ Научно-технологический парк «Фабрика», ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени
Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Томск, Россия

Резюме. Онкологические заболевания занимают одну из лидирующих позиций в структуре смертности населения. Комплексный подход в онкотерапии, помимо прямого воздействия на злокачественные опухоли, направлен на снижение рисков их рецидивов и метастазирования, а также снижение тяжести побочных эффектов противоопухолевой химио- и радиотерапии заболевания. При онкологических заболеваниях повышается вязкость крови, что сопровождается гиперкоагуляционным синдромом. Для преодоления его последствий активно используются прямые и непрямые антикоагулянты, в частности гепарин и его производные. Биологические функции и структурные особенности гепарина делают его потенциальной универсальной платформой в разработке препаратов для широкого применения, в том числе в онкологии. Появление технологии фракционирования гепаринов и получения низкомолекулярных форм и их производных позволило сосредоточиться не только на антикоагуляционных эффектах, но и получать фракции с целевой фармакологической активностью. Применение антикоагулянтов в некоторых случаях позволило выявить их противоопухолевый эффект, что послужило основанием для более детального исследования фармакотерапевтических эффектов этой группы препаратов. В настоящее время получены данные о множественных путях взаимодействия гепарина и опухолевых клеток. В процессе развития первичной опухоли и при формировании вторичных метастазов в отдаленных органах есть ряд общих черт, обусловленных использованием одних и тех же молекулярно-клеточных механизмов. В качестве мишеней для гепарина здесь могут выступать молекулы, отвечающие за межклеточные взаимодействия как между опухолевыми клетками, так и между клетками опухоли и опухоль ассоциированными иммунокомпетентными клетками, преимущественно лимфоцитами и макрофагами, что способствует уходу опухоли от иммунного надзора. Другой важной мишенью являются цитокины, стимулирующие опухолевый ангиогенез. Производные гепарина способны подавлять активность опухолей и нарушать процессы

Адрес для переписки:

Литвинова Лариса Сергеевна
Научно-технологический парк «Фабрика»
236001, Россия, г. Калининград, уд. Гайдара, 6.
Тел.: 8 (4012) 59-55-95 (доп. 6634).
E-mail: larisalitvinova@yandex.ru

Address for correspondence:

Larisa S. Litvinova
Science and Technology Park "Fabrica"
6 Gaidar St
Kaliningrad
236001 Russian Federation.
Phone: +7 (4012) 59-55-95 (acc. 6634).
E-mail: larisalitvinova@yandex.ru

Образец цитирования:

В.В. Малащенко, И.А. Хлусов, К.А. Юрова,
О.Г. Хазиахматова, Н.М. Тодосенко,
Л.С. Литвинова «Потенциальные мишени гепарина
при прогрессировании и метастазировании
злокачественных новообразований» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 2. С. 237-252.
doi: 10.15789/1563-0625-PTO-2864

© Малащенко В.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.V. Malashchenko, I.A. Khlusov, K.A. Yurova,
O.G. Khaziakhmatova, N.M. Todosenko, L.S. Litvinova
"Potential targets of heparin during progression and metastasis
of malignant neoplasms", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 2,
pp. 237-252. doi: 10.15789/1563-0625-PTO-2864

© Malashchenko V.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-PTO-2864

метастазирования на различных этапах, ингибируя активность гепараназы, P-/L-селектина, ангиогенез, модулируя хемокиновую ось CXCL12-CXCR4, регулируя активность ОАМ.

Данный краткий обзор рассматривает реальные контуры понимания и использования потенциальных антиметастатических свойств гепарина и его производных при злокачественных новообразованиях костной ткани, поскольку препараты на основе гепарина применяются в качестве антикоагулянтов при эндопротезировании крупных суставов и дефектов кости у больных остеосаркомой.

Ключевые слова: гепарин, антикоагулянты, онкология, онкогенез, метастазирование, хемокины

POTENTIAL TARGETS OF HEPARIN DURING PROGRESSION AND METASTASIS OF MALIGNANT NEOPLASMS

Malashchenko V.V.^a, Khlusov I.A.^{a, b}, Yurova K.A.^a,
Khaziakhmatova O.G.^a, Todosenko N.M.^a, Litvinova L.S.^{a, b}

^a Science and Technology Park "Fabrika", Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

^b Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. In the modern world, oncological diseases occupy the leading positions in the structure of mortality. An integrated approach to oncotherapy is not only aimed at immediate affection of malignant tumors, but also directed at reducing the risk of tumor recurrence and metastasis, as well as alleviating side effects of chemotherapy and radiotherapy of the disease. In oncologic disorders, blood viscosity increases, thus being associated with hypercoagulation syndrome. To prevent its consequences, the direct and indirect anticoagulants, especially heparin and its derivatives, are actively used. Biological functions and structural features of heparin make it a potential universal platform of a drug development for broad application, including oncology. With the advent of heparin fractionation technology and preparation of low-molecular weight forms and their derivatives, it has become possible to focus not only on anticoagulant activity but also to obtain fractions with targeted pharmacological activity. Usage of the anticoagulants has shown their antitumor activity in some cases, thus providing a basis for a more detailed study of pharmacotherapeutic effects of this group of drugs. Currently, some data suggest various pathways of interaction between heparin and tumor cells. There are multiple common features in development of a primary tumor and formation of secondary distant metastases, which may be attributed to similar molecular cellular mechanisms. The molecules mediating intercellular interactions, both between the tumor cells and between malignant cells and tumor-associated immune cells (e.g., lymphocytes and macrophages) may serve as targets for heparin thus helping the tumor to evade immune surveillance. The cytokines that stimulate tumor angiogenesis represent another important therapeutic target. Heparin derivatives are able to suppress tumor activity and prevent metastatic processes at various stages by inhibiting heparanase, P-/L-selectin, and angiogenesis activity, modulating the CXCL12-CXCR4 chemokine axis, and regulating OAM activity.

This brief review addresses the current understanding and application of the potentially antimetastatic properties of heparin and its derivatives in malignant bone tumors since the heparin-based drugs are used as anticoagulants in arthroplasty of large joints and bone defects in patients with osteosarcoma.

Keywords: heparin, anticoagulants, oncology, oncogenesis, metastasis, chemokines

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания № FZWM-2020-0010 Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Введение

Современные онкологические заболевания занимают одну из лидирующих позиций в структуре смертности населения. Комплексный под-

ход в онкотерапии, помимо прямого воздействия на злокачественные опухоли, направлен на снижение рисков их рецидивов и метастазирования, а также снижение тяжести побочных эффектов противоопухолевой химио- и радиотерапии заболевания [111]. При онкологических заболеваниях повышается вязкость крови (прежде всего, при опухолевом метастазировании), что сопровождается гиперкоагуляционным синдромом. Для пре-

одоления его последствий активно используются прямые и непрямые антикоагулянты, в частности, гепарин и его производные [19]. Применение антикоагулянтов в некоторых случаях позволило выявить их противоопухолевый эффект [19], что послужило основанием для более детального исследования фармакотерапевтических эффектов этой группы препаратов. В настоящее время получены данные о множественных путях взаимодействия гепарина и опухолевых клеток [60]. В то же время нефракционированные гепарины — это функционально гетерогенная смесь гепаринов. Появление технологии фракционирования гепаринов и получения низкомолекулярных форм и их производных позволило сосредоточиться не только на антикоагуляционных эффектах, но и получать фракции с целевой фармакологической активностью. Таким образом, гепарин и его производные становятся инструментом точечного воздействия на рост и развитие опухолей и сопутствующие этим процессам эффекты, такие как гиперкоагуляция и метастазирование.

Целью данного обзора стала оценка современных данных по влиянию гепарина и его производных на различные этапы онкогенеза и опухолевого метастазирования.

Гепарины (характеристики гепарина и его производных)

Гепарины — это группа структурно гомологичных, но функционально плеiotропных природных гликозаминогликанов (ГАГ), что обусловлено электростатическими взаимодействиями и влиянием сульфатирования на четвертичную структуру молекул. Обычно гепарины подразделяют на две группы: нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) [86].

НФГ содержит смесь молекул гепарина с молекулярной массой от 6 кДа до 60 кДа и чаще всего извлекается из тканей животных (в основном из слизистой у свиней). Это накладывает ряд ограничений, в частности существуют риски микробного загрязнения фармацевтического гепарина, этические и коммерческие риски и издержки, обусловленные особенностями получения сырья, что в сочетании с растущим спросом привело к поиску новых источников гепаринов, как животного происхождения, так и полученных биотехнологическими методами. НФГ, как и другие ГАГ, представляет из себя сложную линейную полисахаридную структуру повторяющихся единиц уроновой кислоты и D-глюкозамина/N-ацетил-D-глюкозамина, содержащую большое количество сульфатированных групп. Функционально, полианионовые молекулы гепаринового проте-

огликана способны концентрировать различные положительно заряженные молекулы цитокинов, факторов роста, протеаз, которые секретируются тучными клетками при их стимуляции/дегрануляции [86]. Таким образом, структурные особенности и биологическая роль гепарина объясняют его функциональную плеiotропность при использовании в качестве фармацевтического препарата.

Известно, что из полностью процессированных молекул гепарина только одна из трех способна связываться с антитромбином (АТ) [92]. Также показано, что гепарины, из-за особенностей сульфатирования, по-разному проявляют антикоагулянтные эффекты к фактору свертывания Ха (FXa) и тромбину. Это позволило разработать технологии получения более коротких вариантов гепарина с оптимизированной антикоагулянтной активностью и сниженным риском кровотечений по сравнению с НФГ. Фрагментация НФГ химическими или ферментативными методами позволяет получать более короткие варианты гепарина (НМГ) с молекулярной массой от 1 кДа до 10 кДа [9, 10]. Использование современных методов биосинтеза позволяет синтетически модифицировать НМГ путем добавления или замены некоторых химических групп в структуру молекулы [74]. Среди производных НМГ можно выделить гепариноподобные гликозаминогликаны (HLGAG), сульфатированный неантикоагулянтный гепарин (S-NACH), низкомолекулярный гепарин-таурохолат-тетрамер дезоксихолат (LHTD4), LHTD4/DCK (комплекс LHTD4 и дезоксихолилэтиламина DCK), высокомолекулярный гепариноподобный полисахарид, полученный из *Escherichia coli* K5 (K5-NSOS), LHsura (комплекс гепарина и фрагмента сурамина) и LHbisD4 (конъюгат низкомолекулярного гепарина и четырех бис-дезоксихолатов) и др. [60]. Они способны связываться с широким спектром белков, что определяет высокое разнообразие регуляторных эффектов, а также имеют разные фармакокинетические профили, что необходимо для диверсифицированного применения в клинической практике. НМГ, в отличие от НФГ, обладают более высокой биодоступностью, лучше дозируются и вызывают меньше побочных эффектов [46, 103]. Антикоагулянтные эффекты гепарина нами подробнее рассматривались ранее [56], далее речь пойдет преимущественно о неантикоагулянтных эффектах. Разнообразие подобных эффектов привело к разработке альтернативных препаратов на основе гепарина, не проявляющих антикоагулянтную активность [17], а

особый интерес представляет их использование в онкологии.

Онкогенез и метастазирование

Благодаря современным медицинским технологиям, продолжительность жизни людей значительно выросла. Вместе с тем «старение» населения увеличивает частоту онкологических заболеваний, как одной из самых смертоносных и социально значимых патологий, особенно в развитых регионах планеты [89]. Ключевым фактором неблагоприятных исходов при злокачественных опухолях является метастазирование. Метастазирование — сложный, многоэтапный и многофакторный процесс, в рамках которого на фоне развития и прогрессирования первичного опухолевого узла, происходит отделение и диссеминация циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) через лимфатические или кровеносные сосуды [45, 99].

Прогрессирование солидных опухолей во многом обусловлено не только накопленными в раковых клетках генетическими мутациями, но и опухолевым микроокружением, которое играет ключевую роль и является необходимой предпосылкой для метастазирования [35]. Ведущим компонентом опухолевого микроокружения являются иммунокомпетентные клетки, среди которых можно выделить Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги. При этом опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) представлены не только тканевыми макрофагами, исходно контактировавшими с клетками до их злокачественной трансформации, но и макрофагами, происходящими из моноцитов периферической крови, инфильтрирующих опухоль в процессе ее формирования и развития, а также супрессорными клетками миелоидного происхождения (Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)) [33].

ОАМ — наиболее многочисленная, хотя и достаточно гетерогенная и полифункциональная популяция иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль [22, 80]. В целом макрофаги, в том числе и ОАМ, обладают высокой функциональной пластичностью. Вместе с тем можно выделить два наиболее выраженных состояния их функциональной поляризации: классический активированный М1-фенотип и альтернативно активированный М2-фенотип [20, 75, 91]. Важно, что в ответ на сигналы, генерируемые опухолевыми клетками, например IL-8, может происходить М2-поляризация ОАМ [77, 104]. М2-макрофаги секретируют широкий спектр противовоспалительных цитокинов, в том числе IL-10, IL-13 и TGF- β , что в контексте опухолевого микроокружения стимулирует развитие опухоли и ее уход от иммунного надзора. Есть ряд исследований,

которые наглядно демонстрируют, что плотность и локализация М2-ОАМ связаны с неблагоприятным клиническим исходом при различных вариантах солидных опухолей [28, 62].

В свою очередь М2-ОАМ способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу клеток опухоли, что увеличивает их миграционный и инвазивный потенциал. Раковые клетки после такого перехода могут дополнительно секретировать GM-CSF и CCL2, что стимулирует рекрутирование макрофагов [109] и формирует петлю обратной связи («порочный круг»). ЦОК, происходящие из первичной опухоли или из метастатических очагов, считаются предшественниками метастазов [7]; приобретение ими дополнительных мезенхимальных признаков в результате эпителиально-мезенхимального перехода способствует их выживанию и метастазированию [67, 79]. Таким образом, взаимодействие между ОАМ и опухолью создает условия для метастазирования, опосредованного ЦОК, за счет регуляции их мезенхимальной трансформации по оси STAT3/miR-506-3p/FoxQ1 [106]. Другой механизм, способствующий выживанию ЦОК, это формирование так называемой «тромбоцитарной оболочки» [53]. Однако, помимо защитной функции, тромбоциты способствуют прикреплению ЦОК, ангиогенезу, опухолевому росту и образованию метастатического очага [52]. ЦОК активно синтезируют множество медиаторов, активирующих тромбоциты: тромбоксан A_2 , тромбин, АДФ, CD97, и HMGB1 [65, 83]. Это приводит к повышенной активации тромбоцитов, которая способствует усилению адгезии между тромбоцитами и ЦОК и является одной из причин протромботического состояния при раке [63]. Активированные тромбоциты экспрессируют молекулы адгезии, в частности различные интегрины ($\alpha IIb\beta III$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha L\beta 2$, $\alpha v\beta 3$), GPIb-IX-V, GPVI, CLEC-2 и P-селектин [110]. Достаточно подробно описано блокирующее взаимодействие гепарина со многими из перечисленных молекул, что делает их возможной мишенью для противоопухолевой и противометастатической терапии с использованием гепарина (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

В целом процессы опухолевого прогрессирования и метастазирования можно разделить на следующие этапы: прогрессирование первичной опухоли, инвазия и интравасация, циркуляция, экстравазация и формирование метастазов (формирование преметастатической ниши, формирование микрометастазов и метастатическая колонизация) [68]. Далее мы опишем различные потенциальные мишени для гепарина и его производных на разных этапах.

В процессе развития первичной опухоли и при формировании вторичных метастазов в отдаленных органах есть ряд общих черт, обусловленных использованием одних и тех же молекулярно-клеточных механизмов. В качестве мишеней для гепарина здесь могут выступать молекулы, отвечающие за межклеточные взаимодействия как между опухолевыми клетками, так и между клетками опухоли и опухоль-ассоциированными иммунокомпетентными клетками, преимущественно лимфоцитами и макрофагами, что способствует уходу опухоли от иммунного надзора [105]. Другой важной мишенью являются цитокины, стимулирующие опухолевый ангиогенез [72].

1. Первичная опухоль, ангиогенез и опухоль ассоциированный «иммунитет»

1.1. Опухоль-ассоциированные макрофаги и гепарин

Наиболее многочисленной группой иммунокомпетентных клеток, взаимодействующих с раковыми клетками, принято считать ОАМ [105], что делает их наиболее вероятной целью для воздействия гепарином или его производными. В этом плане НФГ, как правило, подавляет провоспалительную активность макрофагов. Так, на примере мышинных перитонеальных макрофагов было продемонстрировано, что в присутствии гепарина снижается LPS-индуцированная продукция провоспалительных цитокинов: TNF α , IL-6, IL-8 и IL-1 β , за счет индукции Кавеолина-1 и активации p38/MAPK-пути (рис. 1.3) [57]. Важно, что индукция Кавеолина-1 происходит не только на макрофагах, но и на опухолевых клетках. Его роль в онкогенезе неоднозначна, с одной стороны, он повышает клеточную подвижность, что способствует распространению опухолевых клеток, а с другой — снижает их пролиферативный потенциал [87, 108].

В других работах продемонстрировано, что гепарин снижает продукцию TGF- β макрофагами при пуромициновом гломерулосклерозе. Интерес представляет тот факт, что при этом снижается инфильтрация воспаленных участков макрофагами [18]. В то же время, что на фоне гипергликемического стресса гепарин способствует снижению макрофагальной продукции провоспалительных факторов (iNOS и TNF α), и, напротив, приводит к увеличению содержания в кровотоке противовоспалительных молекул, таких как: ARG-1 и IL-10 в мышинной модели гипергликемии [1]. Исследования по взаимодействию гепарина с HMGB1 (ядерным негистоновым ДНК-связывающим белком) также демонстрируют его противовоспалительный эффект. HMGB1 секретируется во время воспаления, но не обладает

выраженной провоспалительной активностью, однако взаимодействуя с другими активаторами, например, LPS может значительно усиливать их эффекты. HMGB1 способствует фосфорилированию p38 и ERK1/2, что в свою очередь приводит к усилению продукции TNF α [51]. При этом гепарин напрямую связывается с HMGB1 и препятствует его взаимодействию с рецептором конечных продуктов усиленного гликирования (RAGE); добавление гепарина также ингибирует TNF α и IL-6, высвобождаемые макрофагами в ответ на HMGB1 [55]. Здесь важно отметить, что HMGB1 способствует тромбозу, воспалению, инициирует иммунный ответ посредством рекрутирования/активации моноцитов/макрофагов [102]. Таким образом, блокирование HMGB1 с помощью НФГ будет иметь разнонаправленный эффект.

Для более избирательного воздействия на опухоль можно использовать НМГ вместо НФГ. Для опухолевых клеток характерно использование клеточных механизмов, задействованных при эмбриогенезе, в том числе и при формировании иммунной толерантности. Общность этих механизмов предполагает и схожие эффекты гепарина на них. В контексте первичной невынашиваемости беременности наблюдается повышенная экспрессия HLA-DR и CD206 в макрофагах в ответ на НМГ Innoher® (тинзапарин натрия) (рис. 1.1). Это сопровождается повышенной секрецией хемокина CCL20, ассоциированного с Th17 клетками (рис. 1.4), и пониженной секрецией молекул CCL2, связанных с M2-фенотипом макрофагов (рис. 1.2) [82]. Таким образом, НМГ, и, в частности Innoher®, теоретически могут способствовать и провоспалительной M1-поляризации ОАМ. Использование НМГ и его производных с заданными свойствами может быть направлено на снижение протективного цитокинового фона опухоли.

1.2. Иммуносупрессивное микроокружение опухоли и гепарин

Одной из причин выживания опухолей, наряду с ОАМ, является формирование иммуносупрессорного микроокружения, важную роль в котором играют CD25⁺FoxP3⁺Treg клетки, которые отвечают за иммунотолерантность к раковым клеткам. В контексте ускользания опухоли от иммунного надзора особый интерес представляют эффекты гепарина, направленные на регуляцию активности лимфоидного звена иммунной системы. Существует потенциальная возможность модуляции иммунореактивности инфильтрующих опухоль Т-лимфоцитов (ИОЛ) с помощью гепарина и/или его производных с отрицательно заряженным сульфатированием.

По крайней мере реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) и первичная невынашиваемость при беременности показывают возможность такого подхода. Введение гепарина значительно увеличивает долю $CD25^{+}FoxP3^{+}Treg$ среди $CD4^{+}$ клеток, что снижает выраженность РТПХ, как это было показано на мышинной модели, и на человеческих клеточных линиях. При этом наблюдается подавление активности эффекторных Т-клеток, общее снижение количества $CD8^{+}$ и $CD4^{+}T$ -лимфоцитов, увеличение продукции IL-2 наивными Т-клетками, стимулированными антителами против CD3 в присутствии трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β) [39]. В то же время в случае первичной невынашиваемости беременности описаны противоположные результаты. При использовании НМГ наблюдается пониженный уровень CCL22, связанного с Th2-лимфоцитами, и снижение доли регуляторных Т-клеток ($CD25^{+}FoxP3^{+}Treg$) на фоне увеличения продукции IFN (рис. 1.5) [14]. Следует подчеркнуть, что такая разнонаправленность эффектов НМГ требует более тщательного подбора НМГ во избежание нежелательных эффектов при онкологической патологии. Среди ожидаемых положительных эффектов гепарина стоит отметить увеличение концентрации Th1-ассоциированных хемокинов CXCL10 и CXCL11 (рис. 1.6) и Th17-ассоциированного хемокина CCL20 (рис. 1.4), аналогичное тому, что наблюдается в плазме у женщин, получавших НМГ [82]. В случае беременности такие результаты являются негативными, приводящими к выкидышу. Однако в отношении регуляции активности опухоль-ассоциированных иммунных клеток они выглядят вполне обнадеживающими. Гепарин может оказывать влияние на $CD8^{+}T$ -лимфоциты. Существует проблема кластеризации Т-клеток за счет ICAM-1-опосредованной агрегации активированных $CD8^{+}$ гомотипических лимфоцитов из микроокружения опухоли, как опухоль-опосредованного механизма торможения иммунитета. Это приводит к нарушению миграции клеток в дренирующие опухоль лимфатические узлы в моделях *in vitro*. Нарушение взаимодействий LFA-1-ICAM-1 с последующей декластеризацией может быть полезно для улучшения прохождения активированных лимфоцитов к лимфатическим узлам и их последующей рециркуляции [112]. Есть данные о влиянии гепарина на LFA-1-ICAM-1 опосредованную межклеточную коммуникацию. Так, в модели взаимодействия клеток линии HUVEC и полиморфоядерных лейкоцитов, стимулированных IL-1 β , LPS и TNF α , НФГ, НМГ и О-десульфатированные производные гепарина оказывали выраженный ингибирующий

эффект на клеточную адгезию, опосредованную LFA-1-ICAM-1 и дополнительно способствовали небольшому снижению экспрессии ICAM-1 и Е-селектинов [48]. Подобный эффект может быть реализован и в отношении опухоли инфильтрирующих $CD8^{+}T$ -лимфоцитов (рис. 1.7), что может иметь положительное действие при противоопухолевой терапии с использованием гепарина и/или его производных.

1.3. Опухолевый ангиогенез и гепарин

Важным фактором развития злокачественной опухоли и ее метастазирования является опухолевый ангиогенез. Одними из ключевых цитокинов, регулирующих этот процесс, считаются белки семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Они индуцируют митотические процессы, инвазию эндотелиальных клеток и формирование капилляров. Предполагается наличие гепаринсвязывающего домена у всех белков семейства VEGF, что обуславливает эффекты гепарина и его производных не только в отношении лимфоангиогенеза, но и в более широком контексте. Известно, что при эпителиальных злокачественных опухолях частота метастазирования клеток через кровеносные сосуды в 3-5 раз меньше, чем через лимфатические. Примечательно, что в лимфоангиогенезе важную роль играет взаимодействие VEGF-C/VEGFR-3 [93, 97]. Среди различных производных гепарина, в качестве ингибитора этого сигнального пути наилучшим образом себя зарекомендовал конъюгат НМГ и четырех бис-дезоксихолатов (LHbisD4) (рис. 1.8) [21]. В модели рака молочной железы (опухоли 4T1 и MDA-MB-231) было продемонстрировано, что применение LHbisD4 приводит к снижению метастазирования в лимфатические сосуды по сравнению с контрольной группой [32, 81]. Эффект от LHbisD4 был более выражен, чем от НМГ, и не был ассоциирован с антикоагуляционным эффектом гепарина. Другое производное гепарина, комплекс LHTD4 и дезоксихилилэтиламина DCK (LHTD4/DCK) также ингибирует ангиогенез, что приводит к торможению роста опухоли уже в мышинной модели плоскоклеточной карциномы [3]. Комплексная терапия НМГ и адриамицином приводит к снижению экспрессии VEGF в опухолевой ткани, запускает апоптоз опухолевых клеток и уменьшает метастазирование в мышинной модели рака молочной железы [113]. При сравнении НМГ и его конъюгата с сурамином (LHsura) выяснено, что противоангиогенная активность конъюгата заметно более выражена [76]. В дополнение к ингибированию ангиогенеза, гепарин и его производные способны снижать VEGF-индуцированную проницаемость эндотелиального барьера [40]. Совокупные

эффекты гепарина в отношении лимфоангиогенеза и ангиогенеза обусловлены его биологическими свойствами, способностью концентрировать различные молекулы, тем самым делая их недоступными. Это позволяет развигать новые терапевтические подходы с применением гепарина, помогающие блокировать развитие опухолей и препятствующие метастазированию.

2. Инвазия и интравазация/экстравазация. Формирование метастазов (преметастатическая ниша, микрометастазы, метастатическая колонизация) и гепарин

Опухоль обладает слаборазвитой сосудистой сетью, которая формирует микроокружение с постоянно меняющимися уровнями кислорода и питательных веществ, что приводит к периодическому воздействию окислительного стресса и гипоксии на опухолевые клетки [25], накоплению мутаций и способствует миграции и метастазированию. При диапедезе клетки проникают (инвазируют) через базальную мембрану, которая состоит из сложной сети производных коллагена и гликозаминогликанов (в частности гепарансульфата) и может быть не фенестрированной. Поэтому эффективность клеточной миграции во многом зависит от активности гидролитических ферментов, в том числе гепараназы, которая обеспечивает расщепление гепарансульфата, консолидирующего, наряду с другими ГАГ, волокнистый экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) [78, 95]. Макромолекулы гепарансульфата, благодаря своей способности связываться с цитокинами и ростовыми факторами, могут создавать «резервуар» сигнальных молекул во внеклеточном матриксе и на поверхности клеток, тем самым регулируя передачу сигналов и межклеточную коммуникацию, а активность гепараназы способствует ремоделированию ЭЦМ как части клеточного микроокружения [36]. Таким образом, гепараназа является важным модификатором микроокружения самой опухоли и окружающих ее сосудов и здоровых тканей, участвует в процессах ангиогенеза, инвазии и метастазирования, что делает ее принципиальной мишенью для противораковой терапии [5, 27, 71]. Известны два высокоафинных гепарин/гепарисульфат-связывающих домена, блокировка которых ингибирует активность гепараназы [49]. Это делает перспективным использование гепарина для нейтрализации гепараназы, что должно способствовать снижению инвазивного потенциала опухолевых клеток (рис. 1.9). Однако активность гепараназы характерна не для всех видов опухолей, например, при карциноме толстой кишки наблюдается низкая экспрессия гепараназы, и, что интересно, гепарин и его производные не

проявляли антиметастатическую активность в ее отношении. В то же время продемонстрирована эффективность производных гепарина в качестве ингибитора метастазирования меланомы [27]. Гепариноподобный гликополимер со специфическим паттерном сульфатирования, разработанный в качестве ингибитора гепараназы, подавляет метастазирование рака молочной железы [58]. Есть ряд клинических испытаний препаратов на основе миметиков гепарина (ронепарстат и некупараниб) для терапии рака с выраженной активностью гепараназы [26, 116]. Миметик гепарина PG545 проявляет сильный эффект за счет активации аутофагии через сигнальный путь NF-κB в клетках лимфомы [107]. Он же в сочетании с сорафенибом (ингибитор тирозинкиназы) продемонстрировал высокую антиметастатическую активность в отношении рака печени в мышинной модели [24]. В целом применение производных гепарина и его миметиков с высокой аффинностью к гепараназе, демонстрирует перспективные результаты подавлении метастазирования некоторых видов рака (рис. 1.9).

На начальном этапе развития метастаз ключевую роль играет формирование клеточных конгломератов, микрометастазов; в этот процесс включены различные трансмембранные молекулы, в том числе и CD44, который является рецептором гиалуронана и обладает аффинностью к E- и L-селектинам [2, 88]. В этом отношении экзогенный гепарин ингибирует образование опухолевых сфер гепатомы, по-видимому, за счет конкурентного связывания с CD44-рецептором и блокирования его сигналинга (рис. 1.13) [54]. Это делает перспективным использование производных гепарина для профилактики опухолевого метастазирования, воздействуя на ранние этапы этого процесса.

Ключевым фактором, необходимым для эффективной трансэндотелиальной миграции клеток, является активация эндотелия, что в сочетании с формированием хемокинового градиента при замедлении кровотока способствует управляемому рекрутированию клеток из кровеносного русла с последующим прикреплением к стенке сосуда. Селектины — ключевые молекулы адгезии, в норме опосредующие взаимодействие между лейкоцитами, эндотелиальными клетками и тромбоцитами [50]. Выделяют 3 типа селективов: P-селектин, который хранится в α-гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбеля—Паладе эндотелиальных клеток; E-селектин экспрессируется *de novo* в ответ на активацию клеток эндотелия и L-селектин, который конститутивно экспрессируется на клеточной поверхности почти всех субпопуляций лейкоцитов [38]. Селектиновая

клеточная адгезия осуществляется за счет гетеротипических взаимодействий их С-лектинового домена с гликанами. Межклеточные контакты опухолевых клеток с лейкоцитами, тромбоцитами и клетками эндотелия, опосредованные селектинами, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом у онкологических больных [13, 31, 37]. Важно, что Р- и L-селектин могут связываться с сульфатированными гликанами, включая гепарин, гепарансульфат, фукоидан и сульфатированные гликолипиды [43, 73, 100], что препятствует взаимодействию селектинов с лигандами опухолевых клеток. Это указывает на то, что гепарин способен препятствовать селектин-опосредованным межклеточным контактам и, как следствие, опухолевому метастазированию (рис. 1.10) [12, 24, 47, 94]. Применения модифицированных аналогов гепарина с анти-Р-селективной активностью продемонстрировано снижение очагов метастатических поражений на мышинной модели, однако подобный эффект не наблюдался у мышей с дефицитом Р-селектина [34]. В модели рака поджелудочной железы MPanc96 сульфатированный неантикоагулянтный гепарин (S-NACH) подавлял адгезию и последующую инвазию опухолевых клеток [96]. Также показано, что гепарин нарушает адгезию между клетками аденокарциномы толстой кишки LS180 мышей и Р-селектином [12, 101]. Похожий эффект наблюдался и при исследовании гликополимеров, имитирующих гепарин в модели метастатической меланомы B16 у мышей [16]. Ранее, аналогичный эффект был описан при оценке влияния конъюгатов гепарина (поли-2-аминоэтилметакрилатного гликополимера с нативным гепариндисахаридом) в отношении клеток меланомы [15]. Совокупные результаты исследований демонстрируют эффективность гепарина и его производных в качестве ингибитора селектин-опосредованного опухолевого метастазирования.

3. Циркуляторное русло

3.1. Тромбоциты

Метастатическое распространение опухоли — многоэтапный процесс, который во многом базируется на перекрестных взаимодействиях, трансформированных и стромальных клеток опухолевого и тканевого микроокружения. Как уже упоминалось выше, селектины активно экспрессируются на поверхности тромбоцитов и обеспечивают адгезию, в том числе с клетками опухоли. В кровотоке ЦОК часто окружены тромбоцитами. Тромбоцитарный Р-селектин может связываться с муцинами гликокаликса опухолевых клеток (в частности карциномы), что, в дальнейшем, способствует метастазированию [12]. Тромбоциты могут, с одной стороны, способствовать

защите опухолевых клеток, а с другой — служат «мостом» между клетками опухоли и эндотелием сосудов [69, 70]. Таким образом, гепарин и его производные, направленные на взаимодействие с Р-селектином (описанные выше), эффективно препятствуют тромбоцитарно-опухолевому взаимодействию, снижая выживаемость ЦОК и их миграционный, инвазивный и метастатический потенциал (рис. 1.10). Однако тромбоциты могут опосредовать взаимодействие опухолевых клеток и ЭЦМ за счет экспрессии интегринов, но и в этом случае производные гепарина демонстрируют свою эффективность. Модифицированные гепарины с низкой антикоагулянтной активностью (RO-гепарин, CR-гепарин, N-2,3-DS-гепарин и 2,3-O-DS-гепарин) могут препятствовать адгезии между тромбоцитами и клетками меланомы A375 за счет блокирования интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (рис. 1.11) [114]. Также гепарин и его производные способны блокировать взаимодействие VLA-4 (Интегрин $\alpha 4\beta 1$) / VCAM-1 в клетках меланомы B16F10 и меланомы MV3 [84, 85]. Но этот эффект практически не наблюдается для коротких вариантов гепарина и во многом зависит от плотности его сульфатирования [84]. Помимо селектинов и интегринов, важное значение в межклеточной коммуникации играют также кадгеринины. На клеточной линии MPanc96-luc показан антиметастатический эффект от применения гепарина [6]. Интересно, что на фоне снижения метастатической активности наблюдалось снижение концентрации Е-кадгерина. Здесь стоит отметить важную роль Е-кадгерина в эпителиально-мезенхимальном переходе. По-видимому, гепарин (S-NACH) может препятствовать функциональной модификации опухолевых клеток за счет снижения экспрессии Е-кадгерина. Таким образом, гепарин и его производные могут снижать эффективность взаимодействия опухолевых клеток и тромбоцитов с одной стороны и препятствовать их эпителиально-мезенхимальному переходу — с другой (рис. 1.15). Это важно, так подобные эффекты проявляются в отношении ЦОК, пока они циркулируют и, соответственно, являются более уязвимыми, теряя при это очень важный защитный механизм.

3.2. Хемокины

Другим важным элементом межклеточных взаимодействий является хемокиновый сигналинг. Хемокины на основании количества и расположения N-концевых остатков цистеина разделяют на четыре семейства: C, CC, CXC и CX₂C. Их эффекты обусловлены взаимодействием со специфическими рецепторами на клеточной поверхности и обеспечивают регуляцию клеточного трафика и таргетную миграцию (хоуминг), что очень

важно для адекватного функционирования, в том числе иммунной системы. Вместе с тем, ЦОК также активно используют хемокиновый сигналинг при миграции и метастазировании [98]. Наиболее изучен вклад оси CXCL12/CXCR4 в этот процесс [8]. В норме эта система регулирует трафик нейтрофилов, мобилизацию стволовых клеток и их хоуминг. По-видимому, ЦОК после эпителиально-мезенхимального перехода также начинают активно использовать данную систему. В то же время гликозаминогликаны участвуют в регуляции хемокиновой активности; собственно гепарин может блокировать активность хемокинов, связывая их, выполняя функцию хемокинового депо [29]. Способность гепарина модулировать активность оси CXCL12/CXCR4 является важной составляющей его антиметастатического эффекта (рис. 1.12) [90]. В модели рака молочной железы с повышенной экспрессией CXCR4 использование гепарина и тинзапарина уменьшало метастазирование опухолевых клеток в легочную ткань [30, 64]. Эноксапарин, также способствовал снижению метастатической активности рака толстой кишки, что также обусловлено блокированием CXCL12/CXCR4 взаимодействия [59]. Низкомолекулярный гепарин-таурохолат-тетрамер дезоксихолат (LHTD4) ингибировал миграцию раковых клеток MDA-MB-231 [4]. НМГ (фраксипарин) сильно снижал инвазивную, миграционную и адгезивную способность клеток аденокарциномы легкого человека A549, которая обусловлена активностью CXCL12/CXCR4 [115]. Помимо метастазирования, блокирование CXCL12/CXCR4 гепарином может быть эффективно в качестве компонента при комбинированной терапии острого миелолейкоза (ОМЛ), так как его активность зависит от хемокиновой регуляции [44]. Общие механизмы опухолевого метастазирования и регуляции активности лейкозных клеток, основанные на взаимодействии CXCL12/CXCR4, позволяют расширить спектр применения гепарина и его производных в терапии злокачественных опухолей мезенхимного происхождения.

3.3. Раковые стволовые клетки

Основной проблемой рецидива первичного опухолевого узла и его метастазирования является формирование раковых стволовых клеток (РСК). По-видимому, РСК и ЦОК — это сильно пересекающиеся группы клеток, но не являющиеся синонимами, так как РСК могут сохраняться в первичном очаге, но именно эти клетки во многом отвечают и за метастазирование. Использование звеньев сигнальных путей в качестве мишеней для таргетной терапии рака может нести серьезные последствия, поскольку многие

сигнальные пути, например, Wnt- β catenin-TCF4, являются общими для нормальных стволовых клеток и РСК. В связи с этим тонкая регуляция активности стволовых клеток, которая во многом обусловлена эпигеномным взаимодействием с различными компонентами ЭЦМ, включая ГАГ, представляется перспективным направлением. Например, G2.2 сульфатированный несахаридный ГАГ-миметик гексасахарида гепарина способен избирательно ингибировать РСК толстой кишки за счет активации p38 MAP киназы [11]. Таким образом, гепарин и его производные или миметики способны напрямую влиять на РСК и регулировать их функциональную активность, что может быть использовано как высокоспецифичный антиметастатический инструмент (рис. 1.14).

3.4. Тромбоэмболия

Помимо метастазирования, серьезной проблемой при многих онкологических заболеваниях является венозная тромбоэмболия (ВТЭ) [66]. Гепарин, в частности НМГ, широко используется для лечения онкологических больных с признаками гиперкоагуляционного синдрома. Например, он рекомендуется в качестве препарата первого выбора, в соответствии с руководством по терапии первой линии для краткосрочного и долгосрочного лечения ВТЭ (рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) или Американского общества клинической онкологии (ASCO) [23, 41, 42, 61]. Опыт клинического применения НМГ в онкологии насчитывает несколько десятилетий и демонстрирует сбалансированный профиль безопасности. Комплексное сочетание антикоагуляционных и неантикоагуляционных эффектов гепарина может заметно повысить эффективность противоопухолевой терапии в плане борьбы с гиперкоагуляцией крови, а также препятствовать опухолевому метастазированию за счет ингибирования взаимодействий с тромбоцитами и нарушению межклеточной коммуникации.

Заключение

В терапии опухолевых заболеваний гепарин и его производные могут служить современной универсальной платформой. Его биологические свойства связывания с широким спектром молекул позволяют разрабатывать разнообразные модификации гепарина, регулируя, тем самым, его активность и придавая новые качества. На сегодняшний день существует широкий спектр препаратов на основе гепарина, которые активно исследуются в качестве перспективных медицинских

препаратов, в том числе и в онкологии. Производные гепарина способны подавлять активность опухолей и нарушать процессы метастазирования на различных этапах, ингибируя активность гепараназы, Р-/L-селектина, ангиогенез, модулируя хемокиновую ось CXCL12-CXCR4, регулируя активность ОАМ, что в будущем позволит надеяться на более сбалансированные варианты комплексной противоопухолевой терапии. Данный краткий обзор не затрагивает ряд сложных вопросов прогрессирования и метастазирования, для которых требуется дополнительное изучение влияния гепарина и его производных. Тем не менее просматриваются реальные контуры понима-

ния и использования потенциальных антимагнетиических свойств гепарина и его производных при злокачественных новообразованиях костной ткани, поскольку препараты на основе гепарина применяются в качестве антикоагулянтов при эндопротезировании крупных суставов и дефектов кости у больных остеосаркомой.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Сибирскому государственному медицинскому университету за частичную поддержку в рамках Программы стратегического академического лидерства «Приоритет – 2030».

Список литературы / References

1. Abbadi A., Loftis J., Wang A., Yu M., Wang Y., Shaky S., Li X., Maytin E., Hascall V. Heparin inhibits proinflammatory and promotes anti-inflammatory macrophage polarization under hyperglycemic stress. *J. Biol. Chem.*, 2020, Vol. 295, no. 15, pp. 4849-4857.
2. AbuSamra D.B., Al-Kilani A., Hamdan S.M., Sakashita K., Gadhoum S.Z., Merzaban J.S. Quantitative characterization of E-selectin interaction with native CD44 and P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) using a real time immunoprecipitation-based binding assay. *J. Biol. Chem.*, 2015, Vol. 290, no. 35, pp. 21213-21230.
3. Alam F., Al-Hilal T.A., Chung S.W., Seo D., Mahmud F., Kim H.S., Kim S.Y., Byun Y. Oral delivery of a potent anti-angiogenic heparin conjugate by chemical conjugation and physical complexation using deoxycholic acid. *Biomaterials*, 2014, Vol. 35, no. 24, pp. 6543-6552.
4. Alam F., Al-Hilal T.A., Park J., Choi J.U., Mahmud F., Jeong J.H., Kim I.S., Kim S.Y., Hwang S.R., Byun Y. Multi-stage inhibition in breast cancer metastasis by orally active triple conjugate, LHTD4 (low molecular weight heparin-taurocholate-tetrameric deoxycholate). *Biomaterials*, 2016, Vol. 86, pp. 56-67.
5. Alekseeva A., Mazzini G., Giannini G., Naggi A. Structural features of heparanase-inhibiting non-anticoagulant heparin derivative Roneparstat. *Carbohydr. Polym.*, 2017, Vol. 156, pp. 470-480.
6. Alyahya R., Sudha T., Racz M., Stain S.C., Mousa S.A. Anti-metastasis efficacy and safety of non-anticoagulant heparin derivative versus low molecular weight heparin in surgical pancreatic cancer models. *Int. J. Oncol.*, 2015, Vol. 46, no. 3, pp. 1225-1231.
7. Au S.H., Storey B.D., Moore J.C., Tang Q., Chen Y.L., Javaid S., Sarioglu A.F., Sullivan R., Madden M.W., O'Keefe R. Clusters of circulating tumor cells traverse capillary-sized vessels. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 2016, Vol. 113, no. 18, pp. 4947-4952.
8. Benovic J.L., Marchese A. A new key in breast cancer metastasis. *Cancer Cell*, 2014, Vol. 6, no. 5, pp. 429-430.
9. Bertini S., Bisio A., Torri G., Bensi D., Terbojevich M. Molecular weight determination of heparin and dermatan sulfate by size exclusion chromatography with a triple detector array. *Biomacromolecules*, 2005, Vol. 6, no. 1, pp. 168-173.
10. Bertini S., Fareed J., Madaschi L., Risi G., Torri G., Naggi A. Characterization of PF4-heparin complexes by photon correlation spectroscopy and zeta potential. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2017, Vol. 23, no. 7, pp. 725-734.
11. Boothello R.S., Patel N.J., Sharon C., Abdelfadiel E.I., Morla S., Brophy D.F., Lippman H.R., Desai U.R., Patel B.B. A unique nonsaccharide mimetic of heparin hexasaccharide inhibits colon cancer stem cells via p38 MAP kinase activation. *Mol. Cancer Ther.*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 51-61.
12. Borsig L., Wong R., Feramisco J., Feramisco J., Nadeau D.R., Varki N.M., Varki A. Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 2001, Vol. 98, no. 6, pp. 3352-3357.
13. Borsig L., Stevenson J.L., Varki A. Heparin in cancer: role of selectin interactions. Cancer-associated thrombosis. CRC Press, A.A. Khorana, and C.W. Francis, editors. New York: Informa Healthcare, 2007, pp. 113-130.
14. Bruno V., Svensson-Arvellund J., Rubér M., Berg G., Piccione E., Jenmalm M.C., Ernerudh J. Effects of low molecular weight heparin on the polarization and cytokine profile of macrophages and T helper cells in vitro. *Sci. Rep.*, 2018, Vol. 8, no. 1, pp. 1-9.
15. Cai Z., Teng L., Zhou J., Yan Y., Zhang Y., Lv G., Chen J. Design and synthesis of a native heparin disaccharide grafted poly 2 aminoethyl methacrylate glycopolymer for inhibition of melanoma cell metastasis. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, Vol. 126, pp. 612-619.

16. Cai Z., Yan Y., Zhou J., Yang Y., Zhang Y., Chen J. Multifunctionalized brush-like glycopolymers with high affinity to P-selectin and antitumor metastasis activity. *Biomacromolecules*, 2021, Vol. 22, no. 3, pp. 1177-1185.
17. Cassinelli G., Naggi A. Old and new applications of non-anticoagulant heparin. *Int. J. Cardiol.*, 2016, Vol. 212, pp. S14-S21.
18. Ceol M., Vianello D., Schleicher E., Anglani F., Barbanti M., Bonfante L., Bertaglia G., Graziotto R., d'Angelo A., del Prete D., Gambaro G. Heparin reduces glomerular infiltration and TGF-beta protein expression by macrophages in puromycin glomerulosclerosis. *J. Nephrol.*, 2003, Vol. 16, no. 2, pp. 210-218.
19. Chen D. Heparin beyond anti-coagulation. *Curr. Res. Transl. Med.*, 2021, Vol. 69, no. 4, 103300. doi: 10.1016/j.retram.2021.103300.
20. Chen Y., Song Y., Du W., Gong L., Chang H., Zou Z. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *J. Biomed. Sci.*, 2019, Vol. 26, no. 1, pp. 1-13.
21. Choi J.U., Chung S.W., Al-Hilal T.A., Alam F., Park J., Mahmud F., Jeong J.H., Kim S.Y., Byun Y. A heparin conjugate, LHbisD4, inhibits lymphangiogenesis and attenuates lymph node metastasis by blocking VEGF-C signaling pathway. *Biomaterials*, 2017, Vol. 139, pp. 56-66.
22. Dehne N., Mora J., Namgaladze D., Weigert A., Brüne B. Cancer cell and macrophage cross-talk in the tumor microenvironment. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2017, Vol. 35, pp. 12-19.
23. Falanga A., Ay C., di Nisio M., Gerotziafas G., Langer F., Lecumberri R., Mandala M., Maraveyas A., Pabinger I., Sinn M., Syrigos K., Young A., Jordan K. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann. Oncol.*, 2023. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014.
24. Ferro V., Liu L., Johnstone K.D., Wimmer N., Karoli T., Handley P., Rowley J., Dredge K., Li C. P., Hammond E., Davis K., Sarimaa L., Harenberg J., Bytheway I. Discovery of PG545: a highly potent and simultaneous inhibitor of angiogenesis, tumor growth, and metastasis. *J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 55, no. 8, pp. 3804-3813.
25. Fiedler E.C., Hemann M.T. Aiding and abetting: how the tumor microenvironment protects cancer from chemotherapy. *Ann. Rev. Cancer Biol.*, 2019, Vol. 3, pp. 409-428.
26. Galli M., Chatterjee M., Grasso M., Specchia G., Magen H., Einsele H., Celeghini I., Barbieri P., Paoletti D., Pace S., Sanderson R.D., Rambaldi A., Nagler A. Phase I study of the heparanase inhibitor roneparstat: An innovative approach for multiple myeloma therapy. *Haematologica*, 2018, Vol. 103, no. 10, e469. doi: 10.3324/haematol.2017.182865.
27. Gomes A.M., Kozłowski E.O., Borsig L., Teixeira F.C., Vlodavsky I., Pavao M.S. Antitumor properties of a new non-anticoagulant heparin analog from the mollusk *Nodipecten nodosus*: Effect on P-selectin, heparanase, metastasis and cellular recruitment. *Glycobiology*, 2015, Vol. 25, no. 4, pp. 386-393.
28. Guo J., Yan Y., Yan Y., Guo Q., Zhang M., Zhang J., Goltzman D. Tumor-associated macrophages induce the expression of FOXQ1 to promote epithelial-mesenchymal transition and metastasis in gastric cancer cells. *Oncol. Rep.*, 2017, Vol. 38, no. 4, pp. 2003-2010.
29. Handel T.M., Johnson Z., Crown S.E., Lau E.K., Sweeney M., Proudfoot A.E. Regulation of protein function by glycosaminoglycans – as exemplified by chemokines. *Annu. Rev. Biochem.*, 2005, Vol. 74, pp. 385-410.
30. Harvey J.R., Mellor P., Eldaly H., Lennard T.W., Kirby J.A., Ali S. Inhibition of CXCR4-mediated breast cancer metastasis: a potential role for heparinoids? *Clin. Cancer Res.*, 2007, Vol. 13, no. 5, pp. 1562-1570.
31. Häuselmann I., Borsig L. Altered tumor-cell glycosylation promotes metastasis. *Front. Oncol.*, 2014, Vol. 4, 28. doi: 10.3389/fonc.2014.00028.
32. He Y., Kozaki K., Karpanen T., Koshikawa K., Yla-Herttuala S., Takahashi T., Alitalo K. Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *J. Natl Cancer Inst.*, 2002, Vol. 94, no. 11, pp. 819-825.
33. Hegde S., Leader A.M., Merad M. MDSC: Markers, development, states, and unaddressed complexity. *Immunity*, 2021, Vol. 54, no. 5, pp. 875-884.
34. Hostettler N., Naggi A., Torri G., Ishai-Michaeli R., Casu B., Vlodavsky I., Borsig L. P-selectin- and heparanase-dependent antimetastatic activity of non-anticoagulant heparins. *FASEB J.*, 2007, Vol. 21, no. 13, pp. 3562-3572.
35. Huang Z., Yin Y., Yao S., Hu Y., Feng Y., Li M., Bian Z., Zhang J., Qin Y., Qi X. The Immune-microenvironment Confers Chemoresistance of Colorectal Cancer through Macrophage-Derived IL6. *Clin. Cancer Res.*, 2017, Vol. 23, no. 23, pp. 7375-7387.
36. Iozzo R.V., Sanderson R.D. Proteoglycans in cancer biology, tumour microenvironment and angiogenesis. *J. Cell. Mol. Med.*, 2011, Vol. 15, no. 5, pp. 1013-1031.
37. Kannagi R., Izawa M., Koike T., Miyazaki K., Kimura N. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis. *Cancer Sci.*, 2004, Vol. 95, no. 5, pp. 377-384.
38. Kansas G.S. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood*, 1996, Vol. 88, pp. 3259-3287.

39. Kashiwakura Y., Kojima H., Kanno Y., Hashiguchi M., Kobata T. Heparin affects the induction of regulatory T cells independent of anti-coagulant activity and suppresses allogeneic immune responses. *Clin. Exp. Immunol.*, 2020, Vol. 202, no. 1, pp. 119-135.
40. Kevane B., Egan K., Allen S., Kevane B., Egan K., Allen S., Maguire P., Neary E., Lennon Á., Áinle F.N. Endothelial barrier protective properties of low molecular weight heparin: A novel potential tool in the prevention of cancer metastasis? *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2017, Vol. 1, no. 1, pp. 23-32.
41. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., Bohlke K., Lee A.Y., Arcelus J.I., Wong S.L., Balaban E.P., Flowers C.R., Francis C.W., Gates L.E., Kakkar A.K., Levine M.N., Liebman H.A., Tempero M.A., Lyman G.H., Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.*, 2020, Vol. 38, no. 5, pp. 496-520.
42. Khorana A.A., Cohen A.T., Carrier M., Meyer G., Pabinger I., Kavan P., Wells P. Prevention of venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *Esmo Open*, 2020, Vol. 5, no. 6, e000948. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000948.
43. Koenig A., Norgard-Sumnicht K., Linhardt R., Varki A. Differential interactions of heparin and heparan sulfate glycosaminoglycans with the selectins. Implications for the use of unfractionated and low molecular weight heparins as therapeutic agents. *J. Clin. Invest.*, 1998, Vol. 101, no. 4, pp. 877-889.
44. Kovacovics T.J., Mims A., Salama M.E., Pantin J., Rao N., Kosak K.M., Ahorukomeye P., Glenn M.J., Deininger M.W.N., Boucher K.M., Bavisotto L.M., Gutierrez-Sanchez G., Kennedy T.P., Marcus S.G., Sham P.J. Combination of the low anticoagulant heparin CX-01 with chemotherapy for the treatment of acute myeloid leukemia. *Blood Adv.*, 2018, Vol. 2, no. 4, pp. 381-389.
45. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging biological principles of metastasis. *Cell*, 2017, Vol. 168, no. 4, pp. 670-691.
46. Laporte S., Liotier J., Bertoletti L., Kleber F.X., Pineo G.F., Chapelle C., Moulin N., Mismetti P. Individual patient data meta-analysis of enoxaparin vs. unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention in medical patients. *J. Thromb. Haemost.*, 2011, Vol. 9, no. 3, pp. 464-472.
47. Läubli H., Stevenson J.L., Varki A., Varki N.M., Borsig L. L-selectin facilitation of metastasis involves temporal induction of Fut7-dependent ligands at sites of tumor cell arrest. *Cancer Res.*, 2006, Vol. 66, no. 3, pp. 1536-1542.
48. Lever R., Hoult J.R.S., Page C.P. The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium in vitro. *Br. J. Pharmacol.*, 2000, Vol. 129, no. 3, pp. 533-540.
49. Levy-Adam F., Abboud-Jarrous G., Guerrini M., Beccati D., Vlodavsky I., Ilan N. Identification and characterization of heparin/heparan sulfate binding domains of the endoglycosidase heparanase. *J. Biol. Chem.*, 2005, Vol. 280, no. 21, pp. 20457-20466.
50. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 7, no. 9, pp. 678-689.
51. Li L., Ling Y., Huang M., Yin T., Gou S.M., Zhan N.Y., Xiong J.X., Wu H.S., Yang Z.Y., Wang C.Y. Heparin inhibits the inflammatory response induced by LPS and HMGB1 by blocking the binding of HMGB1 to the surface of macrophages. *Cytokine*, 2015, Vol. 72, no. 1, pp. 36-42.
52. Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the “villain” to do evil. *Int. J. Cancer*, 2016, Vol. 138, no. 9, pp. 2078-2087.
53. Liebsch A.G., Schillers H. Quantification of heparin’s antimetastatic effect by single-cell force spectroscopy. *J. Mol. Recognit.*, 2021, Vol. 34, no. 1, e2854. doi: 10.1002/jmr.2854.
54. Lin S.C., Wu C.P., Tseng T., Jhang Y., Lee S.C. Role of syndecan-1 and exogenous heparin in hepatoma sphere formation. *Biochem. Cell Biol.*, 2020, Vol. 98, no. 2, pp. 112-119.
55. Ling Y., Yang Z.Y., Yin T., Li L., Yuan W.W., Wu H.S., Wang C.Y. Heparin changes the conformation of high-mobility group protein 1 and decreases its affinity toward receptor for advanced glycation endproducts in vitro. *Int. immunopharmacol.*, 2011, Vol. 11, no. 2, pp. 187-193.
56. Litvinova L.S., Yurova K.A., Khaziakhmatova O.G., Khlusova M.Y., Malashchenko V.V., Shunkin E.O., Todosenko N.M., Norkin I.K., Ivanov P.A., Khlusov I.A. Osteogenic and angiogenic properties of heparin as a system for delivery of biomolecules for bone bioengineering: a brief critical review. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2021, Vol. 15, no. 2, pp. 147-152.
57. Liu Z., Wang L., Dong Z., Pan J., Zhu H., Zhang Z., Ma X. Heparin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation via inducing caveolin-1 and activating the p38/mitogen-activated protein kinase pathway in murine peritoneal macrophages. *Mol. Med. Rep.*, 2015, Vol. 12, no. 3, pp. 3895-3901.
58. Loka R.S., Sletten E.T., Barash U., Vlodavsky I., Nguyen H.M. Specific inhibition of heparanase by a glycopolymer with well-defined sulfation pattern prevents breast cancer metastasis in mice. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, Vol. 11, no. 1, pp. 244-254.

59. Ma L., Qiao H., He C., Yang Q., Cheung C.H.A., Kanwar J.R., Sun X. Modulating the interaction of CXCR4 and CXCL12 by low-molecular-weight heparin inhibits hepatic metastasis of colon cancer. *Invest. New Drugs*, 2012, Vol. 30, pp. 508-517.
60. Ma S.N., Mao Z.X., Wu Y., Liang M.X., Wang D.D., Chen X., Chang P., Zhang W., Tang J.H. The anti-cancer properties of heparin and its derivatives: A review and prospect. *Cell Adh. Migr.*, 2020, Vol. 14, no. 1, pp. 118-128.
61. Mandalà M., Labianca R. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO clinical recommendations for prevention and management. *Thromb. Res.*, 2010, Vol. 125, pp. S117-S119.
62. Martínez V.G., Rubio C., Martínez-Fernández M., Segovia C., López-Calderón F., Garín M. I., Teijeira A., Munera-Maravilla E., Varas A., Sacedón R., Guerrero F., Villacampa F., de la Rosa F., Castellano D., López-Collazo E., Paramio J.M., Vicente Á., Dueñas M. BMP4 induces M2 macrophage polarization and favors tumor progression in bladder. *Clin. Cancer Res.*, 2017, Vol. 23, no. 23, pp. 7388-7399.
63. Mege D., Aubert M., Lacroix R., Dignat-George F., Panicot-Dubois L., Dubois C. Involvement of platelets in cancers. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2019, Vol. 45, no. 6, pp. 569-575.
64. Mellor P., Harvey J.R., Murphy K.J., Pye D., O'Boyle G., Lennard T.W.J., Kirby J.A., Ali S. Modulatory effects of heparin and short-length oligosaccharides of heparin on the metastasis and growth of LMD MDA-MB 231 breast cancer cells in vivo. *Br. J. Cancer*, 2007, Vol. 97, no. 6, pp. 761-768.
65. Menter D.G., Tucker S.C., Kopetz S., Sood A.K., Crissman J.D., Honn K.V. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis Rev.*, 2014, Vol. 33, pp. 231-269.
66. Meyer G., Belmont L. Maladie veineuse thromboembolique et cancer. *Rev. Mal. Respir.*, 2011, Vol. 28, no. 4, pp. 443-452.
67. Micalizzi D.S., Haber D.A., Maheswaran S. Cancer metastasis through the prism of epithelial-to-mesenchymal transition in circulating tumor cells. *Mol. Oncol.*, 2017, Vol. 11, no. 7, pp. 770-780.
68. Motofei I.G. Biology of cancer; from cellular cancerogenesis to supracellular evolution of malignant phenotype. *Cancer Invest.*, 2018, Vol. 36, no. 5, pp. 309-317.
69. Mousa S.A., Mohamed S. Inhibition of endothelial cell tube formation by the low molecular weight heparin, tinzaparin, is mediated by tissue factor pathway inhibitor. *Thromb. Haemost.*, 2004, Vol. 92, no. 9, pp. 627-633.
70. Mousa S.A., Petersen L.J. Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence. *Thromb. Haemost.*, 2009, Vol. 102, no. 8, pp. 258-267.
71. Nahain A. A., Ignjatovic V., Monagle P., Tsanaktsidis J., Vamvounis G., Ferro V. Anticoagulant heparin mimetics via RAFT polymerization. *Biomacromolecules*, 2019, Vol. 21, no. 2, pp. 1009-1021.
72. Nguyen K.G., Gillam F.B., Hopkins J.J., Jayanthi S., Gundampati R.K., Su G., Bear J., Pilkington G. R., Jalah R., Felber B.K., Liu J., Thallapuranam S.K., Zaharoff D.A. Molecular mechanisms of heparin-induced modulation of human interleukin 12 bioactivity. *J. Biol. Chem.*, 2019, Vol. 294, no. 12, pp. 4412-4424.
73. Norgard-Sumnicht K.E., Varki N.M., Varki A. Calcium-dependent heparin-like ligands for L-selectin in nonlymphoid endothelial cells. *Science*, 1993, Vol. 261, no. 5120, pp. 480-483.
74. Oduah E.I., Linhardt R.J., Sharfstein S.T. Heparin: past, present, and future. *Pharmaceuticals*, 2016, Vol. 9, no. 3, 38. doi: 10.3390/ph9030038.
75. Ostuni R., Kratochvill F., Murray P.J., Natoli G. Macrophages and cancer: from mechanisms to therapeutic implications. *Trends Immunol.*, 2015, Vol. 36, no. 4, pp. 229-239.
76. Park J., Kim J.Y., Hwang S.R., Mahmud F., Byun Y. Chemical conjugate of low molecular weight heparin and suramin fragment inhibits tumor growth possibly by blocking VEGF165. *Mol. Pharm.*, 2015, Vol. 12, no. 11, pp. 3935-3942.
77. Pei X., Long X., Zhang L., Ye Y., Guo J., Liu P., Rui Z., Ning J., Yu W., Feng W. Neurotensin/IL-8 pathway orchestrates local inflammatory response and tumor invasion by inducing M2 polarization of tumor-associated macrophages and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells. *Oncoimmunology*, 2018, Vol. 7, no. 7, e1440166. doi: 10.1080/2162402x.2018.1440166.
78. Petrovich E., Feigelson S.W., Stoler-Barak L., Hatzav M., Solomon A., Bar-Shai A., Ilan N., Li J.P., Engelhardt B., Vlodavsky I., Alon R. Lung ICAM-1 and ICAM-2 support spontaneous intravascular effector lymphocyte entrapment but are not required for neutrophil entrapment or emigration inside endotoxin-inflamed lungs. *FASEB J.*, 2016, Vol. 30, no. 5, pp. 1767-1778.
79. Qi L.N., Xiang B.D., Wu F.X., Ye J.Z., Zhong J.H., Wang Y.Y., Chen Y.Y., Chen Z.S., Ma L., Chen J. Circulating tumor cells undergoing EMT provide a metric for diagnosis and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.*, 2018, Vol. 78, no. 16, pp. 4731-4744.
80. Qian B.Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*, 2010, Vol. 141, no. 1, pp. 39-51.
81. Roberts N., Kloos B., Cassella M., Podgrabinska S., Persaud K., Wu Y., Pytowski B., Skobe M. Inhibition of VEGFR-3 activation with the antagonistic antibody more potently suppresses lymph node and distant metastases than inactivation of VEGFR-2. *Cancer Res.*, 2006, Vol. 66, no. 5, pp. 2650-2657.

82. Roepke E.R., Bruno V., Nedstrand E., Boij R., Strid C.P., Piccione E., Berg G., Svensson-Arvelund J., Jenmalm M.C., Rub  r M., Ernerudh J. Author Correction: Low-molecular-weight-heparin increases Th1-and Th17-associated chemokine levels during pregnancy in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a randomised controlled trial. *Sci.Rep.*, 2020, Vol. 10, 10600. doi: 10.1038/s41598-020-67807-8.
83. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J. Hematol. Oncol.*, 2018, Vol. 11, no. 1, pp. 1-15.
84. Schlesinger M., Schmitz P., Zeisig R., Naggi A., Torri G., Casu B., Bendas G. The inhibition of the integrin VLA-4 in MV3 melanoma cell binding by non-anticoagulant heparin derivatives. *Thromb. Res.*, 2012, Vol. 129, no. 5, pp. 603-610.
85. Schlesinger M., Simonis D., Schmitz P., Fritzsche J., Bendas G. Binding between heparin and the integrin VLA-4. *Thromb. Haemost.*, 2009, Vol. 102, no. 11, pp. 816-822.
86. Seyrek E., Dubin P. Glycosaminoglycans as polyelectrolytes. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2010, Vol. 158, no. 1-2, pp. 119-129.
87. Shatz M., Liscovitch M. Caveolin-1: a tumor-promoting role in human cancer. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2008, Vol. 84, no. 3, pp. 177-189.
88. Shirure V.S., Liu T., Delgadillo L.F., Cuckler C.M., Tees D.F., Benencia F., Goetz D.J., Burdick M.M. CD44 variant isoforms expressed by breast cancer cells are functional E-selectin ligands under flow conditions. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2015, Vol. 308, no. 1, pp. C68-C78.
89. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *CA Cancer J. Clin.*, 2015, Vol. 65, no. 1, pp. 5-29.
90. Simka M. Anti-metastatic activity of heparin is probably associated with modulation of SDF-1-CXCR4 axis. *Med. Hypotheses*, 2007, Vol. 69, no. 3, 709. doi: 10.1016/j.mehy.2007.01.008.
91. Skuratovskaia D., Vulf M., Khaziakhmatova O., Malashchenko V., Komar A., Shunkin E., Shupletsova V., Goncharov A., Urazova O., Litvinova L. Tissue-specific role of macrophages in noninfectious inflammatory disorders. *Biomedicines*, 2020, Vol. 8, no. 10, 400. doi: 10.3390/biomedicines8100400.
92. Smith S.A., Morrissey J.H. Heparin is procoagulant in the absence of antithrombin. *Thromb. Haemost.*, 2008, Vol. 100, no. 7, pp. 160-162.
93. Stacker S.A., Achen M.G., Jussila L., Baldwin M.E., Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat. Rev. Cancer*, 2002, Vol. 2, no. 8, pp. 573-583.
94. Stevenson J.L., Choi S.H., Varki A. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins – correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity. *Clin. Cancer Res.*, 2005, Vol. 11, no. 19, pp. 7003-7011.
95. Stoler-Barak L., Petrovich E., Aychek T., Gurevich I., Tal O., Hatzav M., Ilan N., Feigelson S.W., Shakhar G., Vlodavsky I., Alon R. Heparanase of murine effector lymphocytes and neutrophils is not required for their diapedesis into sites of inflammation. *FASEB J.*, 2015, Vol. 29, no. 5, pp. 2010-2021.
96. Sudha T., Phillips P., Kanaan C., Linhardt R.J., Borsig L., Mousa S.A. Inhibitory effect of non-anticoagulant heparin (S-NACH) on pancreatic cancer cell adhesion and metastasis in human umbilical cord vessel segment and in mouse model. *Clin. Exp. Metastasis*, 2012, Vol. 29, pp. 431-439.
97. Tammela T., Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 4, pp. 460-476.
98. Teicher B.A., Fricker S.P. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2010, Vol. 16, no. 11, pp. 2927-2931.
99. Valastyan S., Weinberg R.A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 2011, Vol. 147, no. 2, pp. 275-292.
100. Varki A. Selectin ligands: will the real ones please stand up? *J. Clin. Invest.*, 1997, Vol. 99, no. 2, pp. 158-162.
101. Varki A., Varki N.M. P-selectin, carcinoma metastasis and heparin: novel mechanistic connections with therapeutic implications. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2001, Vol. 34, pp. 711-717.
102. Vogel S., Bodenstein R., Chen Q., Feil S., Feil R., Rheinlaender J., Sch  ffer T.E., Bohn E., Frick J.S., Borst O., M  nzer P., Walker B., Markel J., Csanyi G., Pagano P.J., Loughran P., Jessup M.E., Watkins S.C., Bullock G.C., Sperry J.L., Zuckerbraun B.S., Billiar T.R., Lotze M.T., Gawaz M., Neal M.D. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis. *J. Clin. Invest.*, 2015, Vol. 125, no. 12, pp. 4638-4654.
103. Walenga J.M., Lyman G.H. Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: a review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2013, Vol. 88, no. 1, pp. 1-18.
104. Wang X., Luo G., Zhang K., Cao J., Huang C., Jiang T., Liu B., Su L., Qiu Z. Hypoxic tumor-derived exosomal miR-301a mediates M2 macrophage polarization via PTEN/PI3K   to promote pancreatic cancer Metastasis. *Cancer Res.*, 2018, Vol. 78, no. 16, pp. 4586-4598.

105. Wang S., Zhao X., Wu S., Cui D., Xu Z. Myeloid-derived suppressor cells: key immunosuppressive regulators and therapeutic targets in hematological malignancies. *Biomark. Res.*, 2023, Vol. 11, no. 1, pp. 1-20.
106. Wei C., Yang C., Wang S., Shi D., Zhang C., Lin X., Liu Q., Dou R., Xiong B. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis. *Mol. Cancer*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 1-23.
107. Weissmann M., Bhattacharya U., Feld S., Hammond E., Ilan N., Vlodavsky I. The heparanase inhibitor PG545 is a potent anti-lymphoma drug: Mode of action. *Matrix Biol.*, 2019, Vol. 77, pp. 58-72.
108. Wong T.H., Dickson F.H., Timmins L.R., Nabi I.R. Tyrosine phosphorylation of tumor cell caveolin-1: impact on cancer progression. *Cancer Metastasis Rev.*, 2020, Vol. 39, pp. 455-469.
109. Wu W., Lin L., Yao H., Su F., Su S., Liu Q., Chen J., Chen J., Chen F., He C. A positive feedback loop between mesenchymal-like cancer cells and macrophages is essential to breast cancer metastasis. *Cancer Cell*, 2014, Vol. 25, no. 5, pp. 605-620.
110. Xu X.R., Carrim N., Neves M.A.D., McKeown T., Stratton T.W., Coelho R.M.P., Lei X., Chen P., Xu J., Dai X., Li B.X., Ni H. Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. *Thromb. J.*, 2016, Vol. 14, pp. 37-46.
111. Yahya E.B., Alqadhi A.M. Recent trends in cancer therapy: A review on the current state of gene delivery. *Life Sci.*, 2021, Vol. 269, 119087. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119087.
112. Yanguas A., Garasa S., Teijeira Á., Aubá C., Melero I., Rouzaut A. ICAM-1-LFA-1 dependent CD8⁺ T-lymphocyte aggregation in tumor tissue prevents recirculation to draining lymph nodes. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2084. doi: 10.3389/fimmu.2018.02084.
113. Yin W., Zhang J., Jiang Y., Juan S. Combination therapy with low molecular weight heparin and Adriamycin results in decreased breast cancer cell metastasis in C3H mice. *Exp. Ther. Med.*, 2014, Vol. 8, no. 4, pp. 1213-1218.
114. Zhang C., Liu Y., Gao Y., Shen J., Zheng S., Wei M., Zeng X. Modified heparins inhibit integrin α IIb β 3 mediated adhesion of melanoma cells to platelets in vitro and in vivo. *Int. J. Cancer*, 2009, Vol. 125, no. 9, pp. 2058-2065.
115. Zhong G.X., Gong Y., Yu C.J., Wu S.F., Ma Q.P., Wang Y., Ren J., Zhang X.C., Yang W.H., Zhu W. Significantly inhibitory effects of low molecular weight heparin (Fraxiparine) on the motility of lung cancer cells and its related mechanism. *Tumor Biol.*, 2015, Vol. 36, pp. 4689-4697.
116. Zhou H., Roy S., Cochran E., Zouaoui R., Chu C.L., Duffner J., Zhao G., Smith S., Galcheva-Gargova Z., Karlgren J., Dussault N., Kwan R.Y., Moy E., Barnes M., Long A., Honan C., Qi Y.W., Shriver Z., Ganguly T., Schultes B., Venkataraman G., Kishimoto T.K. M402, a novel heparan sulfate mimetic, targets multiple pathways implicated in tumor progression and metastasis. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 6, e21106. doi: 10.1371/journal.pone.0021106.

Авторы:

Малашенко В.В. — к.б.н., научный сотрудник
Центра иммунологии и клеточных биотехнологий,
Научно-технологический парк «Фабрика», ФГАОУ ВО
«Балтийский федеральный университет имени
Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Хлусов И.А. — д.м.н., старший научный сотрудник
Центра иммунологии и клеточных биотехнологий,
Научно-технологический парк «Фабрика», ФГАОУ ВО
«Балтийский федеральный университет имени
Иммануила Канта», г. Калининград; профессор кафедры
морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Authors:

Malashchenko V.V., PhD (Biology), Research Associate,
Center for Immunology and Cellular Biotechnology, Science
and Technology Park "Fabrika", Immanuel Kant Baltic
Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Khlosov I.A., PhD, MD (Medicine), Senior Research
Associate, Center for Immunology and Cellular Biotechnology,
Science and Technology Park "Fabrika", Immanuel Kant
Baltic Federal University, Kaliningrad; Professor, Department
of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical
University, Tomsk, Russian Federation

Юрова К.А. — к.м.н., научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, Научно-технологический парк «Фабрика», ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Хазиахматова О.Г. — к.б.н., научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, Научно-технологический парк «Фабрика», ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Тодосенко Н.М. — к.б.н., старший научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, Научно-технологический парк «Фабрика», ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Литвинова Л.С. — д.м.н., директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий Научно-технологический парк «Фабрика», ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград; научный сотрудник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Yurova K.A., PhD (Medicine), Research Associate, Center for Immunology and Cellular Biotechnology, Science and Technology Park "Fabrika", Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Khaziakhmatova O.G., PhD (Biology), Research Associate, Center for Immunology and Cellular Biotechnology, Science and Technology Park "Fabrika", Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Todosenko N.M., PhD (Biology), Senior Research Associate, Center for Immunology and Cellular Biotechnology, Science and Technology Park "Fabrika", Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Litvinova L.S., PhD, MD (Medicine), Director, Center for Immunology and Cellular Biotechnology, Science and Technology Park "Fabrika", Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad; Research Associate, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Поступила 05.02.2023
Отправлена на доработку 02.05.2023
Принята к печати 07.05.2023

Received 05.02.2023
Revision received 02.05.2023
Accepted 07.05.2023