

УДК 576.524

КЛІТИННА АДГЕЗІЯ: ВИДИ, МЕХАНІЗМИ, РОЛЬ У ФУНКЦІОНУВАННІ ЖИВИХ СИСТЕМ**М.О. Анікєєва¹, О.І. Гордієнко²**¹*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, 61077, Харків, пл. Свободи, 4, Україна*²*Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України, 61015, Харків, вул. Переяславська, 23, Україна*

Надійшла до редакції 1 березня 2012 року

Прийнята до друку 9 квітня 2012 року

Розглядаються сучасні уявлення про адгезію клітин, її молекулярні механізми та значення. Описані молекули клітинної адгезії (МКА) (інтегрини, кадгерини, селектини, муцини, іммуноглобулінова суперродина) та їх роль у формуванні тканин, розвитку пухлинних процесів, імунних і запальних реакціях. Існує два види адгезії: адгезія клітин до матриксу та міжклітинна адгезія. За обох видів взаємодій у адгезії беруть участь рецептори більшості сімейств МКА. На думку більшості дослідників, адгезія протікає в дві стадії. Перша (неспецифічна) стадія здійснюється за допомогою фізико-хімічних чинників. На другій стадії адгезії відбувається специфічна взаємодія на молекулярному рівні між адгезинами і рецепторами клітин або матриксу. Комплекси, сформовані рецепторами клітинної адгезії, є не статичними а динамічними одиницями, здатними до сприйняття та включення сигналів позаклітинного оточення, основою двосторонньої сигналізації між клітиною та оточуючим середовищем. Адгезивні властивості є критичними для початку і підтримання тривимірної структури і нормальної функції тканин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: молекули клітинної адгезії, адгезія клітина-матрикс, міжклітинна адгезія, неспецифічна та специфічна адгезія.

КЛЕТОЧНАЯ АДГЕЗИЯ: ВИДЫ, МЕХАНИЗМЫ, РОЛЬ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЖИВЫХ СИСТЕМ**М.А. Аникеева¹, О.И. Гордиенко²**¹*Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, 61077, Харьков, пл. Свободы, 4, Украина*²*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, 61015, Харьков, ул. Переяславская, 23, Украина*

Рассматриваются современные представления про адгезию клеток, ее молекулярные механизмы и значение. Описаны молекулы клеточной адгезии (МКА) (интегрины, кадгерини, селектины, муцины, иммуноглобулиновое суперсемейство) и их роль в формировании тканей, развитии опухолевых процессов, иммунных и воспалительных реакциях. Существует два вида адгезии: адгезия клеток к матриксу и межклеточная адгезия. При обоих видах взаимодействий в адгезии участвуют рецепторы большинства семейств МКА. По мнению большинства исследователей, адгезия протекает в две стадии. Первая (неспецифическая) стадия осуществляется с помощью физико-химических факторов. На второй стадии адгезии происходит специфическое взаимодействие на молекулярном уровне между адгезинами и рецепторами клеток или матрикса. Комплексы, сформированные рецепторами клеточной адгезии, являются не статическими, а динамическими единицами, способными к восприятию и включению сигналов внеклеточного окружения, основой двусторонней сигнализации между клеткой и окружающей средой. Адгезивные свойства являются критическими для начала и поддержания трехмерной структуры и нормальной функции тканей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: молекулы клеточной адгезии, адгезия клетка-матрикс, межклеточная адгезия, неспецифическая и специфическая адгезия.

CELL ADHESION: TYPES, MECHANISMS, THE ROLE IN FUNCTIONING OF LIVING SYSTEMS**M.O. Anikeeva¹, O.I. Gordiyenko²**¹*V.N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61077, Ukraine*²*Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine, National Academy of Sciences of Ukraine, 23 Pereyaslavskaya str., Kharkov, 61015, Ukraine*

Current understanding of cell adhesion, its molecular mechanisms and significance are being considered. Cell adhesion molecules (CAMs) (integrins, cadherins, selectins, mucin, immunoglobulin superfamily) and its role in tissue formation, development of tumoral processes, immune and inflammatory reactions were described. There are two types of adhesion: cell-matrix and cell-cell adhesions. Receptors of most families CAMs involve in the adhesion at both types of interactions. According to most researchers, adhesion occurs in two stages. The first (non-specific) stage is made by physico-chemical factors. The specific interaction between adhesives and cell or matrix receptor at the molecular level occurs at the second adhesion stage. Complexes formed by cell adhesion receptors are not static, but are dynamic units capable of obtaining and incorporating extracellular environmental signals, and are indeed the foundation of two-way signaling between the cell and its environment. Adhesive properties are critical for start and maintenance of three-dimensional structure and normal tissue function.

KEY WORDS: cell adhesion molecules, cell-matrix adhesion, cell-cell adhesion, non-specific and specific adhesion.

МОЛЕКУЛИ КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ

Клітинна адгезія являє собою прикріплення клітини до клітини або клітини до субстрату, яке призводить до формування певних типів гістологічних структур, які є специфічними для даних типів клітин. Адгезивні властивості є критичними для початку і підтримання тривимірної структури і нормальної функції тканин. Клітинну адгезію реалізують спеціальні глікопротеїни – молекули (або рецептори) клітинної адгезії (МКА) [1]. МКА є переважно трансмембранними глікопротеїнами, що є посередниками зв'язування з молекулами позаклітинного матриксу або з рецепторами інших клітин способом, який визначає специфічність взаємодії клітина-клітина або клітина-позаклітинна матриця. За допомогою рецепторів МКА клітина отримує інформацію про своє просторове положення [2]. На думку більшості дослідників, виділяють 5 груп МКА:

1. Інтегрини - це велика група МКА, які беруть участь не тільки в міжклітинних взаємодіях, але і у взаємодіях з компонентами позаклітинного матриксу [2]. Вони експресуються в різних комбінаціях у всіх клітинах [3,4]. Інтегрини є трансмембранними глікопротеїнами, які формують гетеродімери, що складаються з однієї альфа (α) і однієї бета (β) субодиниць [3,5,6]. Обидві субодиниці необхідні для взаємодії інтегринів з цитоскелетом і позаклітинним матриксом. Їх специфічність визначається комбінацією субодиниць та типом клітини [3,6]. Родина інтегрінових рецепторів відіграє важливу роль у складних клітинних подіях, таких як диференціювання, проліферація та міграція клітин, і бере участь у біологічних процесах, пов'язаних з онтогенезом, загоєнням ран, а також зміною адгезивних та інвазивних властивостей пухлинних клітин. Інтегрини передають сигнали у двох напрямках через плазматичні мембрани [7].

2. Кадгеріни - Ca^{2+} -залежні МКА, об'єднують клітини в тканини і підтримують цілісність тканини [2]. Кадгеріни - основні молекули міжклітинної адгезії, що утримують клітини разом в ранніх ембріональних тканинах [7]. Вони мають позаклітинні домени для гемофільного зв'язування, домени для зв'язування кальцію, і цитоплазматичні домени для взаємодії з внутрішньоклітинними протеїнами [8-10]. Для кадгеринів характерні гомофільні взаємодії (коли рецептор і ліганд ідентичні), тобто позаклітинні домени кадгерінових молекул двох сусідніх клітин об'єднуються одна з одною [2]. Цитоплазматичний домен кадгеринів взаємодіє з катенінам, і кінцевий комплекс асоціює з кортикальними філаментами актину [8,11]. Взаємодія кадгерин-катенін необхідна для опосередкованої кадгеріном адгезії і асоціації комплексів з цитоскелетом [8,12]. Родина кадгеринів складається з 16 членів, з яких найважливішим є E-кадгерін (епітеліальний кадгерін), який знаходиться в епітеліальних тканинах і бере участь у формуванні та підтримці клітинної гістоархітектури. Родина кадгеринів включає також інші важливі види, як то N-кадгерін (нейронний кадгерін), який

знаходиться в нервових і м'язових тканинах, Р-кадгерін (плацентарний кадгерін), R-кадгерін (кадгерін сітківки), і VE-кадгерін (кадгерін ендотелію судин) [8,13]. Втрата функції або видалення E-кадгерін-катенін комплексу, або будь-якого з його компонентів, усуває здатність клітини до адгезії, що призводить до втрати нормальної архітектури тканини [8].

3. Селектіни - група МКА, які зв'язуються з вуглеводними залишками в складі глікопротеїнів на поверхні сусідніх клітин [2]. Родина селектінових молекул адгезії, що складається з лейкоцитарного L-селектину, ендотеліального E-селектину і тромбоцитарного P-селектину, є кальцій-залежним типом трансмембранних глікопротеїнів з лектин-подібними позаклітинними доменами, які взаємодіють, наприклад, з сіалізованими вуглеводневими залишками і муцин-подібними глікопротеїнами [14]. Вони були вивчені переважно при дослідженні лейкоцитів що були виділені з циркуляції [14,15]. Лігандами для селектинів є поверхневі клітинні глікани, специфічні сіалові структури також знайдені в антигенах груп крові. P-селектин зв'язується з глікопротеїновим лігандом (PSGL-1), L-селектин взаємодіє з GlyCAM-1 і CD34, тоді як E-селектин можливо реагує з ESL-1 [3]. Селектіни подібно до Ig CAMs, експресуються на поверхнях клітин на низькому рівні [15]. P-селектин транспортується з депо до поверхні клітин після стимулюючої дії, E-селектин синтезується і транспортується до поверхні клітини при експозиції до збуджуючих медіаторів, L-селектин, присутній на поверхні лейкоцитів, від'єднується від поверхні і надходить у циркуляцію [15,16].

4. Імуноглобулінова суперродина - це група МКА, структура позаклітинної частини яких нагадує структуру молекул імуноглобулінів [2]. Всі МКА, що належать до цієї суперродини, поділяються на дві групи: такі, що створюють гомофільні або гетерофільні (наприклад, з інтегінами) зв'язки. Вони є суперродиною молекул клітинної адгезії, які мають різні структури і функції, але в кожній з них міститься один або декілька загальних Ig-подібних повторів, які характеризуються двома цистеїнами, розділеними 55 та 75 амінокислотами. Ig-подібні домени експресуються на позаклітинному домені білка, і зазвичай ці молекули перетинають клітинні мембрани і містять тільки короткий цитоплазматичний хвіст [15,17]. Молекули відіграють важливу роль у розвитку нервової системи, ембріональному розвитку та імунних і запальних реакціях [7].

5. Муцини (протеоглікани) - це МКА, які мають низку глікозаміно-гліканових ділянок зв'язування [2]. Вони є клітинно-поверхневими трансмембранними глікопротеїнами і були знайдені на лімфоцитах і фібробластах. Ці МКА є головними поверхневими клітинними рецепторами гіалуронової кислоти, основного позаклітинного матричного компоненту. Вони пов'язують клітинно-матричні взаємодії за допомогою передачі сигналів із внутрішньоклітинного простору назовні. Муцини допомагають в взаємодіях клітина-клітина і клітина-матриця.

Комплекси, сформовані рецепторами клітинної адгезії є не статичними а динамічними одиницями, здатними до сприйняття та включення сигналів позаклітинного оточення, і є дійсно основою двосторонньої сигналізації між клітиною та її оточуючим середовищем [18,19]. Ці родини молекул клітинної адгезії також залучаються до інформаційної взаємодії між внутрішнім і зовнішнім середовищем клітин, і отже є важливими для клітинного росту, проліферації, просторової організації, рухливості, міграції, сигналізації, диференціювання, апоптозу, а також транскрипції генів як в нормальному фізіологічному рості і розвитку, так і в патологічних умовах, як наприклад запалювання і заживання поранень [3,20].

ВИДИ АДГЕЗІЇ

Завдяки МКА клітина, має здатність адгезувати до сусідньої клітини або матриксу. За цим принципом можна розглянути два види адгезії: клітина-матрикс (підкладка) і клітина-клітина.

-Адгезія клітин до матриксу

У взаємодіях клітини з матриксом беруть участь такі групи МКА: інтегрини, селектини, імуноглобулінова суперродина і протеоглікани. Взаємодії даного виду стали об'єктом дослідження багатьох вчених. У 1990 році було показано, що адгезійні взаємодії з участю гіалуронату і CD44 (молекулу протеогліканової групи) можуть сприяти низці клітинних процесів розпізнавання, в тому числі необхідних для нормального кровотворення [21]. Механізми, що відповідають за адгезію різних типів кровотворних клітин є потенційно складними. У роботі [22] вивчали адгезію ВНК клітин (клітин нирки хом'яка) до полімерних поверхонь з різною щільністю гідроксильних і карбоксильних груп. Для цього автори дослідили вплив ацетилювання, що блокує гідроксильні групи, і дізометану, що впливає на щільність карбоксильних груп, на клітинну адгезію. Було показано, що адгезія нелінійно залежить від щільності гідроксильних груп: гідроксильні групи були необхідні для клітинної адгезії, але дуже висока їх поверхнева щільність зменшувала клітинну адгезію. Адгезія є максимальною при поверхневій щільності гідроксильних груп близько $0,5 \text{ нмоль/см}^2$ і мінімальною при поверхневій щільності близько 1 нмоль/см^2 . Карбоксильні групи пригнічують адгезію клітин, а блокування цих груп метилуванням підвищує прилипання [22].

В роботі [23] розглянуто розвиток самозібраних моношарів алканетіолів на золоті як моделі субстрату для вивчення клітинної адгезії. Була вивчена адгезія Swiss 3T3 клітин на моношарах, виготовлених із суміші алканетіолів та пептиду Gly-Arg-Gly-Asp-Ser з триетиленовою гліколевою групою. Для моношарів за концентрації пептиду від 0,01 до 1,0% (відносно загальної кількості алканетіола) клітини прикріплювалися і розпластувалися досить ефективно. Імунозабарвлення показало, що адгезовані клітини збирались в нормальні адгезійні комплекси - групи з інтегрinovими рецепторами, які формують сильні з'єднання з основою і ініціюють адгезійні сигнали, що викликають напруження в акти нових філаментах. Для моношарів з меншою щільністю лігандів приєднання було менш ефективним і приєднані клітини розпластувалися в меншій мірі. У роботі показано, що навколишнє середовище, в якому присутній пептид, є важливим чинником для адгезії [23].

Була досліджена адгезія еритроцитів до очищеного позаклітинного білкового матриксу [24]. Відмиті еритроцити пацієнтів із серповидно-клітинною анемією (SS), здорових людей (AA) і пацієнтів з високою кількістю ретикулоцитів (від 25 до 80%) перфузували через проточні камери, заздалегідь покриті BSA (бичачим сироватковим альбуміном), TSP (тромбоспондином), або ламініном. Після промивання під мікроскопом підраховували кількість адгезованих еритроцитів на одиницю площі. Адгезія AA до іммобілізованого TSP і ламініну була трохи збільшена. Однак прилипання SS-еритроцитів до адгезивних лігандів TSP і ламініну було більш ніж в 15 разів вище, ніж адгезія AA-еритроцитів. Також в цій роботі була досліджена роль потенційних адгезивних молекул еритроцитів. Потенційними TSP або ламініновими рецепторами, які були зареєстровані на червоних кров'яних клітинах, є сульфатовані гліколіпіди і CD36 на ретикулоцитах. Щоб визначити, чи відповідають сульфатовані гліколіпіди за адгезію еритроцитів до TSP або ламініну, автори провели дослідження адгезії SS-еритроцитів з використанням низки аніонних полісахаридів як потенційних інгібіторів. Було показано [24], що сульфат хондроїтину або глікозаміноглікану перешкоджає більш ніж на 75% адгезії SS-еритроцитів до іммобілізованих TSP. Автори

прийшли до висновку, що адгезія еритроцитів до очищеного іммобілізованого TSP і ламініну в умовах потоку стає інтенсивніше, і що кислотні ліпіди разом з сульфатованими гліколіпідами на поверхні еритроцитів ймовірно мають свій внесок у цю адгезію. Рівень адгезії на еритроцитах, отриманих від пацієнтів з серповидно-клітинною анемією, був більше, ніж від пацієнтів з високою кількістю ретикулоцитів [24].

В іншій роботі [25] були проведені експерименти для перевірки гіпотези, що відмінності між поверхнями еритроцитів нормальних і серповидних клітин відображаються в ступені приєднання до капілярного покрову. Було показано, що майже у всіх випадках ступінь зв'язування SS-еритроцитів з ендотеліальною культурою виявився вищим, ніж нормальних еритроцитів. Результати чітко показують, що SS-еритроцити (зворотні і незворотні) зв'язуються з ендотеліальними моношарами з набагато більшою частотою, ніж контрольні клітини. [25,26]

- Міжклітинна адгезія

У адгезії клітина-клітина також беруть участь рецептори більшості сімейств МКА. Поведінка клітини в багатоклітинних організмах в значній мірі залежить від контактів з іншими клітинами. Белл у своїй роботі [27] розробив теоретичне підґрунтя для аналізу адгезії клітина-клітина, опосередкованої зв'язками між специфічними молекулами. Основні ідеї цієї теорії дуже прості. По-перше, знаючи швидкість реакції реагентів у розчині разом з константами дифузії реагентів у розчині і на мембранах можна оцінити швидкість реакції для реагентів, пов'язаних з мембраною. По-друге, сила дорівнює енергії, поділеній на відстань, це може бути використано для того, щоб з мікроскопічних властивостей зв'язування знайти макроскопічні сили, необхідні для поділу клітин. Автор теорії показав [27], що адгезія, опосередкована специфічними зв'язками, може бути сильнішою в порівнянні з очікуваними неспецифічними електричними силами між клітинами.

В роботі [28] було показано, що антигенний детермінант зв'язується з МКА нервових клітин (Н-МКА), і що між мембранами клітин спинного мозку і м'язовими клітинами відбувається швидка адгезія. Результати даного дослідження показали, що адгезія, опосередкована Н-МКА, має важливе значення для створення в лабораторних умовах фізичного зв'язку між нервом і м'язом. Автори зробили висновок, що зв'язуючі Н-МКА можуть бути важливими для першого кроку у синаптогенезі.

Дослідження кадгерінів показали, що вони беруть участь у міжклітинній адгезії, відіграють вирішальну роль у конструкції тканин і всього тваринного організму [29]. Описано два різних міжклітинних механізми адгезії (Ca^{2+} -залежний і Ca^{2+} -незалежний), і схему зв'язування кадгеріном клітин. Дослідники Грангер і Кубес розглянули внесок різних МКА в адгезію лейкоцитів [30]. Розуміння того, що лейкоцити можуть впливати на патогенез багатьох захворювань, є результатом багатьох досліджень ефективності моноклональних антитіл, спрямованих проти лейкоцитарних і ендотеліальних МКА в різних експериментальних моделях. Дослідження показали, що запобігання або зменшення лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії часто призводить до суттєвого послаблення мікросудинних і паренхіматозних клітинних дисфункцій, які спостерігаються в різних тваринних моделях людських хвороб [30].

МЕХАНІЗМИ АДГЕЗІЇ

На думку більшості дослідників, адгезія протікає в дві стадії, які можна описати на прикладі міжклітинної адгезії бактерія-еукаріотична клітина. Перша (неспецифічна) стадія здійснюється за допомогою фізико-хімічних чинників, які утримують бактерії на поверхні клітин господаря. У ній беруть участь гідрофобні і електростатичні сили, а

також сили Ван-дер-Ваальса і водневї зв'язки [31-33]. При цьому електростатичний бар'єр, який існує за рахунок негативного заряду як на мікробній так і на еукаріотичній клітині, долається завдяки гідрофобності поверхневих структур мікроорганізмів [34] і притягненню, спричиненому силами Дерюгіна-Ландау [35]. Крім того, катіони Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} можуть грати роль іонних містків між негативно зарядженими поверхневими молекулами [36]. Неспецифічна адгезія є оборотною, оскільки фізико-хімічний зв'язок з клітинами ще недостатньо міцний [31].

На другій стадії адгезії відбувається специфічна взаємодія на молекулярному рівні між адгезинами мікробних клітин і рецепторами клітин господаря. Під адгезинами на сьогоднішній день розуміють поверхневі структури бактерій і макромолекули, що входять до їх складу, переважно білкової, глікопротеїдної або гліколіпідної природи, за допомогою яких здійснюється прикріплення до клітин, що є мішенями. Під рецепторами розуміють структури, що відповідають адгезинам і знаходяться на поверхні еукаріотичної клітини [32,37,38]. Специфічна адгезія є одним з окремих випадків універсального біологічного механізму - ліганд-рецепторної взаємодії, основою якої є просторова компліментарність взаємодіючих структур [33,39]. За допомогою адгезинів, що функціонують на першому етапі інфекційного процесу, здійснюється вибір тканини, чутливої до подальшого ураження токсинами та іншими чинниками патогенності бактерій [40].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гистология / Н.В. Бойчук, Р.Р. Исламов, С.Л. Кузнецов, [и др.] – М.: GEOTAR-MED, 2001. – 672 с. /Gistologija / N.V. Bojchuk, R.R. Islamov, S.L. Kuznecov, [i dr.] – М.: GEOTAR-MED, 2001. – 672 s./
2. Гильберт С. Биология развития / С. Гильберт – М.: «Мир», 1995. - Т. 3. – 352 с. /Gilbert S. Biologiya razvitiya / S. Gilbert – М.: «Mir», 1995. - Т. 3. – 352 s./
3. Lyons A.J. Cell adhesion molecules, the extracellular matrix and oral squamous carcinoma / A.J. Lyons, J. Jones // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2007. –V. 36. – P. 671-679.
4. Hynes R.O. Integrins: versatility, modulation, and signalling in cell adhesion / R.O. Hynes // Cell. – 1992. – V. 69. – P. 11-25.
5. Gogali A. Integrin receptors in primary lung cancer / A. Gogali, K. Charalabopoulos, S. Constantopoulos // Exp Oncol. – 2004. – V. 26. – P. 106-110.
6. Mousa S.A. Cell adhesion molecules: potential therapeutic and diagnostic implications / S.A. Mousa // Mol Biotechnol. – 2008. – V. 38. – P. 33-40.
7. Cell adhesion molecules / P.T. Cagle, T.C. Allen, [et al.] // Basic Concepts of Molecular Pathology, Molecular Pathology Library 2. - Springer Science + Business Media. – USA, 2009. – P.19-28.
8. Cadherin superfamily of adhesion molecules in primary lung cancer / K. Charalabopoulos, A. Gogali, O.K. Kostoula, [et al.] // Exp Oncol. - 2004. – V. 26. – P. 256-260.
9. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as morphogenetic regulator / M. Takeichi // Science. – 1991. – V. 251. – P. 1451-1459.
10. Kemler R. From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion / R. Kemler // Trends Genet. – 1993. – V. 9. – P. 317-321.
11. Ozawa M. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvamorulin associates with three independent proteins structurally related in different species / M. Ozawa, H. Baribault, R. Kemler // EMBO J. - 1989 – V. 8. – P. 1711-1717.
12. Identification of a neural α -catenin as a key regulator of cadherin function and multicellular organization / S. Hirano, N. Kinoto, Y. Shimoyama, [et al.] // Cell. – 1992. – V. 70. – P. 293-301.
13. Molecular cloning and expression of murine vascular endothelial cadherin in early stage development of cardiovascular system / G. Breier, F. Breviario, L. Caveda, [et al.] // Blood. – 1996. – V. 87. – P. 630-641.
14. Selectins potential pharmacological targets / C. Kneuer, C. Ehrhardt, M.W. Radomski, [et al.] // Drug Discov Today. – 2006. – V. 11. – P. 1034-1040.
15. Petruzzelli L. Structure and function of cell adhesion molecules / L. Petruzzelli, M. Takami, H.D. Humes // Am J Med. – 1999. – V. 106. – P. 467-476.
16. Carlos T.M. Leukocyte-endothelial adhesion molecules / T.M. Carlos, J.M. Harlan // Blood. – 1994. – V. 84. – P. 2068-2101.
17. Springer T. Adhesion receptors of the immune system / T. Springer // Nature. – 1990. – V. 346. – P. 425-434.

18. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins / A.E. Aplin, A. Howe, S.K. Alahari, [et al.] // *Pharmacol Rev.* – 1998. – V. 50. – P. 197-263.
19. Signal transduction by cell adhesion receptors / C. Rosales, V. O'Brian, L. Kornberg, [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 1995. – V. 1242. – P. 77-98.
20. Nair K.S. Expression of cell adhesion molecules in oesophageal carcinoma and its prognostic value / K.S. Nair, R. Naidoo, R. Chetty // *J Clin Pathol.* – 2005. – V. 58. – P. 343–351.
21. Hyaluronate can function as a cell adhesion molecule and CD44 participates in hyaluronate recognition / K. Miyake, C.B. Underhill, J. Lesley, [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1990. – V. 172. – P. 69-75.
22. Curtis A. S. G. Substrate hydroxylation and cell adhesion / A.S.G. Curtis, J.V. Forrester, P. Clark // *J. Cell Sci.* – 1998. – V. 86. – P. 9-24.
23. Mrksich M. A surface chemistry approach to studying cell adhesion / M. Mrksich // *Chem. Soc. Rev.* – 2000. – V. 29. – P. 267-273.
24. Increased adhesion of erythrocytes to components of the extracellular matrix: isolation and characterization of a red blood cell lipid that binds thrombospondin and laminin / C.A. Hillery, M.C. Du, R.R. Montgomery, [et al.] // *J. Blood.* – 1996. – V. 87, № 11. – P. 4879-4886.
25. Adhesion of normal and sickle erythrocytes to endothelial monolayer cultures / R. Hoover, R. Rubin, G. Wise, [et al.] // *J. Blood.* – 1979. – V. 54, № 4. – P. 872-876.
26. Walther B.T. A quantitative assay for intercellular adhesion / B.T. Walther, R. Ohman, S. Roseman // *Proc Nat Acad Sci. USA.* – 1973. – V. 70. – P. 1569.
27. Bell G. Models for the specific adhesion of cells to cells / G. Bell // *Science.* – 1978. – V. 200. – P. 618-627.
28. Rutishauser U. Neural cell adhesion between spinal cord molecule mediates initial interactions neurons and muscle cells in culture / U. Rutishauser, M. Grumet, G.M. Edelman // *J. Cell Biol.* – 1983. – V. 97. – P. 145-152.
29. Takeichi M. The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis / M. Takeichi // *Development.* – 1988. – V. 102. – P. 639-655.
30. Granger D.N. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion / D.N. Granger, P. Kubes // *J. Leukocyte Biol.* – 1994. – V. 55. – P. 639-655.
31. An Y.H. Mechanisms of bacterial adhesion and pathogenesis of implant and tissue infection / Y.H. An, R.B. Dickinson, R.J. Doyle // *Handbook of bacterial adhesion: principles, methods and applications.* - Human Press, Totowa. – 2000. – P. 1-27.
32. Dubreuil J.D. *Helicobacter pylori* interaction with host serum and extracellular matrix proteins: potential role in the infectious process / J.D. Dubreuil, G. Del Giudice, R. Rappuoli // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* - 2002. - V. 66, № 4. - P. 617-629.
33. Dunne W.M. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? / W.M. Dunne // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2002. – V.15, № 8. – P. 155-166.
34. Дмитриева Н.Ф. Липотейхоевые и тейхоевые кислоты патогенных стрептококков: структура, функции, роль во взаимодействии возбудителя с макроорганизмом / Н.Ф. Дмитриева, Ю.М. Тимофеев, Н.И. Брико // *Журн. Микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2007. – № 6. – С. 100-107. /Dmitriyeva N.F. Lipoteykhoyevye i teykhoyevye kisloty patogennykh streptokokkov: struktura, funktsii, rol vo vzaimodeystvii vzbuditelja s makroorganizmom / N.F. Dmitriyeva, Yu.M. Timofeyev, N.I. Briko // *Zhum. Mikrobiologii, epidemologii i immunobiologii.* – 2007. – № 6. – S. 100-107./
35. Jones G.W. Proteinaceous bacterial adhesions and their receptors / G.W. Jones, R.E. Isaacson // *Crit. Rev. Microbiol.* – 1983. – V. 10. – P. 29-260.
36. Plotkin B.J. Adherence of *Bordetella bronchiseptica* to hamster lung fibroblasts / B.J. Plotkin, D.A. Bevis // *Infect Immun.* – 1984. – V. 46, № 11. – P. 697-702.
37. Пospelova С.В. Изучение адгезивных свойств микроорганизмов, выделенных от больных с патологией гепатобиллиарной системы / С.В. Пospelova, Т.И. Карпунина, Н.А. Зубарева // *Пермский мед. журнал.* - 1998. - Т. 15, №3. - С. 22-25. /Pospelova S.V. Izucheniye adgezivnyh svoystv mikroorganizmov, vydelennyh ot bolnyh s patologiyey gepatobilliamoy sistemy / S.V. Pospelova, T.I. Karpunina, N.A. Zubareva // *Permskiy med. zhurnal.* - 1998. - Т. 15, №3. - S. 22-25./
38. Klemm P. Bacterial adhesions: function and structure / P. Klemm, M.A. Schembri // *Int. J. Med. Microbiol.* - 2000. – V. 290. – P. 27-35.
39. Иванова В.В. Закономерности взаимоотношений макроорганизма и возбудителей инфекционных болезней у детей / В.В. Иванова, Е.А. Корнева // *Вестник РАМН.* – 2000. – №11. – С. 35-40. /Ivanova V.V. Zakonomernosti vzaimootnosheniy makroorganizma i vzbuditeley infektsionnyh bolezney u detey / V.V. Ivanova, Ye.A. Korneva // *Vestnik RAMN.* - 2000. – №11. – S. 35-40./
40. Мавзютов А.Р. Факторы патогенности оппортунистических энтеробактерий и их роль в развитии диареи /А.Р. Мавзютов., В.М. Бондаренко, Н.Ю. Жеребцова // *Журн. Микробиол.* – 2007. – №1. – С. 89-97. /Mavzyutov A.R. Faktory patogennosti opporunisticheskikh enterobakterij i ih rol' v razvitii diarei / A.R. Mavzyutov., V.M. Bondarenko, N.Yu. Zherebtsova // *Zhum. Mikrobiol.* – 2007. – № 1. – S. 89-97./